

24ª Edição

# OBSTETRÍCIA

de *WILLIAMS*

CUNNINGHAM  
LEVENO  
BLOOM  
SPONG  
DASHE  
HOFFMAN  
CASEY  
SHEFFIELD

Mc  
Graw  
Hill  
Education





# OBSTETRÍCIA

de ***WILLIAMS***

24ª Edição

F. Gary CUNNINGHAM

Kenneth J. LEVENO

Steven L. BLOOM

Catherine Y. SPONG

Jodi S. DASHE

Barbara L. HOFFMAN

Brian M. CASEY

Jeanne S. SHEFFIELD

Versão impressa  
desta obra: 2016



---

AMGH Editora Ltda.

2016



Obra originalmente publicada sob o título  
*Williams obstetrics*, 24th edition  
ISBN 0071798935 / 9780071798938

Original edition copyright ©2014, McGraw-Hill Education Global Holdings, LLC.  
All rights reserved.  
Portuguese language translation copyright © 2016 AMGH Editora Ltda., a Grupo A Educação S.A. company.  
All rights reserved.

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

*Colaboraram nesta edição:*

Editor: *Alberto Schwanke*

Preparação de originais: *Débora Benke de Bittencourt e Luana Peixoto Neumann*

Leitura final: *Lisiane Andriolli Danieli*

Arte sobre capa original: *Kaële Finalizando Ideias*

Editoração: *Techbooks*

### **Nota**

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à  
AMGH EDITORA LTDA., uma parceria entre GRUPO A EDUCAÇÃO S.A. e MCGRAW-HILL EDUCATION  
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana  
90040-340 – Porto Alegre – RS  
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo  
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center  
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP  
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333  
SAC 0800 703-3444 – [www.grupoa.com.br](http://www.grupoa.com.br)

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

IMPRESSO NO BRASIL  
PRINTED IN BRAZIL



# ORGANIZADORES

## **F. Gary Cunningham, MD**

Beatrice and Miguel Elias Distinguished Chair in Obstetrics and Gynecology  
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Kenneth J. Leveno, MD**

Jack A. Pritchard Chair in Obstetrics and Gynecology  
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Steven L. Bloom, MD**

Mary Dees McDermott Hicks Chair in Medical Science  
Professor and Chair, Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Chief of Obstetrics and Gynecology  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Catherine Y. Spong, MD**

Bethesda, Maryland

## **Jodi S. Dashe, MD**

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Medical Director of Prenatal Diagnosis and Genetics  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Barbara L. Hoffman, MD**

Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Brian M. Casey, MD**

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
Director, Division of Maternal-Fetal Medicine  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Chief of Obstetrics  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Jeanne S. Sheffield, MD**

Alvin “Bud” Brekken Professor of Obstetrics and Gynecology  
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
Fellowship Director, Maternal-Fetal Medicine  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Medical Director of Prenatal Clinics  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas



# ORGANIZADORES ASOCIADOS

## **Diane M. Twickler, MD**

Dr. Fred Bonte Professorship in Radiology  
Professor, Department of Radiology and Department of  
Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Medical Director of Obstetrics and Gynecology Ultrasonography  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Mala S. Mahendroo, PhD**

Associate Professor, Department of Obstetrics and  
Gynecology and Green Center for Reproductive Biological  
Sciences  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Dallas, Texas

# ORGANIZADORES COLABORADORES

## **Kevin C. Worley, MD**

Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
Associate Residency Program Director  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **J. Seth Hawkins, MD, MBA**

Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Donald D. McIntire, PhD**

Biostatistician  
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Parkland Health and Hospital System  
Dallas, Texas

## **Lewis E. Calver, MS, CMI, FAMI**

Faculty Associate, Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas



# DEDICATÓRIA

Estes são tempos difíceis para a medicina acadêmica, especialmente nos departamentos de ginecologia e obstetrícia. Aliado a reduções orçamentárias rígidas, há também supervisão excessiva e regulações por vezes sem sentido, além de inúmeros documentos e formulários impostos a nós por uma burocracia crescente e demasiada. Apesar destes desafios aparentemente insuperáveis, líderes de departamentos acadêmicos e diretores de programas de residência médica continuam, com resiliência, a enfatizar os fundamentos essenciais para a formação acadêmica. A estes indivíduos, dedicamos esta 24ª edição do *Obstetrícia de Williams*.







# AGRADECIMENTOS

Para a produção deste livro, tivemos a sorte de contar com a ajuda e o apoio de inúmeros profissionais integrantes ou não do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. Inicialmente, devemos reconhecer que um empreendimento desta magnitude não teria sido possível sem o inestimável apoio financeiro e acadêmico do Dr. Barry Schwarz.

Para a formação de tamanha compilação acadêmica foi necessário recorrer à *expertise* de muitos colegas, a fim de agregar informações vitais e contemporâneas. De fato, tivemos o privilégio de poder contar com diversos colaboradores de nossa instituição, assim como de outros centros acadêmicos médicos. Do Southwestern Medical Center da Universidade do Texas, Dra. April Bailey, do Departamento de Radiologia e Ginecologia e Obstetrícia, colaborou com seu conhecimento e com imagens ilustrativas de ressonâncias magnéticas maternas e fetais. Tais imagens foram complementadas por outras contribuições visuais dos Drs. Elysia Moschos, Michael Landay, Jeffrey Pruitt e Douglas Sims. Do Departamento de Patologia, Drs. Kelley Carrick e Brian Levenson generosamente doaram fotomicrografias exemplares. Do Departamento de Dermatologia, Dr. Amit Pandya forneceu algumas figuras clássicas. Da divisão de Uroginecologia, nossa anatomista nacionalmente reconhecida, Dra. Marlene Corton, preparou pequenas obras de arte gráficas para o capítulo sobre anatomia. Os Drs. Claudia Werner e William Griffith contribuíram com ideias valiosas sobre o manejo da displasia cervical. Boa parte do Apêndice deste livro foi originalmente compilada pelas Dras. Mina Abbassi-Ghanavati e Laura Greer. Finalmente, as fotografias clínicas foram contribuições de vários colegas e ex-colegas, incluindo os Drs. Patricia Santiago-Muñoz, Julie Lo, Lisa Halvorson, Kevin Doo- dy, Michael Zretsky, Judith Head, David Rogers, Sunil Balgo- bin, Manisha Sharma, Michael Hnat, Rigoberto Santos-Ramos, Shaysreen Roshanraven, April Bleich e Roxane Holt.

Muitas contribuições vieram de colegas nacionais e internacionais. Entre os especialistas em patologia placentária que compartilharam sua *expertise* e contribuíram com imagens estão os Drs. Kurt Benirschke, Ona Marie Faye-Petersen, Mandolin Ziadie, Michael Conner, Jaya George, e Erika Fong. As informações sobre distúrbios hipertensivos foram fornecidas pelos Drs. Marshall Lindheimer e Gerda Zeeman, e sobre parto vaginal instrumental pelo Dr. Edward Yeomans. As imagens seminais foram cedidas pelos Drs. Timothy Crombleholme, Togas Tulandi, Edward Lammer, Charles Read e Frederick Elder.

Além desses colaboradores, dependemos das contribuições intelectuais e clínicas de diversos outros colegas. Citamos especificamente toda a Divisão de Medicina Materno-fetal, cujos membros, além de fornecer conteúdo especializado, graciosamente nos auxiliaram realizando nossos deveres clínicos nos momentos em que a escrita e a edição nos tomaram muito tempo. Citamos os Drs. Scott Roberts, Oscar Andujo, Vanessa Rogers, Morris Bryant, Stephan Shivers, Stephanie Chang, Robyn Horsager, Patricia Santiago-Muñoz, Julie Lo, Ashley Zink, Ed Wells e Mark Peters.

Observamos também que a produção do *Obstetrícia de Williams* não teria sido viável sem a ajuda de nossos colegas do Serviço de Medicina Materno-fetal e dos residentes em obstetrícia e ginecologia. Sua curiosidade insaciável nos energizou e estimulou a buscar meios novos e efetivos de comunicar verdades antigas, novos dados e conceitos de ponta. Seus questionamentos lógicos e críticos levaram-nos a perceber falhas no texto e, assim, ajudaram-nos a aprimorar o livro. Além disso, agradecemos sinceramente seu cuidado na captura de fotografias de exemplos espetaculares de patologias obstétricas e de achados normais. Por exemplo, nesta edição foram incluídas fotografias cedidas pelos Drs. Elaine Duryea, Stacey Thomas, Jonathan Willms, Kara Ehlers, Nidhi Shah, Abel Moron, Kyler Elwell, Rebecca Stone, Angela Fields, Emily Adhikari e Elizabeth Mosier.

Graças à visão editorial da McGraw-Hill, esta 24ª edição contém mais de 200 ilustrações coloridas. A maioria foi feita por ilustradores habilidosos, incluindo Marie Sena, Erin Frederikson, Mollie Gove, Jordan Pietz, SangEun Cha e Jennifer Hulsey. Todos esses artistas talentosos foram formados aqui no UT Southwestern sob a tutela de Lewis Calver. Tivemos apoio artístico complementar de Joseph Varghese, Dharmesh Thakur e sua equipe na Thompson Digital, fornecedora de imagens coloridas e da arte usada para aprimorar esta edição. Eles foram auxiliados pelo Dr. Shetoli Zhimomi, que traduziu com precisão nossa visão acadêmica em cada imagem. Sua equipe coordenou incansavelmente o trabalho entre autores e artistas e graciosamente acomodou nossas inúmeras alterações e ajustes.

A produção das 5.000 páginas de original não teria sido possível sem uma equipe dedicada capaz de agregar todo esse trabalho. Novamente nossos profundos agradecimentos a Connie Utterbak por seus esforços como coordenadora de produção. Ela teve ajuda do grupo Dallas na produção dos originais, incluindo Melinda Epstein, Dawn Wilson, Marsha Zint, Minnie Tregaskis, Dina Trujillano e Ellen Watkins. O apoio em tecnologia da informação ficou a cargo da sabedoria e presteza de Charles Richards e Thomas Ames. A eles e aos demais que não pudemos nomear, fica a certeza de que nosso trabalho não poderia ter sido feito sem sua *expertise*.

Novamente foi um privilégio e um prazer trabalhar com os profissionais dedicados da McGraw-Hill Education. Alyssa Fried utilizou sua reconhecida inteligência, ética profissional contagiante e criatividade nesta edição do *Obstetrícia de Williams*. Sua dedicação para a produção do melhor livro possível igualou nossos esforços: manifestamos aqui nossa admiração por seu estilo tranquilo, produtivo e gracioso. Peter Boyle acompanhou cotidianamente a produção do livro. Agradecemos sua calma e eficiência. Richard Ruzicka atuou como supervisor da produção nesta edição do livro. Com sua competência, ele manteve o trabalho no cronograma, passando por todos os obstáculos surgidos. Finalmente, tivemos o prazer de ter Armen Ovsepyan na coordenação do trabalho de arte em muitas de nossas edições. Suas organização e eficiência são inigualáveis.



O livro tomou sua forma final sob o cuidado dos editoradores da Aptara Inc. Agradecemos a Indu Jawwad por seu talento na coordenação e supervisão do projeto gráfico: sua atenção dedicada aos detalhes e sua organização foram vitais na finalização do livro. Também da Aptara, Mahender Singh foi essencial no controle de qualidade, contribuindo para que os capítulos ficassem visualmente atraentes sem deixar de lado o caráter didático da obra.

Por fim – certamente não por último – agradecemos às mulheres que nos permitiram participar da atenção à sua saúde.

A *expertise* clínica e muitas das ilustrações gráficas apresentadas nesta obra não teriam sido possíveis sem seu espírito colaborativo para nos auxiliar a evoluir no conhecimento da obstetrícia. Também manifestamos nossos profundos e sinceros agradecimentos às nossas famílias e amigos: sem sua paciência, generosidade e estímulo, essa tarefa não teria sido possível.

**Os organizadores**



# PREFÁCIO

A 24ª edição do *Obstetrícia de Williams* foi extensa e estrategicamente reorganizada. Escrevendo principalmente para os praticantes ocupados – aqueles “nas trincheiras” –, continuamos apresentando os aspectos mais importantes da obstetrícia básica, como anatomia e fisiologia maternas, cuidados pré-concepcionais e pré-natais, trabalho de parto, nascimento e puerpério, além de discussões detalhadas acerca das complicações obstétricas, exemplificadas por parto prematuro, hemorragia, hipertensão arterial, entre muitas outras. Novamente, enfatizamos as bases científicas da clínica obstétrica, em especial os princípios bioquímicos e fisiológicos do sistema reprodutor feminino. E, assim como foi a marca das edições anteriores, esses princípios combinam-se a descrições das práticas baseadas em evidências. Uma maior ênfase na visão do feto como paciente permite a abordagem dos diagnósticos e tratamentos fetais. Tais modificações foram complementadas por mais de 100 novas imagens de ultrassonografia e de ressonância magnética, que revelam a anatomia fetal e as anomalias mais comuns. Finalmente, para enfatizar o “M” na medicina materno-fetal, continuamos a destacar os vários distúrbios clínicos e cirúrgicos que podem complicar a gestação.

Para atingir esses objetivos, o livro foi atualizado com mais de 3.000 novas citações bibliográficas até 2014. Além disso, há quase 900 figuras, incluindo ultrassonografias, imagens de RM, fotografias, micrografias e gráficos, a maioria em cores vívidas. Boa parte das ilustrações originais foi realizada por nossos próprios ilustradores médicos.

Nesta edição, assim como nas anteriores, seguimos incorporando diretrizes contemporâneas originadas em organizações profissionais e acadêmicas como o American College of Obstetricians and Gynecologists, a Society for Maternal-Health Medicine e os Centers for Disease Control and Prevention, entre outras. Muitos desses dados foram distribuídos em quase 100 novas tabelas, cujas informações são facilmente compreendidas, em função do projeto gráfico remodelado. Além disso, diversos algoritmos para diagnóstico e tratamento foram acrescentados com vistas a orientar o profissional. Ao mesmo tempo em que citamos inúmeras fontes para oferecer diversas opções com base em evidências para esses esquemas de acompanhamento, incluímos também nossa própria experiência clínica, obtida em um grande centro de obstetrícia. Embora estejamos convencidos de que eles sejam exemplos de prática obstétrica estritamente baseada em evidências, temos que concordar que não representam o único método de condução dos casos.

Nesta 24ª edição, ressaltamos a ausência notável de quatro colegas que nas edições anteriores do *Obstetrícia de Williams* tiveram participação importante. Da Universidade do Alabama em Birmingham, Dr. John Hauth, que atuou como organizador na 21ª e na 23ª edição, agora direcionou seus esforços para a pesquisa. Dr. Dwight Rouse, organizador associado na 22ª e organizador na 23ª edição, assumiu uma posição clínica e de pesquisa na Brown University. Certamente

sentiremos falta de seu conhecimento e ideias no que se refere às vicissitudes dos ensaios clínicos controlados e seus verdadeiros significados! Do Southwestern Medical Center da Universidade do Texas, Dr. George Wendel, Jr. – organizador associado na 22ª e na 23ª edição – nos deixou e assumiu o papel importante de supervisor de desenvolvimento do Maintenance of Certification no American Board of Obstetrics and Gynecology. Finalmente, o Dr. Jim Alexander, que atuou como organizador colaborador na 23ª edição, agora pratica a medicina em Montana. Esses médicos talentosos contribuíram com conhecimento valioso, tanto baseado em evidências quanto a partir de sua experiência clínica.

Para preencher o espaço desses colegas que partiram, incluímos quatro novos organizadores – todos do UT Southwestern Medical Center –, cada um com *expertise* em áreas importantes da obstetrícia e da medicina materno-fetal contemporânea. Dra. Jodi Dashe – que contribuiu extensivamente nas últimas 3 edições – une-se a nós como organizadora para trazer sua grande experiência e incrível competência na prática de ultrassonografia obstétrica, diagnóstico fetal e genética pré-natal. Dra. Barbara Hoffman traz seu vasto conhecimento clínico de obstetrícia geral e contracepção, assim como de embriologia, anatomia e patologia placentária. Dr. Brian Casey agrega sua profunda experiência obstétrica e como pesquisador, com interesse particular em diabetes, distúrbios do crescimento fetal e fisiologia tireoidiana. Dra. Jeanne Sheffield une-se a nós trazendo seu conhecimento clínico e interesse em pesquisa nos distúrbios clínicos e cuidados críticos maternos e infecções obstétricas e perinatais.

Dois organizadores associados estão retornando para agregar profundidade a este livro. Dra. Diane Twickler utilizou sua extraordinária experiência e conhecimento sobre os avanços tecnológicos relacionados com o imageamento fetal e materno utilizando ultrassonografia, radiografia e ressonância magnética. Dra. Mala Mahendroo é uma talentosa cientista da área básica que realiza um excelente trabalho em oferecer versões translacionais de alguns aspectos das ciências básicas sobre a reprodução humana. Finalmente, quatro novos organizadores colaboradores foram incluídos na equipe que tornou possível esta obra. Drs. Kevin Worley e Seth Hawkins contribuíram nas áreas clínica e acadêmica da medicina materno-fetal. Dr. Don McIntire forneceu boa parte dos dados obtidos nos extensos bancos de dados dos serviços obstétricos do Parkland Hospital e do UT Southwestern Medical Center. Sr. Lewis Calver seguiu com seu trabalho impecável de supervisionar e produzir novas ilustrações para esta edição. No total, o esforço de cada um foi somado para que chegassemos a esse empreendimento acadêmico.

**F. Gary Cunningham  
Kenneth J. Leveno  
Steven L. Bloom**





# SUMÁRIO

## SEÇÃO 1

### VISÃO GERAL

1. Visão Geral da Obstetrícia . . . . . 2

## SEÇÃO 2

### ANATOMIA E FISIOLOGIA MATERNAS

- |  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| 2. Anatomia da Mãe . . . . . 16                        | 4. Fisiologia da Mãe . . . . . 46 |
| 3. Malformações Geniturinárias Congênitas . . . . . 36 |                                   |

## SEÇÃO 3

### PLACENTAÇÃO, EMBRIOGÊNESE E DESENVOLVIMENTO FETAL

- |  |   |
|--|---|
| 5. Nidação e Desenvolvimento Placentário. . . . . 80 | 7. Embriogênese e Desenvolvimento Morfológico Fetal . . . . . 127 |
| 6. Anormalidades Placentárias. . . . . 116           |   |

SEÇÃO 4

CUIDADOS PRÉ-CONCEPCIONAIS E PRÉ-NATAIS

8. Aconselhamento Pré-concepcional . . . . .	156	9. Cuidado Pré-natal . . . . .	167
--	-----	--------------------------------	-----

SEÇÃO 5

O PACIENTE FETAL

10. Exames de Imagem do Feto. . . . .	194	14. Diagnóstico Pré-natal . . . . .	283
11. Líquido Amniótico. . . . .	231	15. Distúrbios Fetais . . . . .	306
12. Teratologia, Teratógenos e Agentes Fetotóxicos. . .	240	16. Tratamento Fetal . . . . .	321
13. Genética . . . . .	259	17. Avaliação Fetal . . . . .	335

SEÇÃO 6

COMPLICAÇÕES DO INÍCIO DA GESTAÇÃO

18. Abortamento . . . . .	350	20. Doença Trofoblástica Gestacional . . . . .	396
19. Gravidez Ectópica . . . . .	377		



**SEÇÃO 7**

**TRABALHO DE PARTO**

21. Fisiologia do Trabalho de Parto . . . . .	408	24. Avaliação Intraparto . . . . .	473
22. Trabalho de Parto Normal . . . . .	433	25. Analgesia e Anestesia Obstétricas . . . . .	504
23. Anormalidades no Trabalho de Parto . . . . .	455	26. Indução e Aceleração do Trabalho de Parto . . . . .	523

**SEÇÃO 8**

**PARTO**

27. Parto Vaginal. . . . .	536	30. Cesariana e Histerotomia Periparto . . . . .	587
28. Parto Pélvico . . . . .	558	31. Cesariana Anterior . . . . .	609
29. Parto Vaginal Instrumentado . . . . .	574		

**SEÇÃO 9**

**O RECÉM-NASCIDO**

32. O Recém-nascido . . . . .	624	34. O Neonato Prematuro . . . . .	653
33. Doenças e Lesões do Recém-nascido a Termo . . . . .	637	35. Natimorto . . . . .	661

SEÇÃO 10

O PUERPÉRIO

36. O Puerpério. . . . .	668	38. Contracepção . . . . .	695
37. Complicações do Puerpério. . . . .	682	39. Esterilização . . . . .	720

SEÇÃO 11

COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

40. Distúrbios Hipertensivos . . . . .	728	43. Gravidez Pós-termo. . . . .	862
41. Hemorragia Obstétrica . . . . .	780	44. Distúrbios do Crescimento Fetal . . . . .	872
42. Parto Prematuro . . . . .	829	45. Gravidez Multifetal . . . . .	891

SEÇÃO 12

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS E CIRÚRGICAS

46. Considerações Gerais e Avaliação Materna . . . . .	926	56. Distúrbios Hematológicos . . . . .	1101
47. Medicina Intensiva e Traumatismos . . . . .	940	57. Diabetes Melito. . . . .	1125
48. Obesidade. . . . .	961	58. Distúrbios Endócrinos . . . . .	1147
49. Distúrbios Cardiovasculares. . . . .	973	59. Distúrbios do Tecido Conectivo . . . . .	1168
50. Hipertensão Arterial Crônica . . . . .	1000	60. Doenças Neurológicas. . . . .	1187
51. Doenças Pulmonares. . . . .	1011	61. Transtornos Psiquiátricos . . . . .	1204
52. Distúrbios Tromboembólicos . . . . .	1028	62. Distúrbios Dermatológicos. . . . .	1214
53. Distúrbios dos Tratos Urinário e Renal . . . . .	1051	63. Distúrbios Neoplásicos. . . . .	1219
54. Distúrbios Gastrintestinais . . . . .	1069	64. Doenças Infecciosas . . . . .	1239
55. Distúrbios Hepáticos, Pancreáticos e Biliares. . . . .	1084	65. Doenças Sexualmente Transmissíveis . . . . .	1265

APÊNDICE

I. Constituintes do Soro e do Sangue . . . . .	1287	III. Mensurações Sonográficas Fetais . . . . .	1294
II. Mensurações Ecocardiográficas Maternas . . . . .	1293		
Índice. . . . .	1305		





SEÇÃO 1

# VISÃO GERAL





# Visão Geral da Obstetrícia

ESTATÍSTICAS ..... 2

GESTÃO NOS EUA ..... 4

MEDIDAS PARA AVALIAR OS CUIDADOS OBSTÉTRICOS ..... 4

TÓPICOS OPORTUNOS EM OBSTETRÍCIA ..... 7

A obstetrícia está relacionada com a reprodução humana e, dessa forma, será sempre uma matéria de considerável relevância contemporânea. A especialidade é responsável por promover a saúde e o bem-estar da gestante e do feto por meio de atenção perinatal de qualidade. Tal atenção implica reconhecimento e tratamento apropriados das possíveis complicações, supervisão do trabalho de parto e do parto, garantia de assistência ao recém-nato e acompanhamento do puerpério. A assistência puerperal implica promoção da saúde e acesso às opções para planejamento familiar.

A importância da obstetrícia é confirmada pelo uso de parâmetros relacionados com a evolução materna e neonatal como indicadores da qualidade de vida e saúde na sociedade. É intuitivo que a presença de indicadores de resultados obstétricos e perinatais insatisfatórios leve à suposição de que a atenção à saúde seja deficiente para toda a população. Com isso em mente, seguimos apresentando um resumo do estado atual da saúde materna e do recém-nascido nos EUA, no que se refere à obstetrícia.

## ESTATÍSTICAS

O National Vital Statistics System dos EUA é o exemplo mais antigo e bem-sucedido de compartilhamento intergovernamental de dados em saúde pública. O National Center for Health Statistics (NCHS) coleta e distribui estatísticas oficiais por meio de acordos contratuais com os sistemas de registro. Esses sistemas, que atuam em várias jurisdições, são legalmente responsáveis pelos registros de nascimentos, mortes fetais, mortes, casamentos e divórcios. Há autoridades legais instaladas nos 50 estados, em duas regiões (o Distrito de Columbia e a

cidade de Nova Iorque) e em cinco territórios (Samoa Americana, Guam, Ilhas Marianas do Norte, Porto Rico e Ilhas Virgens).

As certidões padronizadas para o registro dos nascidos vivos e de mortes foram criadas em 1900. Uma lei do Congresso criou, em 1902, o Bureau of the Census, encarregado de desenvolver um sistema para a coleta anual das estatísticas. O Bureau manteve essa atribuição até 1946, quando houve a transferência para o United States Public Health Service. Atualmente, a atribuição é da Division of Vital Statistics do NCHS, uma divisão dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A declaração de nascimento foi extensamente revisada em 1989 para incluir mais informações acerca dos fatores de risco médicos e daqueles ligados aos hábitos de vida, além de práticas de cuidados obstétricos.

Em 2003, introduziu-se, nos EUA, uma certidão de nascimento padronizada (*Standard Certificate of Live Birth*) e extensivamente revisada com o objetivo de aprimorar a coleta de informações clínicas obstétricas e dos recém-natos. As novas categorias de dados e exemplos específicos de cada uma delas estão resumidos na [Tabela 1-1](#). Até 2011, 36 estados haviam adotado essa certidão de nascimento revisada, o que representa 83% dos nascimentos (Hamilton, 2012).

## Definições

O uso de definições padronizadas é estimulado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), assim como pela American Academy of Pediatrics e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012). Tal uniformização permite que sejam feitas comparações de dados não apenas entre estados ou regiões do país, mas também entre países. Ainda assim, nem todas as definições são aplicadas de forma uniforme. Por exemplo, o American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda que sejam considerados fetos todos os neonatos nascidos com peso mínimo de 500 g, não importando se vivos ou mortos. Contudo, nem todos os 50 estados norte-americanos seguem essa recomendação. Vinte e oito estados estipularam que deveriam ser registradas como mortes fetais todas as ocorridas a partir de 20 semanas de gestação; oito estados registram todos os produtos da concepção como mortes fetais; e outros,



**TABELA 1-1** Categorias gerais e exemplos específicos de novas informações agregadas na revisão de 2003 da certidão de nascimento

Fatores de risco na gravidez – Exemplos: parto prematuro prévio, eclâmpsia prévia
Procedimentos obstétricos – Exemplos: tocólise, cerclagem, versão cefálica externa
Parto – Exemplos: apresentação não cefálica, uso de glicocorticoide para maturação pulmonar fetal, uso de antibióticos durante o trabalho de parto
Período expulsivo – Exemplos: parto vaginal operatório malsucedido, tentativa de parto normal antes de cesariana
Recém-nato – Exemplos: ventilação assistida, terapia com surfactante, anomalias congênitas

ainda, utilizam valores mínimos distintos para o peso ao nascimento (350 g, 400 g ou 500 g) na definição de morte fetal. Para aumentar a confusão, os relatórios das National Vital Statistics consideram mortes fetais aquelas ocorridas a partir de 20 semanas de gestação (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). Isso é problemático porque o percentil 50 para peso fetal com 20 semanas está situado entre 325 e 350 g – valor consideravelmente inferior aos 500 g da definição. De fato, o peso de 500 g corresponde aproximadamente ao percentil 50 para 22 semanas de gestação.

As definições recomendadas pelo NCHS e pelos CDC são as seguintes:

**Período neonatal.** Intervalo entre o nascimento de uma criança com mais de 20 semanas de gestação e 28 dias completos após o parto. Quando as taxas neonatais forem baseadas no peso ao nascimento e não na idade gestacional, recomenda-se que o período neonatal seja definido como a partir de 500 g de peso.

**Nascimento.** Expulsão completa ou extração de um feto após 20 semanas de gestação. Conforme descrito anteriormente, não havendo uma definição precisa de critérios, os fetos pesando menos de 500 g em geral não são considerados nascimentos, e, para fins estatísticos, utiliza-se o termo *aborto*.

**Peso ao nascer.** Peso do neonato determinado imediatamente após o parto ou assim que possível. Deve ser expresso em gramas com a máxima precisão.

**Taxa de natalidade.** Número de nascidos vivos para cada 1.000 habitantes.

**Taxa de fertilidade.** Número de nascidos vivos para cada 1.000 mulheres com idade entre 15 e 44 anos.

**Nascido vivo.** O termo é usado para registrar um nascimento sempre que o recém-nato, em algum momento durante ou após o nascimento, respire espontaneamente ou mostre qualquer outro sinal de vida, como batimentos cardíacos ou movimentos espontâneos dos músculos voluntários. Os batimentos cardíacos devem ser diferenciados das contrações cardíacas transitórias, e os movimentos respiratórios devem ser diferenciados dos esforços passageiros ou *gasps*.

**Nascidos mortos ou morte fetal.** Sem sinais de vida no momento do nascimento ou após.

**Morte neonatal precoce.** Morte de nascido vivo durante os 7 primeiros dias após o parto.

**Morte neonatal tardia.** Morte após 7 dias e antes de 29 dias.

**Taxa de nascidos mortos ou taxa de mortalidade fetal.** Número de nascidos mortos para cada 1.000 nascimentos, incluindo nascidos vivos e mortos.

**Taxa de mortalidade neonatal.** Número de mortes neonatais por 1.000 nascidos vivos.

**Taxa de mortalidade perinatal.** Número de nascidos mortos somados às mortes neonatais por 1.000 nascimentos.

**Mortalidade infantil.** Todas as mortes de nascidos vivos desde o nascimento até 12 meses de vida.

**Taxa de mortalidade infantil.** Mortalidade infantil para cada 1.000 nascidos vivos.

**Baixo peso ao nascer.** Recém-nato com peso < 2.500 g.

**Muito baixo peso ao nascer.** Recém-nato com peso < 1.500 g.

**Extremo baixo peso ao nascer.** Recém-nato com peso < 1.000 g.

**Neonato a termo.** Neonato nascido em qualquer momento entre 37 semanas completas e 42 semanas completas de gestação (260 a 294 dias). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) e a Society for Maternal-Fetal Medicine apoiam e estimulam designações específicas para as faixas de idade gestacional. A *termo precoce* refere-se aos neonatos nascidos com idade gestacional entre 37 semanas completas e 38<sup>6/7</sup> semanas. A *termo pleno* indica os nascidos entre 39 semanas completas e 40<sup>6/7</sup> semanas. Finalmente, a *termo tardio* descreve os neonatos nascidos entre 41 semanas completas a 41<sup>6/7</sup> semanas.

**Neonato pré-termo.** Neonato nascido antes de completar 37 semanas de gestação (o 259º dia).

**Neonato pós-termo.** Neonato nascido em qualquer momento após 42 semanas completas de gestação, iniciando-se no 295º dia.

**Aborto.** Feto ou embrião removido ou expelido do útero durante a primeira metade da gestação – 20 semanas ou menos ou, na ausência de critérios de datação precisos, nascido com peso inferior a 500 g.

**Término induzido da gestação.** Interrupção proposital de gestação intrauterina que não tem intenção de produzir neonato vivo e que não resulta em nascido vivo. Essa definição exclui a retenção de produtos da concepção após a morte fetal.

**Morte materna direta.** Morte materna causada por complicações obstétricas na gestação, no parto ou no puerpério e por intervenções, omissões, tratamento incorreto ou sucessão de eventos resultante de qualquer um desses fatores. Por exemplo, a morte exangue após ruptura uterina.

**Morte materna indireta.** Morte materna não provocada diretamente por causa obstétrica. A morte resulta de doença anteriormente existente ou patologia que tenha se desenvolvido durante a gestação, o parto ou o puerpério, agravada pela adaptação fisiológica à gestação. Por exemplo, a morte materna por complicações em paciente com estenose de valva mitral.

**Morte não materna.** Morte da mãe resultante de causas acidentais ou incidentais não relacionadas com a gestação. Por exemplo, a morte em acidente automobilístico ou por câncer concomitante.

**Índice de mortalidade materna.** Número de mortes maternas resultantes do processo reprodutivo para cada 100.000 nascidos vivos. Usadas mais comumente, mas de forma menos precisa, são as expressões *taxa de mortalidade materna* ou *taxa de mortes maternas*. O conceito de índice (ou



- razão) é mais preciso porque inclui no numerador o número de mortes independentemente dos resultados da gestação – por exemplo, nascidos vivos, nascidos mortos e gestações ectópicas –, enquanto no denominador se encontra o número de nascidos vivos.
- Morte associada à gestação. A morte da mulher, por qualquer causa, enquanto grávida ou no prazo de 1 ano após o término da gestação, independentemente de qual tenha sido sua duração ou localização.
- Morte relacionada com a gestação. Uma morte associada à gestação que resulte de: (1) complicações da própria gestação; (2) sequência de eventos iniciada em função da gestação; ou (3) agravamento de doença não relacionada com efeitos fisiológicos ou farmacológicos da gravidez.

GESTAÇÃO NOS EUA

Taxas relacionadas com a gestação

Foram usados dados de diversas fontes para a elaboração do painel a seguir sobre a situação das gestações nos EUA durante a primeira década do século XXI. De acordo com os CDC, a taxa de fertilidade nos EUA em 2011 foi de 63,2 nascidos vivos para cada 1.000 mulheres com idade entre 15 e 44 anos (Sutton, 2011). Como mostra a [Figura 1-1](#), essa taxa começou a declinar lentamente em 1990, e hoje já está abaixo do nível necessário para reposição, o que indica declínio da população (Hamilton, 2012). Houve 3,9 milhões de nascimentos em 2011, que representa a menor taxa de natalidade já registrada nos EUA, ou seja, 12,7 por 1.000 habitantes. A taxa de natalidade caiu para todos os principais grupos étnicos e raciais, para adolescentes e mulheres solteiras e para a faixa etária entre 20 e 24 anos. Para mulheres com mais de 30 anos, a taxa de natalidade manteve-se inalterada ou cresceu ligeiramente. Praticamente metade dos recém-natos nos EUA em 2010 faz parte de minorias: hispânicos, 25%; afrodescendentes, 14%; e asiáticos, 4% (Frey, 2011).

O número total de gestações e seus resultados são apresentados na [Tabela 1-2](#). Do total de 6.578.000 gestações, a maioria (65 %) terminou com nascidos vivos. Dos nascimentos nos EUA, cerca de 37% são fruto de gravidez indesejada no momento da concepção (Mosher, 2012). É importante ressaltar que a proporção global de nascimentos não planejados não diminuiu de modo significativo desde 1982. Mulheres solteiras, negras e aquelas com menos educação e menor renda têm maior probabilidade de gravidez não planejada. Isto posto, das gestações

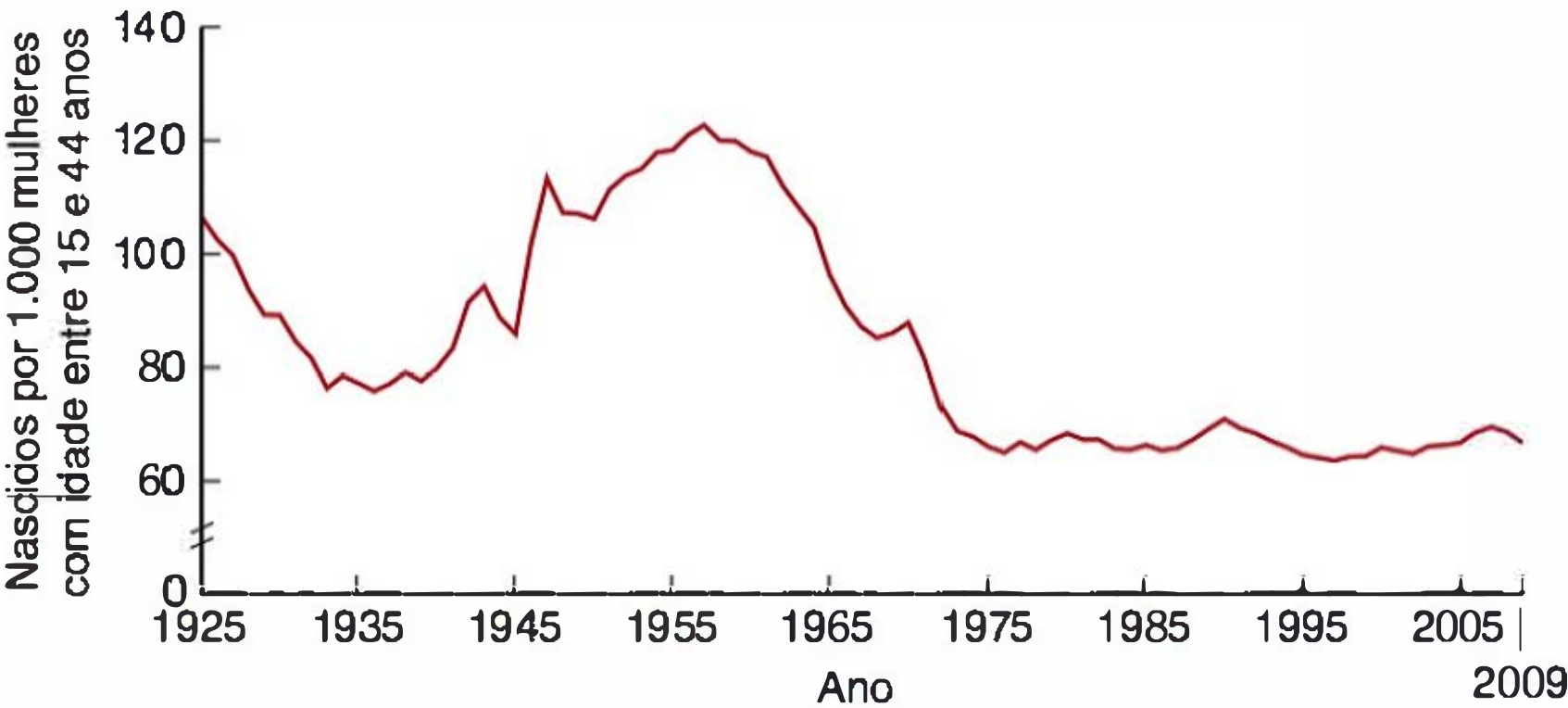


FIGURA 1-1 Taxa de fertilidade: EUA, 1925 a 2009. (De Sutton, 2011.)

TABELA 1-2 Número total de gestações e seus resultados nos EUA em 2008

Resultados	Número (%)
Nascidos vivos	4.248.000 (65)
Aborto induzido	1.212.000 (18)
Abortos espontâneos	1.118.000 (17)
Total de gestações	6.578.000 (100)

Dados de Ventura, 2012.

remanescentes em 2008, 35% dividiram-se quase igualmente entre abortos induzidos e espontâneos. As informações sobre abortamentos induzidos são baseadas nos dados obtidos em questionários dos CDC em 45 estados, combinados com os dados do Guttmacher Institute sobre abortamentos induzidos. Esses dados começaram a ser coletados em 1976. Com a tabulação dos dados anuais entre 1976 e 2008, estimou-se que cerca de 46.657.000 mulheres nos EUA optaram por abortamento induzido desde a disputa legal *Roe vs. Wade* ([Capítulo 18](#)). Assim, mais de 46 milhões de mulheres norte-americanas optaram por aborto legalizado. Como discutiremos adiante, esse é um argumento muito convincente em favor do acesso ao planejamento familiar.

MEDIDAS PARA AVALIAR OS CUIDADOS OBSTÉTRICOS

Mortalidade perinatal

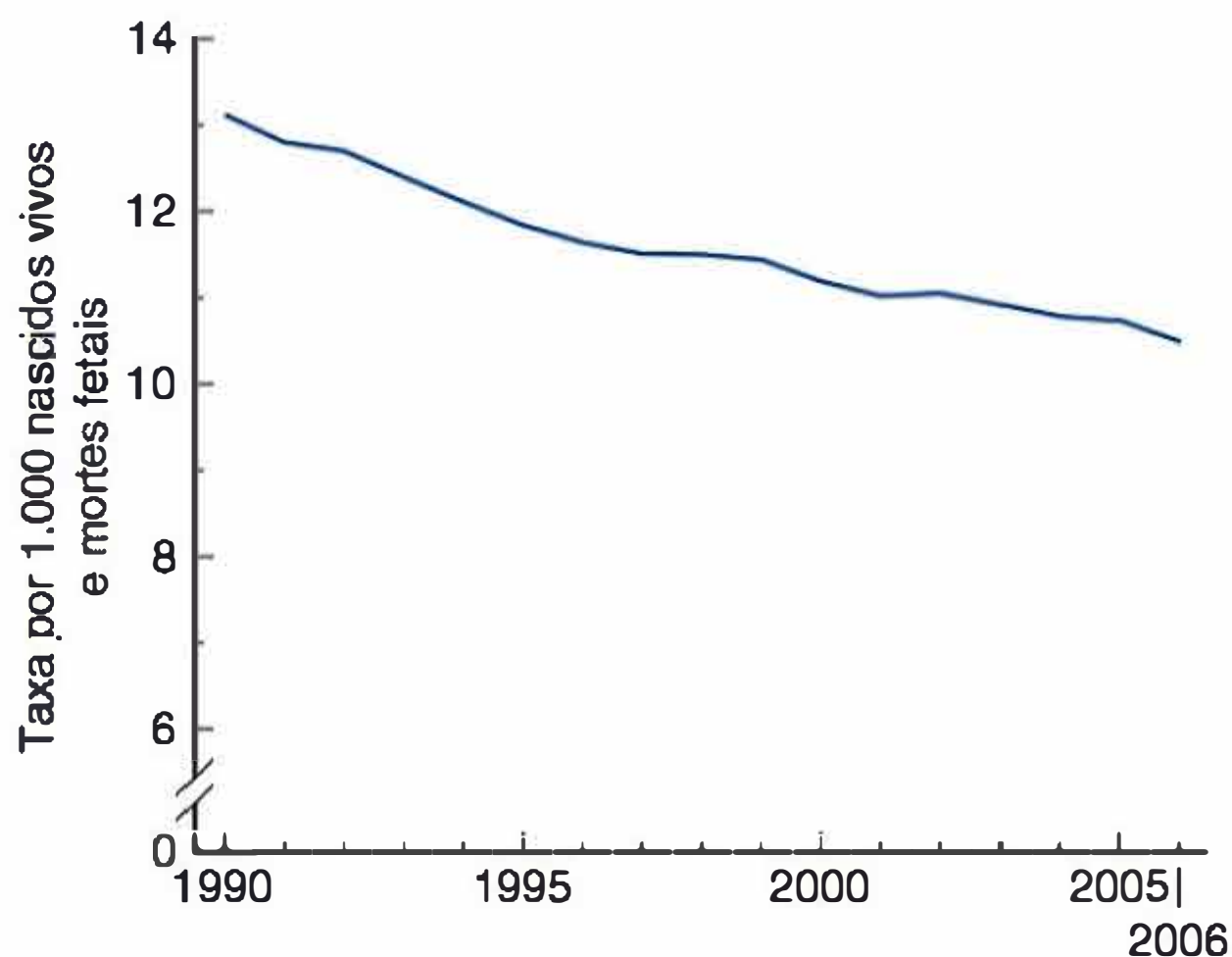
Há diversos índices – alguns entre as definições estatísticas já descritas – usados como parâmetros para avaliar os resultados obstétricos e perinatais quanto à qualidade do cuidado prestado.

Conforme definimos anteriormente, a taxa de mortalidade perinatal inclui o número de nascidos mortos e de mortes neonatais para cada 1.000 nascimentos. De acordo com os National Vital Statistics Reports publicados por MacDorman e colaboradores (2012a), a taxa de mortalidade perinatal em 2006 foi de 10,5 mortes a cada 1.000 nascimentos ([Figura 1-2](#)). Houve 25.972 mortes fetais em gestações com 20 semanas ou mais. As mortes fetais com 28 semanas ou mais de gestação vêm declinando desde 1990, enquanto as taxas para aquelas entre 20 e 27 semanas têm se mantido estáticas ([Figura 1-3](#)). Para comparação, houve um total de 19.041 mortes neonatais em 2006 – ou seja, quase 60% das mortes perinatais nos EUA foram fetais. Assim, observa-se que as mortes fetais superaram as mortes neonatais como causa de mortalidade perinatal.

Mortalidade infantil

A taxa de mortalidade infantil em 2011 foi de 6,1 mortes por 1.000 nascidos vivos, comparada com 6,8 em 2001 (Hamilton, 2012). As três principais causas de morte infantil – malformações congênitas, baixo peso ao nascer e síndrome da morte súbita na infância – representaram quase metade das mortes. Os lactentes nascidos com as menores idades gestacionais e os menores pesos contribuíram substancialmente para essas taxas de

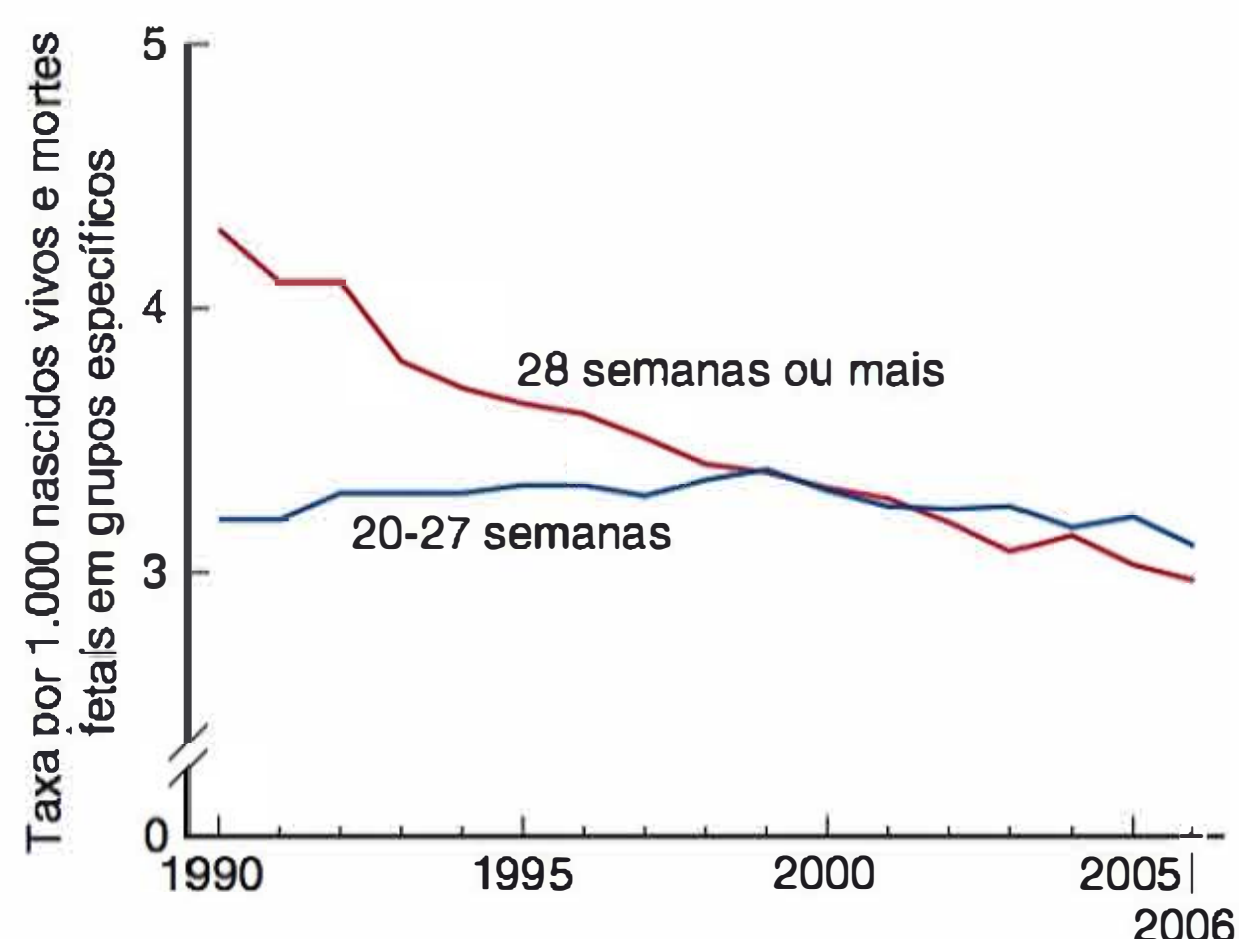




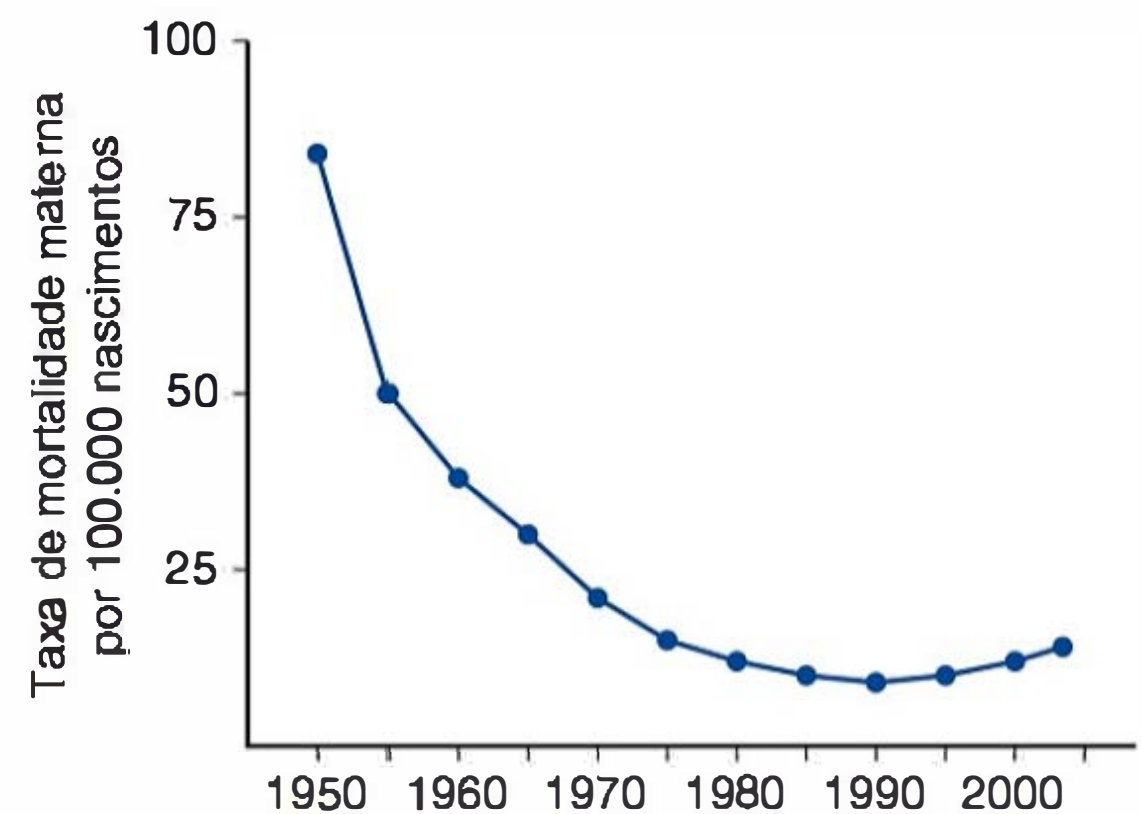
**FIGURA 1-2** Taxa de mortalidade perinatal: EUA, 1990 a 2006. Considere-se morte *perinatal* a dos neonatos com menos de 28 dias e as mortes fetais com 20 semanas ou mais. (De MacDorman, 2012a.)

mortalidade. Por exemplo, 55% das mortes infantis em 2005 ocorreram entre os 2% nascidos com menos de 32 semanas de gestação. De fato, a porcentagem de mortes infantis relacionadas a nascimentos prematuros aumentou de 34,6% em 2000 para 36,5% em 2005. Quando analisamos por peso ao nascer, dois terços das mortes infantis ocorreram em neonatos de baixo peso. É importante mencionar que para aqueles com peso ao nascer < 500 g, atualmente é possível oferecer cuidados intensivos. Em 2001, houve 6.450 nascidos vivos pesando menos de 500 g, mas 86% deles morreram nos primeiros 28 dias de vida. Dos 1.044 que sobreviveram aos primeiros 28 dias, 934 resistiram pelo menos até completar 1 ano. Assim, apenas 14% dos recém-natos pesando menos de 500 g sobreviveram mais de 1 ano de vida. É importante ressaltar serem comuns as sequelas neurológicas e no desenvolvimento entre os que sobrevivem (Capítulo 42).

Há mais de uma década, St. John e colaboradores (2000) estimaram em 10,2 bilhões de dólares os custos totais anuais com os cuidados de saúde iniciais dos recém-natos nos EUA. Quase 60% desses gastos podem ser atribuídos a nascimentos



**FIGURA 1-3** Taxas de mortalidade fetal por período de gestação: EUA, 1990 a 2006. (De MacDorman, 2012a.)

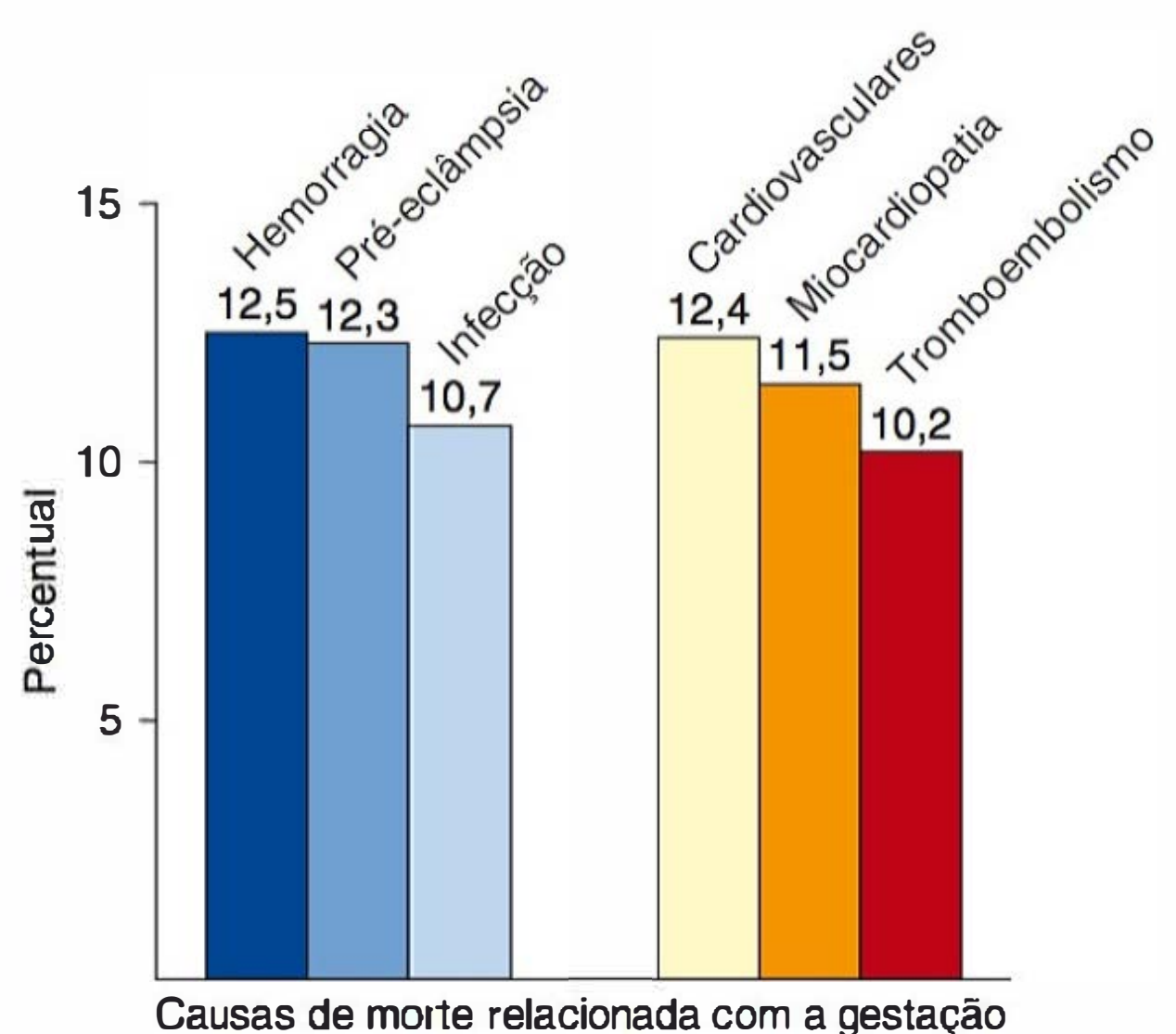


**FIGURA 1-4** Taxas de mortalidade materna para os EUA, 1950 a 2003. (Dados de Berg, 2010; Hoyert, 2007.)

prematuros antes de 37 semanas de gestação, e 12% são gastos com neonatos nascidos entre 24 e 26 semanas de gestação.

### Mortalidade materna

Como mostra a [Figura 1-4](#), as taxas de mortalidade materna caíram rapidamente nos EUA durante o século XX. A gestação e o parto nunca foram tão seguros no país. De fato, as mortes relacionadas com a gestação são tão raras que precisam ser medidas por 100.000 nascimentos. Desde 1979, os CDC mantêm os dados sobre mortes relacionadas com a gestação em seu *Pregnancy Mortality Surveillance System* (Mackay, 2005). No último relatório, Berg e colaboradores (2010) descreveram a ocorrência de 4.693 mortes relacionadas com a gestação durante o período de 8 anos, entre 1998 e 2005. Cerca de 5% foram mortes no início da gestação causadas por gravidez ectópica ou por resultado de abortamento. A tríade obstétrica mortal formada por hemorragia, pré-eclâmpsia e infecção foi responsável por um terço das mortes ([Tabela 1-3](#)). Tromboembolismo, miocardiopatia e outras doenças cardiovasculares, considerados conjuntamente, foram responsáveis por outro terço ([Figura 1-5](#)). Outros contribuintes importantes nesse



**FIGURA 1-5** Seis causas comuns de morte materna nos EUA, 1998 a 2005. (Dados de Berg, 2010.)



**TABELA 1-3** Causas de morte materna relacionada com a gravidez nos EUA<sup>a,b</sup> em dois períodos

Causa da morte	1991-1999 <sup>a,c</sup> (n = 4.200) (%)	1998-2005 <sup>b,d</sup> (n = 4.693) (%)
Embolia	19,6	10,2
Hemorragia	17,2	12,5
Hipertensão gestacional	15,7	12,3
Infecção	12,6	10,7
Outras causas relacionadas com a gestação	34,1	33,2
Miocardiopatia	8,3	11,5
Acidente vascular encefálico	5,0	6,3
Anestesia	1,6	1,2
Outras <sup>e</sup>	19,2	14,2
Desconhecidas	0,7	2,1

<sup>a</sup>Dados dos Centers for Disease Control and Prevention publicados por Chang, 2003.  
<sup>b</sup>Dados dos Centers for Disease Control and Prevention publicados por Berg, 2010.  
<sup>c</sup>Inclui aborto e gravidez ectópica.  
<sup>d</sup>Exclui aborto e gravidez ectópica.  
<sup>e</sup>Inclui patologias cardiovasculares, pulmonares, neurológicas e outras.

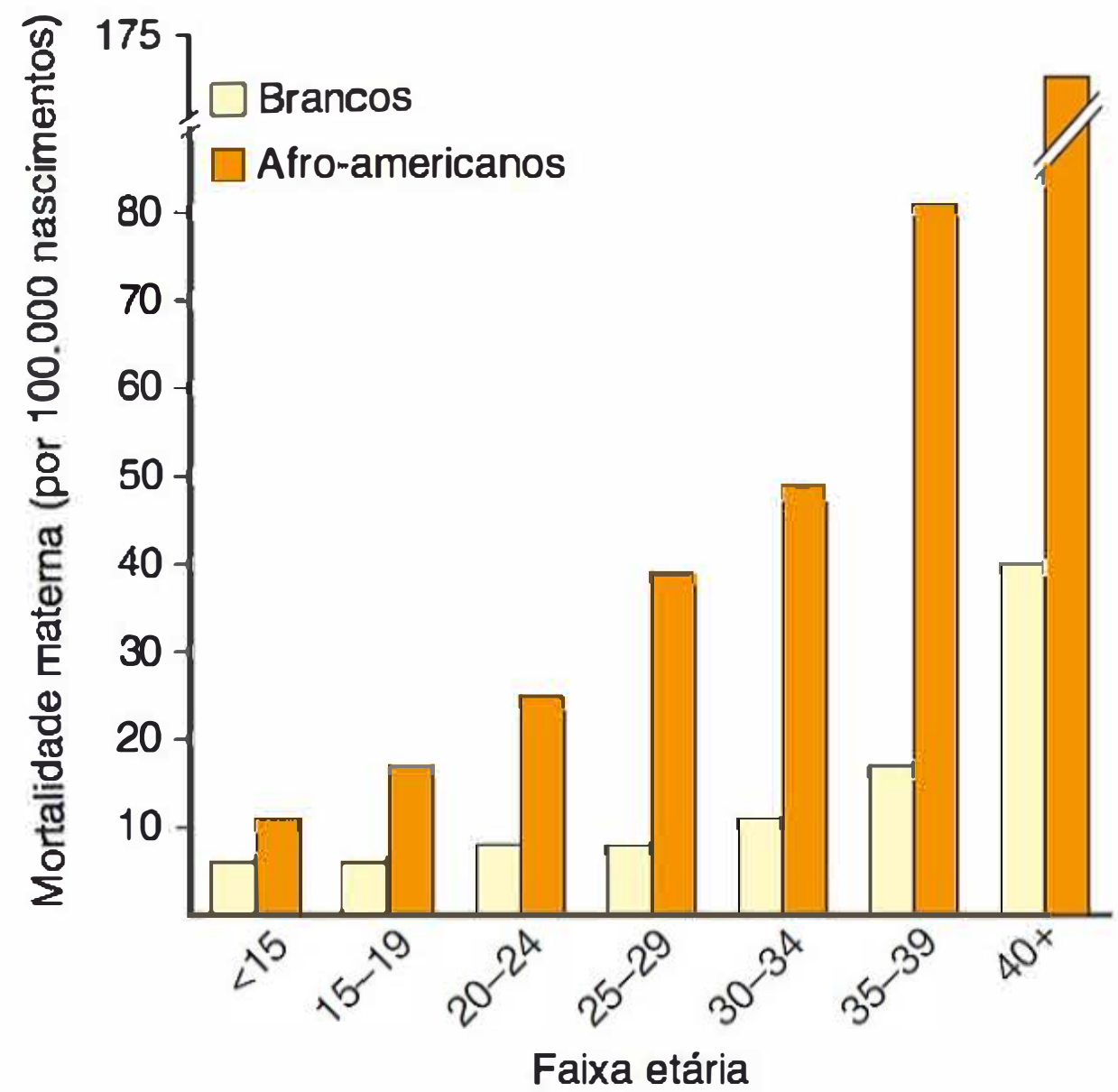
grupo foram embolia de líquido amniótico (7,5%) e acidentes vasculares encefálicos (6,3%). As mortes relacionadas com anestesia representaram apenas 1,2%. Também é importante levar em conta o papel dos índices crescentes de cesariana nos riscos de mortalidade materna (Clark, 2008; Deneux-Tharau, 2006; Lang, 2008).

A taxa de mortalidade relacionada com a gravidez para o período de 1998 a 2005, de 14,5 por 100.000 nascidos vivos, foi a mais alta dos últimos 20 anos (Berg, 2010). Esse dado pode significar que mais mulheres estão morrendo, mas também pode indicar aumento na notificação ou crescimento artificial causado pela 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), implementada em 1999. Não há dúvida de que as mortes maternas são subnotificadas, possivelmente até metade delas (Koonin, 1997).

Uma segunda consideração importante é a evidente disparidade entre as taxas de mortalidade nas afrodescendentes em comparação com as mulheres brancas, como mostra a **Figura 1-6**. A disparidade em mulheres indigentes é exemplificada por um estudo sobre mortes maternas em mulheres atendidas em um sistema de financiamento por terceiros, o Hospital Corporation of America. Nesse estudo feito com quase 1,5 milhão de gestantes, Clark e colaboradores (2008) relataram taxa de mortalidade materna impressionantemente baixa, de 6,5 por 100.000.

A terceira reflexão importante a ser feita é que muitas das mortes maternas relatadas são consideradas evitáveis. Em um trabalho previamente publicado, Berg e colaboradores (2005) afirmaram que esse número pode chegar a 33% das mortes relacionadas com a gestação em mulheres brancas e a 50% em negras. E, mesmo nas mulheres com cobertura de seguro citadas anteriormente e relatadas no trabalho de Clark, 28% das 98 mortes maternas foram consideradas evitáveis.

Assim, ainda que se tenha avançado bastante, é imperativo para a obstetrícia que sejam tomadas medidas para que mais mortes sejam evitadas no século XXI.



**FIGURA 1-6** Razão de mortalidade materna – mortes por 100.000 nascidos vivos – em função da idade e de acordo com a raça nos EUA, 1998 a 2005. (Dados de Berg, 2010.)

**Morbidade materna grave**

Como as mortes maternas se tornaram tão raras, a prática de analisar as morbidades maternas graves passou a ser usada como forma de aprimoramento da atenção obstétrica e perinatal. Visto que a prevenção de erros médicos serve para reduzir os riscos de mortalidade materna ou de morbidade materna grave, introduziu-se o conceito de “quase morte” (*near miss* ou *close call*). Esse conceito foi definido pelo Joint Commission and the Institution for Safe Medication and Practices (2009) como eventos não planejados causados por erros que não resultam em lesão à paciente, mas que teriam o potencial para fazê-lo. Esses episódios são muito mais comuns do que os que produzem lesão, mas, por razões óbvias, são mais difíceis de identificar e quantificar. Sistemas criados para estimular a notificação foram instalados em diversas instituições e permitem que sejam tomadas medidas focadas para maior segurança. Um exemplo é o sistema descrito por Clark e colaboradores (2012) e utilizado em mais de 200.000 partos anualmente pelo Hospital Corporation of America (**Tabela 1-4**).

Atualmente, há diversos sistemas de dados estatísticos que medem indicadores de eventos não planejados produzidos por erros com potencial para causar lesão a pacientes. Essa evolução seguiu-se à percepção de inadequações nos códigos de hospitalização que não refletiam a gravidade das complicações maternas. Assim, passaram a ser usados códigos indicadores ou modificadores para permitir a análise de eventos adversos graves (Clark, 2012; King, 2012). Tal sistema foi implementado pela OMS e foi validado no Brasil, refletindo de forma precisa as taxas de morte materna (Souza, 2012). Sistemas semelhantes estão sendo usados na Inglaterra, na forma do *UK Obstetric Surveillance System – UKOSS* (Knight, 2005, 2008). A Austrália e a Nova Zelândia também desenvolveram um sistema – o *Australasian Maternity Outcomes Surveillance System – AMOSS* (Halliday, 2013). Conforme enfatizado por Tunclap e colaboradores (2012) após a revisão sistemática que fizeram, há neces-



**TABELA 1-4** Eventos de quase morte materna durante trabalho de parto e nascimento – Hospital Corporation of America, 2010

Erro	Porcentagem <sup>a</sup>
Medicamentos	33
Identificação das pacientes	19
Falha/atraso no laboratório	11
Falha de resposta	10
Não seguimento do protocolo	9
Ficha de acompanhamento	6
Falha de equipamento	6
Escorregão/queda	5
Transferência de informação	5
Erro médico	3
Outros	~5

<sup>a</sup>A soma excede 100% porque alguns eventos são múltiplos.  
Dados de Clark, 2012.

sidade de abordagens locorregionais específicas para reduzir as taxa de *quase morte materna*.

Nos EUA, para estudar a morbidade grave, os CDC analisaram mais de 50 milhões de registros de maternidade a partir do Nationwide Inpatient Sample entre 1998 e 2009 (Callaghan, 2012). Foram utilizados os códigos da Modificação Clínica da 9ª Revisão do Código Internacional de Doenças (CID-9-CM) para tabulação das morbidades graves. As frequências daquelas mais encontradas estão listadas na **Tabela 1-5**. Esses pesquisadores relataram que 129 em 10.000 das quase 50 milhões de gestantes tiveram ao menos um indicador de morbidade grave. Assim, para cada morte materna, cerca de 200 mulheres tiveram morbidade grave.

**TABELA 1-5** Morbidades obstétricas graves identificadas<sup>a</sup> em quase 50 milhões de hospitalizações para trabalho de parto – EUA, 1998 a 2009

Categoria
Transfusões
Eclâmpsia
Histerotomia
Cirurgias cardíacas
Distúrbios vasculares encefálicos
Complicações anestésicas
Edema pulmonar
Ventilação mecânica
Síndrome do desconforto respiratório
Septicemia
Insuficiência cardíaca
Insuficiência renal
Coagulopatia
Choque hemorrágico

<sup>a</sup>Identificadas por meio dos códigos da Modificação Clínica da 9ª Revisão do Código Internacional de Doenças (CID-9-CM).  
Dados de Callaghan, 2012.

**TÓPICOS OPORTUNOS EM OBSTETRÍCIA**

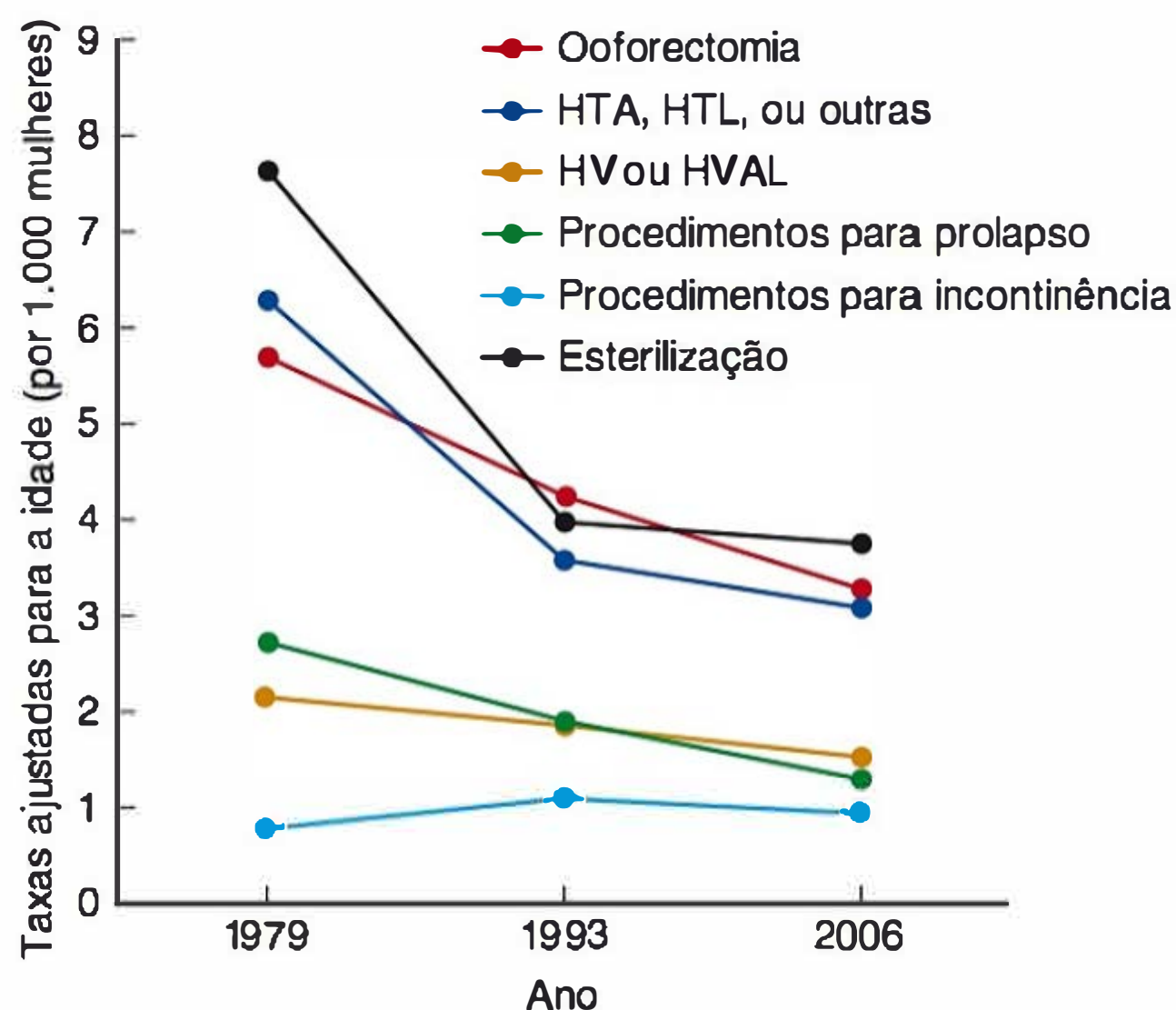
**Assistência à saúde das mulheres e de seus filhos**

Diversos tópicos foram predominantes nas discussões entre os profissionais de obstetrícia nos 4 anos decorridos desde a última edição desta obra. Desses, os problemas de nosso sistema de saúde são particularmente preocupantes no que se refere à saúde da mulher (Hale, 2010). Para citar alguns exemplos, as mulheres não seguradas com câncer de mama tiveram probabilidade 50% maior de morrer em razão da doença. Em 2008, havia mais de 17 milhões de norte-americanas com idade entre 18 e 64 anos sem seguro de saúde. De forma semelhante, as mulheres sem seguro de saúde tiveram risco 60% maior de diagnóstico de câncer de colo uterino em estágio tardio. A falta de seguro de saúde também produz efeitos graves nas gestantes. Aquelas não seguradas têm risco 31% maior de resultados adversos, como parto prematuro, morte neonatal e mortalidade materna. Em um estudo recente realizado em 11 países industrializados, das mulheres norte-americanas com idade entre 18 e 64 anos, 43% deixaram de fazer consultas médicas ou de tomar os medicamentos prescritos em razão dos custos (Robertson, 2012). Esse foi o maior percentual encontrado entre os 11 países estudados. Para comparação, 7% das mulheres britânicas e 17% das canadenses e francesas deixaram de buscar atenção à saúde em razão dos custos. Dos 11 países estudados, apenas os EUA não têm cobertura universal de saúde.

Também há uma consequência geopolítica para esse maior número de resultados adversos nas mulheres norte-americanas. A OMS analisou as taxas de mortalidade neonatal de 193 países em 2009 (Oestergaard, 2011). Os EUA ocuparam o 41º lugar em 2009, tendo caído da 28ª posição ocupada em 1990. A taxa de mortalidade de recém-natos mais alta foi a do Afeganistão, onde 1 em cada 19 bebês morreram antes de completar 1 mês de vida. Para comparação, 1 em cada 233 recém-natos morreu nos EUA. Essa taxa é muito melhor que a do Afeganistão, mas não é tão boa quanto a de países como Japão (1 em 909), França (1 em 455), Lituânia (1 em 385) ou Cuba (1 em 345). Entre as razões para os resultados dos EUA está a dificuldade de acesso à atenção pré-natal, que contribui para a elevada taxa atual de nascimentos prematuros.

Nos últimos 30 anos, houve mudanças radicais na atenção à saúde das mulheres nos EUA no que se refere aos procedimentos obstétricos e ginecológicos. A **Figura 1-7** mostra as taxas por 1.000 mulheres adultas para os procedimentos ginecológicos mais realizados, entre 1979 e 2006. As taxas foram ajustadas para a idade a fim de corrigir as alterações populacionais ocorridas ao longo do tempo. A redução radical nas taxas de procedimentos ginecológicos foi em grande parte atribuída a alterações nos critérios para a realização desses procedimentos. As alterações nos critérios resultaram do movimento realizado pela Health Maintenance Organization (HMO) nos anos de 1980. A partir desse movimento, as seguradoras de saúde passaram a ter controle crescente sobre as indicações desses procedimentos. A **Figura 1-8** mostra as taxas por 1.000 mulheres adultas de procedimentos obstétricos, também entre 1979 e 2006. O uso de episiotomia caiu significativamente, assim como as taxas de parto instrumental. As cesarianas por 1.000 mulheres aumentaram muito. Essas alterações nas taxas serão discutidas em detalhes nos **Capítulos 27, 29 e 30**, que abordarão essas formas de parto.





**FIGURA 1-7** Taxas ajustadas por idade de procedimentos ginecológicos nos EUA, 1979 a 2006. (Dados de Oliphant, 2010.)

HTA, histerotomia total abdominal;

HTL, histerotomia total laparoscópica;

HV, histerotomia vaginal;

HVAL, histerotomia vaginal associada a abdominal ou laparoscópica.

Há apenas dois programas federais dedicados à atenção à saúde da mulher e de seus conceitos, e todos os obstetras devem conhecê-los (Lu, 2012). O primeiro é o Title V Maternal and Child Health Services Block Grant, o único programa federal concentrado na melhora da saúde de mães, crianças e suas famílias. Ele foi criado pelo Congresso em 1935 como parte da Lei de Seguridade Social (Social Security Act). No Title V os estados devem aplicar 3 para cada 4 dólares de recursos federais. Em 2009, os estados relataram que 2,5 milhões de gestantes de baixa renda e 35 milhões de crianças foram beneficiadas por esses recursos.

O segundo programa federal dedicado à atenção à saúde feminina é o Title X Family Planning Program. Trata-se do úni-

co programa federal centrado em prover planejamento familiar abrangente e serviços de saúde preventiva relacionados. O Title X foi criado em 1970 e, em 2010, beneficiou mais de 5,2 milhões de mulheres de baixa renda.

A partir da implantação, em 2003, da Certidão de Nascimento Padronizada, descrita anteriormente, foi possível identificar a principal fonte de financiamento dos nascimentos. Estima-se que, em 2010, o sistema Medicaid tenha financiado 48% dos nascimentos nos EUA (Markus, 2013). É importante ressaltar que o Medicaid deu cobertura a um número desproporcionalmente alto de partos complicados. Especificamente, o Medicaid pagou por mais da metade de todas as internações hospitalares para lactentes prematuros e com baixo peso ao nascer e por cerca de 45% das diárias hospitalares por malformações congênitas.

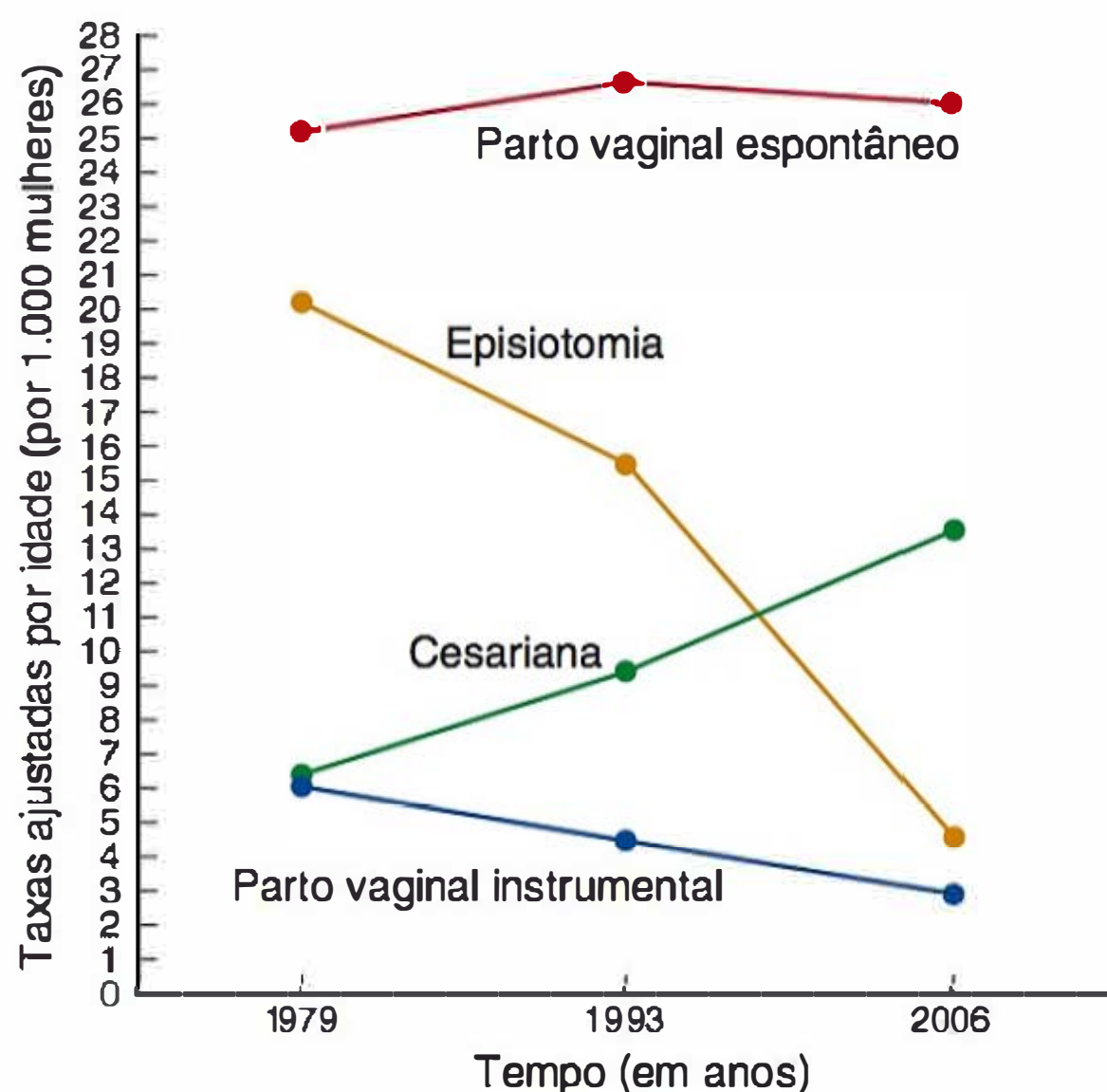
Então, qual é o “resultado financeiro” da atenção obstétrica nos EUA para as mulheres e suas crianças? Em 2008, os recursos totais gastos com hospitalizações chegaram a quase 1,2 trilhão de dólares (Wier, 2011). Esse valor corresponde a 39,9 milhões de internações, e não inclui cuidados ambulatoriais, consultas de emergência de pacientes não admitidos no hospital ou honorários médicos. O Medicare e o Medicaid suportaram 60% dos custos nacionais com hospitalizações em 2008. Especificamente, o Medicare financiou 46,2%, e o Medicaid, 13,8%. Os custos hospitalares com gestações e partos mais cuidados aos recém-natos superaram 98 bilhões de dólares, o que representa 8% dos custos com hospitalizações. Esses gastos com mulheres e seus recém-natos representam mais que o dobro de qualquer outro diagnóstico em todo o espectro na atenção à saúde nos EUA, o que confirma o impacto produzido pela atenção à saúde de gestantes nesse país.

### Lei de acesso aos serviços de saúde (The Affordable Care Act)

Na última edição do *Obstetrícia de Williams*, a administração do Presidente Obama estava pronta para aprovar o seguro universal de saúde – o assim chamado Obamacare. A história da aprovação dessa legislação teve início em 23 de março de 2010, com a aprovação do projeto de lei intitulado *The Patient Protection and Affordable Care Act – PPACA*. Embora tenha havido debates sobre sua constitucionalidade, a Suprema Corte manteve a lei na maioria de seus aspectos, com sua decisão em 2012 julgando a demanda *National Federation of Independent Business vs. Sebelius*. A implementação dessa complexa legislação foi iniciada em 2010 e continuará na atual década (Figura 1-9). De fato, os registros iniciais foram atribulados e ocorreram no final de 2013.

Segundo a Society for Maternal-Fetal Medicine, a lei irá expandir o cuidado obstétrico de mulheres indigentes (Grande, 2013). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) estima que quase 20 milhões de mulheres não seguradas com idade entre 18 e 64 anos não têm acesso ideal a cuidados pré-natais, serviços de planejamento familiar e rastreamento de câncer de mama e de colo. Muitas dessas mulheres terão melhor acesso a esses serviços em razão da expansão da cobertura do Medicaid financiada pela lei. O órgão estimula os estados a ampliar a cobertura pelo Medicaid e aumentar as taxas de reembolso.

Um problema do Affordable Care Act é seu financiamento. Embora tenha sido declarado neutro do ponto de vista orçamentário, o gabinete de orçamento do Congresso calculou que 30 milhões de norte-americanos permanecerão sem cobertura. Por essa razão, entre outras diversas razões fiscais – e certa-



**FIGURA 1-8** Taxas ajustadas por idade de procedimentos obstétricos nos EUA, 1979 a 2006. (Dados de Oliphant, 2010.)



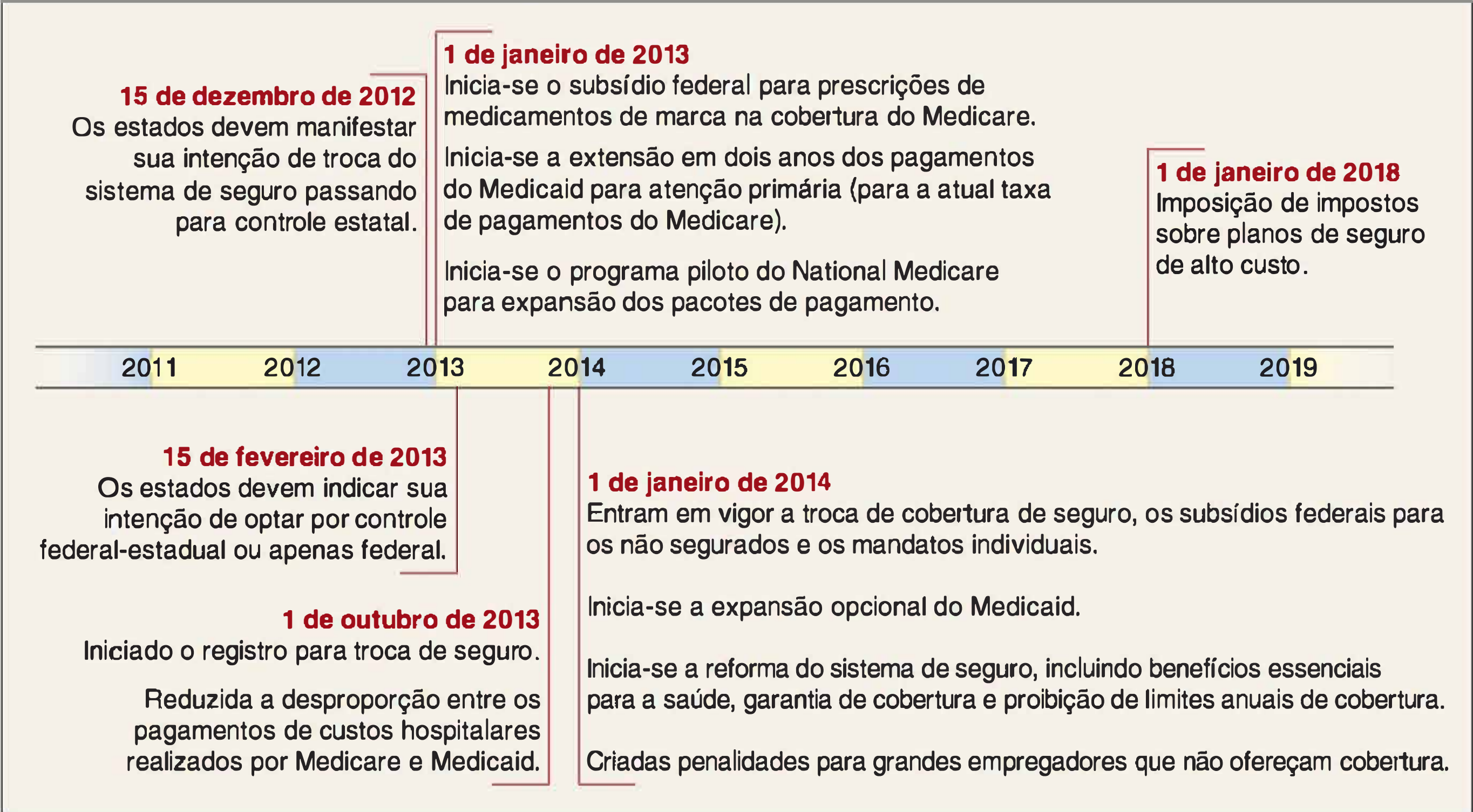


FIGURA 1-9 Cronologia para implementação do Patient Protection and Affordable Care Act. (De Oberlander, 2012, com autorização.)

mente não temos a pretensão de entender de economia –, nós, assim como Oberlander (2012) e outros, continuamos ansiosos quanto aos custos e ao financiamento adequado para a “cobertura universal à atenção à saúde”.

■ **Aumento do índice de cesarianas**

Em 2009, a taxa de cesarianas atingiu o maior valor já relatado nos EUA – 32,9% (Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Nesse patamar, as taxas aparentemente estabilizaram. Tal elevação no índice total é resultado do aumento na tendência para cesarianas tanto primárias quanto secundárias. De fato, mais de 90% das mulheres com cesarianas anteriores têm o procedimento repetido. Os vetores envolvidos nessas alterações nos índices de cesariana são multifatoriais e complexos. Citamos alguns exemplos:

1. A principal indicação para a realização de cesariana são as distocias, e há evidências de que esse diagnóstico tem aumentado. Esse tópico será abordado no [Capítulo 23](#).
2. O declínio agudo nos chamados partos vaginais após cesariana (PVACs) está intimamente relacionado com o risco de ruptura uterina associado a uma incisão prévia. Esse tópico será abordado no [Capítulo 31](#).
3. A controversa *cesariana a pedido da mãe* (CPM) contribuiu para o aumento do índice. A situação é definida como parto cesariano a termo de gestação única a pedido da mãe na ausência de qualquer indicação clínica ou obstétrica (Reddy, 2006). Esse tópico será abordado no [Capítulo 30](#).
4. A indução do parto em gestação a termo ou próxima do termo é comum, e o insucesso na indução contribui para o aumento no índice de cesarianas. Esse tópico será discutido no [Capítulo 26](#).

Não é possível mensurar com precisão a contribuição relativa de cada um desses componentes para o índice total de cesarianas. O American College of Obstetricians and Gynecologists e a Maternal-Fetal Medicine Units Network abordaram a questão na tentativa de reduzir os índices crescentes. O National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) realizou, em 2006, uma conferência sobre o estado da ciência para uma avaliação profunda das evidências acerca da CPM. Até o momento não foram publicadas diretrizes com base em evidências. Reconhecendo que as operações repetidas representam uma grande porcentagem dos nascimentos por cesariana, o National Institutes of Health (2010) patrocinou uma conferência de consenso denominada *Parto Vaginal após Cesariana: Novos Insights (Vaginal Birth after Cesarean: New Insights)*. As conclusões serão discutidas em detalhes no [Capítulo 31](#), mas, em resumo, preconizou-se a tentativa de parto normal para muitas mulheres selecionadas com cicatriz prévia de cesariana, com a recomendação de que essa opção se tornasse mais disponível. Ainda é cedo para avaliar se essas recomendações alteraram de maneira significativa o índice de cesarianas.

■ **Tecnologia genômica**

Os progressos atuais nos testes e diagnósticos fetais são realmente impressionantes. Em edição recente do *New England Journal of Medicine* foram publicados três artigos nos quais foram utilizadas técnicas de microarranjos genéticos pré-natais (*prenatal gene microarray techniques*) para acompanhamento clínico (Dugoff, 2012). As vantagens dessas técnicas serão descritas nos [Capítulos 13 e 14](#). Wapner e colaboradores (2012) compararam a análise por microarranjo do sangue materno com cariotipagem para o diagnóstico de anomalias cromossômicas. Reddy e colaboradores (2012) aplicaram essa tecnologia na ava-



liação de natimortos e concluíram que seria superior à cariotipagem. No terceiro trabalho, conduzido por Talkowski e colaboradores (2012), descreveu-se o sequenciamento total do genoma de um feto utilizando sangue materno.

Em conjunto com essas possibilidades está o aspecto dos embriões “produzidos por encomenda” (Cohen, 2013). Esses são alguns exemplos que ilustram o poder da tecnologia genômica para diagnóstico fetal e possível terapia. Nesse ponto, há obstáculos complexos a serem superados, mas, com a evolução rápida dessas tecnologias, o sucesso é quase uma certeza.

### ■ **Prontuário médico eletrônico**

Custos elevados, qualidade inconsistente e questões relacionadas com a segurança do paciente são desafios significativos para os cuidados de saúde nos EUA. O prontuário médico eletrônico foi identificado como um meio de aumentar a eficiência e a efetividade dos profissionais de saúde (Jha, 2009). Ambos os partidos (Republicano e Democrata) apoiaram medidas para acelerar a adoção de tecnologia da informação em saúde, tendo o American Recovery and Reinvestment Act, de 2009, tornado este sistema uma prioridade nacional. Essa medida foi logo seguida pelo Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH) Act. Pesquisas recentes indicaram que aproximadamente metade dos ambulatorios e hospitais nos EUA está utilizando o prontuário eletrônico. Essa lei também introduziu o conceito de “uso significativo” do prontuário eletrônico pelos profissionais de saúde. Entretanto, Classen e Bates (2011) observaram de forma apropriada que o “uso significativo” não necessariamente corresponde a “benefícios significativos”. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2010), há necessidade urgente de estudos de efetividade que justifiquem a implementação segura desses sistemas computadorizados de alto custo.

### ■ **Pesquisas sobre os resultados da atenção à saúde**

Embora o gasto *per capita* com os cuidados de saúde nos EUA seja o maior do mundo, os resultados obtidos não raro ficam aquém dos observados em outras nações com orçamentos muito menores. Supõe-se que o principal fator a contribuir para esta disparidade seja a utilização inadequada dos recursos, com gastos excessivos, insuficientes ou mal-empregados, determinados mais por critérios argumentativos do que por evidências científicas. No bojo das 2.400 páginas da reforma no sistema de saúde assinada pelo Presidente Barack Obama estão diversas providências que interferem com a pesquisa clínica (Kaiser, 2010). Duas visam determinar quais intervenções na atenção à saúde funcionam melhor e identificar conflitos de interesse dos pesquisadores. Uma terceira providência é o financiamento para acelerar o desenvolvimento de novos medicamentos. Os proponentes esperam que essas novas pesquisas melhorem a qualidade e reduzam os custos da atenção à saúde, identificando as melhores formas de tratamento. Aplaudimos essa tentativa. De fato, consideramos que as avaliações prospectivas sistemáticas dos resultados obtidos com a atenção à saúde, no que se refere aos tratamentos prescritos, seja uma exigência já presente para a boa prática da medicina.

Deu-se muita publicidade ao relatório patrocinado pelo Institute of Medicine, intitulado *To Err is Human* (Kohn, 2000). O trabalho teve como consequência o aumento do interesse na

medição dos resultados obtidos com os cuidados em saúde e dos efeitos adversos (Grobman, 2006). Até mesmo o Congresso norte-americano determinou que os reembolsos feitos por Medicare e Medicaid fossem indexados a determinados resultados obtidos. Especificamente, foi proposto um espectro amplo e muitas vezes indefinido de critérios para a comparação de desempenhos com vistas à medição da qualidade e segurança nos cuidados obstétricos. Em nossa opinião, o maior impedimento à obtenção de parâmetros significativos para a avaliação dos cuidados obstétricos é o uso contínuo de dados administrativos e financeiros – em vez de dados clínicos – para servir como critério comparativo na avaliação de resultados.

A burocracia reguladora normalmente avalia a qualidade do hospital utilizando resultados obstétricos derivados de conjuntos de dados administrativos (financeiros) que não foram criados para avaliar resultados clínicos. Consequentemente, o Maternal-Fetal Medicine Units Network do National Institute of Child Health and Human Development realizou um estudo sem precedentes e sem paralelo sobre resultados obstétricos com base em *dados clínicos* cuidadosamente coletados (Bailit, 2013). O objetivo foi estabelecer modelos ajustados ao risco para cinco resultados obstétricos e, então, determinar se o desempenho hospitalar poderia ser medido de forma confiável a fim de comparar os hospitais. Os resultados estudados foram hemorragia pós-parto, infecção periparto, laceração perineal grave, morbidade neonatal e tromboembolismo venoso. Nesse estudo foram incluídos 115.502 pares mãe-filho acompanhados por 3 anos em 25 hospitais. Os dados clínicos foram extraídos dos registros médicos por enfermeiros pesquisadores especificamente treinados usando um manual de operações pré-especificado. O estudo demonstrou nitidamente que as diferenças nos resultados obstétricos em diferentes hospitais, quando clinicamente ajustadas às características preexistentes das pacientes, *não podem* ser usadas para comparar de forma precisa os cuidados obstétricos entre os hospitais.

Então, o que isso significa? Significa que a prática amplamente empregada de classificar os cuidados obstétricos nos diferentes hospitais com base em um único indicador, como lacerações perineais de terceiro ou quarto grau, é inútil quando são utilizados dados acurados. Além disso, o uso de até quatro resultados obstétricos não foi capaz de aumentar a capacidade de avaliar os hospitais. De fato, o uso de mais de um indicador produz grande confusão na classificação. Um dado hospital pode ocupar a primeira colocação entre 25 hospitais para determinado indicador obstétrico e a 25ª posição para um segundo indicador. Assim, um mesmo hospital pode ser considerado muito bom ou muito ruim, dependendo do indicador analisado.

### ■ **Aspectos legais da responsabilidade médica**

Cerca de 12% dos ginecologistas e obstetras tiveram ao menos um processo legal por imperícia a cada ano desde 1991 até 2005 (Jena, 2011). O American College of Obstetricians and Gynecologists periodicamente realiza pesquisas junto a seus pares acerca do efeito sobre sua prática dos processos de responsabilização legal. A pesquisa de 2012 (Survey on Professional Liability) é a 11ª desde 1983 (Klagholz, 2012). A pesquisa reflete a experiência de mais de 9.000 membros, e 58% desses colegas responderam que alguns aspectos do ambiente de responsabilização legal alteraram sua prática desde a última pesquisa. Indubitavelmente, nem todas essas mudanças foram positivas. Entre as citadas estão aumento no índice de cesarianas, menor



número de tentativas de parto normal em gestantes com cesariana prévia e redução no número de gestantes de alto risco e no número total de partos (Amon, 2014). Outros optaram por deixar a prática obstétrica. Algumas dessas mudanças na prática foram associadas a estados com custo mais alto de seguro contra processos legais (Zwecker, 2011).

Assim, ainda há uma “crise de judicialização” da prática médica cuja análise é complexa. Considerando que as razões que embasam tal crise são majoritariamente monetárias e políticas, é improvável que se chegue a um consenso. Embora nesse caso haja interesses opostos, outros fatores contribuem para sua complexidade. Por exemplo, cada estado tem suas próprias leis e posições sobre a reformulação do sistema de indenizações civis (*tort reform*). Enquanto isso, os processos judiciais continuam a ameaçar a prática obstétrica em razão de sua natureza inerentemente contenciosa e de algumas sentenças estranhamente favoráveis aos reclamantes, contribuindo para o aumento das recompensas dos seguros de processos judiciais. Em alguns estados, as remunerações anuais para obstetras se aproximam de 300.000 dólares – despesa que, ao menos em parte, é suportada pelos pacientes e, certamente, por todo o sistema de saúde. Os processos de responsabilização legal são assustadores e, em 2008, os custos totais com processos legais nos EUA totalizaram quase 255 bilhões de dólares. Esse valor corresponde a surpreendentes 1,8% do produto interno bruto, com média de 838 dólares por habitante (Towers Perrin, 2009). Annas (2013) fez uma revisão interessante sobre as leis de imperícia e negligência médica ao longo de dois séculos de história. O autor compara a litigância sobre negligência e imperícia médica com a baleia branca do *Moby Dick*, de Melville – nefasta, onipresente e aparentemente imoral.

O American College of Obstetricians and Gynecologists assumiu a liderança de uma campanha visando à adoção de um sistema mais justo para litigância em questões relacionadas com a prática médica. O Committee on Professional Liability produziu vários documentos relacionados para ajudar os colegas a lidar com os problemas da litigância, auxiliar o obstetra com instruções acerca de testemunhos como especialista e com recomendações para a detecção de eventos adversos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c,d,e).

Com a recente tendência à cobertura universal em saúde, é provável que haja alguma reformulação nacional nas regras sobre processos judiciais de responsabilização médica. Em seu discurso dirigido à American Medical Association em 2009, o Presidente Barack Obama sinalizou que uma reforma nacional seria negociável. O congressista norte-americano Michael Burgess – ginecologista e obstetra – solicitou ao presidente que reafirmasse esse compromisso. Aplaudimos seus esforços e desejamos que sejam bem-sucedidos.

## ■ Partos em casa

De acordo com o NCHS, após um leve declínio entre 1990 e 2004, o percentual de nascimentos em casa, nos EUA, aumentou de 0,56 para 0,72% – um aumento de quase 70% – até 2009 (MacDorman, 2012b). Mas, como é comum ocorrer com a análise de dados, o “diabo está nos detalhes”. Apenas 62% desses 24.970 nascimentos em casa foram atendidos por parteiras – 19% por enfermeiras obstetras certificadas, e 43% pelas assim chamadas parteiras leigas com treinamento formal mínimo. Os demais 38% não foram planejados – ou seja, resultaram de parto acidental em casa atendido por familiar ou por socorrista.

Assim, será que o parto em casa é uma boa ideia? Os partos realizados nos EUA em que as gestantes não são acompanhadas por equipe treinada e certificada não podem ser considerados aceitáveis. Não foram realizados ensaios randomizados para avaliar a segurança dos partos domiciliares (Olsen, 2012). Os defensores do parto em casa citam o sucesso indicado por dados observacionais obtidos em países europeus como Inglaterra e Holanda (Van der Koov, 2011). Contudo, os dados dos EUA são menos convincentes e indicam maior incidência de morbidade e mortalidade perinatais (Grünebaum, 2013, 2014; Wasden, 2014; Wax, 2010). Esses dados levaram Chervenak e colaboradores (2013) a questionar a ética de quem participa de nascimentos domiciliares planejados.

## ■ Planejamento familiar

Questões políticas e religiosas determinaram diversas interferências governamentais nos direitos reprodutivos das mulheres ao longo dos anos. Tais interferências afetaram particularmente as mulheres indigentes e as adolescentes. Um exemplo foi a consideração pelo Congresso, em 1998, do Title X Parental Notification Act. Reddy e colaboradores (2002) estimaram que tal medida teria dissuadido quase 50% das jovens com menos de 17 anos a procurar orientação sobre contracepção e exames ou tratamento para doenças sexualmente transmissíveis.

Outro exemplo foi a discussão sobre contracepção de emergência, mais especificamente sobre a pílula do dia seguinte (Capítulo 38). A questão foi iniciada em 2004, quando a administração George W. Bush proibiu o Plano B (contracepção de emergência), que previa a venda da pílula do dia seguinte, sem receita médica, para mulheres com idade igual ou inferior a 17 anos, decisão que foi acertadamente condenada em editoriais do *New England Journal of Medicine* (Drazen, 2004; Steinbrook, 2004). Esta questão não foi resolvida até abril de 2013, quando uma corte distrital em Nova Iorque determinou que a Food and Drug Administration (FDA) disponibilizasse sem receita médica medicamentos para contracepção de emergência às mulheres independentemente de sua idade. Essa decisão foi rapidamente elogiada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013f). A decisão foi considerada uma “vitória da ciência” em editorial de um número subsequente da revista *Nature* (2013).

Talvez o exemplo mais chocante de interferência governamental, tanto federal quanto estadual, nos direitos reprodutivos das mulheres, seja a frequente indisponibilidade de serviços de planejamento familiar financiados por verbas federais destinados a mulheres indigentes. Essa falta de recursos ocorre a despeito de todos os relatos do impressionante sucesso de tais programas. De acordo com o Guttmacher Institute, os serviços públicos de planejamento familiar evitaram quase 2,2 milhões de gestações indesejadas e 760.000 abortos nos EUA em 2010. Os autores concluíram que sem essa verba a taxa de abortos teria sido cerca de dois terços maior para todas as mulheres e quase 70% maior entre as adolescentes (Frost, 2013). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recentemente revisou essas e outras barreiras para o acesso à contracepção de emergência.

## ■ Aborto

Continua a ser considerado como um fato evitável que até 20% das gestações nos EUA sejam interrompidas por abortos eletivos (ver Tabela 1-1). De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011): “A maneira mais efetiva de



reduzir o número de abortos é prevenir gestações indesejadas e não planejadas”. Importa ressaltar que as atitudes, as crenças e as políticas contrárias aos serviços de planejamento familiar e à educação sexual discutidas anteriormente contribuem para a realização dos mais de 800.000 abortos a cada ano nos EUA.

A história da regulação legislativa e das decisões das cortes federais acerca do direito ao aborto será discutida no **Capítulo 18**. O projeto *Partial Birth Abortion Ban Act*, de 2003, foi transformado em lei e, em 2007, a Suprema Corte decidiu – no caso oficialmente conhecido como *Gonzales vs. Carhart* – por sua constitucionalidade. Novamente, essa decisão ensejou a publicação de editoriais do *New England Journal of Medicine* condenando a intromissão do governo na medicina (Charo, 2007; Drazen, 2007; Greene, 2007). Mais nefastas são as leis estaduais restritivas – muitas das quais foram ou serão consideradas inconstitucionais – que, segundo alguns, levarão *Roe vs. Wade* de volta à Suprema Corte.

## REFERÊNCIAS

- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care. 7th ed. Washington, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Patient safety and the electronic health record. Committee Opinion No. 472, November 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Abortion policy. College Statement of Policy. September 2000. Reaffirmed July 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Access to emergency contraception. Committee Opinion No. 542, November 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Benefits to women of Medicaid expansion through the Affordable Care Act. Committee Opinion No. 552, January 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Definition of term pregnancy. Committee Opinion No. 579, November 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Disclosure and discussion of adverse events. Committee Opinion No. 520, March 2012, Reaffirmed 2013c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Expert testimony. Committee Opinion No. 374, August 2007, Reaffirmed 2013d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Coping with the stress of medical professional liability litigation. Committee Opinion No. 551, January 2013e
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Statement on FDA Approval of OTC Emergency Contraception. May 1, 2013f. Available at: [http://www.acog.org/About\\_ACOG/News\\_Room/News\\_Releases/2013/Statement\\_on\\_FDA\\_Approval\\_of\\_OTC\\_Emergency\\_Contraception](http://www.acog.org/About_ACOG/News_Room/News_Releases/2013/Statement_on_FDA_Approval_of_OTC_Emergency_Contraception). Accessed October 24, 2013
- Amon E, Bombard A, Bronsky G, et al: SMFM liability survey. *Am J Obstet Gynecol* 210:S242, 2014
- Annas GJ: Doctors, patients, and lawyers—two centuries of health law. *N Engl J Med* 367(5):445, 2013
- Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, et al: Risk-adjusted models for adverse obstetric outcomes and variation in risk adjusted outcomes across hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 209(5):446.e1, 2013
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116:1302, 2010
- Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy-related deaths. Results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 106:1228, 2005
- Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV: Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 120(5):1029, 2012
- Centers for Disease Control and Prevention: The challenge of fetal mortality. NCHS Data Brief No. 16, April 2009
- Centers for Disease Control and Prevention: Changes in cesarean delivery rates by gestational age: United States, 1996–2011. NCHS Data Brief No. 124, June 2013
- Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al: Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991–1999. *MMWR* 52(2):4, 2003
- Charo RA: The partial death of abortion rights. *N Engl J Med* 356:2125, 2007
- Chervenak FA, McCullough LB, Brent RL, et al: Planned home birth: the professional responsibility response. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):31, 2013
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al: Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199(1):36.e1, 2008
- Clark SL, Meyers JA, Frye DR, et al: A systematic approach to the identification and classification of near-miss events on labor and delivery in a large, national health care system. *Am J Obstet Gynecol* 207(5):441, 2012
- Classen DC, Bates DW: Finding the meaning in meaningful use. *N Engl J Med* 365:855, 2011
- Cohen IG, Adashi EY, et al: Made-to-order embryos for sale—a brave new world? *N Engl J Med* 368(26):2517, 2013
- Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, et al: Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108:541, 2006
- Drazen JM: Government in medicine. *N Engl J Med* 356:2195, 2007
- Drazen JM, Greene MF, Wood AJJ: The FDA, politics, and Plan B. *N Engl J Med* 350:1561, 2004
- Dugoff L: Application of genomic technology in prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 367(23):2249, 2012
- Frey WH: America reaches its demographic tipping point. 2011. Available at: <http://www.brookings.edu/blogs/up-front/posts//2011/08/26-census-race-frey>. Accessed September 24, 2013
- Frost JJ, Zolna MR, Frohwirth L: Contraceptive Needs and Services, 2010. New York, Guttmacher Institute, 2013
- Grande D, Srinivas SK, for the Society of Maternal-Fetal Medicine Health Care Policy Committee: Leveraging the Affordable Care Act to improve the health of mothers and newborns. *Obstet Gynecol* 121:1300, 2013
- Greene MF: The intimidation of American physicians—banning partial-birth abortion. *N Engl J Med* 356:2128, 2007
- Grobman WA: Patient safety in obstetrics and gynecology. The call to arms. *Obstet Gynecol* 108(5):1058, 2006
- Grünebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, et al: Apgar score of 0 at 5 minutes and neonatal seizures or serious neurologic dysfunction in relation to birth setting. *Am J Obstet Gynecol* 209(4):323, 2013
- Grünebaum A, Sapra K, Chervenak F: Term neonatal deaths resulting from home births: an increasing trend. *Am J Obstet Gynecol* 210:S57, 2014
- Hale RW, DiVenere L: Health care reform and your practice. *ACOG Clinical Review* 15(6-supplement):1S, 2010
- Halliday LE, Peek MJ, Ellwood DA, et al: The Australasian Maternity Outcomes Surveillance System: an evaluation of stakeholder engagement, usefulness, simplicity, acceptability, data quality and stability. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 53(2):152, 2013
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ: Births: Preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 61(5):1, 2012
- Hoyert DL: Maternal mortality and related concepts. *Vital Health Stat* 3(33):1, 2007
- Institute for Safe Medication Practices: ISMP survey helps define near miss and close call. Medication Safety Alert, September 24, 2009. Available at: <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20090924.asp>. Accessed October 25, 2013
- Jena AB, Seabury S, Lakdawalla D, et al: Malpractice risk according to physician specialty. *N Engl J Med* 365(7):629, 2011
- Jha AK, DesRoches CM, Campbell EG, et al: Use of electronic health records in US hospitals. *N Engl J Med* 360:1628, 2009
- Kaiser J: Health bill backs evidence-based medicine, new drug studies. *Science* 327(5973):1562, 2010
- King JC: Maternal mortality in the United States—why is it important and what are we doing about it? *Semin Perinatol* 36(1):14, 2012
- Klagholz J, Strunk A: Overview of the 2012 ACOG survey on professional liability. Washington, American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2012
- Knight M, UKOSS: Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 115:453, 2008
- Knight M, Kurinczuk JJ, Tuffnell D, et al: The UK obstetric surveillance system for rare disorders of pregnancy. *BJOG* 112:263, 2005
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds): To err is human: building a safer health system. Washington, National Academy Press, 2000
- Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, et al: Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1987–1990. *MMWR* 46(4):17, 1997
- Lang CT, King JC: Maternal mortality in the United States. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22(3):5117, 2008
- Lu MC, Gee RE: What every obstetrician-gynecologist should know about Title V and Title X. *Obstet Gynecol* 120(3):513, 2012
- MacDorman MF, Kirmeyer SE, Wilson EC: Fetal and perinatal mortality, United States, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 60(8):1, 2012a
- MacDorman MF, Mathews TJ, Declercq E: Home births in the United States, 1990–2009. *NHCS Data Brief No. 84*, January 2012b



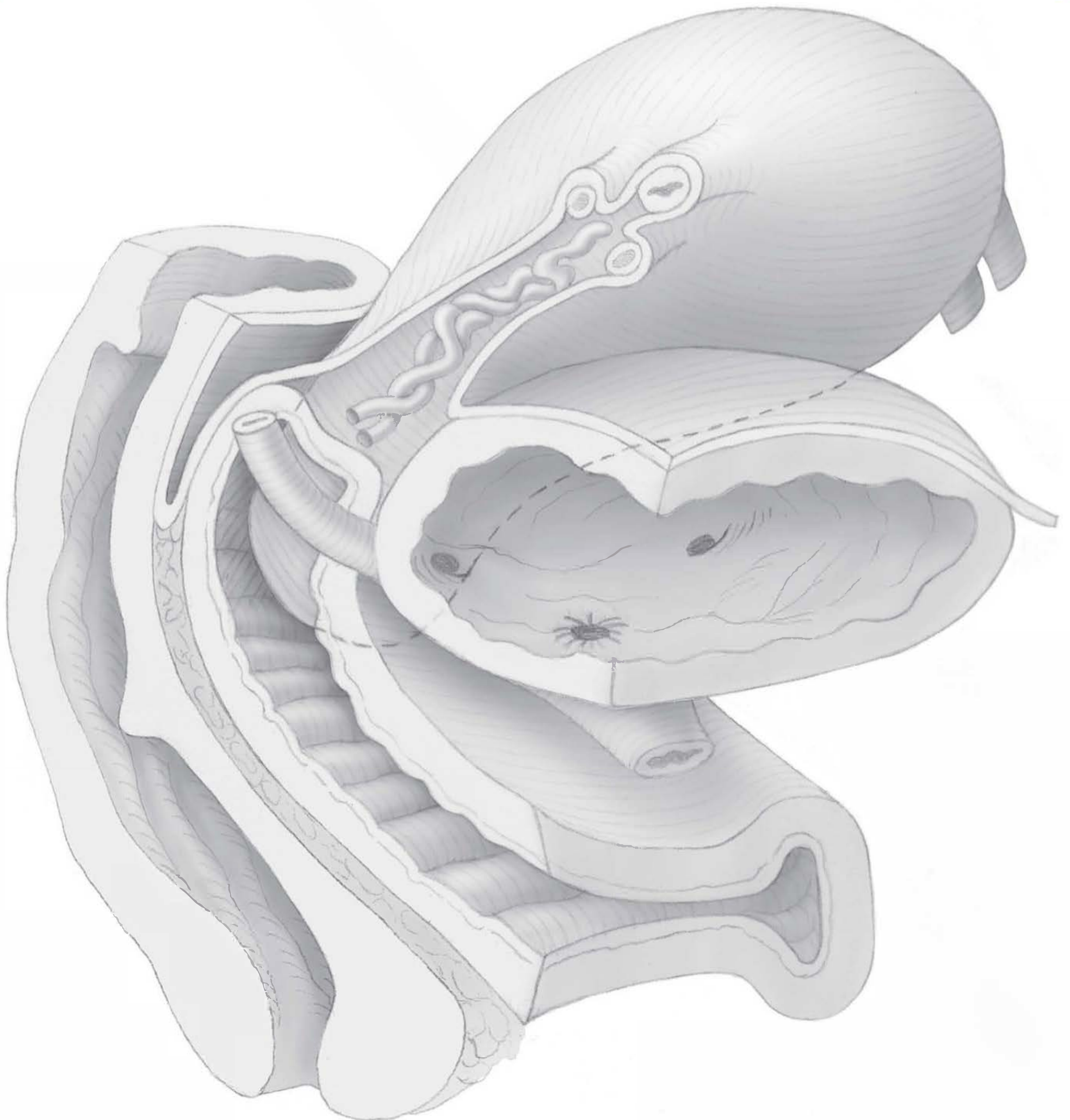
- MacKay AP, Berg CJ, Duran C, et al: An assessment of pregnancy-related mortality in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 19(3):206, 2005
- Markus AR, Andrés E, West KD, et al: Medicaid covered births, 2008 through 2010, in the context of the implementation of health reform. *Womens Health Issues* 23(5):e273, 2013
- Mosher WD, Jones, J, Abma JC: Intended and unintended births in the United States: 1982–2010. *Natl Health Stat Report* 55:1, 2012
- National Institutes of Health: National Institutes of Health consensus development conference statement. Vaginal birth after cesarean: new insights March 8–10, 2010. *Obstet Gynecol* 115(6):1279, 2010
- Nature Editorial: Science prevails. The US government gives up its fight to keep age restrictions on the morning-after pill. *Nature* 498:272, 2013
- Oberlander J: The future of Obamacare. *N Engl J Med* 367(23):2165, 2012
- Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, et al: Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of progress, projections, and priorities. *PLoS Med* 8(8):e1001080, 2011
- Oliphant SS, Jones KA, Wang L, et al: Trends over time with commonly performed obstetrics and gynecologic inpatient procedures. *Obstet Gynecol* 116:926, 2010
- Olsen O, Clausen JA: Planned hospital birth versus planned home birth. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD000352, 2012
- Reddy DM, Fleming R, Swain C: Effect of mandatory parental notification on adolescent girls' use of sexual health care services. *JAMA* 288:710, 2002
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al: Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 367(23):2185, 2012
- Reddy UM, Spong CY: Introduction. *Semin Perinatol* 30(5):233, 2006
- Robertson R, Squires D, Garber T, et al: Realizing health reform's potential. *Oceans apart: the higher health costs of women in the US compared to other nations, and how reform is helping*. Commonwealth Fund No. 1606, Vol. 19, 2012
- Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, et al: The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One* 7(8):e44129, 2012
- Steinbrook R: Waiting for Plan B—the FDA and nonprescription use of emergency contraception. *N Engl J Med* 350:2327, 2004
- St. John EB, Nelson KG, Cliver SP, et al: Cost of neonatal care according to gestational age at birth and survival status. *Am J Obstet Gynecol* 182:170, 2000
- Sutton PD, Hamilton BE, Mathews TJ: Recent decline in births in the United States, 2007–2009. *NCHS Data Brief No. 60*, March 2011
- Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, et al: Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample. *N Engl J Med* 367(23):2226, 2012
- Towers Perrin: 2009 update on US tort cost trends. 2009. Available at: [http://www.towersperrin.com/tp/getwebcachedoc?webc=USA/2009/200912/2009\\_tort\\_trend\\_report\\_12-8\\_09.pdf](http://www.towersperrin.com/tp/getwebcachedoc?webc=USA/2009/200912/2009_tort_trend_report_12-8_09.pdf). Accessed October 25, 2013
- Tuncalp O, Hindin MJ, Souza JP, et al: The prevalence of maternal near miss: a systematic review. *BJOG* 119(6):653, 2012
- Van der Kooy J, Poeran J, de Graaf JP, et al: Planned home compared with planned hospital births in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 118(5):1037, 2011
- Ventura SJ, Curtin SC, Abma JC, et al: Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990–2008. *Natl Vital Stat Rep* 60(7):1, 2012
- Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosing. *N Engl J Med* 367(23):2175, 2012
- Wasden S, Perlman J, Chasen S, et al: Home birth and risk of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 210:S251, 2014
- Wax JR, Lucas FJ, Lamont M, et al: Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 203(3):243, 2010
- Wier LM, Andrews RM: The national hospital bill: the most expensive conditions by payer, 2008. *Healthcare Cost and Utilization Project Statistical Brief No. 107*, March 2011
- Zwecker P, Azoulay L, Abenhaim HA: Effect of fear of litigation on obstetric care: a nationwide analysis on obstetric practice. *Am J Perinatol* 28(4):277, 2011





## SEÇÃO 2

# ANATOMIA E FISIOLOGIA MATERNAS





# Anatomia da Mãe

<b>PAREDE ANTERIOR DO ABDOME</b> .....	16
<b>ÓRGÃOS REPRODUTORES EXTERNOS</b> .....	18
<b>ÓRGÃOS REPRODUTORES INTERNOS</b> .....	25
<b>ANATOMIA MUSCULOESQUELÉTICA DA Pelve</b> .....	31

O conhecimento sobre a anatomia feminina da pelve e da parede inferior do abdome é essencial à prática obstétrica. Embora a norma seja a manutenção de relações anatômicas consistentes entre essas estruturas, é possível haver variações acentuadas entre as mulheres. Isso é especialmente verdadeiro para os grandes vasos e nervos.

## PAREDE ANTERIOR DO ABDOME

### ■ **Pele, camada subcutânea e fáscia**

A parede anterior do abdome contém as vísceras abdominais, sofre estiramento para acomodar o útero em expansão na gravidez e provê acesso cirúrgico aos órgãos reprodutores internos. Assim, há necessidade de um conhecimento abrangente sobre sua estrutura disposta em camadas para que seja possível penetrar cirurgicamente a cavidade abdominal.

As linhas de Langer descrevem a orientação das fibras dérmicas dentro da pele. Essas linhas estão dispostas transversalmente na parede anterior do abdome. Assim, as incisões verticais sustentam maior tensão lateral e, conseqüentemente, dão origem a cicatrizes mais largas. Por outro lado, as incisões transversais baixas, como a de Pfannenstiel, acompanham as linhas de Langer, produzindo melhores resultados estéticos.

A camada subcutânea pode ser subdividida em superficial, formada predominantemente por tecido gorduroso (fáscia de Camper), e profunda e membranosa (fáscia de Scarpa). A fáscia de Camper prossegue até o períneo para prover o monte pubiano e os grandes lábios de substância gordurosa e, finalmente, misturar-se com o tecido gorduroso da fossa isquioanal. A fáscia de Scarpa continua inferiormente no pe-

ríneo como fáscia de Colles. Conseqüentemente, infecções ou hemorragias superficiais à fáscia de Colles podem se estender no sentido superior e envolver as camadas superficiais da parede abdominal.

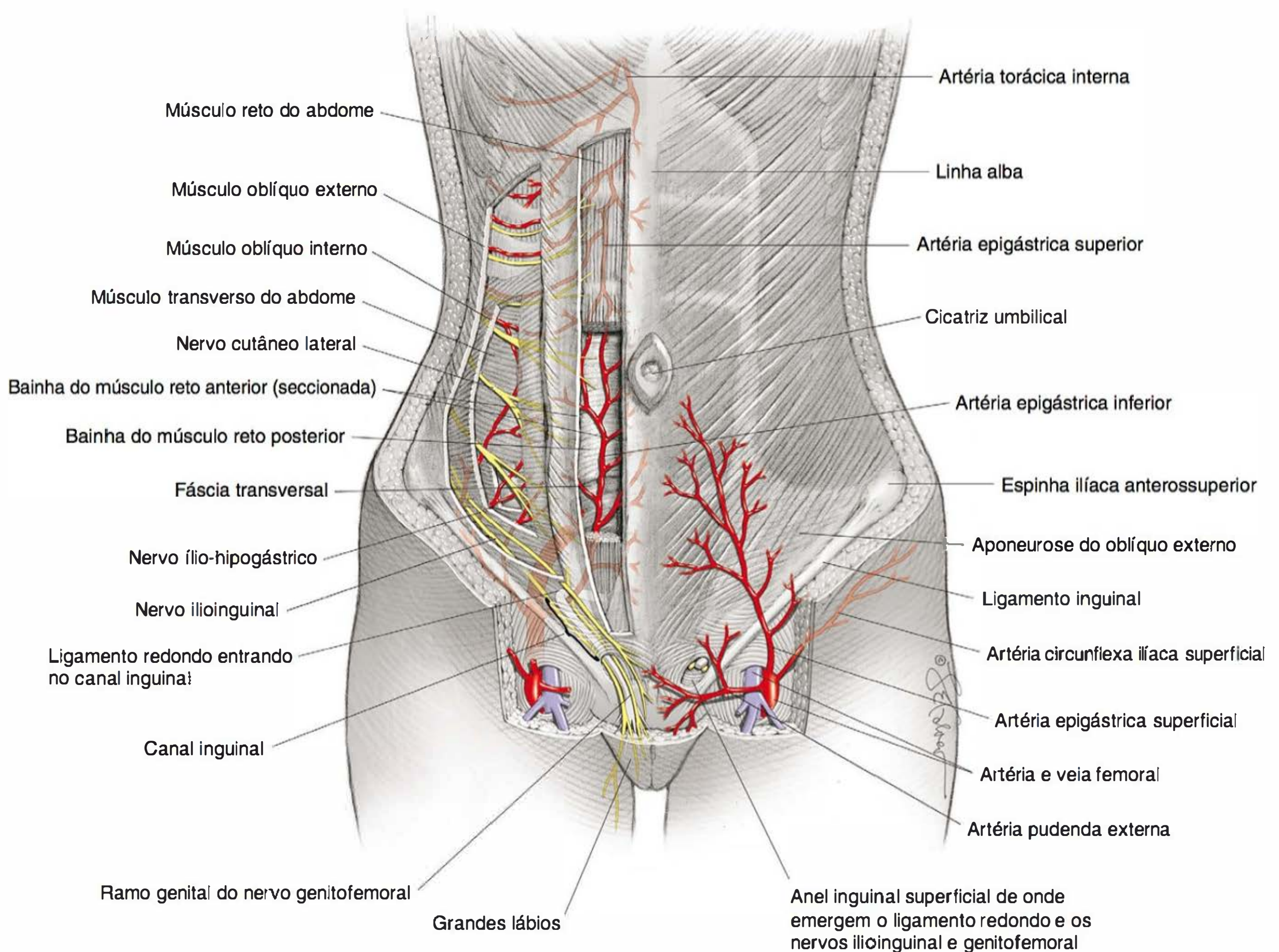
Abaixo da camada subcutânea está a musculatura da parede anterior do abdome, formada pelos músculos retos abdominais e piramidais, assim como pelos músculos oblíquos externos, internos e transversos do abdome, que se estende por toda a parede (**Figura 2-1**). As aponeuroses fibrosas desses três últimos músculos formam a fáscia primária da parede anterior do abdome. Elas se fundem na linha média formando a linha alba, que normalmente mede 10 a 15 mm de largura abaixo da cicatriz umbilical (Beer, 2009). Uma separação anormalmente larga pode indicar diátese dos retos abdominais ou hérnia.

Essas três aponeuroses também recobrem o músculo reto abdominal na forma da bainha do reto. A formação dessa bainha varia para cima e para baixo a partir de uma linha demarcatória denominada linha arqueada (**Figura 2-2**). Em posição cefálica a essa linha, as aponeuroses recobrem o ventre do reto abdominal em suas superfícies dorsal e ventral. Em posição caudal à referida linha, todas as aponeuroses correm anteriormente ou superficialmente ao músculo reto abdominal, deixando embaixo apenas a delgada fáscia transversal e o peritônio (Loukas, 2008). Essa transição na composição da bainha do reto pode ser mais bem observada com a incisão na linha média do abdome. Finalmente, os músculos piramidais pareados têm origem na crista púbica, inserem-se na linha alba e cursam acima do músculo reto abdominal, mas abaixo da bainha anterior do reto.

### ■ **Suprimento sanguíneo**

As artérias epigástrica superficial, circunflexa ilíaca superficial e pudenda externa superficial emergem da artéria femoral imediatamente abaixo do ligamento inguinal, na região do triângulo femoral. Esses vasos nutrem a pele, bem como as camadas subcutâneas da parede anterior do abdome e o monte pubiano. De importância cirúrgica, os vasos epigástricos superficiais, a partir de sua origem, cursam no sentido diagonal na direção da cicatriz umbilical. Quando das incisões transversais baixas na





**FIGURA 2-1** Anatomia da parede anterior do abdome. (De Corton, 2012, com autorização.)

pele, esses vasos geralmente são identificados em uma profundidade intermediária entre a pele e a fáscia do reto abdominal, acima da fáscia de Scarpa, a alguns centímetros da linha média.

Por outro lado, os vasos epigástricos inferiores “profundos” e os vasos circunflexos ilíacos profundos são ramos dos vasos ilíacos externos. Eles nutrem músculos e fáscias da parede anterior do abdome. De relevância cirúrgica, os vasos epigástricos inferiores cursam em posição inicialmente lateral e, a seguir, posterior aos músculos retos do abdome por eles nutridos. Em seguida, passam em posição anterior à bainha posterior do reto abdominal entre essa bainha e os músculos retos. Próximo à cicatriz umbilical, os vasos epigástricos inferiores fazem anastomose com a artéria e as veias epigástricas superiores, ramos dos vasos torácicos internos. Quando se utiliza a incisão de Maylard para cesariana, a artéria epigástrica inferior pode sofrer laceração em posição lateral ao ventre do reto durante a transecção do músculo. Raramente esses vasos sofrem ruptura por traumatismo abdominal para formar hematoma da bainha do reto (Tolcher, 2010).

Em ambos os lados da parede anterior do abdome inferior, o triângulo de Hesselbach é a região limitada lateralmente pelos vasos epigástricos inferiores, inferiormente pelo ligamento inguinal e medialmente pela borda lateral dos músculos retos do abdome. As hérnias com protrusão pela parede do abdome na

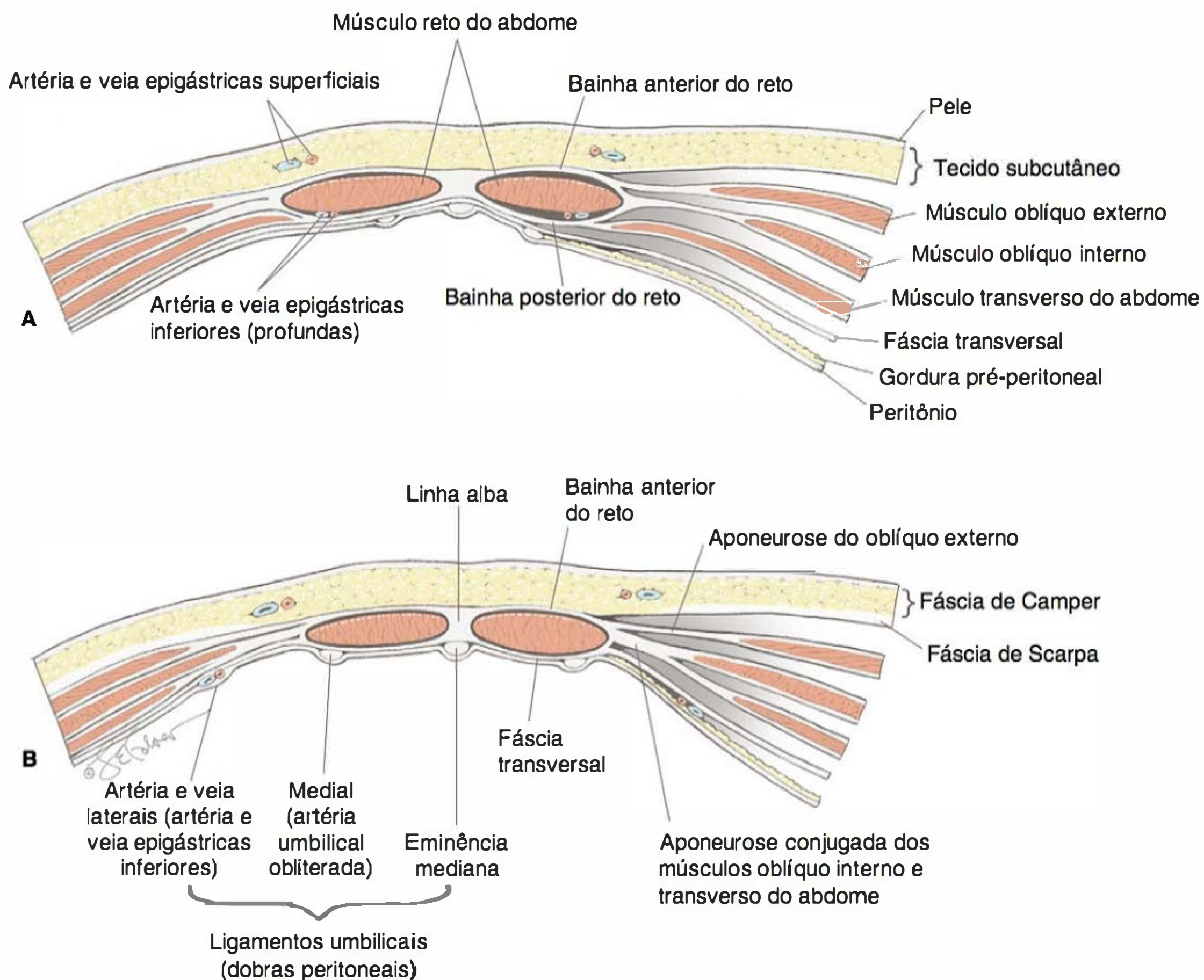
região do triângulo de Hesselbach são denominadas hérnias inguinais diretas. Por outro lado, nas hérnias inguinais indiretas, a protrusão ocorre pelo anel inguinal, que se localiza lateralmente ao triângulo, para então sair pelo anel inguinal superficial.

### Inervação

A parede anterior do abdome é inervada pelos nervos intercostais ( $T_{7-11}$ ), pelo nervo subcostal ( $T_{12}$ ) e pelos nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal ( $L_1$ ). Desses, os nervos intercostais e subcostais são ramos anteriores dos nervos espinais torácicos e cursam ao longo da parede abdominal lateral e, a seguir, da parede abdominal anterior entre os músculos transversos do abdome e oblíquo interno; esse espaço é denominado plano transversos do abdome. Próximo das bordas laterais do reto do abdome, esses ramos nervosos perfuram a bainha posterior, o músculo reto e a bainha anterior para atingir a pele. Assim, esses ramos nervosos podem ser seccionados na incisão de Pfannenstiel no ponto em que a bainha subjacente ao reto anterior é separada do músculo reto.

Por outro lado, os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal têm origem em um ramo anterior do primeiro nervo espinal lombar. Eles emergem lateralmente ao músculo psoas e cursam no plano retroperitoneal, cruzando o quadrado lombar no sentido inferior





**FIGURA 2-2** Cortes transversais da parede anterior do abdome acima **(A)** e abaixo **(B)** da linha arqueada. (De Corton, 2012, com autorização.)

e medial na direção da espinha ilíaca. Próximo da espinha ilíaca, ambos os nervos perfuram o músculo transverso do abdome e passam a cursar ventralmente. Em um ponto 2 a 3 cm medial à espinha ilíaca anterossuperior, os nervos penetram o músculo oblíquo interno e cursam em um plano superficial a ele até a linha média (Whiteside, 2003). O nervo ílio-hipogástrico perfura a aponeurose do oblíquo externo próximo da borda do reto lateral e é responsável pela sensibilidade da pele sobre a região suprapúbica. O nervo ilioinguinal, em seu curso medial, passa pelo canal inguinal e emerge pelo anel inguinal superficial que se forma com a divisão das fibras externas da aponeurose do músculo oblíquo do abdome. Esse nervo inerva a pele do monte pubiano, dos grandes lábios e da região superior da coxa.

Os nervos ilioinguinal e ílio-hipogástrico podem ser seccionados durante incisão transversal baixa ou comprimidos durante seu fechamento, em especial se a incisão se estender além das bordas laterais do músculo reto (Rahn, 2010). Esses nervos carregam apenas informação sensorial, e a lesão produz perda da sensibilidade nas regiões por eles supridas. Não obstante, raramente a paciente pode evoluir com dor.

O dermatomo de T<sub>10</sub> passa aproximadamente na altura da cicatriz umbilical. Como discutiremos no **Capítulo 25**, a anestesia regional para cesariana ou para esterilização puerperal idealmente deve bloquear entre T<sub>10</sub> e L<sub>1</sub>. Além disso, um bloqueio no plano do transverso do abdome pode fornecer bloqueio amplo dos nervos que atravessam esse plano e pode ser usado após a cesariana para reduzir a necessidade de anestesia (Mishriky, 2012). Também há relatos de bloqueio da bainha

do reto ou dos nervos ilioinguinal ou ílio-hipogástrico para reduzir a dor no pós-operatório (Mei, 2011; Sviggum, 2012; Wolfson, 2012).

## ÓRGÃOS REPRODUTORES EXTERNOS

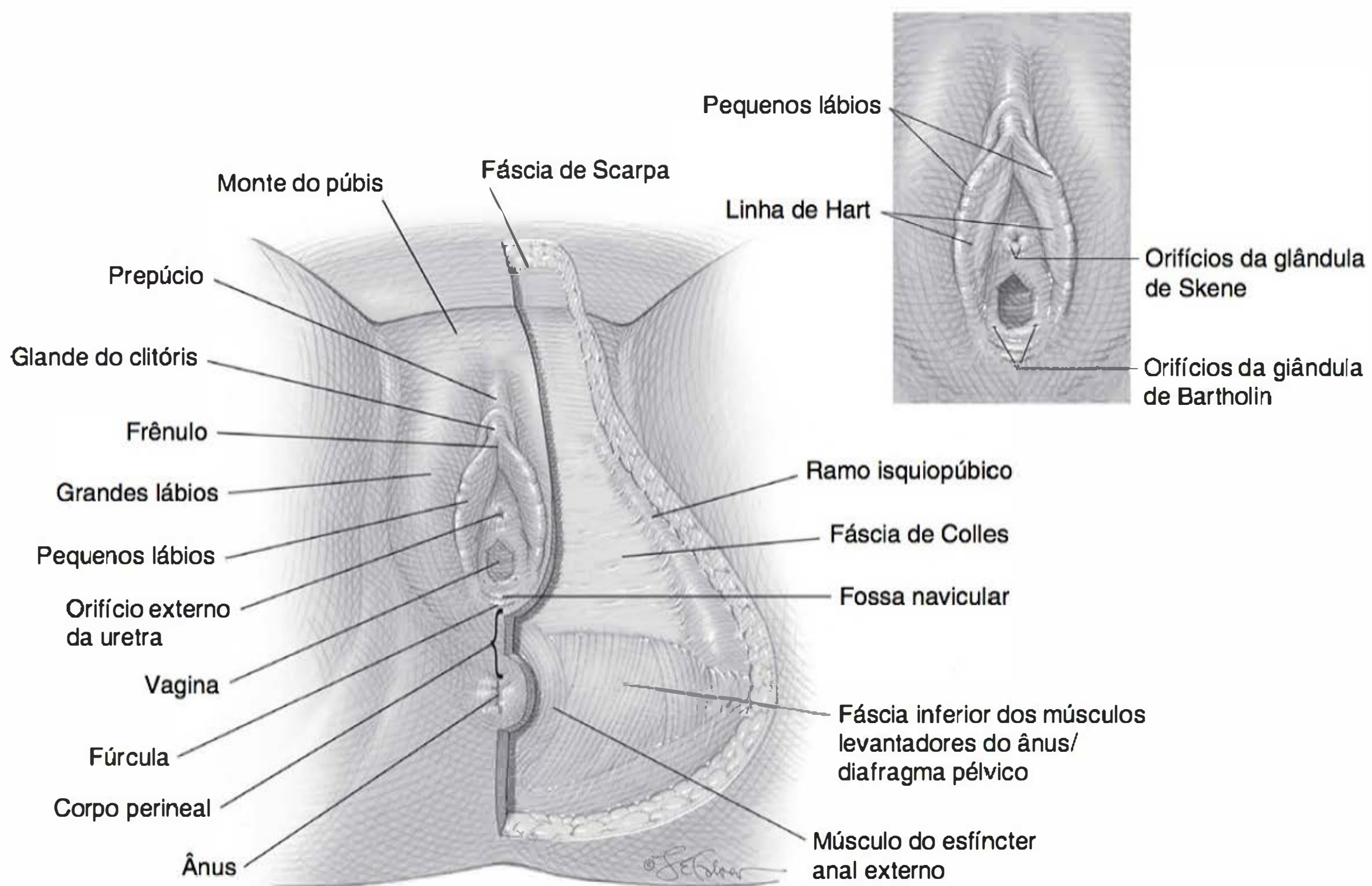
### Vulva

#### Monte do púbis, lábios genitais e clitóris

O pudendo feminino – comumente denominado vulva – inclui todas as estruturas visíveis externamente, desde a sínfise púbica até o corpo perineal. Isso inclui monte do púbis, grandes e pequenos lábios, clitóris, hímen, vestíbulo, orifício da uretra, glândulas maiores do vestíbulo ou de Bartholin, glândulas menores do vestíbulo e glândulas parauretrais (**Figura 2-3**). A embriologia da genitália externa será discutida no **Capítulo 7**, e sua inervação e vascularização serão descritas com o nervo pudendo, a seguir.

O monte do púbis, também chamado de monte de Vênus, é um coxim repleto de tecido gorduroso que recobre a sínfise púbica. Após a puberdade, a pele do monte do púbis fica coberta por pelos crespos, o escudo dos pelos pubianos. Nas mulheres, os pelos são distribuídos em forma de triângulo, com a borda superior da sínfise púbica sendo a base, e o vértice coincidindo com o clitóris. Nos homens, e em algumas mulheres hirsutas, os pelos pubianos não são tão circunscritos, estendendo-se à parede anterior do abdome na direção da cicatriz umbilical.





**FIGURA 2-3** Estruturas da vulva e camada subcutânea do triângulo anterior do períneo. Observe a continuidade das fâscias de Colles e de Scarpa. Detalhe: limites do vestibulo e abertura para o vestibulo. (De Corton, 2012, com autorização.)

Embriologicamente, os grandes lábios correspondem ao saco escrotal dos homens. Essas estruturas variam em sua aparência, principalmente quanto ao conteúdo de tecido adiposo. Apresentam comprimento de 7 a 8 cm, profundidade de 2 a 3 cm e espessura de 1 a 1,5 cm. Superiormente, mantêm continuidade direta com o monte do púbis, e os ligamentos redondos terminam em suas bordas superiores. Posteriormente, os grandes lábios vão afunilando e mergulham na região sobreposta ao corpo perineal para formar a comissura posterior.

Há pelos cobrindo a superfície externa dos grandes lábios, mas não a superfície interna. Além disso, há glândulas apócrinas, écrinas e sebáceas em abundância. Abaixo da pele, existe uma camada de tecido conectivo denso praticamente destituída de elementos musculares, mas rica em fibras elásticas e tecido adiposo. Essa massa de gordura dá volume aos grandes lábios, sendo suprida por um rico plexo venoso. Durante a gravidez, essa vasculatura costuma desenvolver varicosidades, em especial naquelas mulheres com mais de uma gestação, em razão do aumento na pressão venosa produzido pelo crescimento do útero. O aspecto é o de veias tortuosas e aumentadas ou em forma de aglomerados semelhantes a cachos de uva, mas normalmente são assintomáticas.

Os pequenos lábios são dobras delgadas de tecido, estando localizados medialmente aos grandes lábios. Nos homens, correspondem ao eixo ventral do pênis. Os pequenos lábios estendem-se superiormente, onde se dividem em duas lâminas. De ambos os lados, as lâminas inferiores fundem-se para formar o frênulo do clitóris, e as superiores fundem-se para formar o prepúcio. Os pequenos lábios estendem-se no sentido inferior, aproximando-se da linha média sob a forma de pregas teciduais que se fundem para constituir a fúrcula. Esses lábios apresentam grande variação de tamanho entre as mulheres, com com-

primentos variando entre 2 e 10 cm e largura entre 1 e 5 cm (Lloyd, 2005).

Estruturalmente, os pequenos lábios são compostos por tecido conectivo com numerosos vasos, fibras de elastina e raras fibras musculares lisas. São inervados por várias terminações nervosas e são extremamente sensíveis (Ginger, 2011a). O epitélio dos pequenos lábios varia de acordo com a localização. A superfície externa de cada lábio é coberta por epitélio pavimentoso estratificado levemente queratinizado. A porção lateral da superfície interna é coberta pelo mesmo epitélio até uma linha demarcatória – a linha de Hart. Medialmente a essa linha, os pequenos lábios são cobertos por epitélio pavimentoso não queratinizado. Os pequenos lábios não contêm folículos pilosos, glândulas écrinas e glândulas apócrinas. Entretanto, possuem muitas glândulas sebáceas (Wilkinson, 2011).

O clitóris é o principal órgão erógeno feminino e é o homólogo erétil do pênis. Localiza-se abaixo do prepúcio, acima do frênulo e da uretra, e projeta-se para baixo e para dentro na direção do introito vaginal. O clitóris raramente tem mais de 2 cm de comprimento, sendo composto por uma glândula, um corpo e dois ramos (crura) (Verkauf, 1992). A glândula geralmente tem menos de 0,5 cm de diâmetro e é coberta por epitélio pavimentoso estratificado ricamente inervado. O corpo do clitóris contém dois corpos cavernosos. Estendendo-se a partir do corpo do clitóris, os corpos cavernosos divergem lateralmente para formar um ramo longo e estreito. Cada ramo acompanha a superfície inferior de seu respectivo ramo isquiopúbico e profundamente ao músculo isquiocavernoso. O suprimento sanguíneo do clitóris é feito por ramos da artéria pudenda interna. Especificamente, a artéria profunda do clitóris supre o corpo, enquanto a artéria dorsal do clitóris supre a glândula e o prepúcio.



## Vestíbulo

O vestibulo é a estrutura feminina funcionalmente madura derivada da membrana urogenital embrionária. Na mulher adulta, consiste em uma região em forma de amêndoa, limitada lateralmente pela linha de Hart, medialmente pela superfície externa do hímen, anteriormente pelo frênulo do clitóris e posteriormente pela fúrcula. O vestibulo em geral contém seis orifícios: uretra, vagina, dois ductos das glândulas de Bartholin e, algumas vezes, dois ductos das glândulas parauretrais maiores – as glândulas de Skene. A porção posterior do vestibulo entre a fúrcula e o introito vaginal é chamada de fossa navicular, a qual costuma ser identificada apenas nas nulíparas.

As glândulas bilaterais de Bartholin, também denominadas glândulas vestibulares maiores, medem de 0,5 a 1 cm de diâmetro. De cada lado, elas se localizam inferiormente ao bulbo vascular do vestibulo em um plano profundo à extremidade inferior do músculo bulbocavernoso. Seus ductos têm entre 1,5 e 2 cm de comprimento e se abrem distalmente ao anel himenal – nas posições de 5 e 7 horas sobre o vestibulo. Após traumatismo ou infecção, os ductos podem ficar edemaciados e obstruídos, formando um cisto ou, caso haja infecção, um abscesso. Por outro lado, as glândulas vestibulares menores são glândulas superficiais revestidas por epitélio simples secretor de mucina que se abrem ao longo da linha de Hart.

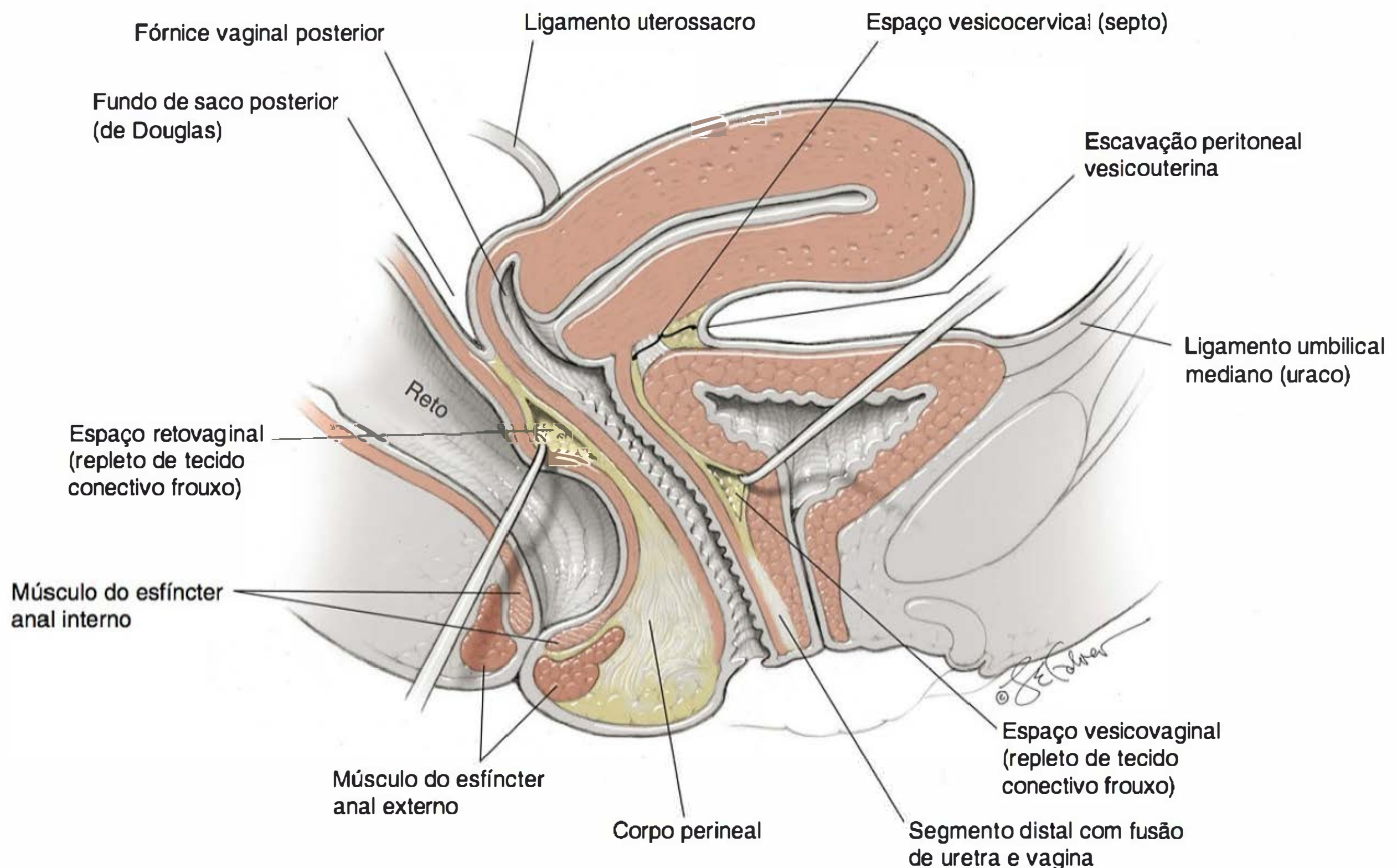
As glândulas parauretrais formam coletivamente uma estrutura em forma de árvore cujos múltiplos e pequenos ductos se abrem predominantemente ao longo de toda a face inferior da uretra. As duas maiores são denominadas glândulas de Skene, e seus ductos caracteristicamente estão localizados distalmente, próximo ao meato uretral. Do ponto de vista clínico, a inflamação e a obstrução dos ductos de qualquer glândula parauretral podem levar à formação de divertículos uretrais.

Os dois terços inferiores da uretra correm imediatamente acima da parede anterior da vagina. O óstio ou meato uretral encontra-se na linha média do vestibulo, 1 a 1,5 cm abaixo do arco púbico e um pouco acima do introito vaginal.

## Vagina e hímen

Em mulheres adultas, o hímen é uma membrana de espessura variável que circunda o introito vaginal total ou parcialmente. É composto principalmente por tecido conectivo elástico e colagenoso, e suas superfícies interna e externa são cobertas por epitélio escamoso estratificado não queratinizado. A abertura do hímen intacto varia, em seu diâmetro, desde uma ponta de agulha até um tamanho que admite a passagem da ponta de um ou dois dedos. O hímen imperfurado constitui uma lesão rara, na qual o orifício vaginal é completamente obstruído, causando retenção do fluxo menstrual (**Capítulo 3**). Como regra, o hímen costuma sofrer rompimento em vários pontos durante o primeiro coito. Entretanto, lacerações idênticas podem ocorrer com outras penetrações, como por tampões usados durante a menstruação. As bordas do tecido lacerado logo sofrem reepitelização. Nas gestantes, o epitélio do hímen fica espesso e rico em glicogênio. As alterações produzidas no hímen pelo parto costumam ser facilmente identificadas. Por exemplo, com o tempo, o hímen passa a ter conformação multinodular com tamanhos diversos, sendo também denominado carúncula himenal.

Localizada próxima ao hímen, a vagina é um tubo musculomembranoso que se estende até o útero, estando interposta em toda a sua extensão entre a bexiga e o reto (**Figura 2-4**). Anteriormente, a vagina é separada da bexiga e da uretra por tecido conectivo – o septo vesicovaginal. Posteriormente, entre a porção inferior da vagina e o reto, há tecidos semelhantes que,



**FIGURA 2-4** Vagina e anatomia circundante. (De Corton, 2012, com autorização.)



em seu conjunto, formam o septo retovaginal. O quarto superior da vagina é separado do reto pelo fundo de saco retouterino, também chamado de fundo de saco de Douglas.

Normalmente, as paredes vaginais anterior e posterior ficam em contato, havendo um pequeno espaço entre as bordas laterais. O comprimento da vagina varia de modo considerável, mas comumente a parede anterior mede 6 a 8 cm, enquanto a posterior mede 7 a 10 cm. A extremidade superior do arco vaginal é subdividida pelo colo uterino em anterior, posterior e dois fórnices laterais. Tais estruturas têm grande importância clínica, uma vez que os órgãos pélvicos internos em geral podem ser palpados por suas paredes delgadas. Além disso, o fórnice posterior é utilizado como acesso cirúrgico para a cavidade peritoneal.

Na porção média da vagina, sua parede lateral está fixada à parede pélvica por tecido conectivo visceral. Essas ligações laterais misturam-se à fáscia do músculo levantador do ânus. Assim, são criados os sulcos vaginais laterais anterior e posterior. Tais sulcos acompanham a extensão das paredes vaginais laterais, dando ao canal vaginal a forma de H quando observado em corte transversal.

A superfície vaginal é composta por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado e pela lâmina própria subjacente. Nas mulheres pré-menopáusicas, esse revestimento é impresso por numerosas cristas transversais delgadas, denominadas pregas, encontradas ao longo das paredes anterior e posterior da vagina em toda a sua extensão. Em plano profundo, encontra-se uma camada muscular, formada por musculatura lisa, colágeno e elastina. Abaixo da camada muscular, há uma camada adventícia formada por colágeno e elastina (Weber, 1997).

Não há glândulas vaginais. A vagina é lubrificada por um transudato originado no plexo capilar subepitelial que atravessa a camada epitelial permeável (Kim, 2011). Em razão do aumento da vascularidade durante a gravidez, as secreções vaginais aumentam de maneira notável. Algumas vezes, essa secreção pode ser confundida com perda de líquido amniótico; o método para fazer a diferenciação clínica é descrito no [Capítulo 22](#).

Após o traumatismo relacionado com o parto, fragmentos de epitélio estratificado às vezes ficam aprisionados sob a superfície vaginal. Semelhante ao tecido original, esse epitélio aprisionado continua a liberar células deterioradas e queratina. Como consequência, é possível haver a formação de cistos de inclusão epidérmicos, contendo restos de queratina, que são cistos vaginais comuns.

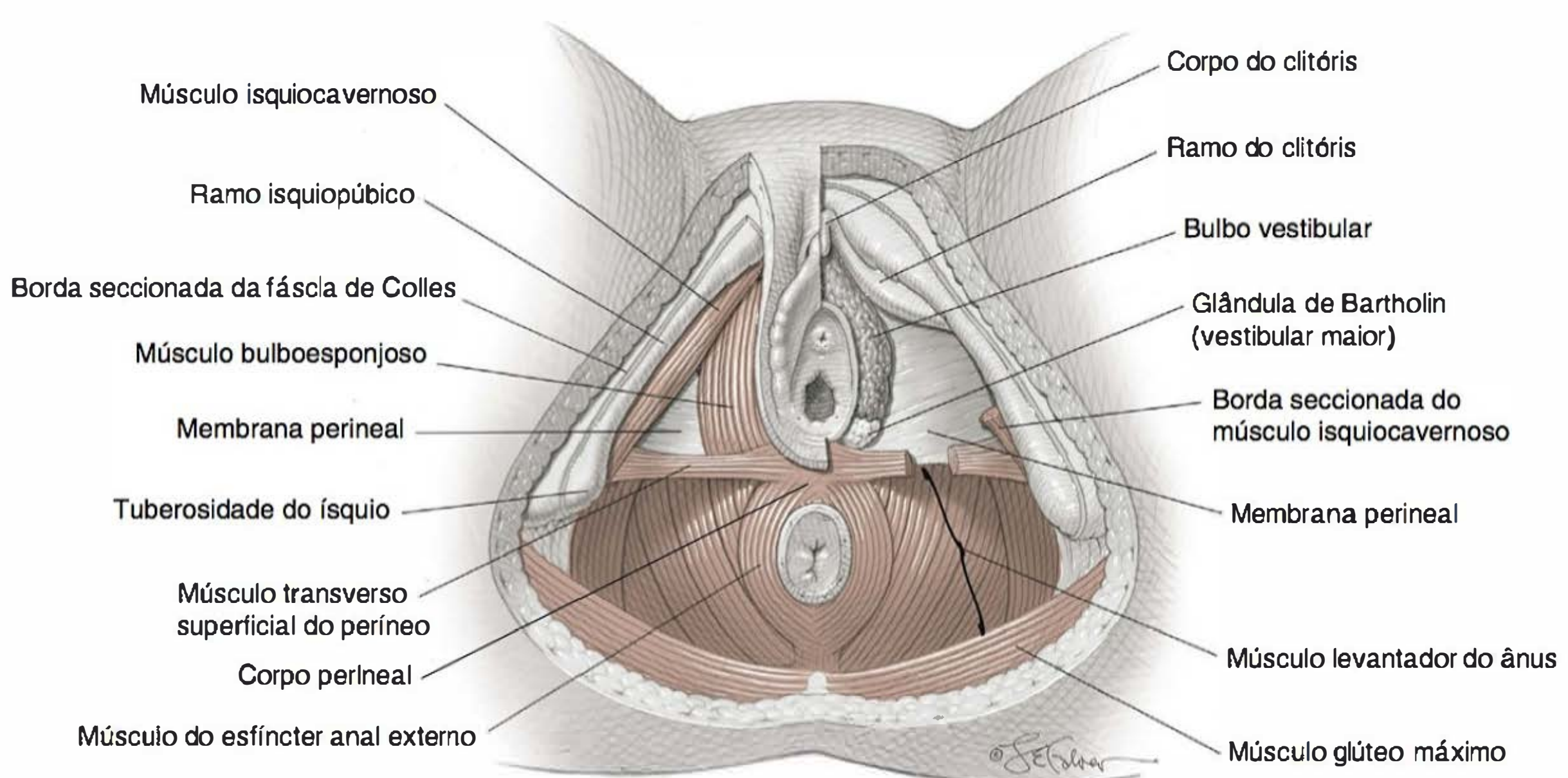
A vagina conta com abundante suprimento vascular. O segmento proximal é nutrido pelo ramo cervical da artéria uterina e pela artéria vaginal. Esta última pode surgir da artéria uterina, da artéria vesical inferior ou diretamente da artéria ilíaca interna. A artéria retal média contribui para o suprimento da parede posterior da vagina, enquanto a parede distal recebe contribuições da artéria pudenda interna. A cada nível, o suprimento sanguíneo de ambos os lados forma anastomoses com os vasos contralaterais correspondentes nas paredes vaginais anterior e posterior.

Circundando a vagina e acompanhando o curso das artérias há um plexo venoso extenso. Os vasos linfáticos do terço inferior, com os da vulva, drenam principalmente para os linfonodos inguinais. Os linfáticos do terço médio drenam para os linfonodos ilíacos internos, e aqueles do terço superior drenam para os linfonodos ilíacos internos, externos e comuns.

## Períneo

Essa região em forma de diamante, localizada entre as coxas, tem limites que espelham aqueles da saída óssea da pelve: anteriormente a sínfise púbica, anterolateralmente os ramos isquiopúbicos e as tuberosidades isquiáticas, posterolateralmente os ligamentos sacrotuberosos, e posteriormente o cóccix. Uma linha imaginária, unindo as tuberosidades do ísquio, divide o períneo em um triângulo anterior, também denominado triângulo urogenital, e um posterior, conhecido como triângulo anal.

O corpo perineal é uma massa fibromuscular na linha média na junção entre esses triângulos anterior e posterior ([Figura 2-5](#)).



**FIGURA 2-5** Espaço superficial do triângulo anterior e do triângulo posterior do períneo. As estruturas do lado esquerdo da imagem podem ser observadas após a remoção da fáscia de Colles. Aquelas do lado direito são identificadas após a remoção dos músculos superficiais do triângulo anterior. (De Corton, 2012, com autorização.)



Também denominado tendão central do períneo, o corpo mede 2 cm de altura e largura, e 1,5 cm de espessura. Ele serve de ligação para diversas estruturas e proporciona apoio importante para o períneo (Shafik, 2007; Woodman, 2002). Superficialmente, os músculos bulboesponjoso, transverso superficial do períneo e a musculatura do esfíncter anal externo convergem sobre o tendão central. Mais profundamente, contribuem a membrana perineal, os segmentos do músculo pubococcígeo e o esfíncter anal interno (Larson, 2010). O corpo perineal sofre incisão durante a episiotomia e ruptura nas lacerações de segundo, terceiro e quarto graus.

### Espaço superficial do trígono anterior

O trígono anterior é limitado superiormente pelos ramos púbicos, lateralmente pelas tuberosidades do ísquio e posteriormente pelo músculo transverso superficial do períneo. Ele ainda é dividido pela membrana perineal em dois espaços: superficial e profundo. A membrana perineal é uma lâmina de tecido fibroso denso, anteriormente denominada fáscia inferior do diafragma urogenital. Ela se fixa lateralmente aos ramos isquiopúbicos, medialmente ao terço distal da uretra e vagina, posteriormente ao corpo perineal, e anteriormente ao ligamento arqueado do púbis.

O espaço superficial é limitado profundamente pela membrana perineal e superficialmente pela fáscia de Colles. Como assinalado anteriormente, a fáscia de Colles é uma extensão da fáscia de Scarpa na direção do períneo. No períneo, a fáscia de Colles fixa-se lateralmente aos ramos púbicos e à fáscia lata na coxa, inferiormente ao músculo transverso superficial do períneo e à borda inferior da membrana perineal, e medialmente à uretra, ao clitóris e à vagina. Dessa forma, o espaço superficial do trígono anterior é um compartimento relativamente fechado, e infecções ou hematomas expansivos em seu interior podem produzir volume, mas permanecer contidos.

Essa bolsa superficial contém várias estruturas importantes, como glândulas de Bartholin, bulbos vestibulares, corpo e ramos do clitóris, ramos dos vasos e nervo pudendos e músculos isquiocavernoso, bulboesponjoso e transverso superficial do períneo. Desses músculos, o isquiocavernoso fixa-se inferiormente ao aspecto medial da tuberosidade do ísquio e lateralmente aos ramos isquiopúbicos. Anteriormente, o músculo fixa-se ao ramo do clitóris e pode ajudar a manter a ereção do clitóris comprimindo o ramo para obstruir a drenagem venosa. Os músculos bulboesponjosos localizam-se bilateralmente acima dos bulbos vestibulares e das glândulas de Bartholin. Eles se fixam anteriormente ao corpo do clitóris e posteriormente ao corpo do períneo. Os músculos produzem constrição da luz vaginal e ajudam a liberar as secreções das glândulas de Bartholin. Também podem contribuir para a ereção do clitóris comprimindo a veia dorsal profunda. Os músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso também empurram o clitóris para baixo. Finalmente, os músculos transversos superficiais do períneo são tiras estreitas que se fixam lateralmente às tuberosidades do ísquio e medialmente ao corpo perineal. Eles podem estar reduzidos ou ausentes, mas, quando presentes, contribuem para a formação do corpo perineal (Corton, 2012).

Embriologicamente, os bulbos vestibulares correspondem ao corpo esponjoso do pênis. São agregados de veias em forma de amêndoa, com 3 a 4 cm de comprimento, 1 a 2 cm de largura, e 0,5 a 1 cm de espessura, localizados abaixo do músculo bulboesponjoso em ambos os lados do vestíbulo. Os bulbos terminam inferiormente quase no meio do introito vaginal e se estendem para cima na direção do clitóris. Suas extensões ante-

riores sofrem fusão na linha média, abaixo do corpo do clitóris. Durante o parto, é possível que veias do bulbo sejam laceradas ou sofram ruptura, criando um hematoma vulvar contido no espaço superficial do trígono anterior.

### Espaço profundo do trígono anterior

Espaço localizado profundamente à membrana perineal e que se estende acima e para dentro da pelve (**Figura 2-6**) (Mirilas, 2004). Diferentemente do espaço superficial do períneo, o espaço profundo mantém continuidade com a cavidade pélvica no plano superior (Corton, 2005). Ele contém parte da uretra e da vagina, alguns segmentos de ramos da artéria pudenda interna e os músculos do esfíncter uretrovaginal e compressor da uretra, que fazem parte do complexo estriado do esfíncter urogenital.

### Diafragma da pelve

Encontrada em plano profundo aos trígonos anterior e posterior, essa alça muscular ampla provê apoio importante às vísceras pélvicas. O diafragma da pelve é formado pelos músculos levantador do ânus e coccígeo. O grupo levantador do ânus é formado pelos músculos pubococcígeo, puborretal e ileococcígeo. O músculo pubococcígeo também é denominado músculo pubovisceral e é subdividido com base nos pontos de inserção e na função. Aqui estão incluídos os músculos pubovaginal, puboperineal e puboanal, que se inserem, respectivamente, na vagina, no corpo do períneo e no ânus (Kearney, 2004).

O parto vaginal implica risco considerável para o músculo levantador do ânus ou para sua inervação (DeLancey, 2003; Weidner, 2006). Desses músculos, o pubovisceral costuma ser o mais lesionado (Lien, 2004; Margulies, 2007). Há evidências sugerindo que tais lesões predisponham as mulheres a maior risco de prolapso dos órgãos pélvicos ou à incontinência urinária (DeLancey, 2007a,b; Rortveit, 2003). Por esse motivo, as pesquisas têm se dedicado a minimizar tais lesões.

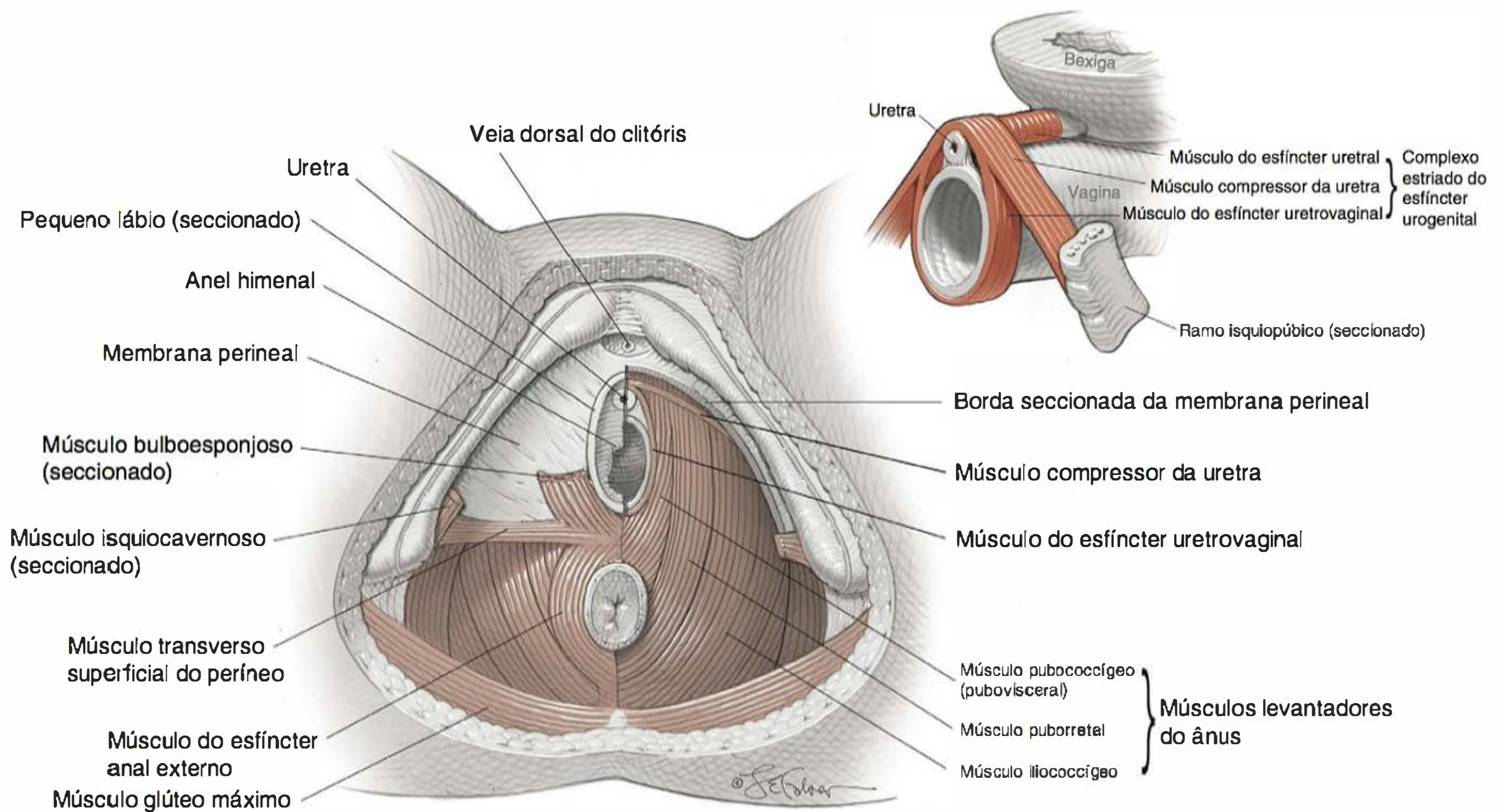
### Trígono posterior

Nesse trígono estão contidos a fossa isquioanal, o canal anal e o complexo do esfíncter anal, formado por esfíncter anal interno, esfíncter anal externo e músculo puborretal. Ramos do nervo pudendo e vasos pudendos internos também são encontrados no interior desse trígono.

**Fossas isquioanais.** Também conhecidas como fossas isquiorretais, esses dois espaços em forma de cunha preenchidos por tecido gorduroso são encontrados nos dois lados do canal anal e conferem volume ao trígono posterior (**Figura 2-7**). Ambas as fossas possuem pele em sua base superficial, enquanto seu vértice profundo é formado pela junção dos músculos levantador do ânus e obturador interno. Os demais limites são: lateralmente, a fáscia do músculo obturador interno e a tuberosidade do ísquio; inferomedialmente, o canal anal e o complexo do esfíncter anal; superomedialmente, a fáscia inferior do levantador do ânus com inclinação para baixo; posteriormente, o músculo glúteo máximo e o ligamento sacrotuberoso; e anteriormente, a borda inferior do trígono anterior.

A gordura encontrada no interior de cada fossa dá apoio aos órgãos circundantes e permite distensão do reto durante a evacuação e distensão vaginal no momento do parto. Do ponto de vista clínico, as lesões de vasos no trígono posterior podem levar à formação de hematoma na fossa isquioanal, com poten-





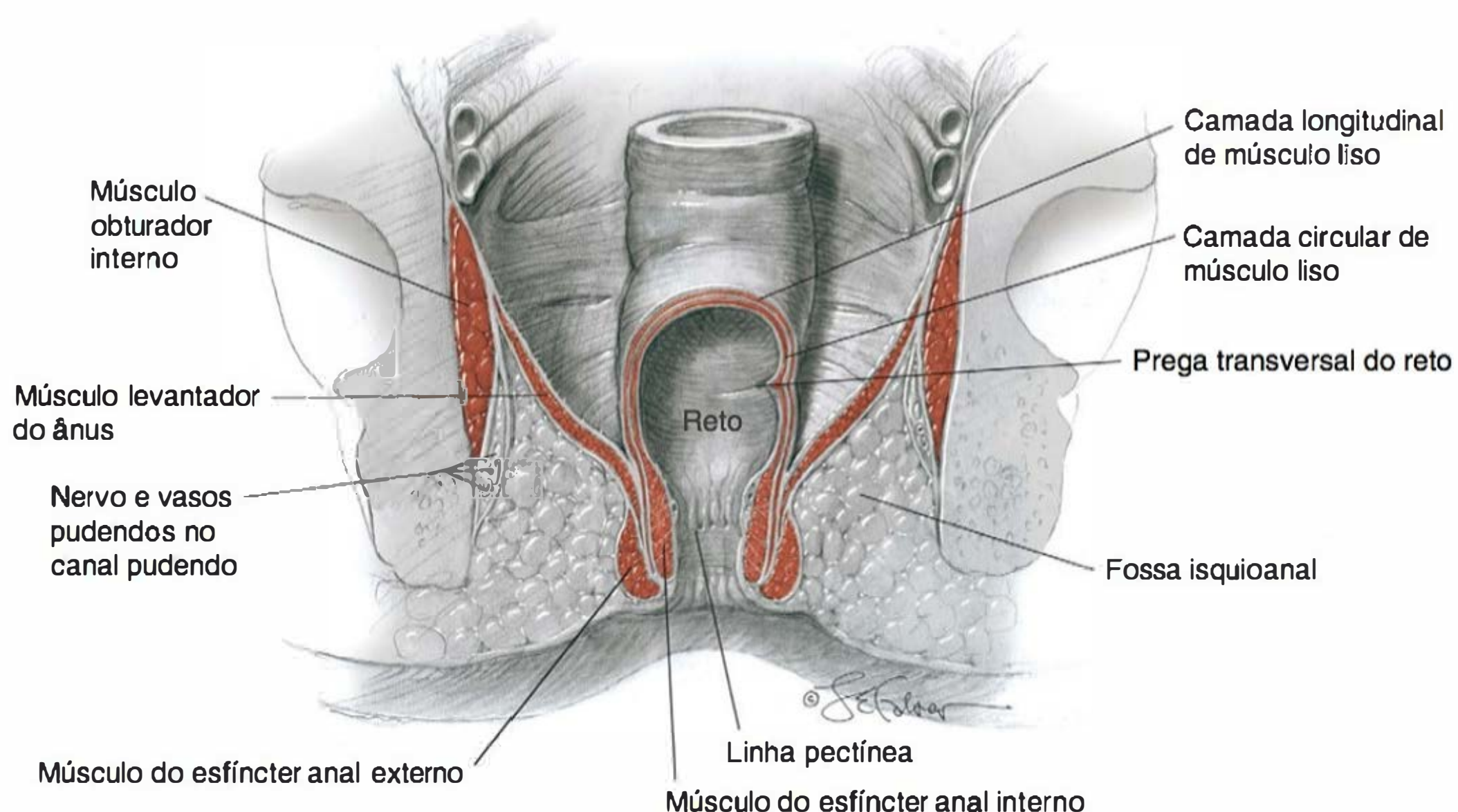
**FIGURA 2-6** Espaço profundo do trigono anterior do períneo. As estruturas do lado direito da imagem podem ser observadas após a retirada da membrana perineal. Também podem ser vistas as estruturas que se fixam ao corpo do períneo: músculos bulboesponjoso, transverso superficial do períneo, do esfíncter anal externo e puboperineais, assim como a membrana perineal. (De Corton, 2012, com autorização.)

cial de grande acúmulo de sangue nesses espaços facilmente distensíveis. Além disso, as duas fossas comunicam-se posteriormente, atrás do canal anal. Esse fato pode ser particularmente importante, considerando-se a possibilidade de haver infecção de episiotomia ou de hematoma com extensão de uma fossa para outra.

**Canal anal.** Essa continuação distal do reto tem início no nível da fixação do levantador do ânus ao reto e termina na pele da

borda anal. Ao longo dessa extensão de 4 a 5 cm, a mucosa é formada por epitélio colunar em sua porção mais superior; contudo, na linha denteada ou pectínea, inicia-se o epitélio escamoso estratificado simples, que persiste até a borda anal. Aqui a queratina e os anexos cutâneos juntam-se ao epitélio escamoso.

O canal anal possui várias camadas de tecidos. Entre as camadas mais internas estão a mucosa anal, o esfíncter anal interno e o espaço entre os esfíncteres que contém a continuação da camada longitudinal de músculo liso do reto. A camada



**FIGURA 2-7** Canal anal e fossa isquioanal. (De Corton, 2012, com autorização.)



**Complexo esfinteriano anal.** Dois esfíncteres circundam o canal anal para prover continência fecal – os esfíncteres anais interno e externo. Ambos estão localizados próximo da vagina e um ou ambos podem sofrer laceração durante o parto vaginal. O esfíncter anal interno (EAI) é a continuação distal da camada circular de músculo liso do reto. Recebe predominantemente fibras parassimpáticas, que passam pelos nervos esplâncnicos pélvicos. Ao longo de sua extensão, esse esfíncter é nutrido pelas artérias retais superior, média e inferior. O EAI contribui para a continência fecal produzindo a maior parte da pressão

Formado pelos ramos anteriores dos nervos espinais de  $S_{2-4}$  (**Figura 2-8**), o nervo pudendo cursa entre os músculos piriforme e coccígeo e emerge através do forame ciático maior em localização posterior ao ligamento sacroespinhoso, em um ponto imediatamente medial à espinha ciática (Barber, 2002). Assim, quando se injeta anestésico para bloqueio do nervo pudendo, a espinha ciática serve como referência anatômica (**Capítulo 25**). O nervo pudendo, a seguir, cursa abaixo do ligamento sacroespinhoso e acima do ligamento sacrotuberoso, em sua reentrada pelo forame ciático menor, seguindo seu curso ao longo





do músculo obturador interno. Acima desse músculo, o nervo cursa no interior do canal pudendo, também conhecido como canal de Alcock, que é formado por uma divisão da fáscia que recobre o obturador interno (Shafik, 1999). Em geral, o nervo pudendo é relativamente fixo em seu curso atrás do ligamento sacroespinhoso e no interior do canal pudendo. Sendo assim, ele corre o risco de lesão por estiramento em razão do deslocamento para baixo do soalho pélvico durante o trabalho de parto (Lien, 2005).

O nervo pudendo deixa esse canal para penetrar no períneo, dividindo-se em três ramos terminais. Desses, o nervo dorsal do clitóris corre entre o músculo isquiocavernoso e a membrana perineal para inervar a glândula do clitóris (Ginger, 2011b). O nervo perineal cursa superficialmente à membrana perineal (Montoya, 2011). Ele se divide nos ramos labial posterior e muscular, para inervação, respectivamente, da pele do lábio genital e dos músculos do triângulo anterior do períneo. O ramo retal inferior cruza a fossa isquioanal para inervar o EAE, a mucosa anal e a pele do períneo (Mahakkanukrauh, 2005). O suprimento sanguíneo do períneo é feito principalmente via artéria pudenda interna, e seus ramos espelham as divisões do nervo pudendo.

## ÓRGÃOS REPRODUTORES INTERNOS

### Útero

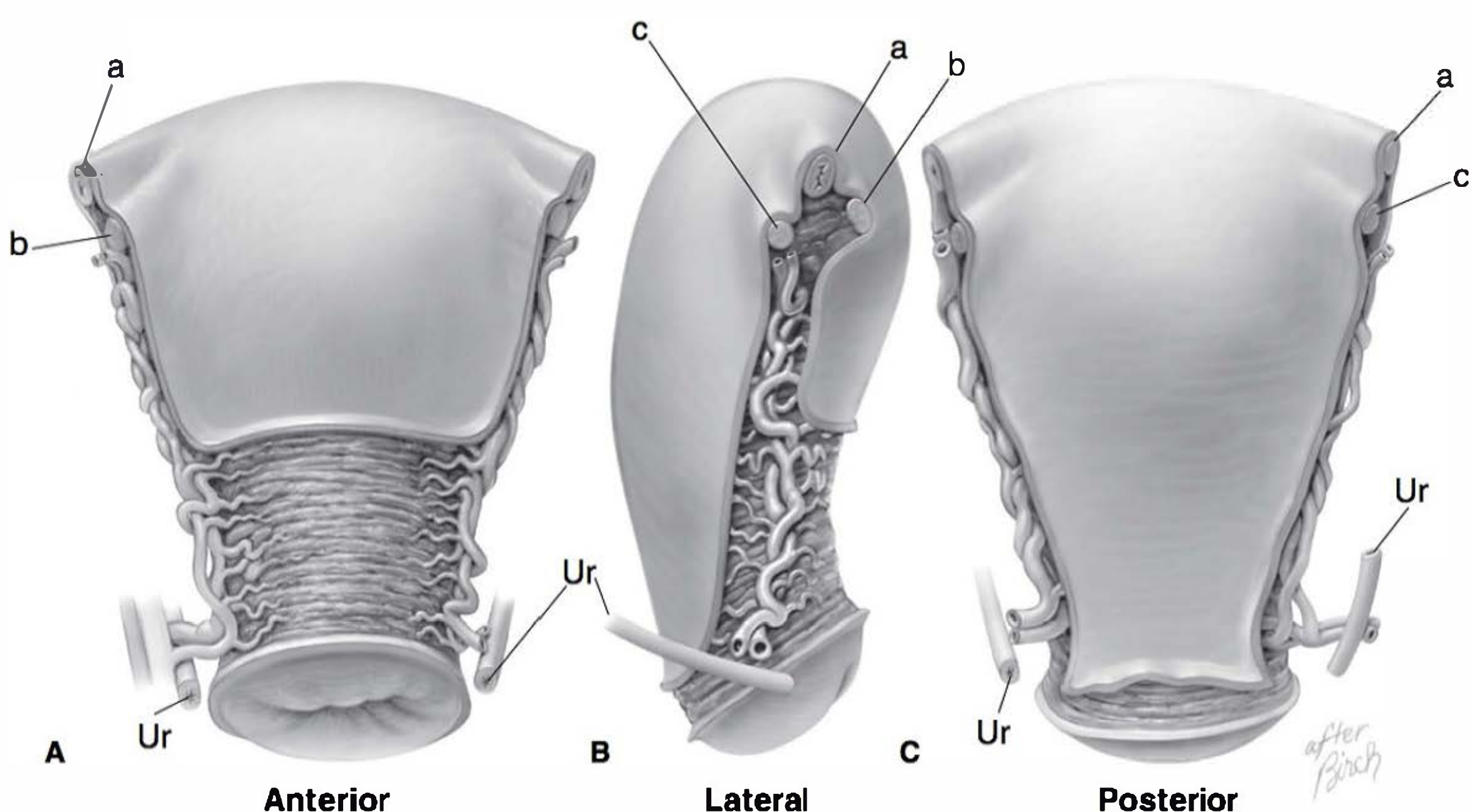
O útero não grávido está situado na cavidade pélvica entre a bexiga, anteriormente, e o reto, posteriormente. Quase toda a parede posterior do útero é coberta por serosa, ou seja, peritônio visceral (Figura 2-9). A porção inferior do peritônio forma o limite anterior do fundo de saco retouterino, ou fundo de saco de Douglas. Apenas a porção superior da parede anterior do útero recebe tal cobertura. O peritônio nessa região é rebatido para a frente na direção da cúpula vesical, criando o fundo de saco vesicouterino. A porção inferior da parede anterior do úte-

ro fica unida à parede posterior da bexiga por uma camada bem definida de tecido conectivo – o espaço vesicouterino. Durante o parto por cesariana, o peritônio do fundo de saco vesicouterino sofre incisão, com penetração do espaço vesicouterino. A dissecação desse espaço no sentido caudal separa a bexiga do segmento inferior do útero para histerotomia e saída do feto (Capítulo 30).

O útero tem forma de pera e é formado por duas partes principais e desiguais. Há uma porção superior triangular (o corpo) e uma porção inferior cilíndrica (colo uterino), que se projeta pelo canal vaginal. O istmo é o local de união dessas duas partes. Ele tem um significado obstétrico especial por formar o segmento inferior do útero durante a gravidez. Em ambas as margens superolaterais do corpo encontra-se um cornu uterino, do qual emerge a trompa uterina. Também nessa região encontra-se a origem dos ligamentos redondo e útero-ovariano. O fundo uterino é o segmento convexo entre os pontos de inserção das trompas uterinas.

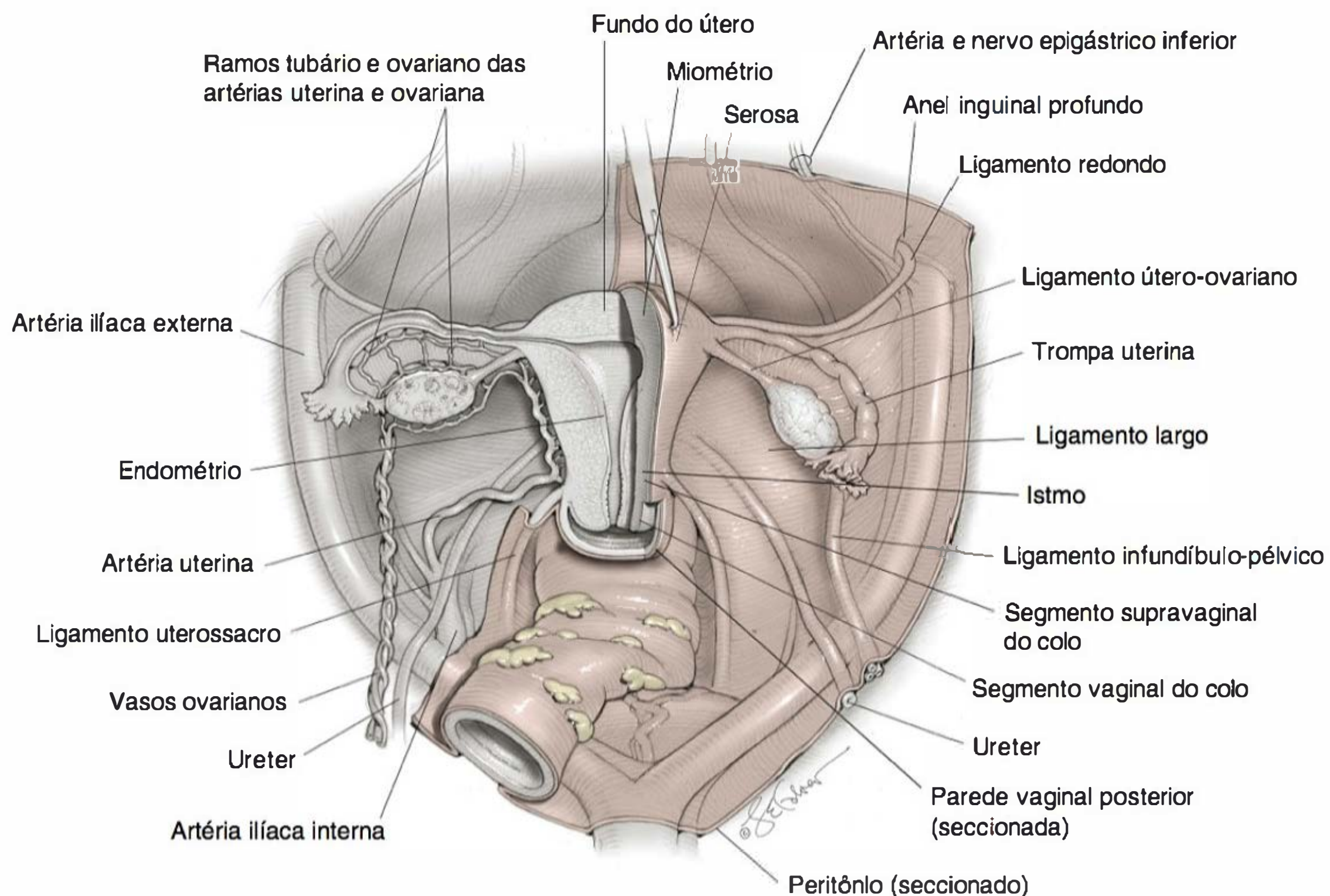
A parte principal do corpo uterino, mas não o colo, é composta por tecido muscular. As superfícies internas das paredes anterior e posterior estão quase em contato, e a cavidade formada por tais paredes não é mais que uma fenda. O útero das nulíparas mede 6 a 8 cm de comprimento em comparação aos 9 a 10 cm nas múltiparas. Ele pesa em média 60 g e em geral pesa mais nas mulheres que já tiveram filhos (Langlois, 1970; Sheikhzadi, 2010). Nas nuligestas, fundo e colo têm comprimento quase igual, mas nas múltiparas o colo representa apenas pouco mais de um terço do comprimento total.

A gravidez estimula um crescimento impressionante do útero à custa da hipertrofia das fibras musculares. O fundo uterino, anteriormente uma convexidade achatada entre as inserções tubárias, assume a forma de cúpula. Além disso, os ligamentos redondos parecem inserir-se na junção entre o terço médio e o terço superior do órgão. As trompas uterinas alongam-se, mas os ovários, *grosso modo*, não parecem sofrer alterações.



**FIGURA 2-9** Visão anterior (A), lateral direita (B), e posterior (C), do útero de uma mulher adulta. a, trompa uterina; b, ligamento redondo; c, ligamento útero-ovariano; Ur, ureter.





**FIGURA 2-10** Útero, anexos e anatomia associada. (De Corton, 2012, com autorização.)

## Colo

A porção cervical do útero é fusiforme e abre-se nas duas extremidades em pequenos orifícios – o orifício interno e o externo. No plano proximal, o limite superior do colo é o orifício interno, que corresponde ao nível no qual o peritônio é rebatido sobre a bexiga. O segmento superior do colo, a porção supravaginal, encontra-se acima da fixação da vagina no colo uterino (**Figura 2-10**). É coberto por peritônio em sua superfície posterior, os ligamentos cardinais fixam-se lateralmente, e é separado da bexiga sobrejacente por tecido conectivo frouxo. A porção inferior do colo uterino invade o canal vaginal e é denominada porção vaginal. Antes do parto, o orifício externo do colo uterino é pequeno, regular e com abertura ovalada. Após o parto, em especial nos casos de parto vaginal, o orifício externo do colo converte-se em uma fenda transversal, dividindo o colo uterino em lábio anterior e posterior. Se houver laceração profunda durante o trabalho de parto ou o nascimento, o colo pode cicatrizar de forma a assumir um aspecto irregular, nodular ou estrelado.

A porção do colo exterior ao orifício externo é chamada de ectocérvice, sendo revestida predominantemente por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado. Por outro lado, o canal endocervical é coberto por uma camada única de epitélio colunar secretor de mucina, que se organiza profundamente em circunvoluções semelhantes a colunas ou “glândulas”. Durante a gestação, é comum que o epitélio endocervical se mova para fora na direção da ectocérvice, em um processo fisiológico denominado eversão (**Capítulo 4**).

O estroma cervical é composto principalmente por colágeno, elastina e proteoglicanos, mas muito pouco tecido muscular liso. Alterações na quantidade, na composição e na orientação desses componentes levam ao apagamento do colo anterior ao

trabalho de parto. No início da gestação, o aumento da vascularidade no estroma do colo leva à tonalidade azul característica do sinal de Chadwick. O edema de colo leva ao amolecimento chamado de sinal de Goodell, enquanto o amolecimento do istmo é denominado sinal de Hegar.

## Miométrio e endométrio

A maior parte do útero é composta por miométrio, que é formado por feixes de musculatura lisa unidos por tecido conectivo contendo muitas fibras elásticas. Fibras miométriais entrelaçadas circundam os vasos do miométrio e se contraem para comprimi-los. Como mostra a **Figura 2-11**, essa anatomia é parte integrante da hemostasia no sítio placentário durante o terceiro estágio do trabalho de parto.

O número de fibras musculares do miométrio varia em razão da localização (Schwalm, 1966). A proporção reduz-se progressivamente no sentido caudal, de forma que, no colo, o tecido muscular representa apenas 10% da massa tissular. Na parede interna do corpo do útero há relativamente mais músculo do que nas camadas externas. E, nas paredes anterior e posterior, encontra-se mais músculo do que na parede lateral. Durante a gestação, o miométrio superior sofre hipertrofia acentuada, mas não há alterações significativas no conteúdo muscular do colo uterino.

A cavidade uterina é revestida por endométrio, que é composto por epitélio sobrejacente, glândulas invaginantes e estroma vascular de suporte. Como discutido no **Capítulo 5** o endométrio varia muito ao longo do ciclo menstrual e durante a gestação. Ele é dividido em uma camada funcional, que se desprende durante a menstruação, e uma camada basal, responsável por regenerar a camada funcional após cada menstruação.

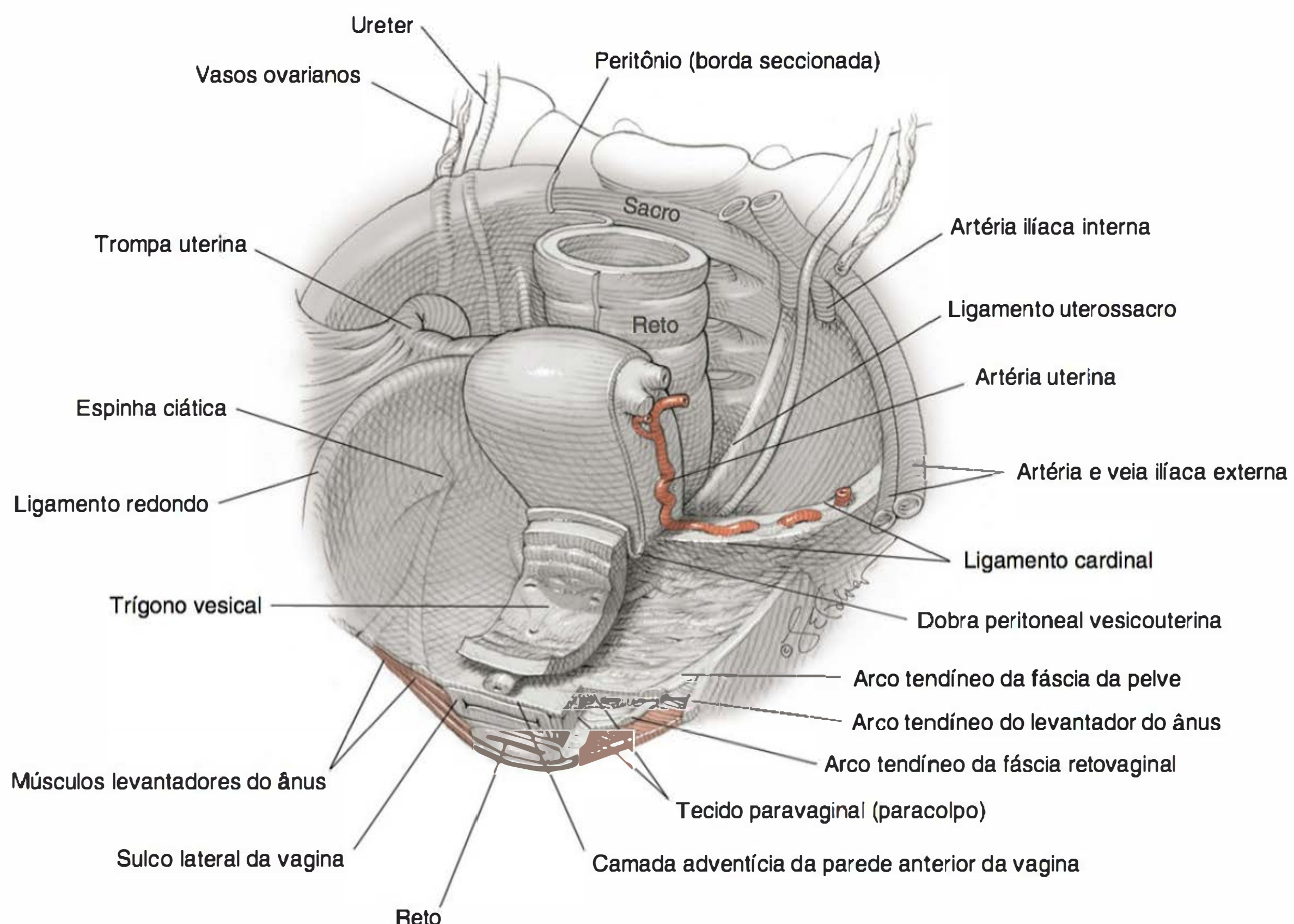


## Ligamentos

Há diversos ligamentos que se estendem desde a superfície lateral do útero até as paredes laterais da pelve, como os ligamentos redondo, largo e transverso do colo (**Figuras 2-9 e 2-12**). O ligamento redondo corresponde embriologicamente ao gubernáculo testicular dos homens (Acién, 2011). Ele se origina em um local pouco abaixo e anterior à origem da trompa uterina. Do ponto de vista clínico, essa distribuição pode ajudar a identificar a trompa uterina em caso de esterilização puerperal. Isso é importante nos casos em que aderências pélvicas limitem a mobilidade tubária, prejudicando, assim, a identificação das fímbrias antes da ligadura. Cada ligamento redondo se estende lateral e inferiormente ao canal inguinal, por onde passa para terminar na porção superior do grande lábio. A artéria de Sampson, ramo da artéria uterina, corre dentro desse ligamento. Nas mulheres que não estão grávidas, seu diâmetro varia entre 3 e 5 mm, sendo composto de feixes de musculatura lisa separados por septos de tecido fibroso (Mahran, 1965). Durante a gravidez, os ligamentos redondos sofrem hipertrofia acentuada e aumentam de modo considerável tanto em comprimento quanto em diâmetro.

Os ligamentos largos são duas estruturas em forma de asa que se estendem das bordas laterais do útero até as paredes laterais da pelve. Com a incisão vertical desse ligamento próximo ao útero, é possível visualizar uma forma triangular, em cuja base encontram-se os vasos uterinos e os ureteres. Os ligamentos largos dividem a cavidade pélvica nos compartimentos anterior e posterior. Ambos os ligamentos largos são formados por dobras do peritônio, denominadas folhetos anterior e posterior. Esses folhetos de peritônio dobram-se sobre estruturas que se estendem

**FIGURA 2-11** As fibras musculares lisas do miométrio, quando se contraem, comprimem os vasos sanguíneos que as atravessam.



**FIGURA 2-12** Visceras pélvicas e tecido conectivo de suporte. (De Corton, 2012, com autorização.)



dos cornos. O peritônio que recobre a trompa uterina é denominado mesossalpinge; o que recobre o ligamento redondo, mesométrio; e o que recobre o ligamento útero-ovariano, mesovário. O peritônio que se estende abaixo da extremidade da trompa uterina, contendo as fímbrias, até a parede pélvica, forma o ligamento infundibulopélvico, ou ligamento suspensor do ovário. Esse ligamento contém os vasos ovarianos que, durante a gravidez, em especial o plexo venoso, aumentam de forma impressionante. Especificamente, o diâmetro do pedículo vascular ovariano aumenta de 0,9 para 2,6 cm ao final (Hodgkinson, 1953).

O ligamento cardinal – também chamado de ligamento transversal do colo ou ligamento de Mackenrodt – é a base espessa do ligamento largo. Medialmente, une-se com firmeza ao útero e ao segmento superior da vagina.

Os ligamentos uterossacros têm origem na fixação posterolateral à porção supravaginal do colo uterino e inserem-se na fáscia sobre o sacro, com algumas variações (Ramanah, 2012; Umek, 2004). Esses ligamentos são compostos por tecido conectivo, pequenos feixes de vasos e nervos e poucos músculos lisos; e são cobertos por peritônio e formam os limites laterais do fundo de saco de Douglas.

O termo paramétrio é usado para descrever o tecido conectivo adjacente e lateral ao útero no interior do ligamento largo. Os tecidos paracervicais são aqueles adjacentes ao colo, enquanto o paracolpo é o tecido lateral às paredes vaginais.

### ■ Suprimento sanguíneo

Durante a gravidez, há hipertrofia acentuada da vasculatura uterina, cujo suprimento é feito principalmente pelas artérias uterina e ovariana (ver [Figura 2-9](#)). A artéria uterina, um dos ramos principais da artéria ilíaca interna (anteriormente chamada de artéria hipogástrica), penetra a base do ligamento largo e cursa medialmente para a região lateral do útero. A cerca de 2 cm do colo uterino, a artéria uterina cruza sobre o ureter. Essa proximidade tem grande importância cirúrgica, uma vez que o ureter pode sofrer lesão ou ser ligado durante histerotomia, quando os vasos são pinçados e ligados.

Quando alcança a porção supravaginal do colo uterino, a artéria uterina divide-se. A artéria cervicovaginal menor nutre a parte inferior do colo e a parte superior da vagina. O ramo principal dobra-se abruptamente para cima e estende-se como um vaso altamente convoluto, acompanhando a margem do útero. Um ramo de tamanho considerável estende-se à porção superior do colo, e inúmeros ramos penetram o corpo uterino para formar as artérias arqueadas. Estas circundam o órgão, cursando no interior do miométrio imediatamente abaixo da superfície serosa. Esses vasos, vindos de ambos os lados, fazem anastomose na linha média do útero. Das artérias arqueadas emergem ramos radiais transversais que penetram e atravessam o miométrio, entram no endométrio e aí se ramificam para formar as artérias basais ou espiraladas. As artérias espiraladas nutrem a camada funcional. Esses vasos reagem – em especial com vasoconstrição e dilatação – a diversos hormônios, e, portanto, têm papel importante na menstruação. As artérias basais, também denominadas artérias retas, estendem-se apenas até a camada basal do endométrio e não reagem a estímulos hormonais.

O ramo principal da artéria uterina divide-se em três ramos principais imediatamente antes de alcançar a trompa uterina. O ramo ovariano da artéria uterina sofre anastomose com o ramo terminal da artéria ovariana; o ramo da trompa uterina

atravessa a mesossalpinge e nutre parte da trompa; e o ramo fúndico penetra a porção superior do útero.

Além da artéria uterina, o útero recebe suprimento sanguíneo da artéria ovariana. A artéria ovariana é um ramo direto da aorta e penetra o ligamento largo através do ligamento infundibulopélvico. No hilo ovariano, ela se divide em diversos ramos menores que penetram o ovário. Em seu curso pelo hilo, a artéria ovariana manda vários ramos que atravessam a mesossalpinge para nutrir as trompas uterinas. Entretanto, seu tronco principal atravessa toda a extensão do ligamento largo e cursa em direção ao corno uterino. Nesse ponto, sofre anastomose com o ramo ovariano da artéria uterina. Esse suprimento sanguíneo duplo do útero produz uma reserva vascular que previne a ocorrência de isquemia uterina, em caso de ligadura da artéria uterina ou da artéria ilíaca interna, com o objetivo de controlar hemorragia pós-parto.

As veias uterinas acompanham as respectivas artérias. Como tal, as veias arqueadas unem-se para formar a veia uterina, que drena para a ilíaca interna e, a seguir, para a veia ilíaca comum. Parte do sangue com origem no lado superior do útero, no ovário e no lado superior do ligamento largo é drenada por várias veias. No interior do ligamento largo, essas veias formam um grande plexo pampiniforme que termina na veia ovariana. A partir de então, a veia ovariana direita drena para a veia cava, e a veia ovariana esquerda drena para a veia renal esquerda.

O suprimento sanguíneo da pelve é feito predominantemente por ramos da artéria ilíaca interna. Esses ramos são organizados nas divisões anterior e posterior, e as ramificações subsequentes variam muito entre as mulheres ([Figura 2-13](#)). A divisão anterior nutre os órgãos pélvicos e o períneo e nela estão incluídas as artérias glútea inferior, pudenda interna, retal média, vaginal, uterina e obturatória, assim como a artéria umbilical e sua continuação como artéria vesical superior. Os ramos da divisão posterior estendem-se à nádega e à coxa e incluem as artérias glútea superior, sacral lateral e iliolumbar. Por esse motivo, quando há necessidade de ligadura da ilíaca interna, muitos defendem que ligadura seja feita em posição distal à divisão posterior, para evitar o comprometimento do fluxo sanguíneo às regiões supridas por essa divisão (Bleich, 2007).

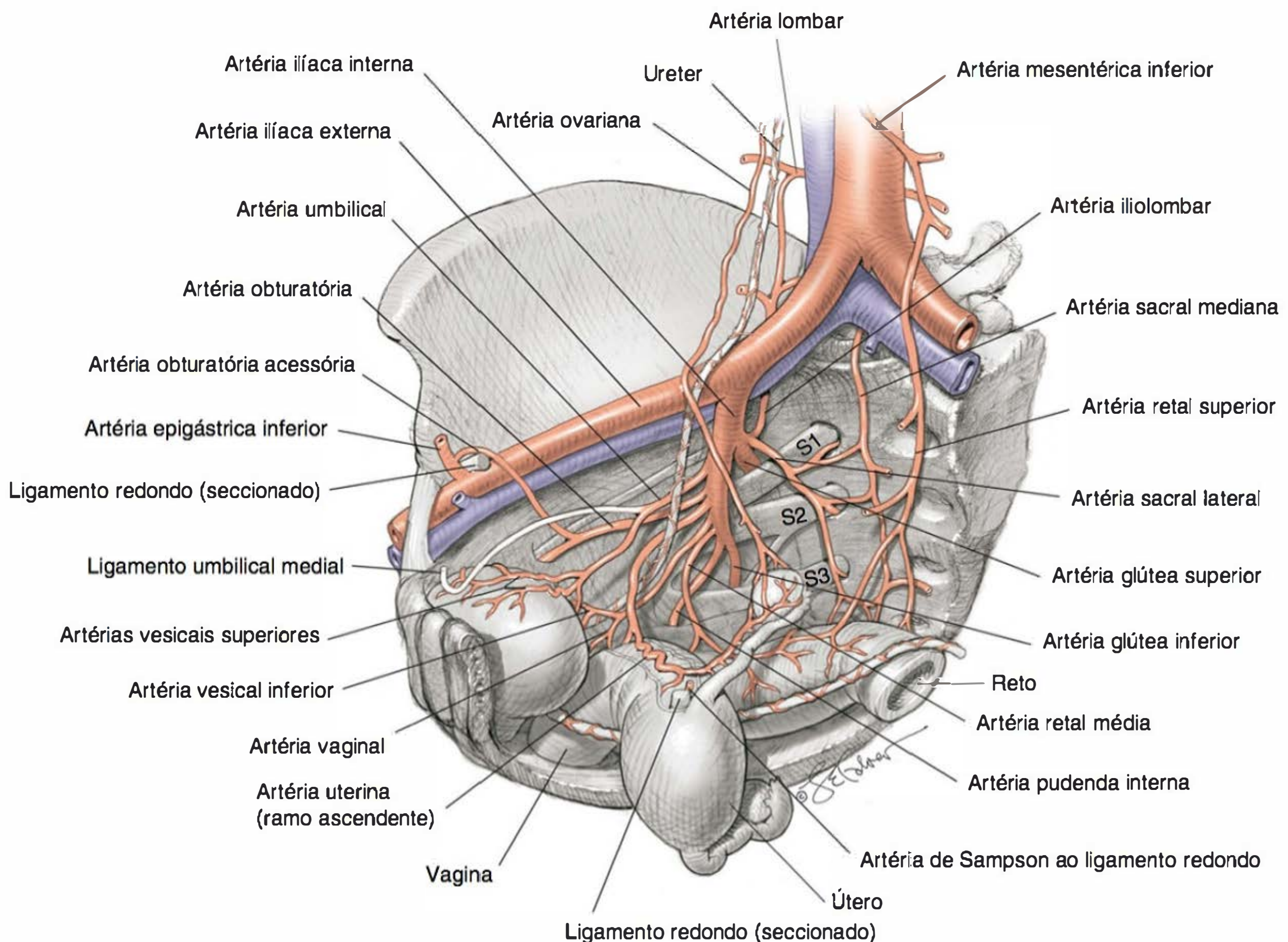
### ■ Linfáticos

O endométrio é amplamente suprido por vasos linfáticos, em grande parte limitados à camada basal. Os linfáticos do miométrio subjacente aumentam em número na direção da superfície serosa e formam um plexo linfático amplo imediatamente abaixo dela. Os linfáticos que drenam o colo uterino terminam principalmente nos linfonodos ilíacos internos, localizados próximo à bifurcação dos vasos ilíacos comuns. Os linfáticos do corpo uterino são distribuídos a dois grupos de linfonodos. Um grupo de vasos drena para os linfonodos ilíacos internos. O outro grupo, após se juntar a determinados linfáticos originados na região ovariana, desemboca nos linfonodos para-aórticos.

### ■ Inervação

Para uma breve revisão, o sistema nervoso periférico é dividido em uma divisão somática, a qual inerva os músculos esqueléticos, e uma divisão autônoma, que inerva a musculatura lisa, o músculo cardíaco e as glândulas. A inervação das vísceras pélvicas é predominantemente autônoma. A porção autônoma ainda é dividida nos componentes simpático e parassimpático.





**FIGURA 2-13** Artérias pélvicas. (De Corton, 2012, com autorização.)

A inervação simpática às vísceras pélvicas inicia-se no plexo hipogástrico superior, também denominado nervo pré-sacral (**Figura 2-14**). Com início abaixo da bifurcação da aorta e estendendo-se para baixo no retroperitônio, esse plexo é formado por fibras simpáticas dos nervos espinais entre  $T_{10}$  e  $L_2$ . Ao nível do promontório sacral, esse plexo hipogástrico superior se divide nos nervos hipogástricos direito e esquerdo, que correm para baixo acompanhando as paredes laterais da pelve (Açar, 2012; Moszkowicz, 2011).

Por outro lado, a inervação parassimpática às vísceras da pelve tem origem em nervos espinais entre  $S_2$  e  $S_4$ . Seus axônios saem como parte dos ramos anteriores dos nervos espinais nesses níveis. Eles se combinam de cada lado para formar os nervos esplâncnicos da pelve, também denominados nervos erigentes.

A junção dos dois nervos hipogástricos (simpáticos) e dos dois nervos esplâncnicos (parassimpáticos) dá origem ao plexo hipogástrico inferior, também denominado plexo pélvico. Essa placa retroperitoneal de nervos encontra-se na altura entre  $S_4$  e  $S_5$  (Spackman, 2007). A partir daí, as fibras desse plexo acompanham os ramos da artéria ilíaca interna até suas respectivas vísceras pélvicas. Assim, o plexo hipogástrico inferior divide-se em três plexos. O plexo vesical inerva a bexiga, e o retal médio cursa até o reto, enquanto o uterovaginal, também denominado plexo de Frankenhäuser, alcança o segmento proximal das trompas uterinas, o útero e a parte superior da vagina. Há extensões do plexo hipogástrico inferior que também chegam ao períneo, passando pela vagina

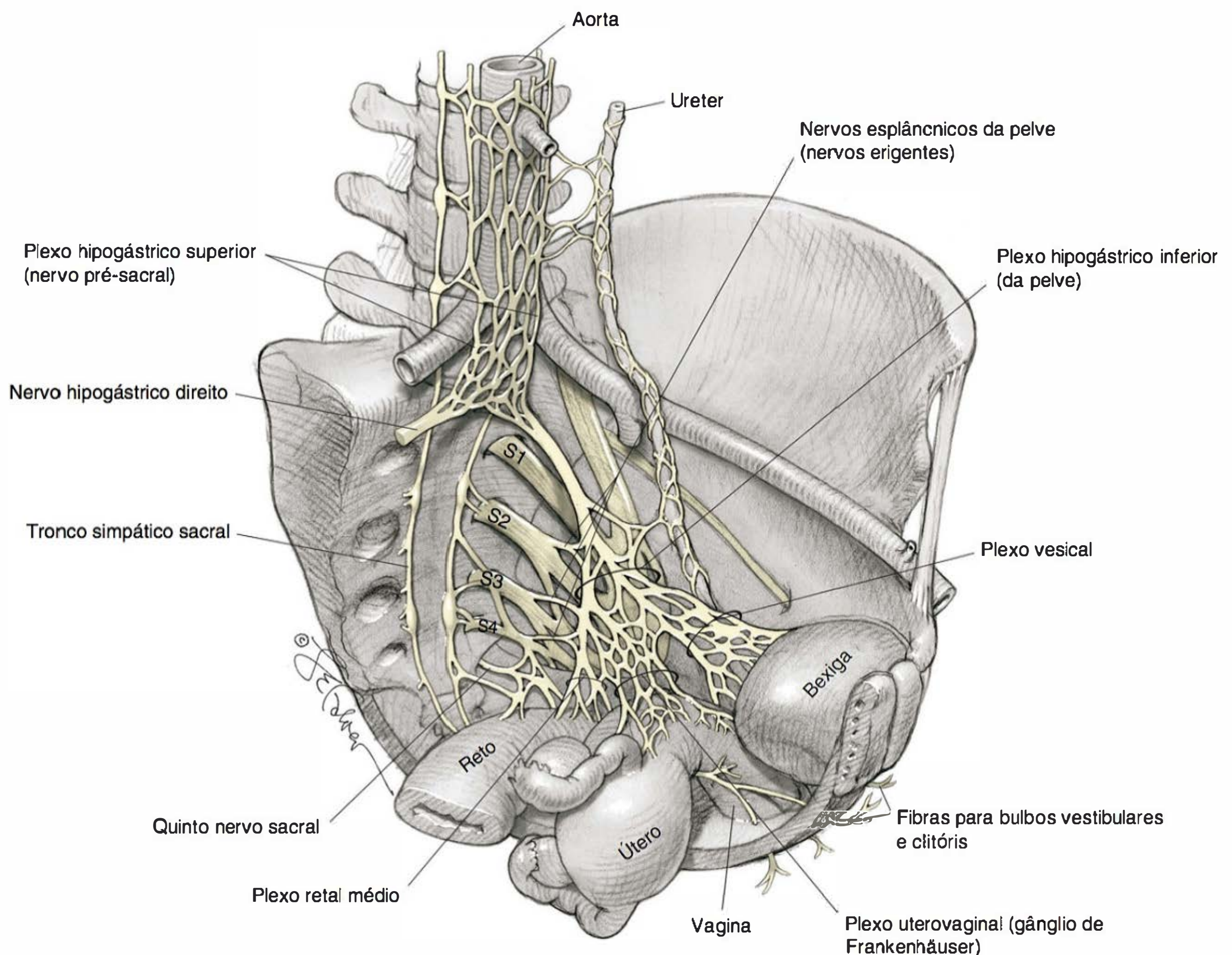
e pela uretra para inervar o clitóris e os bulbos vestibulares (Montoya, 2011). Desses, o plexo uterovaginal é composto por gânglios de tamanho variável, mas particularmente de uma grande placa gangliônica situada em ambos os lados do colo uterino, na proximidade dos ligamentos uterossacro e cardinal (Ramanah, 2012).

A maioria das fibras sensitivas aferentes com origem no útero ascende pelo plexo hipogástrico inferior e entra na medula espinal pelos nervos espinais entre  $T_{10}$  e  $T_{12}$  e  $L_1$ . Elas transmitem os estímulos dolorosos das contrações para o sistema nervoso central. Os nervos sensoriais do colo uterino e da parte superior do canal de parto passam pelos nervos esplâncnicos para a segunda, a terceira e a quarta raiz sacra. Os originados na porção inferior do canal de parto passam principalmente pelo nervo pudendo. Como descrito anteriormente, os bloqueios anestésicos usados no trabalho de parto e no período expulsivo têm como alvo essa inervação.

## ■ Ovários

Comparados um com o outro na mesma pessoa, assim como entre mulheres, os ovários variam de modo considerável em tamanho. Em idade fértil, medem de 2,5 a 5 cm no comprimento, 1,5 a 3 cm na largura e 0,6 a 1,5 cm na espessura. Sua posição também varia, mas em geral localizam-se na região superior da cavidade pélvica, sobre uma pequena depressão na parede lateral da pelve. Essa fossa ovariana de Waldeyer situa-se entre os vasos ilíacos externo e interno divergentes.





**FIGURA 2-14** Inervação pélvica. (De Corton, 2012, com autorização.)

O ligamento útero-ovariano tem origem nas porções lateral e posterior do útero, imediatamente abaixo da inserção tubária, e estende-se até o polo uterino do ovário. Geralmente, esse ligamento tem alguns poucos centímetros de comprimento e 3 a 4 mm de diâmetro. É formado por músculo e tecido conectivo e coberto por peritônio – o mesovário. Conforme descrito, o suprimento sanguíneo cursa para os ovários e a partir deles, passando por esse mesovário composto por camada dupla para penetrar pelo hilo ovariano.

O ovário é formado por córtex e medula. Nas jovens, a porção externa do córtex é lisa e possui uma superfície branca e opaca, denominada túnica albugínea. Sobre sua superfície, encontra-se uma camada única de epitélio cuboide, o epitélio germinativo de Waldeyer. Sob o epitélio, o córtex contém oócitos e folículos em desenvolvimento. A medula é a porção central, composta por tecido conectivo frouxo. Há um grande número de artérias e veias na medula, bem como um pequeno número de fibras musculares lisas.

Os ovários são inervados por nervos simpáticos e parassimpáticos. Os simpáticos são derivados principalmente do plexo ovariano, que acompanha os vasos ovarianos e dá origem ao plexo renal. Outros derivam do plexo que circunda o ramo ovariano da artéria uterina. O estímulo parassimpático tem origem

no nervo vago. Os aferentes sensitivos acompanham a artéria ovariana e penetram a medula espinal ao nível de T<sub>10</sub>.

### ■ Trompas uterinas

Também denominadas ovidutos, esses tubos tortuosos se estendem entre 8 e 14 cm desde os cornos uterinos e são anatomicamente classificados ao longo de sua extensão em porção intersticial, istmo, ampola e infundíbulo (**Figura 2-15**). A porção mais proximal, a intersticial, fica incorporada à parede muscular do útero. A seguir, o istmo estreito de 2 a 3 mm une-se ao útero, alargando-se gradualmente até os 5 a 8 mm da ampola. Finalmente, o infundíbulo é a extremidade distal fimbriada e em forma de funil da trompa, a qual se abre na cavidade abdominal. As três últimas porções extrauterinas são cobertas por mesossalpinge na borda superior do ligamento largo.

Ao exame em corte transversal, a porção extrauterina da trompa contém mesossalpinge, mioossalpinge e endossalpinge. A mais externa, a mesossalpinge, é uma camada mesotelial de célula única que funciona como peritônio visceral. Na mesossalpinge, a musculatura lisa está organizada em uma camada interna circular e uma externa longitudinal. Na porção distal da trompa, as duas camadas são menos distintas e, próximo à



## ANATOMIA MUSCULOESQUELÉTICA DA PELVE

### Esqueleto pélvico

A pelve é formada por quatro ossos – sacro, cóccix e dois ossos incompletos. Ambos os ossos incompletos são formados pela fusão de ílio, ísquio e púbis (**Figura 2-16**). Esses ossos estão ligados ao sacro pela sincondrose sacroilíaca e um ao outro pela sínfise púbica.

A pelve é teoricamente dividida nos componentes falsos e verdadeiros. A pelve falsa encontra-se acima da linha terminal, também chamada de linha incompleta, e a pelve verdadeira encontra-se abaixo desse limite anatômico (**Figura 2-17**). A pelve falsa é limitada posteriormente pelas vértebras lombares e lateralmente pela fossa ilíaca. O limite frontal é formado pela porção inferior da parede abdominal anterior.

A pelve verdadeira é parte importante para a gravidez e pode ser descrita como um cilindro curvo, obliquamente truncado, cujo eixo maior é o posterior. A linha terminal serve como limite superior, enquanto a saída da pelve é o inferior. O limite posterior é a superfície anterior do sacro, e os limites laterais são formados pela superfície interna dos ísquios, bem como pelos ligamentos e pelas fendas sacrociáticas. Anteriormente, a pelve verdadeira é limitada por osso púbis, ramos ascendentes superiores do ísquio e forame obturador.

As paredes laterais da pelve verdadeira de uma mulher adulta tendem a convergir. Estendendo-se a partir do meio da margem posterior de cada ísquio estão as espinhas ciáticas. Elas têm grande importância obstétrica porque a distância entre elas geralmente representa o me-

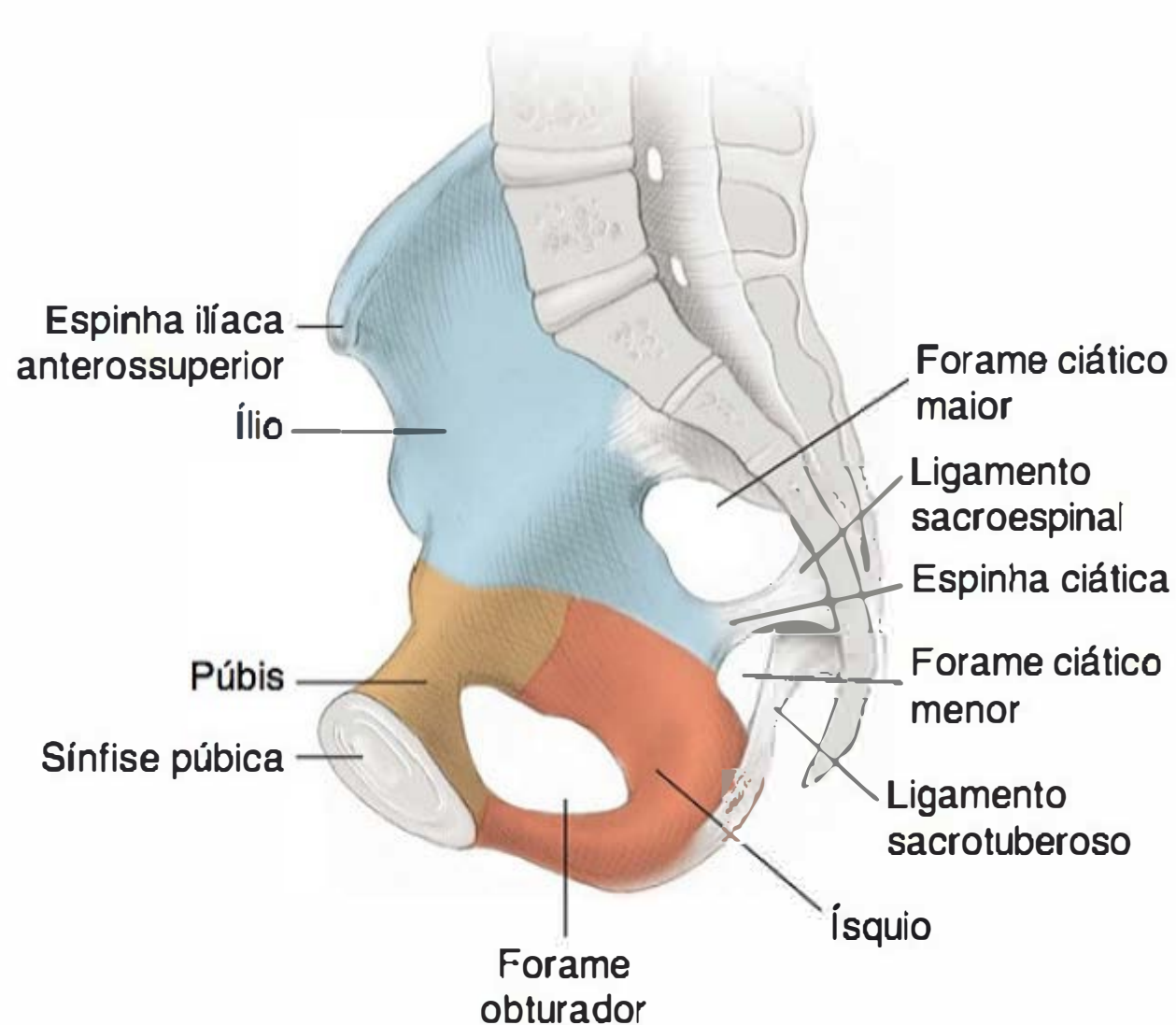


**FIGURA 2-15** Trompa uterina de uma mulher adulta com ilustrações em corte transversal de sua estrutura macroscópica em diversos segmentos: (A) istmo, (B) ampola e (C) infundíbulo. Abaixo das ilustrações, são apresentadas fotografias que correspondem aos cortes histológicos. (Fotografias cedidas pelo Dr. Kelley S. Carrick.)

extremidade fimbriada, são substituídas por fibras musculares esparsas entrelaçadas. A musculatura da trompa sofre contrações rítmicas constantes, cuja frequência varia de acordo com as alterações hormonais do ciclo ovariano.

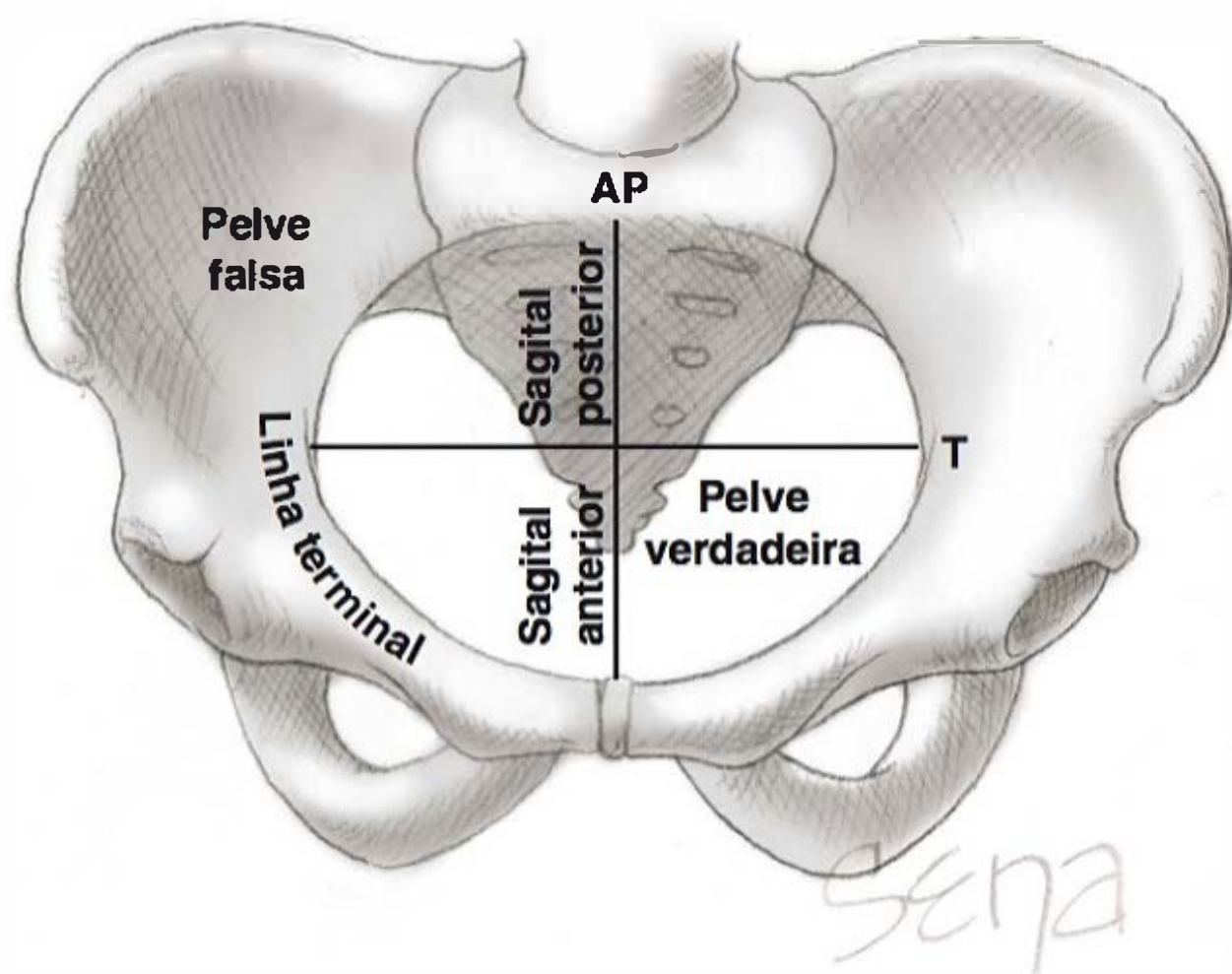
A mucosa tubária, ou endossalpinge, é um epitélio colunar simples, composto por células ciliadas e secretoras apoiadas em uma lâmina própria espaçada. Ela mantém contato estreito com a mioosalpinge subjacente. As células ciliadas são mais abundantes na extremidade fimbriada, mas, nos demais segmentos, são encontradas em pontos isolados. Também há diferenças na proporção desses dois tipos celulares em função da fase do ciclo ovariano. A mucosa é organizada na forma de dobras longitudinais crescentemente complexas ao se aproximar da extremidade fimbriada. Na ampola, a luz é quase totalmente ocupada pela mucosa arborescente. A corrente produzida pelos cílios da trompa determina que o fluxo se dirija para a cavidade uterina. Acredita-se que a peristalse da trompa produzida pelos cílios seja um fator importante para o transporte do óvulo (Croxatto, 2002).

As trompas são ricas em tecido elástico, vasos sanguíneos e linfáticos. A inervação simpática para as trompas é extensa, ao contrário da inervação parassimpática. Esse suprimento nervoso é derivado parcialmente do plexo ovariano e do plexo uterovaginal. As fibras sensitivas aferentes ascendem para a medula espinal ao nível de T<sub>10</sub>.



**FIGURA 2-16** Corte sagital do esqueleto pélvico.





**FIGURA 2-17** Visão anteroposterior da pelve feminina normal. Estão ilustrados os diâmetros anteroposterior (AP) e transversal (T) do estreito superior da pelve.

nor diâmetro da pelve verdadeira. Elas também servem como referências valiosas para a avaliação do nível atingido pela parte de apresentação fetal na decida pela pelve verdadeira ([Capítulo 22](#)). Finalmente, como já descrito, elas ajudam na localização para o bloqueio do nervo pudendo.

O sacro forma a parede posterior da pelve verdadeira. Sua borda anterossuperior corresponde ao promontório, que pode ser sentido ao exame pélvico bimanual nas mulheres com pelve pequena. Também serve como referência para a pelvimetria clínica. Normalmente, o sacro apresenta concavidade vertical marcante e concavidade horizontal menos pronunciada, o que, em pelves anormais, pode sofrer variações importantes. A linha reta entre o promontório e a ponta do sacro geralmente mede 10 cm, e a distância da concavidade varia em torno de 12 cm.

### ■ Articulações pélvicas

Os ossos da pelve são unidos anteriormente pela sínfise púbica. Sua estrutura é formada por fibrocartilagem e pelos ligamentos púbicos superior e inferior. Este último com frequência é designado ligamento arqueado do púbis. Posteriormente, os ossos da pelve unem-se ao sacro e à porção ilíaca dos ossos ínomens para formar as articulações sacroilíacas.

Essas articulações em geral apresentam grau limitado de mobilidade. Contudo, durante a gravidez, há um extraordinário relaxamento dessas articulações ao termo, causado pelo deslizamento para cima da articulação sacroilíaca (Borell, 1957). O deslocamento, maior na posição de litotomia, pode aumentar o diâmetro da saída em até 1,5 a 2,0 cm. Essa é a principal justificativa para se colocar a gestante nessa posição durante o parto vaginal. No entanto, o aumento do diâmetro da saída da pelve só ocorrerá se o sacro puder sofrer rotação posterior; portanto, não ocorrerá se o sacro for forçado anteriormente pelo peso da pelve materna contra a mesa de parto (Russell, 1969, 1982). A mobilidade sacroilíaca provavelmente também é responsável pelo sucesso da manobra de McRoberts para a liberação de um ombro obstruído nos casos de distocia de ombro ([Capítulo 27](#)). O sucesso da posição de cócoras mo-

dificada para acelerar o segundo estágio do trabalho de parto também é atribuído a essas alterações (Gardosi, 1989). A posição de cócoras talvez aumente a distância interespinhosa e o diâmetro de saída da pelve (Russell, 1969, 1982). Essas últimas observações não estão confirmadas, mas tal posição é utilizada em muitas sociedades primitivas durante o trabalho de parto.

### ■ Planos e diâmetros da pelve

Descreve-se a pelve como tendo quatro planos imaginários:

1. O plano de entrada da pelve – o estreito superior.
2. O plano de saída da pelve – o estreito inferior.
3. O plano médio da pelve (estreito médio) – a menor dimensão da pelve.
4. O plano da maior dimensão da pelve – sem significado obstétrico.

#### Estreito superior

Também denominada estreito superior, a entrada da pelve é o plano superior da pelve verdadeira. Como já assinalado, o estreito superior é limitado posteriormente pelo promontório e pela asa do sacro, lateralmente pela linha terminal, e anteriormente pelo ramo horizontal do púbis e pela sínfise púbica. Durante o trabalho de parto, define-se o encaixe da cabeça fetal pela passagem do diâmetro biparietal por esse plano. Para auxiliar na passagem, o estreito superior da pelve feminina – comparada à masculina – tem formato caracteristicamente mais arredondado, ou ginecoide, do que ovoide. Caldwell (1934) identificou, radiograficamente, estreitos superiores arredondados ou ginecoides em cerca de 50% das mulheres brancas.

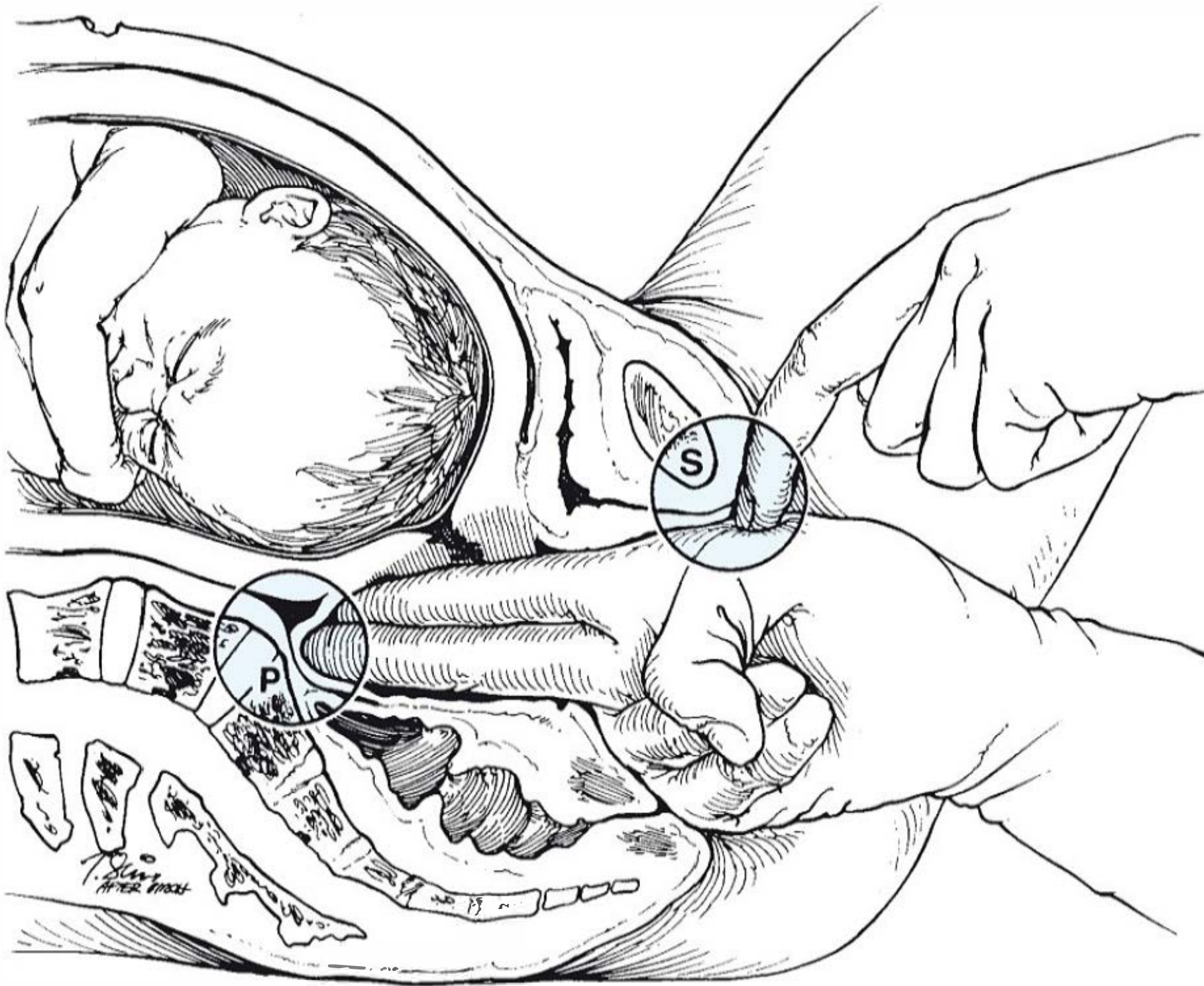
Em geral são descritos quatro diâmetros no plano de entrada da pelve: um anteroposterior, um transversal e dois oblíquos. Desses, foram descritos diâmetros anteroposteriores distintos utilizando referências anatômicas distintas. Sendo o mais céfálico, o diâmetro anteroposterior, denominado *conjugata vera*, estende-se desde a margem mais alta da sínfise púbica até o promontório do sacro. A clinicamente importante conjugata obstétrica é a menor distância entre o promontório do sacro e a sínfise púbica. Ela costuma medir 10 cm ou mais, mas, infelizmente, não é possível medi-la diretamente com o exame de toque. Assim, para propósitos clínicos, a conjugata obstétrica é estimada indiretamente subtraindo-se 1,5 a 2 cm da conjugata diagonal, determinada medindo-se a distância entre a margem inferior da sínfise e o promontório do sacro ([Figura 2-18](#)).

O diâmetro transversal forma ângulos retos com a conjugata obstétrica e representa a maior distância para a linha terminal em ambos os lados. Geralmente faz interseção com a conjugata obstétrica em um ponto a cerca de 5 cm na frente do promontório e mede cerca de 13 cm. Cada um dos dois diâmetros oblíquos se estende de uma sincondrose sacroilíaca até a eminência iliopúbica contralateral. Cada eminência é uma pequena elevação que assinala a união entre ílio e púbis. Esses diâmetros oblíquos têm, em média, menos de 13 cm.

#### Estreito médio e plano de saída da pelve

O estreito médio é medido ao nível das espinhas ciáticas, sendo também conhecido como plano médio, ou plano com as me-





**FIGURA 2-18** Exame vaginal para determinar a conjugata diagonal. P, promontório do sacro; S, sínfise púbica.

nores dimensões da pelve (**Figura 2-19**). Durante o trabalho de parto, o grau de descida da cabeça fetal para o interior da pelve verdadeira pode ser descrito como planos, e o estreito médio e as espinhas ciáticas servem para marcar o plano zero. A distância interespinhosa, de 10 cm ou pouco mais, em geral é o menor diâmetro da pelve e é especialmente importante em caso de interrupção do trabalho de parto. Ao nível das espinhas ilíacas, o diâmetro anteroposterior em geral tem no mínimo 11,5 cm.

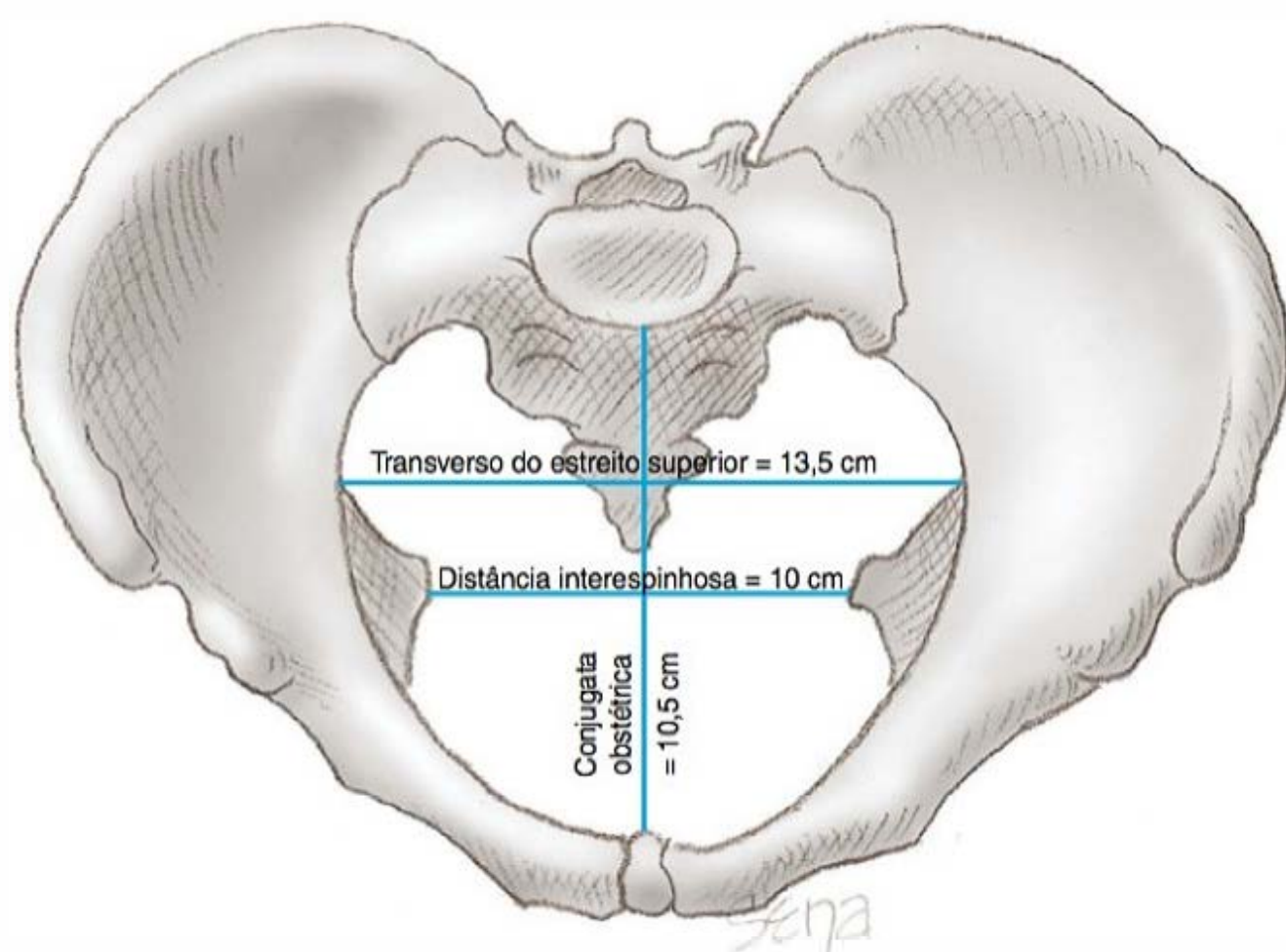
O estreito inferior (plano de saída) é formado por duas áreas aproximadamente triangulares cujos limites espelham

aqueles já descritos para o trígono perineal. Elas possuem uma base comum, que vem a ser uma linha traçada entre as duas tuberosidades do ísquio. O vértice do trígono posterior corresponde à ponta do sacro, e os limites laterais são os ligamentos sacrociáticos e as tuberosidades do ísquio. O trígono anterior é formado pelos ramos descendentes inferiores dos ossos púbicos. Os ramos unem-se formando um ângulo de 90 a 100 graus para formar um arco arredondado, sob o qual a cabeça do feto deve passar. Na prática clínica, geralmente são descritos três diâmetros para o estreito inferior – anteroposterior, transversal e sagital posterior. A não ser que haja doença óssea significativa na pelve, raramente o plano de saída da pelve obstrui o parto vaginal.

### Formas da pelve

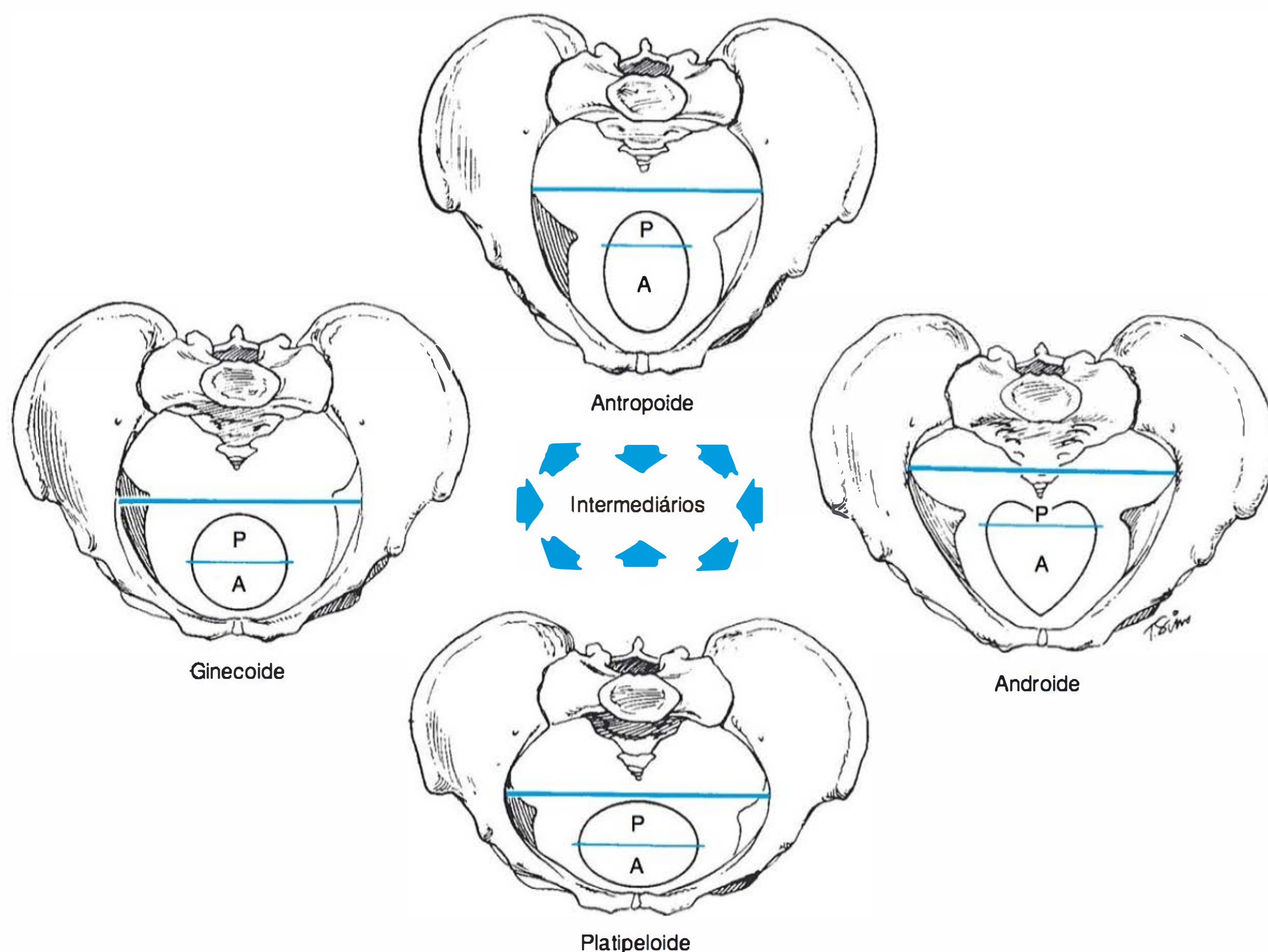
A classificação anatômica da pelve de Caldwell-Moloy (1933, 1934) tem como base a forma da pelve, e seus conceitos ajudam a compreender os mecanismos do parto. Especificamente, o maior diâmetro transversal do estreito superior e suas divisões nos segmentos anterior e posterior são usados para classificar a pelve como ginecoide, antropoide, androide ou platipeloide. O segmento posterior determina o tipo de pelve, enquanto o segmento anterior determina a tendência. Ambos devem ser determinados porque muitas pelves não são tipos puros, mas sim mistos. Por exemplo, a classificação como pelve ginecoide com tendência androide significa que a pelve posterior é ginecoide e a anterior tem forma androide.

À visão dos quatro tipos básicos apresentados na **Figura 2-20**, a configuração da pelve ginecoide intuitivamente parece adequada para o parto da maioria dos fetos. Na verdade, Caldwell e colaboradores (1939) relataram que a pelve ginecoide foi encontrada em quase 50% das mulheres.



**FIGURA 2-19** Pelve adulta feminina mostrando a distância interespinhosa da pelve média. Também estão ilustrados os diâmetros anteroposterior e transversal do estreito superior da pelve.





**FIGURA 2-20** Os quatro tipos básicos de pelve, segundo a classificação de Caldwell-Moloy. Uma linha atravessando o maior diâmetro transversal divide a pelve nos segmentos posterior (P) e anterior (A).

## REFERÊNCIAS

- Açar HI, Kuzu MA: Important points for protection of the autonomic nerves during total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 55(8):907, 2012
- Acién P, Sánchez del Campo F, Mayol MJ, et al: The female gubernaculum: role in the embryology and development of the genital tract and in the possible genesis of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 159(2):426, 2011
- Barber MD, Bremer RE, Thor KB, et al: Innervation of the female levator ani muscles. *Am J Obstet Gynecol* 187:64, 2002
- Beer GM, Schuster A, Seifert B, et al: The normal width of the linea alba in nulliparous women. *Clin Anat* 22(6):706, 2009
- Bleich AT, Rahn DD, Wieslander CK, et al: Posterior division of the internal iliac artery: anatomic variations and clinical applications. *Am J Obstet Gynecol* 197:658.e1, 2007
- Borell U, Fernstrom I: Movements at the sacroiliac joints and their importance to changes in pelvic dimensions during parturition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 36:42, 1957
- Caldwell WE, Moloy HC: Anatomical variations in the female pelvis and their effect in labor with a suggested classification. *Am J Obstet Gynecol* 26:479, 1933
- Caldwell WE, Moloy HC, D'Esopo DA: Further studies on the pelvic architecture. *Am J Obstet Gynecol* 28:482, 1934
- Caldwell WE, Moloy HC, Swenson PC: The use of the roentgen ray in obstetrics, 1. Roentgen pelvimetry and cephalometry; technique of pelviroentgenography. *Am J Roentgenol* 41:305, 1939
- Corton MM: Anatomy of the pelvis: how the pelvis is built for support. *Clin Obstet Gynecol*, 48:611, 2005
- Corton MM, Cunningham FG: Anatomy. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 943
- Croxatto HB: Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online* 4(2):160, 2002
- DeLancey JO, Miller JM, Kearney R, et al: Vaginal birth and de novo stress incontinence: relative contributions of urethral dysfunction and mobility. *Obstet Gynecol* 110:354, 2007a
- DeLancey JO, Morgan DM, Fenner DE, et al: Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 109:295, 2007b
- DeLancey JO, Toggia MR, Perucchini D: Internal and external anal sphincter anatomy as it relates to midline obstetric lacerations. *Obstet Gynecol* 90:924, 1997
- DeLancey JOL, Kearney R, Chou Q, et al: The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 101:46, 2003
- Gardosi J, Hutson N, Lynch CB: Randomised, controlled trial of squatting in the second stage of labour. *Lancet* 2:74, 1989
- Ginger VA, Cold CJ, Yang CC: Structure and innervation of the labia minora: more than minor skin folds. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 17(4):180, 2011a
- Ginger VA, Cold CJ, Yang CC: Surgical anatomy of the dorsal nerve of the clitoris. *Neurourol Urodyn* 30(3):412, 2011b
- Hodgkinson CP: Physiology of the ovarian veins during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1(1):26, 1953
- Kim SO, Oh KJ, Lee HS, et al: Expression of aquaporin water channels in the vagina in premenopausal women. *J Sex Med* 8(7):1925, 2011
- Kearney R, Sawhney R, DeLancey JO: Levator ani muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. *Obstet Gynecol* 104:168, 2004
- Langlois PL: The size of the normal uterus. *J Reprod Med* 4:220, 1970
- Larson KA, Yousuf A, Lewicky-Gaupp C, et al: Perineal body anatomy in living women: 3-dimensional analysis using thin-slice magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 203(5):494.e15, 2010



- Lien KC, Mooney B, DeLancey JO, et al: Levator ani muscle stretch induced by simulated vaginal birth. *Obstet Gynecol* 103:31, 2004
- Lien KC, Morgan DM, Delancey JO, et al: Pudendal nerve stretch during vaginal birth: a 3D computer simulation. *Am J Obstet Gynecol* 192(5):1669, 2005
- Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, et al: Female genital appearance: "normality" unfolds. *BJOG* 112(5):643, 2005
- Loukas M, Myers C, Shah R, et al: Arcuate line of the rectus sheath: clinical approach. *Anat Sci Int* 83(3):140, 2008
- Mahakkanukrauh P, Surin P, Vaidhayakarn P: Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. *Clin Anat* 18:200, 2005
- Mahrn M: The microscopic anatomy of the round ligament. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 72:614, 1965
- Margulies RU, Huebner M, DeLancey JO: Origin and insertion points involved in levator ani muscle defects. *Am J Obstet Gynecol* 196:251.e1, 2007
- Mei W, Jin C, Feng L, et al: Bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane block combined with ilioinguinal-iliohypogastric nerve block for cesarean delivery anesthesia. *Anesth Analg* 113(1):134, 2011
- Mirilas P, Skandalakis JE: Urogenital diaphragm: an erroneous concept casting its shadow over the sphincter urethrae and deep perineal space. *J Am Coll Surg* 198:279, 2004
- Mishriky BM, George RB, Habib AS: Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 59(8):766, 2012
- Montoya TI, Calver L, Carrick KS, et al: Anatomic relationships of the pudendal nerve branches. *Am J Obstet Gynecol* 205(5):504.e1, 2011
- Moszkowicz D, Alsaid B, Bessede T, et al: Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *Colorectal Dis* 13(12):1326, 2011
- Rahn DD, Phelan JN, Roshanravan SM, et al: Anterior abdominal wall nerve and vessel anatomy: clinical implications for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 202(3):234.e1, 2010
- Raizada V, Mittal RK: Pelvic floor anatomy and applied physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 37(3):493, 2008
- Ramanah R, Berger MB, Parratte BM, et al: Anatomy and histology of apical support: a literature review concerning cardinal and uterosacral ligaments. *Int Urogynecol J* 23(11):1483, 2012
- Rociu E, Stoker J, Eijkemans MJC, et al: Normal anal sphincter anatomy and age- and sex-related variations at high-spatial-resolution endoanal MR imaging. *Radiology* 217:395, 2000
- Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, et al: Vaginal delivery parameters and urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Am J Obstet Gynecol* 189:1268, 2003
- Russell JGB: Moulding of the pelvic outlet. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 76:817, 1969
- Russell JGB: The rationale of primitive delivery positions. *Br J Obstet Gynaecol* 89:712, 1982
- Schwalm H, Dubrauszky V: The structure of the musculature of the human uterus—muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol* 94:391, 1966
- Shafik A, Doss SH: Pudendal canal: surgical anatomy and clinical implications. *Am Surg* 65:176, 1999
- Shafik A, Sibai OE, Shafik AA, et al: A novel concept for the surgical anatomy of the perineal body. *Dis Colon Rectum* 50(12):2120, 2007
- Sheikhazadi A, Sadr SS, Ghadyani MH, et al: Study of the normal internal organ weights in Tehran's population. *J Forensic Leg Med* 17(2):78, 2010
- Spackman R, Wrigley B, Roberts A, et al: The inferior hypogastric plexus: a different view. *J Obstet Gynaecol* 27(2):130, 2007
- Sviggum HP, Niesen AD, Sites BD, et al: Trunk blocks 101: transversus abdominis plane, ilioinguinal-iliohypogastric, and rectus sheath blocks. *Int Anesthesiol Clin* 50(1):74, 2012
- Tolcher MC, Nitsche JF, Arendt KW, et al: Spontaneous rectus sheath hematoma pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 65(8):517, 2010
- Umek WH, Morgan DM, Ashton-Miller JA, et al: Quantitative analysis of uterosacral ligament origin and insertion points by magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 103:447, 2004
- Verkauf BS, Von Thron J, O'Brien WF: Clitoral size in normal women. *Obstet Gynecol* 80(1):41, 1992
- Weber AM, Walters MD: Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. *Obstet Gynecol* 89:311, 1997
- Weidner AC, Jamison MG, Branham V, et al: Neuropathic injury to the levator ani occurs in 1 in 4 primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 195:1851, 2006
- Whiteside JL, Barber MD, Walters MD, et al: Anatomy of ilioinguinal and iliohypogastric nerves in relation to trocar placement and low transverse incisions. *Am J Obstet Gynecol* 189:1574, 2003
- Wilkinson EJ, Massoll NA: Benign diseases of the vulva. In Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th ed. New York, Springer, 2011, p 3
- Wolfson A, Lee AJ, Wong RP, et al: Bilateral multi-injection iliohypogastric-ilioinguinal nerve block in conjunction with neuraxial morphine is superior to neuraxial morphine alone for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth* 24(4):298, 2012
- Woodman PJ, Graney DO: Anatomy and physiology of the female perineal body with relevance to obstetrical injury and repair. *Clin Anat* 15:321, 2002



# Malformações Geniturinárias Congênitas

DESENVOLVIMENTO DO TRATO GENITURINÁRIO.....	36
REMANESCENTES MESONÉFRICOS .....	37
MALFORMAÇÕES DA BEXIGA E DO PERÍNEO.....	38
MALFORMAÇÕES HIMENAIIS .....	38
MALFORMAÇÕES MÜLLERIANAS.....	38
AGENESIA MÜLLERIANA.....	39
MALFORMAÇÕES VAGINAIS.....	39
MALFORMAÇÕES DO COLO UTERINO.....	40
MALFORMAÇÕES UTERINAS .....	40
ANOMALIAS DO TRATO REPRODUTIVO CAUSADAS POR DIETILESTILBESTROL.....	42
MALFORMAÇÕES DA TROMPA UTERINA.....	42
FLEXÃO UTERINA.....	42

Para o sucesso da função reprodutiva é essencial que haja funcionamento normal, tanto anatômico quanto fisiológico, do trato genital. Diversas anormalidades no desenvolvimento podem causar infertilidade, subfertilidade, abortamentos espontâneos, ou parto prematuro. Para a atenção médica às mulheres afetadas, é imperativo que o clínico tenha conhecimento prático do desenvolvimento do sistema geniturinário.

## DESENVOLVIMENTO DO TRATO GENITURINÁRIO

No sexo feminino, genitália externa, gônadas e ductos müllerianos têm origem embriológica distinta, cada qual sendo derivado de primórdios diferentes em associação estreita com o trato urinário e o intestino caudal. Supõe-se que a embriogênese anormal dessas estruturas seja multifatorial, podendo

levar a anomalias esporádicas. A [Figura 3-1](#) sintetiza o desenvolvimento geniturinário normal, que também será discutido no [Capítulo 7](#).

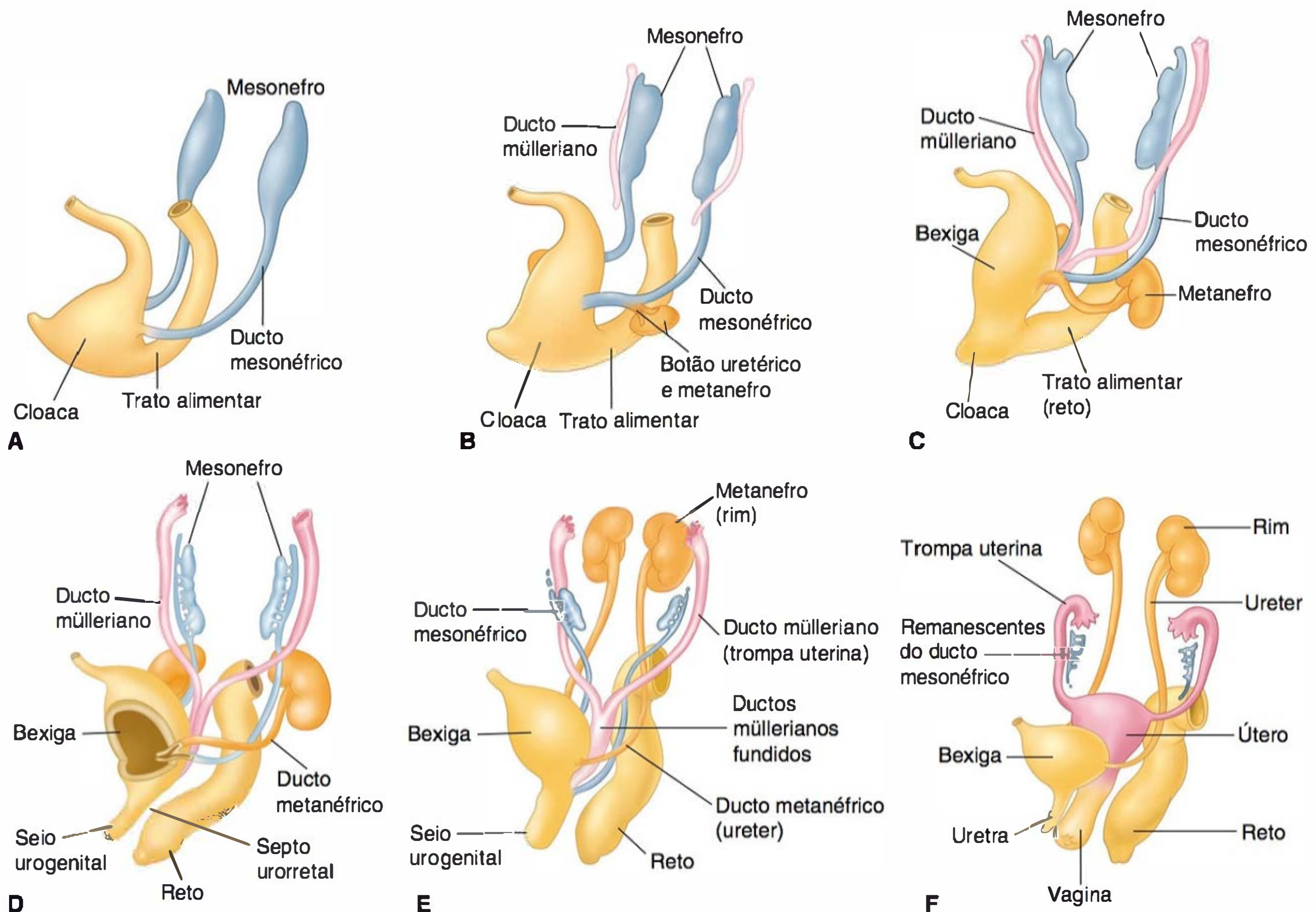
### Embriologia do sistema urinário

Entre a terceira e a quinta semana de gestação, uma elevação do mesoderma intermediário de ambos os lados do feto – a crista urogenital – dá início ao desenvolvimento do trato urogenital. Essa crista ainda se divide em crista gonadal ou genital, que dá origem aos ovários, e cordão nefrogênico, que será descrito oportunamente. Os ductos müllerianos formam as trompas uterinas, o útero e a vagina superior e são derivados do epitélio celômico que reveste o cordão nefrogênico. A derivação distinta da crista gonadal e dos ductos müllerianos explica por que as mulheres com malformações müllerianas caracteristicamente apresentam funcionamento normal dos ovários e fenótipo feminino.

O trato urinário desenvolve-se a partir do mesonefro, ou ductos wolffianos, que está situado no interior de cada cordão nefrogênico e que conecta o rim mesonéfrico à cloaca ([Figura 3-1A](#)). É importante lembrar que a evolução do sistema renal passa sequencialmente pelos estágios de pronefro e mesonefro até alcançar o sistema metanéfrico definitivo. Entre a quarta e a quinta semana de gestação, cada ducto mesonéfrico dá origem a um botão uretérico, que cresce em direção cefálica para seu respectivo mesonefro ([Figura 3-1B](#)). À medida que cada botão cresce, há indução da diferenciação do metanefro, que formará o rim definitivo ([Figura 3-1C](#)). Os mesonefros degeneram ao final do primeiro trimestre e, sem testosterona, os ductos mesonéfricos também regredem.

A cloaca inicialmente é um orifício comum para os tratos urinário, genital e alimentar embrionários. Em torno da sétima semana, ela é dividida pelo septo urorretal para criar o reto e o seio urogenital ([Figura 3-1D](#)). O seio urogenital é dividido em três partes: (1) a porção cefálica ou vesicular, que formará a bexiga urinária; (2) a porção medial ou pélvica, que formará a uretra feminina; e (3) a parte caudal ou fálica, que dará origem à vagina distal e às glândulas vestibulares maiores (Bartholin) e parauretrais (Skene).





**FIGURA 3-1** Desenvolvimento embrionário do trato geniturinário feminino (A-F). (De Bradshaw, 2012, com autorização.)

### ■ Embriologia do trato genital

O desenvolvimento do trato genital inicia-se quando os ductos müllerianos, também denominados ductos paramesonéfricos, formam-se lateralmente a cada mesonefro. Esses ductos estendem-se para baixo e, então, viram medialmente e fundem-se na linha média. O útero é formado com essa união dos dois ductos müllerianos aproximadamente na 10ª semana (**Figura 3-1E**). A fusão inicia-se no segmento médio e estende-se nos sentidos caudal e cefálico. Com a proliferação celular na porção superior, uma cunha espessa de tecido confere ao útero seu formato piriforme característico. Ao mesmo tempo, a dissolução de células no polo superior forma a primeira cavidade uterina (**Figura 3-1F**). À medida que o septo superior em formato de cunha é lentamente reabsorvido, a cavidade uterina definitiva forma-se, em geral na 20ª semana. Se os ductos müllerianos não se fundem, o útero desenvolve-se com cornos separados. Por outro lado, quando não há reabsorção do tecido comum entre eles, ocorrem graus variados de persistência do septo uterino.

Quando a extremidade distal dos ductos müllerianos fundidos entra em contato com o seio urogenital, ocorre a indução do crescimento endodérmico, formando os bulbos sinovaginais. Esses bulbos proliferam e se fundem, formando a placa vaginal, que futuramente será reabsorvida para formar a luz da vagina. Essa canalização da vagina em geral está completa em torno da 20ª semana. Entretanto, a luz permanece separada do seio urogenital pela membrana himenal. Essa membrana degenera, deixando apenas o anel himenal.

A associação estreita entre os ductos mesonéfricos (wolffianos) e paramesonéfricos (müllerianos) explica por que há malformações simultâneas envolvendo essas duas estruturas. Em estudos mais antigos, Kenney e colaboradores (1984) demonstraram que metade das mulheres com malformação uterovaginal tinha defeitos associados no trato urinário. As malformações mais associadas com defeitos renais são útero unicorn, útero didelfo e agenesias, enquanto os úteros arqueado e bicorno têm associação menos frequente (Reichman, 2010). Quando se identificam essas malformações, o sistema urinário deve ser avaliado com imagem por ressonância magnética (RM), ultrassonografia ou pielografia intravenosa (Hall-Craggs, 2013). Finalmente, nesses casos, os ovários funcionam normalmente, mas com alta incidência de falha na descida para a pelve (Allen, 2012; Dabirashrafi, 1994).

### REMANESCENTES MESONÉFRICOS

Conforme discutido, os ductos mesonéfricos em geral degeneram. Contudo, seus remanescentes podem se tornar clinicamente evidentes. É possível que vestígios mesonéfricos ou wolffianos persistam na forma de cistos do ducto de Gartner. Esses cistos costumam estar localizados na parede vaginal anterolateral, mas podem ser encontrados em outros locais do canal vaginal. Eles podem ser complementarmente caracterizados com imagem por RM. Em sua maioria são assintomáticos e



benignos, e embora possam ter até 7 cm de diâmetro, em geral não requerem excisão cirúrgica. Um cisto infectado ocasionalmente irá requerer marsupialização.

Entre os possíveis remanescentes wolffianos intra-abdominais estão alguns poucos túbulos cegos no mesovário – o epoóforo –, assim como outros similares adjacentes ao útero – coletivamente denominados paraoóforo (Moore, 2013). Epoóforo e paraoóforo podem evoluir na forma de cistos clinicamente identificáveis que devem ser incluídos no diagnóstico diferencial das massas anexiais (Capítulo 63).

MALFORMAÇÕES DA BEXIGA E DO PERÍNEO

Muito cedo, na formação do embrião, encontramos uma membrana cloacal bilaminar na extremidade caudal do disco germinativo que forma a parede abdominal infraumbilical. Normalmente, o crescimento para dentro do mesoderma entre as camadas ectodérmica e endodérmica da membrana cloacal leva à formação da musculatura do abdome inferior e dos ossos da pelve. Sem reforço, é possível que a membrana cloacal sofra rompimento prematuro e, dependendo da extensão da falha infraumbilical, podem surgir *extrofia cloacal*, *extrofia da bexiga* ou *epispádia*. Dessas, a extrofia cloacal é rara e inclui a tríade formada por onfalocele, extrofia da bexiga e ânus imperfurado.

A extrofia da bexiga é caracterizada como exposição da bexiga fora do abdome. Entre os sinais mais encontrados estão alargamento da sínfise púbica, causado por rotação externa do osso púbico, e anormalidades na genitália externa. Por exemplo, a uretra e a vagina costumam ser curtas, e o introito vaginal com frequência é estenótico e deslocado no sentido anterior. O clitóris é duplicado ou bifido, e os lábios genitais, o monte do púbis e o clitóris são divergentes. Contudo, ao mesmo tempo, o útero, as trompas uterinas e os ovários são normais, exceto por ocasionais defeitos na fusão dos ductos müllerianos.

A gravidez com extrofia da bexiga está associada a maior risco de pielonefrite, retenção urinária, obstrução ureteral, prolapso de órgão pélvico e apresentação pélvica. Em razão das adesões extensas causadas por reparo prévio e da anatomia alterada que costuma ser encontrada nesses casos, alguns autores recomendam indicar cesariana em um centro de atenção terciária (Deans, 2012; Greenwell, 2003).

Entre as epispádias sem extrofia da bexiga estão anomalias que incluem uretra alargada e distendida; ausência ou duplicação do clitóris; ausência de fusão das dobras labiais; e achatamento do monte do púbis. Também são comuns anormalidades vertebrais e diátese da sínfise púbica.

As anomalias do clitóris são raras. Uma delas é a duplicação, ou clitóris bifido, que é rara e em geral está associada à extrofia da bexiga ou às epispádias. Com a uretra fálica feminina, o orifício da uretra encontra-se na ponta do clitóris. Finalmente, a clitoromegalia observada ao nascimento é sugestiva de exposição fetal a androgênios em excesso (Capítulo 7). Em alguns neonatos prematuros, o clitóris pode parecer aumentado, mas ocorre regressão com o crescimento da lactente. Outras causas de clitoromegalia do recém-nato são apresentação pélvica com edema de vulva, vulvovaginite grave crônica e neurofibromatose (Dershwitz, 1984; Greer, 1981).

MALFORMAÇÕES HIMENAIIS

Entre as malformações himenais estão os hímens imperfurado, microperfurado, cribriforme (em forma de peneira), navicular (em forma de barco) e septado. Todos resultam de falha na canalização da extremidade inferior da placa vaginal – a membrana himenal. A incidência dessas malformações se aproxima de uma em 1.000 ou 2.000 crianças do sexo feminino (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). No período neonatal, quantidades significativas de muco podem ser secretadas em razão da estimulação estrogênica materna. Em caso de hímen imperfurado, essa secreção se acumula para formar uma massa volumosa, translúcida e cinza-amarelada, denominada hidrocolpo ou mucocolpo, localizada no introito vaginal. Em geral, o quadro é assintomático e tende a se resolver à medida que o muco é reabsorvido e os níveis de estrogênios diminuem, mas às vezes há necessidade de diagnóstico diferencial com cisto himenal (Breech, 2009; Nazir, 2006). O hímen imperfurado raramente causa problemas nas neonatas e torna-se evidente na adolescência com os sinais clássicos de amenorreia, dor abdominal cíclica e abaulamento azulado da membrana no introito.

MALFORMAÇÕES MÜLLERIANAS

Há quatro deformidades principais que surgem em razão de falhas nas etapas do desenvolvimento embrionário do ducto mülleriano: (1) agenesia de ambos os ductos, tanto focal quanto ao longo de toda a sua extensão; (2) maturação unilateral de um dos ductos müllerianos, com desenvolvimento incompleto ou ausente do lado oposto; (3) fusão deficiente ou ausente dos ductos na linha média; ou (4) falha na canalização. Foram propostas diversas classificações; a **Tabela 3-1** mostra a que é utilizada pela American Fertility Society, produzida por Buttram and Gibbons (1979). Essa classificação separa as malformações em grupos com características clínicas, prognósticos quanto à

TABELA 3-1 Classificação das malformações müllerianas

<b>I. Hipoplasia segmentar ou agenesia mülleriana</b>
a. Vaginal
b. Cervical
c. Do fundo do útero
d. Tubária
e. Malformações combinadas
<b>II. Útero unicorno</b>
a. Corno com comunicação rudimentar
b. Corno não comunicante
c. Sem cavidade endometrial
d. Sem corno rudimentar
<b>III. Útero didelfo</b>
<b>IV. Útero bicorno</b>
a. Total – separação até o orifício interno do colo
b. Parcial
<b>V. Útero septado</b>
a. Total – septo até o orifício interno do colo
b. Parcial
<b>VI. Arqueado</b>
<b>VII. Relacionada com dietilestilbestrol</b>

Adaptada da American Fertility Society, 1988.



gravidez e tratamentos semelhantes. Também inclui uma categoria para as anormalidades associadas com exposição do feto ao dietilestilbestrol (DES).

A suspeita inicial de malformação mülleriana pode ser em razão de sinais ou sintomas clínicos. Primeiro, essas malformações com frequência são identificadas durante o exame da pelve. No início, solicita-se ultrassonografia para buscar lesões associadas. Entretanto, frequentemente há necessidade de obter imagens por RM a fim de definir melhor a anatomia, em especial em caso de lesões obstrutivas que requerem cirurgia. A amenorreia pode ser a queixa inicial para as pacientes com agenesia de um componente mülleriano. Para aquelas com agenesia total, há indicação de cariotipagem a fim de excluir distúrbios XY do desenvolvimento sexual, anteriormente denominados pseudo-hermafroditismo masculino (Hughes, 2006). Finalmente, a dor pélvica causada por acúmulo oculto de sangue pode ocorrer em razão de endométrio funcional com obstrução da saída.

### ■ Agenesia mülleriana

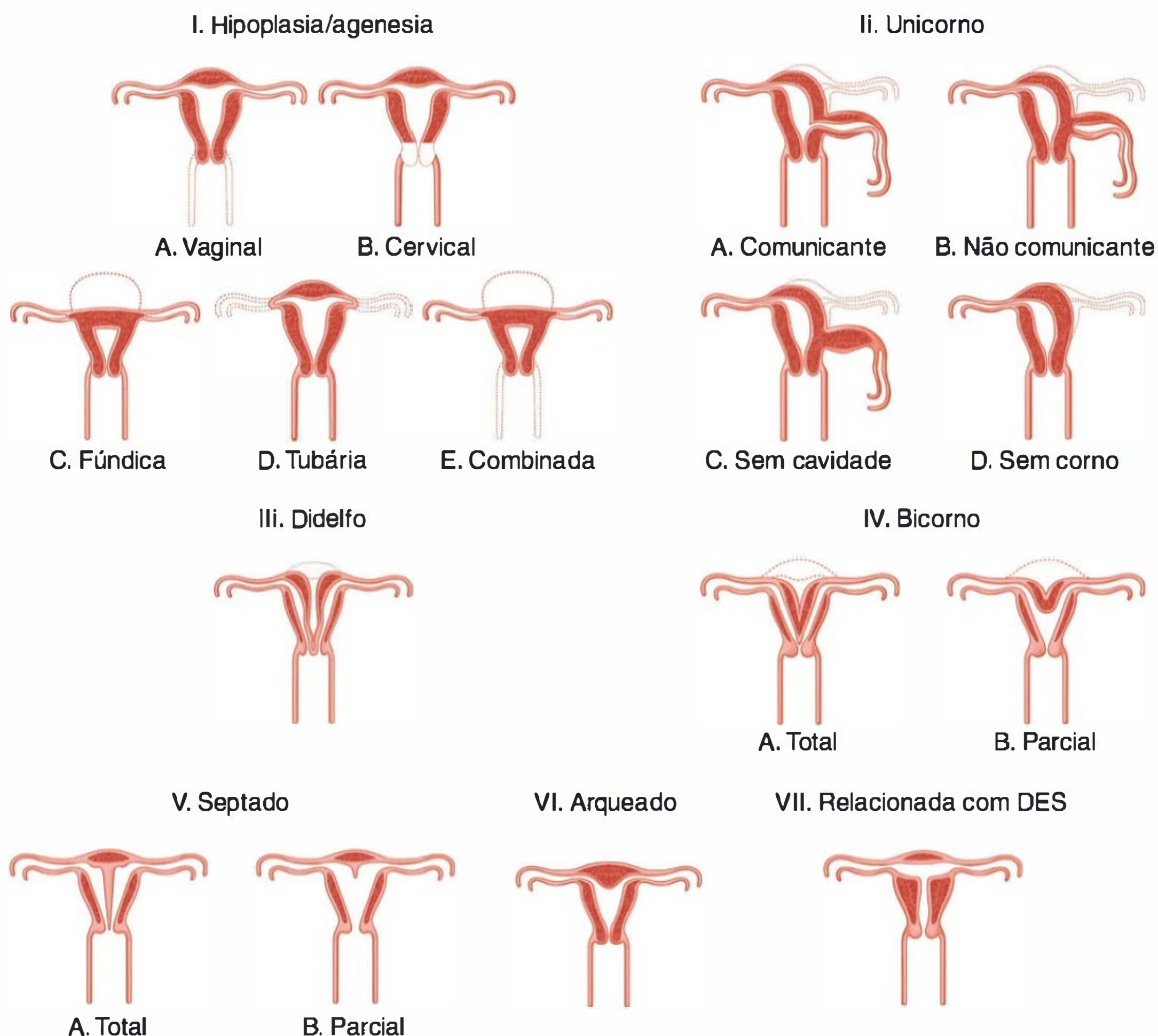
As malformações segmentares de Classe I podem ser causadas por hipoplasia ou por agenesia müllerianas, como mostra a **Figura 3-2**. Essas falhas no desenvolvimento podem afetar a vagina, o colo, o útero ou as trompas uterinas e podem estar isoladas ou associadas a outras malformações müllerianas.

### ■ Malformações vaginais

Além da agenesia vaginal, há dois tipos de septos congênitos. Um é o septo longitudinal, cuja origem é uma falha na fusão ou na reabsorção. O outro, o septo transversal, resulta de canalização incompleta ou de falha na fusão vertical entre o sistema do ducto mülleriano com crescimento de cima para baixo e o seio urogenital com crescimento de baixo para cima. Todas essas malformações podem ser encontradas isoladamente ou associadas a outras anomalias müllerianas. Um exemplo é a síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), na qual a agenesia do segmento superior da vagina está associada à hipoplasia ou à agenesia uterinas. Nessa síndrome também é possível encontrar malformações nos sistemas renal, esquelético e auditivo. Essa tríade é conhecida pelo acrônimo MURCS – aplasia do ducto mülleriano, aplasia renal e displasia do somito cervicotorácico (Duncan, 1979).

A significância obstétrica das malformações vaginais depende do grau de obstrução. Por exemplo, a agenesia vaginal total, a não ser que seja corrigida cirurgicamente, impede a gravidez por relação sexual vaginal. Nas pacientes com síndrome de MRKH, é possível a criação de vagina funcional, mas não há qualquer possibilidade de gravidez. Nessas mulheres, entretanto, é possível a coleta de óvulos para fertilização *in vitro* (FIV) e implante em mãe substituta.

Em sua maioria, os septos longitudinais são totais. Quando parciais, eles se localizam na parte superior da vagina. Os



**FIGURA 3-2** Classificação das malformações müllerianas. DES, dietilestilbestrol. (Redesenhada de American Fertility Society, 1988.)



septos costumam estar associados a outras malformações müllerianas (Haddad, 1997). O septo vaginal longitudinal total geralmente não causa distocia, uma vez que o lado do canal vaginal por onde o feto desce dilata de modo satisfatório. Entretanto, o incompleto ou parcialmente obstruído pode interferir com a descida do feto.

O septo transversal causa obstrução de espessura variável e pode ocorrer em qualquer profundidade ao longo da vagina. Às vezes, a vagina superior fica separada do restante do canal por um septo com uma pequena abertura. Gibson (2003) relatou esse quadro associado a abortamento e descreveu dilatação da abertura do septo para permitir a evacuação dos produtos da concepção. Durante o parto, esse estreitamento pode ser confundido com o limite superior da cúpula vaginal, e a abertura do septo pode ser confundida com o colo uterino não dilatado. Se for encontrado durante o parto e após a dilatação total do colo, a cabeça do feto colide com o septo e produz um abaulamento para baixo. Se o septo não ceder, uma ligeira pressão sobre sua abertura em geral leva a aumento da dilatação, mas pode haver necessidade de incisões em cruz para permitir a passagem do feto (Blanton, 2003). Entretanto, se houver um septo transversal espesso, talvez haja necessidade de cesariana.

### ■ Malformações do colo uterino

As malformações no desenvolvimento do colo uterino incluem agenesia parcial ou total, duplicação e septo longitudinal. A agenesia total não corrigida é incompatível com gravidez, e a FIV com gestação em substituta é uma opção. A correção cirúrgica por anastomose uterovaginal tem resultado em gestações bem-sucedidas (Deffarges, 2001; Fedele, 2008). Há complicações significativas relacionadas com essa cirurgia corretiva, e Rock (2010), Roberts (2011) e colaboradores enfatizaram a necessidade de definição anatômica precisa antes da cirurgia. Por esse motivo, esses autores recomendam histerotomia para os casos com agenesia total do colo, reservando a cirurgia de reconstrução para pacientes com disgenesia do colo cuidadosamente selecionadas.

### ■ Malformações uterinas

De uma grande variedade, a [Tabela 3-1](#) mostra algumas das malformações congênitas uterinas mais comuns. É difícil avaliar as prevalências populacionais, uma vez que as melhores técnicas diagnósticas são invasivas. As prevalências relatadas variam de 0,4 a 5%, e as taxas de abortamentos recorrentes são significativamente mais altas (Acién, 1997; Byrne, 2000; Chan, 2011b). Em uma revisão de 22 trabalhos com mais de 573.000 mulheres rastreadas para essas malformações, Nahum (1998) relatou a distribuição das anomalias uterinas como se segue: útero bicorno, 39%; septado, 34%; didelfo, 11%; arqueado, 7%; unicorno, 5%; hipoplásico ou aplásico, 4%.

As malformações müllerianas podem ser descobertas em exame de rotina da pelve, durante cesariana, laparoscopia para ligadura tubária, ou na investigação de infertilidade. Dependendo da apresentação clínica, os meios diagnósticos podem incluir histerossalpingografia (HSG), ultrassonografia, imagem por RM, laparoscopia e histeroscopia. Cada uma dessas modalidades tem limitações e elas podem ser usadas em combinação para definir completamente a anatomia. Nas mulheres sendo submetidas à investigação de infertilidade, a HSG é o exame comumente escolhido para avaliação da cavidade uterina e da patência das trompas. Isso posto, a HSG define mal o contorno

uterino externo e só é capaz de delinear as cavidades patentes. Além disso, é contraindicada durante a gravidez.

Na maioria dos cenários clínicos, a ultrassonografia é o exame indicado inicialmente. As imagens transabdominais ajudam a maximizar o campo de visão, mas com a ultrassonografia transvaginal (USTV) obtém-se melhor resolução da imagem. Para essa indicação, a acurácia associada para US TV é de 90 a 92% (Pellerito, 1992). A ultrassonografia com infusão de soro fisiológico (USIS) melhora a definição do endométrio e da morfologia interna do útero, mas somente com cavidade endometrial patente. Além disso, a USIS é contraindicada durante a gravidez. A ultrassonografia tridimensional (3D) é mais precisa do que a ultrassonografia 2D, uma vez que é capaz de obter imagens uterinas praticamente de qualquer ângulo. Assim, é possível construir imagens coronais essenciais para a avaliação dos contornos uterinos tanto externos quanto internos (Olpin, 2009). Ambas as ultrassonografias, 3D e 2D, são compatíveis com a gravidez. Nas pacientes ginecológicas, o ideal é que esses exames sejam realizados na fase lútea, quando o endométrio secretor provê contraste em razão de suas maiores espessura e ecogenicidade (Caliskan, 2010).

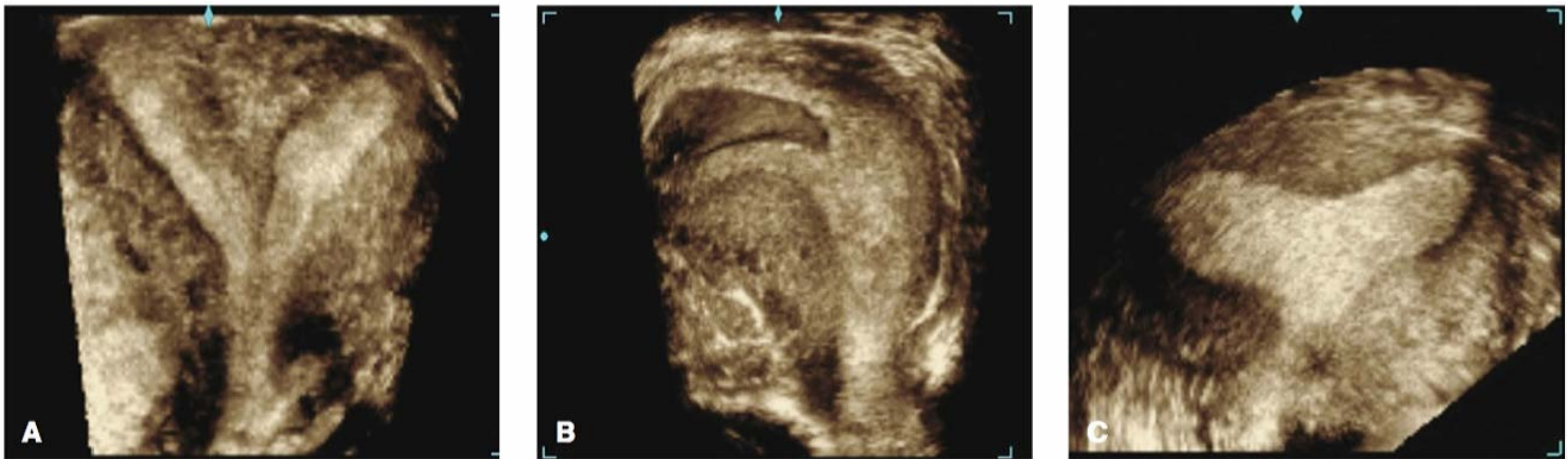
Vários pesquisadores relataram concordância muito boa entre ultrassonografia 3D, USTV e imagem por RM no diagnóstico de malformações müllerianas, embora atualmente a RM seja o exame preferido para imageamento dessas malformações (Bermejo, 2010; Ghi, 2009). A imagem por RM delinea com efetividade a anatomia uterina tanto interna quanto externa, e apresenta acurácia publicada de até 100% para avaliação de malformações müllerianas (Fedele, 1989; Pellerito, 1992). Além disso, com esse exame é possível avaliar malformações complexas e investigar diagnósticos secundários comumente associados, como malformações renais ou esqueléticas. As precauções necessárias ao uso da RM durante a gravidez serão discutidas no [Capítulo 46](#).

Em algumas mulheres que estejam sendo submetidas à avaliação de infertilidade, pode-se optar por histeroscopia e laparoscopia para investigar malformações müllerianas, realizar rastreamento para endometriose, que com frequência coexiste, e excluir a possibilidade de outras patologias tubárias ou uterinas (Puscheck, 2008; Saravelos, 2008). Entretanto, a histeroscopia é contraindicada durante a gravidez.

### ■ Útero unicorno (Classe II)

Nessa anomalia, o corno subdesenvolvido ou rudimentar pode estar ausente. Se presente, pode ou não ser comunicante e conter ou não revestimento endometrial da cavidade (ver [Figura 3-2](#)). As estimativas na população geral são de desenvolvimento de útero unicorno em uma a cada 4.000 mulheres (Reichman, 2009). O diagnóstico pode ser feito durante avaliação de infertilidade por HSG. Embora com esse exame seja possível delinear o contorno da cavidade, os cornos rudimentares não comunicantes ou não cavitários talvez não sejam preenchidos por contraste. A ultrassonografia convencional pode ser difícil para ultrassonografistas menos experientes, uma vez que o tamanho pequeno e o desvio lateral de um útero unicorno isolado ou de um corno rudimentar talvez passem despercebidos. Se houver suspeita, a ultrassonografia 3D aumenta a acurácia diagnóstica, mas a imagem por RM costuma ser o exame preferido ([Figura 3-3](#)). É importante ressaltar que 40% das mulheres afetadas apresentam, também, malformação renal, e há indicação de proceder a essa investigação (Fedele, 1996a).





**FIGURA 3-3** Imagens de ultrassonografia transvaginal 3D. **A.** Útero septado não gravídico com contorno fúndico externo caracteristicamente achatado, mas com uma fenda profunda separando as cavidades endometriais hiperecoicas. **B.** Esse útero unicorno gravídico ilustra a clássica configuração em forma de “banana”. (A e B modificadas de Moschos, 2012, com autorização.) **C.** Útero arqueado não gravídico com contorno externo do fundo caracteristicamente achatado e uma indentação superficial na cavidade endometrial hiperecoica. (Modificada de Werner, 2012, com autorização.)

Essa malformação mülleriana está associada a riscos obstétricos significativos, incluindo abortamento de primeiro e segundo trimestre, vício de apresentação, restrição ao crescimento fetal, morte fetal, ruptura prematura das membranas e parto prematuro (Chan, 2011a; Hua, 2011; Reichman, 2009). Postulou-se que fluxo sanguíneo uterino anormal, incompetência istmocervical e redução do tamanho da cavidade e da massa muscular do hemiútero seriam fatores subjacentes a esses riscos (Donderwinkel, 1992).

Cornos rudimentares também aumentam o risco de gravidez ectópica no remanescente, o que pode ser desastroso. Nesse risco estão incluídos rudimentos cavitários não comunicantes em razão de migração transperitoneal do espermatozóide (Nahum, 2004). Em um relato de 70 dessas gestações, Rolen e colaboradores (1966) observaram que, na maioria dos casos, os cornos uterinos rudimentares romperam-se antes de 20 semanas. Nahum (2002) revisou a literatura entre 1900 e 1999 e identificou 588 casos de gravidez no corno rudimentar. Em metade houve ruptura uterina que, em 80% dos casos, ocorreu antes do terceiro trimestre. Do total de 588 casos, apenas 6% dos neonatos sobreviveram.

Os exames de imagem permitem diagnóstico precoce de gravidez em útero no corno rudimentar para que possa ser tratado clinicamente ou cirurgicamente antes de haver ruptura (Edelman, 2003; Khati, 2012; Worley, 2008). Se for diagnosticado em paciente não grávida, a maioria dos autores recomenda excisão profilática dos cornos que tenham cavidade (Fedele, 2005; Rackow, 2007).

### Útero didelfo (Classe III)

Essa interessante malformação mülleriana ocorre em razão de ausência total de fusão, resultando em dois hemiúteros, dois colos e, em geral, duas vaginas totalmente separados (ver Figura 3-2). A maioria das portadoras apresenta uma vagina dupla ou um septo vaginal longitudinal (Heinonen, 1984). O útero didelfo pode ocorrer isoladamente ou como parte de uma tríade composta por hemivagina obstruída e agenesia renal ipsilateral (OHVIRA, de *obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis*), também conhecida como síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich (Smith, 2007; Tong, 2013). A palavra didelfo vem do grego *di* (dois) + *delphus* (útero). O termo já foi usado referindo-se a todos os marsupiais, mas hoje refere-se a apenas

um gênero que inclui o gambá americano – *Didelphys virginiana* –, uma das várias espécies de mamíferos em que a fêmea tem útero, colo e vagina duplicados.

Essas malformações podem ser suspeitas ao exame pélvico em razão da identificação de septo vaginal longitudinal e dois colos uterinos. Na HSG para avaliação de infertilidade, o contraste revela dois canais endocervicais independentes. Esses canais se abrem em cavidades endometriais fusiformes separadas e não comunicantes, ambas terminando em uma trompa uterina solitária. Nas mulheres que não estejam sendo investigadas para infertilidade, a ultrassonografia é a ferramenta de imagem mais lógica para avaliação inicial, e ao exame observam-se cornos uterinos separados e divergentes com uma grande fenda fúndica entre eles. As cavidades endometriais são uniformemente separadas. A RM pode ser útil nos casos sem os sinais clássicos.

Os resultados obstétricos adversos associados ao útero didelfo são semelhantes, mas menos frequentes do que aqueles encontrados em pacientes com útero unicorno. Entre os riscos aumentados estão os de abortamento, nascimento pré-termo e apresentação fetal viciosa (Chan, 2011a; Grimbizis, 2001; Hua, 2011). A metroplastia para útero didelfo ou bicorno envolve ressecção do miométrio interveniente e recombinação fúndica. Essas cirurgias são raras e indicadas a pacientes altamente selecionadas com abortamentos sem outra explicação. Infelizmente, não há base de evidência para confirmar a eficácia desse reparo cirúrgico.

### Útero bicorno (Classe IV)

Essa malformação relativamente comum ocorre com a ausência de fusão do fundo uterino que resulta em dois hemiúteros, com apenas um colo e uma vagina (ver Figura 3-2). Assim como no útero didelfo, não é raro haver um septo vaginal longitudinal concomitante. A diferenciação radiológica entre útero bicorno e útero septado pode ser difícil. Contudo, é importante porque o útero septado pode ser tratado com ressecção histeroscópica do septo. A identificação de cornos amplamente divergentes à HSG sugere útero bicorno. Um ângulo entre cornos maior que 105 graus sugere útero bicorno, enquanto um ângulo inferior a 75 graus indica útero septado. Entretanto, há necessidade de RM para definir o contorno fúndico. Nesse exame, uma fenda intrafúndica medindo 1 cm ou mais é indicativa de útero bicor-



no, enquanto uma profundidade menor que 1 cm indica útero septado. A ultrassonografia 3D também permite a avaliação interna e externa do útero.

O útero bicornio está associado a aumento dos riscos obstétricos, incluindo abortamento, parto prematuro e má apresentação do feto. Como discutido anteriormente, a correção cirúrgica por metroplastia é reservada a pacientes selecionadas com critérios rigorosos.

### Útero septado (Classe V)

Essa anomalia é causada por falha na reabsorção levando a uma persistência total ou parcial do septo longitudinal na cavidade uterina (ver [Figura 3-2](#)). Raramente encontram-se casos de septo vaginocervicouterino completo (Darwish, 2009). Muitos úteros septados são encontrados durante investigação de infertilidade ou de perda recorrente de gravidez. Embora seja possível identificar alguma anormalidade com HSG, em geral é necessária imagem por RM ou por ultrassonografia 3D para o diagnóstico diferencial com útero bicornio (ver [Figura 3-3](#)).

As malformações septadas estão associadas à redução da fertilidade, assim como ao maior risco de resultados adversos da gravidez, incluindo abortamento, parto prematuro e apresentação viciosa do feto. O septo uterino mal vascularizado provavelmente causa implantação anormal ou falha no desenvolvimento inicial do embrião e abortamento (Fedele, 1996b). Demonstrou-se que a ressecção histeroscópica do septo melhora as taxas de gravidez e os resultados das gestações (Grimbizis, 2001; Mollo, 2009; Pabuçcu, 2004). A partir de sua metanálise, Nouri e colaboradores (2010) relataram taxa de gravidez de 60% e taxa de nascidos vivos de 45% nas pacientes tratadas.

### Útero arqueado (Classe VI)

Trata-se de malformação em que há um leve desvio em relação ao útero com desenvolvimento normal (ver [Figura 3-3](#)). Embora alguns estudos relatem não ter havido aumento nos resultados adversos associados, outros autores observaram aumento em perdas de segundo trimestre, partos prematuros e más apresentações fetais (Chan, 2011a; Mucowski, 2010; Woelfer, 2001).

### Tratamento com cerclagem

Algumas mulheres com anomalias uterinas e perdas repetidas de gestações podem ser beneficiadas com a cerclagem do colo uterino pelas vias transvaginal ou transabdominal (Golan, 1992; Groom, 2004). Algumas pacientes com atresia parcial ou hipoplasia do colo uterino também são beneficiadas (Hampton, 1990; Ludmir, 1991; Mackey, 2001). A indicação de cerclagem é determinada pelos mesmos critérios usados para mulheres sem tais malformações, o que será discutido no [Capítulo 18](#).

### ■ Anomalias do trato reprodutivo causadas por dietilestilbestrol (Classe VII)

Nos anos de 1960, um estrogênio sintético não esteroide – o dietilestilbestrol – foi usado para tratar gestantes com ameaça de abortamento, parto prematuro, pré-eclâmpsia e diabetes melito. O tratamento mostrou-se totalmente ineficaz. Além disso, mais tarde descobriu-se que as mulheres expostas, assim como os fetos, tiveram aumento do risco de desenvolver algumas anomalias específicas do trato reprodutivo. Entre essas anomalias estavam adenocarcinoma de células claras, neoplasia intraepitelial do colo uterino, carcinoma de pequenas células do colo uteri-

no e adenose vaginal. Cerca de 25% das mulheres apresentaram variações estruturais identificáveis no colo uterino e na vagina, incluindo septo transversal, pregas circunferenciais e colares cervicais. Foram observadas outras anomalias, como cavidade uterina reduzida, segmento superior do útero menor, cavidades em forma de T e outras cavidades irregulares, e anormalidades nas trompas uterinas (ver [Figura 3-2](#)) (Barranger, 2002).

Essas mulheres também apresentaram problemas de fertilidade, como redução nas taxas de concepção e aumento nas taxas de abortamento, gravidez ectópica e parto prematuro, em especial naquelas com anormalidades estruturais (Goldberg, 1999; Palmer, 2001). Agora, mais de 50 anos após a proibição do uso do DES, a maioria das mulheres afetadas já passou da idade fértil, mas foi relatado aumento nas taxas de menopausa precoce e de câncer de mama nas mulheres expostas (Hatch, 2006; Hoover, 2011).

### ■ Malformações das trompas uterinas

As trompas uterinas desenvolvem-se a partir das extremidades distais não pareadas dos ductos müllerianos. Entre as malformações congênitas estão os óstios acessórios, a agenesia segmentar ou total da trompa e os diversos remanescentes embrionários císticos (Woodruff, 1969). A mais comum é um pequeno cisto benigno ligado por pedículo à extremidade distal da trompa uterina – a hidátide de Morgagni (Zheng, 2009). Em outros casos, cistos paratubários benignos podem ter origem mesonéfrica ou mesotelial. Finalmente, a exposição ao DES *in utero* foi associada a diversas malformações tubárias. Entre elas, trompas curtas, tortuosas ou com fimbrias franzidas e óstios reduzidos foram associadas à infertilidade (DeCherney, 1981).

## FLEXÃO UTERINA

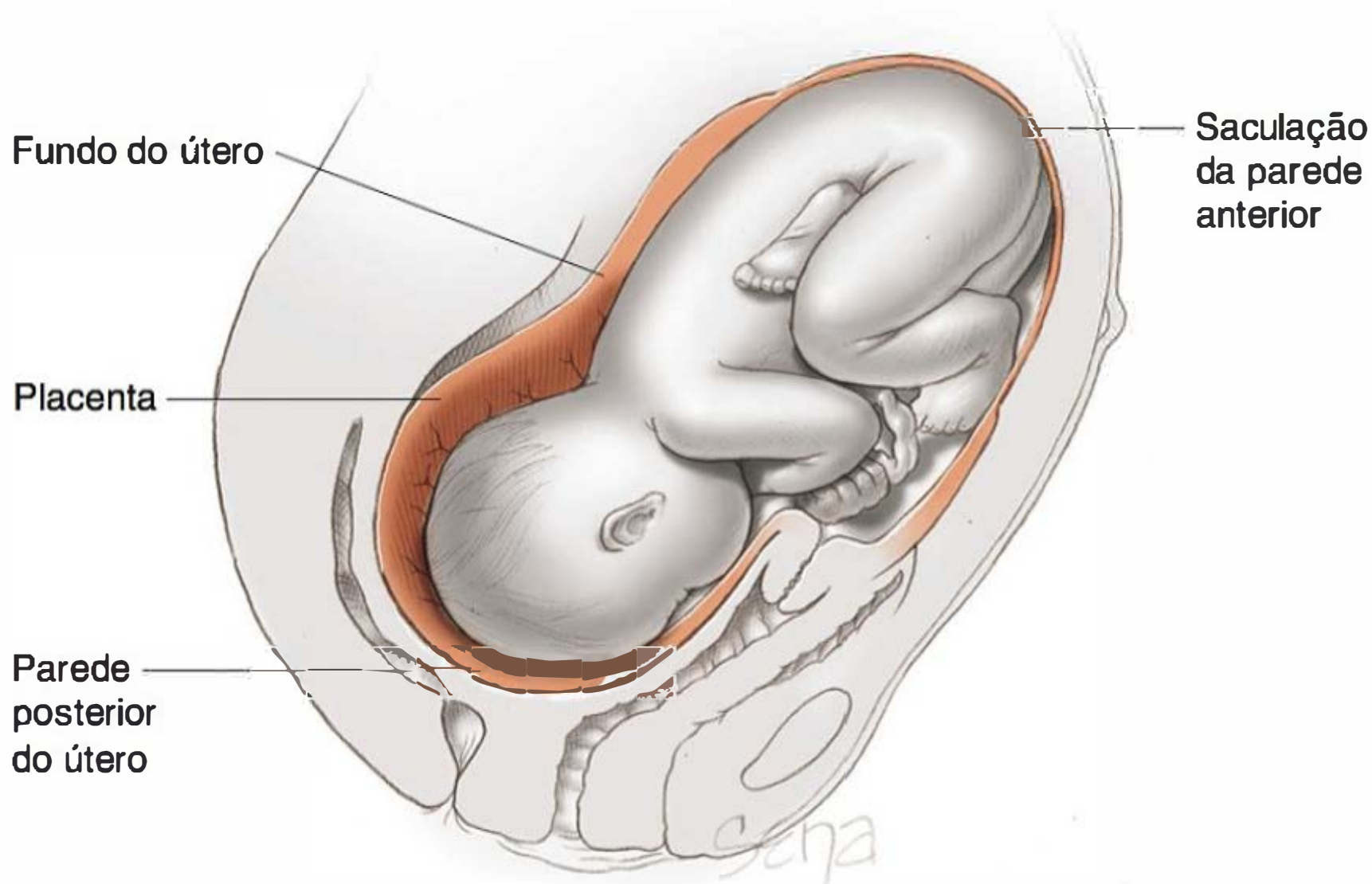
### ■ Anteroflexão

A anteroflexão é definida como flexão anterior do fundo do útero em relação ao colo no plano sagital. A flexão leve a moderada normalmente não tem consequência clínica, mas os extremos congênitos ou adquiridos podem levar a complicações na gravidez. Graus exagerados de anteroflexão em geral não causam problemas no início da gestação; entretanto, mais tarde, em particular quando há flacidez da parede abdominal, como ocorre nos casos de diátese dos retos ou de hérnia abdominal, o útero pode tombar para frente. Esse deslocamento pode ser tão extremo que o fundo passa a ficar abaixo da borda inferior da sínfise. Algumas vezes essa posição anormal do útero impede a transmissão apropriada das contrações do parto, mas essa possibilidade se resolve com o reposicionamento e a aplicação de uma cinta abdominal.

### ■ Retroflexão

Trata-se de flexão posterior do fundo uterino no plano sagital. Um útero retrofletido em crescimento pode ficar encarcerado no oco do sacro. Os sintomas incluem desconforto abdominal, pressão pélvica e disfunção miccional, que pode incluir aumento da frequência ou da retenção urinária. O exame bimanual da pelve revela colo uterino anteriorizado e localizado atrás da sínfise pubiana, enquanto o útero é identificado como uma massa pressionada na pelve. Talvez haja necessidade de ultrassonografia ou RM para confirmar o diagnóstico clínico (Gardner, 2013; Grossenburg, 2011; van Beekhuizen, 2003).





**FIGURA 3-4** Saculação anterior de um útero gravídico. Observa-se a redução acentuada na espessura da parede anterior do útero e a localização atípica do fundo de útero verdadeiro.

O útero encarcerado pode ser recolocado em sua posição anatômica normal. Após cateterização da bexiga, o útero em geral pode ser empurrado para fora da pelve com a paciente em posição genupeitoral. Com frequência essa manobra é mais bem realizada com pressão digital aplicada através do reto. Sedação preservando a consciência, raquianalgesia ou anestesia geral podem ser necessárias. Após o reposicionamento, o cateter deve ser mantido até que o tônus vesical seja recuperado. A inserção de pessário macio por algumas semanas costuma impedir a recidiva do encarceramento. Lettieri e colaboradores (1994) descreveram sete casos de encarceramento uterino que não responderam a essas manobras simples. Em duas mulheres, foi utilizada laparoscopia na 14ª semana para reposicionar o útero usando o ligamento redondo para tração. Em duas séries de casos, utilizou-se a colonoscopia como meio alternativo de deslocar o útero encarcerado (Dierickx, 2011; Seubert, 1999).

### ■ Saculação

O aprisionamento persistente do útero gravídico na pelve pode levar à dilatação segmentar extensa do segmento inferior do útero para acomodação do feto. Um exemplo de *saculação anterior* está ilustrado na [Figura 3-4](#). Nesses casos extremos, há necessidade de ultrassonografia e RM para definir a anatomia (Gottschalk, 2008; Lee, 2008). Há indicação de cesariana nos casos com saculação acentuada, e Spearing (1978) reiterou a importância de identificar a distorção anatômica. Uma vagina alongada passando acima do nível de uma cabeça fetal, localizada profundamente na pelve, sugere saculação ou gestação abdominal. O cateter de Foley com frequência é palpado acima da altura da cicatriz umbilical. Spearing (1978) recomendou a extensão da incisão abdominal acima da cicatriz umbilical e a retirada de todo o útero do abdome antes da histerotomia. Com essa manobra, restabelecem-se as relações anatômicas corretas e previne-se a incisão inadvertida de vagina e bexiga. Infelizmente, nem sempre isso será possível (Singh, 2007).

Friedman e colaboradores (1986) descreveram um caso raro de saculação posterior após tratamento agressivo de adesões intrauterinas. Finalmente, retroversão uterina e divertículos uterinos verdadeiros foram confundidos com saculações uterinas (Hill, 1993; Rajiah, 2009).

### ■ Torção uterina

Durante a gravidez é comum que o útero sofra rotação para o lado direito. Raramente, essa rotação excede 180 graus para causar torção. A maioria dos casos de torção é causada por leiomioma uterino, malformações müllerianas, apresentações fetais viciosas, aderências pélvicas e flacidez da parede abdominal ou dos ligamentos uterinos. Jensen (1992) revisou 212 casos e relatou que entre os sintomas associados estão interrupção do trabalho de parto, queixas intestinais ou urinárias, dor abdominal, hipertonia uterina, sangramento vaginal e hipotensão. As complicações tanto maternas quanto fetais foram mais comuns

no início da gestação e nos casos com torção de maior grau.

A maioria dos casos de torção é encontrada durante a cesariana. Em algumas mulheres, a torção pode ser confirmada antes da cirurgia por meio de imagem por RM, a qual mostra torção da vagina, que aparece com formato em X, e não com sua forma normal em H (Nicholson, 1995). Assim como no encarceramento uterino, durante a cesariana, o útero gravemente deslocado deve ser reposicionado anatomicamente antes da histerotomia. Em alguns casos, a impossibilidade de reposicionamento pode determinar a realização de incisão na parede posterior (Albayrak, 2011; De Ioris, 2010; Picone, 2006).

## REFERÊNCIAS

- Acien P: Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 12(7):1372, 1997
- Albayrak M, Benian A, Ozdemir I, et al: Deliberate posterior low transverse incision at cesarean section of a gravid uterus in 180 degrees of torsion: a case report. *J Reprod Med* 56(3-4):181, 2011
- Allen JW, Cardall S, Kittijarukhajorn M, et al: Incidence of ovarian maldescent in women with müllerian duct anomalies: evaluation by MRI. *AJR Am J Roentgenol* 198(4):W381, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. Committee Opinion No. 562, May 2013
- American Fertility Society: The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 49:944, 1988
- Barranger E, Gervaise A, Doumerc S, et al: Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in the hypoplastic uterus: a study of 29 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 109:1331, 2002
- Bermejo C, Martinez, Ten E, et al: Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35: 593, 2010
- Blanton EN, Rouse DJ: Trial of labor in women with transverse vaginal septa. *Obstet Gynecol* 101:1110, 2003
- Bradshaw KB: Anatomical disorders. In Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, et al (eds): *Williams Gynecology*. New York, McGraw-Hill, 2008, p 413
- Bradshaw KB: Anatomical disorders. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 483, 484, 494, 500, 501



- Breech LL, Laufer MR: Müllerian anomalies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 36(1):47, 2009
- Brooks A, Hoffman BL: Pelvic mass. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 272
- Buttram VC, Gibbons WE: Müllerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 32:40, 1979
- Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, et al: Prevalence of Müllerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Med Genet* 94(1):9, 2000
- Caliskan E, Ozkan S, Cakiroglu Y, et al: Diagnostic accuracy of real-time 3D sonography in the diagnosis of congenital Mullerian anomalies in high-risk patients with respect to the phase of the menstrual cycle. *J Clin Ultrasound* 38(3):123, 2010
- Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al: Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38(4):371, 2011a
- Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al: The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 17(6):761, 2011b
- Dabirashrafi H, Mohammad K, Moghadami-Tabrizi N: Ovarian malposition in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 83:293, 1994
- Darwish AM, Elsaman AM: Extended resectoscopic versus sequential cold knife-resectoscopic excision of the unclassified complete uterocervicovaginal septum: a randomized trial. *Fertil Steril* 92(2):722, 2009
- Deans R, Banks F, Liao LM, et al: Reproductive outcomes in women with classic bladder exstrophy: an observational cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):496.e1, 2012
- DeCherney AH, Cholst I, Naftolin F: Structure and function of the fallopian tubes following exposure to diethylstilbestrol (DES) during gestation. *Fertil Steril* 36(6):741, 1981
- Deffarges JV, Haddad B, Musset R, et al: Utero-vaginal anastomosis in women with uterine cervix atresia: long-term follow-up and reproductive performance. *Hum Reprod* 16:1722, 2001
- De Ioris A, Pezzuto C, Nardelli GB, et al: Caesarean delivery through deliberate posterior hysterotomy in irreducible uterine torsion: case report. *Acta Biomed* 81(2):141, 2010
- Dershwitz RA, Levitsky LL, Feingold M: Picture of the month. Vulvovaginitis: a cause of clitorimegaly. *Am J Dis Child* 138(9):887, 1984
- Dierickx I, Van Holsbeke C, Mesens T, et al: Colonoscopy-assisted reposition of the incarcerated uterus in mid-pregnancy: a report of four cases and a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(2):153, 2011
- Donderwinkel PF, Dörr JP, Willemsen WN: The unicornuate uterus: clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 47(2):135, 1992
- Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, et al: The MURCS association: Mullerian duct aplasia, renal aplasia. *J Pediatrics* 95(3):399, 1979
- Edelman AB, Jensen JT, Lee DM, et al: Successful medical abortion of a pregnancy within a noncommunicating rudimentary uterine horn. *Am J Obstet Gynecol* 189:886, 2003
- Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, et al: Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol* 155:847, 1996a
- Fedele L, Bianchi S, Frontino G, et al: Laparoscopically assisted uteroves-tibular anastomosis in patients with uterine cervix atresia and vaginal aplasia. *Fertil Steril* 89:212, 2008
- Fedele L, Bianchi S, Marchini M, et al: Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril* 65:750, 1996b
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al: Laparoscopic removal of the cavi-tated noncommunicating rudimentary uterine horn: surgical aspects in 10 cases. *Fertil Steril* 83(2):432, 2005
- Fedele L, Dorta M, Brioschi D, et al: Magnetic resonance evaluation of double uteri. *Obstet Gynecol* 74:844, 1989
- Friedman A, DeFazio J, DeCherney A: Severe obstetric complications after aggressive treatment of Asherman syndrome. *Obstet Gynecol* 67:864, 1986
- Gardner CS, Jaffe TA, Hertzberg BS, et al: The incarcerated uterus: a review of MRI and ultrasound imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 201(1):223, 2013
- Ghi T, Casadio P, Kuleva M, et al: Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 92(2):808, 2009
- Gibson ED: Transverse upper vaginal septum presenting in pregnancy: a case report and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 43(5):381, 2003
- Golan A, Langer R, Neuman M, et al: Obstetric outcome in women with congenital uterine malformations. *J Reprod Med* 37:233, 1992
- Goldberg JM, Falcone T: Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 72:1, 1999
- Gottschalk EM, Siedentopf JP, Schoenborn I, et al: Prenatal sonographic and MRI findings in a pregnancy complicated by uterine sacculaton: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(4):582, 2008
- Greenwell TJ, Venn SN, Creighton SM, et al: Pregnancy after lower urinary tract reconstruction for congenital abnormalities. *BJU Int* 92:773, 2003
- Greer DM Jr, Pederson WC: Pseudo-masculinization of the phallus. *Plast Reconstr Surg* 68(5):787, 1981
- Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al: Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 7(2):161, 2001
- Groom KM, Jones BA, Edmonds DK, et al: Preconception transabdominal cervicoisthmus cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 191(1):230, 2004
- Grossenburg NJ, Delaney AA, Berg TG: Treatment of a late second-trimester incarcerated uterus using ultrasound-guided manual reduction. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 2):436, 2011
- Haddad B, Louis-Sylvestre C, Poitout P, et al: Longitudinal vaginal septum: a retrospective study of 202 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 74(2):197, 1997
- Hall-Craggs MA, Kirkham A, Creighton SM: Renal and urological abnormalities occurring with Mullerian anomalies. *J Pediatr Urol* 9(1):27, 2013.
- Halvorson LM: Evaluation of the infertile couple. In Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, et al (eds): *Williams Gynecology*. New York, McGraw-Hill, 2008, p 437
- Hampton HL, Meeks GR, Bates GW, et al: Pregnancy after successful vaginoplasty and cervical stenting for partial atresia of the cervix. *Obstet Gynecol* 76:900, 1990
- Hatch EE, Troisi R, Wise LA, et al: Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Epidemiol* 164:682, 2006
- Heinonen PK: Uterus didelphys: a report of 26 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 17:345, 1984
- Hill LM, Chenevey P, DiNofrio D: Sonographic documentation of uterine retroversion mimicking uterine sacculaton. *Am J Perinatol* 10:398, 1993
- Hoffman BL, Hoggatt Krumwiede K: Embryologic development (update) in Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al (eds), *Williams Obstetrics Online*. Available at: [http://www.accessmedicine.com/williamsVideoPlayer.aspx?file=embryo\\_dev\\_flv/embryo\\_dev\\_flv.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com/williamsVideoPlayer.aspx?file=embryo_dev_flv/embryo_dev_flv.accessmedicine.com). New York, McGraw-Hill, 2010.
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365:1304, 2011
- Hua M, Odibo AO, Longman RE, et al: Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):558.e1-5, 2011
- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2:148, 2006
- Jensen JG: Uterine torsion in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:260, 1992
- Kenney PJ, Spirt BA, Leeson MD: Genitourinary anomalies: radiologic-anatomic correlations. *Radiographics* 4(2):233, 1984
- Khati NJ, Frazier AA, Brindle KA: The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging findings, and associated complications. *J Ultrasound Med* 31(2):319, 2012
- Lee SW, Kim MY, Yang JH, et al: Sonographic findings of uterine sacculaton during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(4):595, 2008
- Lettieri L, Rodis JF, McLean DA, et al: Incarceration of the gravid uterus. *Obstet Gynecol Surv* 49:642, 1994
- Ludmir J, Jackson GM, Samuels P: Transvaginal cerclage under ultrasound guidance in cases of severe cervical hypoplasia. *Obstet Gynecol* 78:1067, 1991
- Mackey R, Geary M, Dornan J, et al: A successful pregnancy following trans-abdominal cervical cerclage for cervical hypoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 108:1111, 2001
- Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, et al: Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril* 91(6):2628, 2009
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG: The urogenital system. In *The Developing Human*. Philadelphia, Saunders, 2013, p 272
- Moschos E, Twickler DM. Techniques used for imaging in gynecology. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 45, 46
- Mucowski SJ, Herndon CN, Rosen MP: The arcuate uterine anomaly: a critical appraisal of its diagnostic and clinical relevance. *Obstet Gynecol Surv* 65(7):449, 2010
- Nahum G, Stanislaw H, McMahon C: Preventing ectopic pregnancies: how often does transperitoneal transmigration of sperm occur in effecting human pregnancy? *Br J Obstet Gynaecol* 111:706, 2004



- Nahum GG: Rudimentary uterine horn pregnancy: the 20th-century worldwide experience of 588 cases. *J Reprod Med* 47:151, 2002
- Nahum GG: Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med* 43(10):877, 1998
- Nazir Z, Rizvi RM, Qureshi RN, et al: Congenital vaginal obstructions: varied presentation and outcome. *Pediatr Surg Int* 22(9):749, 2006
- Nicholson WK, Coulson CC, McCoy MC, et al: Pelvic magnetic resonance imaging in the evaluation of uterine torsion. *Obstet Gynecol* 85(5 Pt 2):888, 1995
- Nouri K, Ott J, Huber JC, et al: Reproductive outcome after hysteroscopic septoplasty in patients with septate uterus-a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol* 8:52, 2010
- Olpin JD, Heilbrun M: Imaging of Müllerian duct anomalies. *Clin Obstet Gynecol* 52(1):40, 2009
- Pabuçcu R, Gomel V: Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 81:1675, 2004
- Palmer JR, Hatch EE, Rao RS, et al: Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 154:316, 2001
- Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al: Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 183:795, 1992
- Picone O, Fubini A, Doumerc S, et al: Cesarean delivery by posterior hysterotomy due to torsion of the pregnant uterus. *Obstet Gynecol* 107(2 Pt 2):533, 2006
- Puscheck EE, Cohen L: Congenital malformations of the uterus: the role of ultrasound. *Semin Reprod Med* 26(3):223, 2008
- Rackow BW, Arici A: Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19(3):229, 2007
- Rajiah P, Eastwood KL, Gunn ML, et al: Uterine diverticulum. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 2):525, 2009
- Reichman D, Laufer MR: Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 24(2):193, 2010
- Reichman D, Laufer MR, Robinson BK: Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 91(5): 1886, 2009
- Roberts CP, Rock JA: Surgical methods in the treatment of congenital anomalies of the uterine cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol* 23(4):251, 2011
- Rock JA, Roberts CP, Jones HW Jr: Congenital anomalies of the uterine cervix: lessons from 30 cases managed clinically by a common protocol. *Fertil Steril* 94(5):1858, 2010
- Rock JA, Zacur HA, Dlugi AM, et al: Pregnancy success following surgical correction of imperforate hymen and complete transverse vaginal septum. *Obstet Gynecol* 59(4):448, 1982
- Rolen AC, Choquette AJ, Semmens JP: Rudimentary uterine horn: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol* 27:806, 1966
- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC: Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 14(5):415, 2008
- Seubert DE, Puder KS, Goldmeier P, et al: Colonoscopic release of the incarcerated gravid uterus. *Obstet Gynecol* 94:792, 1999
- Singh MN, Payappagoudar J, Lo J: Incarcerated retroverted uterus in the third trimester complicated by postpartum pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 109:498, 2007
- Smith NA, Laufer MR: Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril* 87(4):918, 2007
- Spearing GJ: Uterine sacculation. *Obstet Gynecol* 51:11S, 1978
- Thompson M, Kho K: Minimally invasive surgery. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 1174
- Tong J, Zhu L, Lang J: Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 121(2):173, 2013
- Van Beekhuizen HJ, Bodewes HW, Tepe EM, et al: Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of incarceration of the gravid uterus. *Obstet Gynecol* 102:1134, 2003
- Werner CL, Moschos E, Griffith WF, et al: *Williams Gynecology Study Guide*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 35
- Wilson EE: Pediatric gynecology. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 385
- Woelfer B, Salim R, Banerjee S, et al: Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 98:1099, 2001
- Woodruff JC, Pauersteine CJ: *The Fallopian Tube: Structure, Function, Pathology and Management*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1969, p 18
- Worley KC, Cunningham GC: Case report: rupture of pregnancy in a non-communicating rudimentary uterine horn (update) in Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al (eds), *Williams Obstetrics*, 22nd ed. Online. Available at: <http://www.accessmedicine.com/updatesContent.aspx?aid=1001178>. accessmedicine.com. New York, McGraw-Hill, 2007
- Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG: Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 198:287.e1, 2008
- Zheng W, Robboy SJ: Fallopian tube. In Robboy SJ, Mutter GL, Prat J (eds): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. London, Churchill Livingstone, 2009, p 509



# Fisiologia da Mãe

TRATO REPRODUTIVO .....	46
MAMAS .....	50
PELE .....	51
ALTERAÇÕES METABÓLICAS .....	51
ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS .....	55
SISTEMA CARDIOVASCULAR .....	58
TRATO RESPIRATÓRIO .....	62
SISTEMA URINÁRIO .....	63
TRATO GASTRINTESTINAL .....	66
SISTEMA ENDÓCRINO .....	67
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO .....	71
SISTEMA NERVOSO CENTRAL .....	72

As adaptações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas durante a gestação são profundas. Muitas dessas mudanças extraordinárias começam logo após a fecundação e continuam por toda a gestação, a maioria ocorrendo em resposta a estímulos fisiológicos a partir do feto e da placenta. Igualmente impressionante é o fato de a mulher que passa por uma gestação retornar quase completamente ao estado pré-gravidez após o parto e a lactação. Muitas dessas adaptações fisiológicas poderiam ser identificadas como anormalidades em uma mulher não grávida. Por exemplo, as alterações cardiovasculares normais, que incluem aumento substancial do volume sanguíneo e do débito cardíaco, poderiam ser confundidas com o quadro de tireotoxicose. Por outro lado, essas mesmas adaptações podem levar à insuficiência ventricular durante a gravidez se houver alguma cardiopatia subjacente. Assim, as adaptações fisiológicas da gestação normal podem ser mal interpretadas como patológicas, mas também desmascarar ou agravar uma doença preexistente.

Durante uma gestação normal, praticamente todos os sistemas orgânicos passam por alterações anatômicas e funcionais

capazes de modificar bastante os critérios diagnósticos e o tratamento de doenças. Assim, o conhecimento de tais adaptações continua a ser um dos principais objetivos da obstetrícia e, sem esse conhecimento, é quase impossível compreender os processos de doença capazes de ameaçar a gestante.

## TRATO REPRODUTIVO

### ÚTERO

Nas pessoas não grávidas, o útero pesa cerca de 70 g e é quase sólido, exceto por uma cavidade de 10 mL ou menos. Durante a gravidez, o útero transforma-se em um órgão muscular de parede relativamente fina com capacidade suficiente para acomodar feto, placenta e líquido amniótico. O volume total desses conteúdos ao final da gestação é em média de 5 L, podendo chegar a 20 L ou mais. No fim da gestação, o útero terá atingido uma capacidade 500 a 1.000 vezes superior à do estado não gestacional. O aumento correspondente no peso uterino é tal que, ao final da gestação, o órgão pesa cerca de 1.100 g.

Durante a gestação, o aumento uterino envolve estiramento e hipertrofia marcante das células musculares, e a produção de miócitos é limitada. Acompanhando o aumento no tamanho da célula muscular, há acúmulo de tecido fibroso, em particular na camada muscular externa, além de considerável aumento no tecido elástico. Esta rede agrega força à parede uterina.

Embora as paredes do corpo uterino se tornem consideravelmente mais espessas durante os primeiros meses da gestação, elas, de fato, se adelgaçam de modo gradual à medida que a gravidez evolui. Ao termo, o miométrio tem apenas 1 a 2 cm de espessura. Nos últimos meses de gestação, o útero terá se transformado em um saco muscular com paredes finas, maleáveis e depressíveis através das quais o feto geralmente pode ser palpado.

A hipertrofia uterina no início da gestação provavelmente é estimulada pela ação do estrogênio e talvez da progesterona. A hipertrofia do início da gestação não ocorre apenas em resposta à distensão mecânica produzida pelos produtos da concepção, uma vez que são observadas alterações uterinas semelhantes nos casos de gravidez ectópica (Capítulo 19). Contudo,



após cerca de 12 semanas, o aumento no tamanho do útero passa a estar predominantemente relacionado com a pressão exercida pela expansão dos produtos da concepção.

O aumento do útero é maior no fundo. Nos meses iniciais da gravidez, trompas uterinas, ovários e ligamentos redondos situam-se ligeiramente abaixo do ápice do fundo. Nos meses finais, ficam localizados um pouco acima da linha média do útero. A posição da placenta também influencia a extensão da hipertrofia uterina. A porção do útero que circunda o local de implantação da placenta cresce mais rapidamente do que o restante do órgão.

### Distribuição dos miócitos

Durante a gestação, a musculatura uterina organiza-se em três estratos. O primeiro é uma camada externa em forma de capuz, que está arqueada sobre o fundo e que se estende para dentro dos diversos ligamentos. A camada média é composta por uma densa rede de fibras musculares perfurada em todas as direções por vasos sanguíneos. Finalmente, há uma camada interna, com fibras em forma de esfíncteres ao redor dos orifícios das trompas uterinas e do orifício interno do colo uterino.

A maior parte da parede uterina é composta pela camada média. Cada célula dessa camada possui uma curva dupla, de maneira que o entrelaçamento de duas delas forma a figura aproximada de um oito. Essa organização é crucial porque, quando as células se contraem após o parto, produzem constrição dos vasos sanguíneos perfurantes e, dessa forma, atuam como ligaduras (Figura 2-11).

### Posição, forma e tamanho uterinos

Nas primeiras semanas, o útero mantém sua forma original piriforme. Contudo, à medida que a gravidez evolui, corpo e fundo tornam-se mais globulares e praticamente esféricos ao redor de 12 semanas. Subsequentemente, o órgão aumenta de modo mais rápido em comprimento do que em largura e assume um formato ovoide. Por volta do final de 12 semanas, o útero já está grande demais para se manter inteiramente na pelve. À medida que continua a crescer, ele entra em contato com a parede anterior do abdome, desloca os intestinos lateral e superiormente, chegando, então, quase até o fígado. Com a subida do útero a partir da pelve, em geral observa-se rotação à direita. Essa dextrorrotação provavelmente é causada pelo retossigmoido do lado esquerdo da pelve. A subida do útero aumenta a tensão exercida sobre os ligamentos largo e redondo.

Quando a gestante está de pé, o eixo longitudinal do útero corresponde à extensão do eixo da entrada da pelve. A parede abdominal dá apoio ao útero e, a não ser que esteja muito relaxada, mantém essa relação entre o eixo longitudinal do útero e o eixo da entrada da pelve. Quando a gestante encontra-se deitada, o útero desloca-se para trás e fica apoiado sobre a coluna vertebral e os grandes vasos adjacentes.

### Contratilidade uterina

Desde o início da gestação, o útero sofre contrações irregulares normalmente indolores. Durante o segundo trimestre, essas contrações podem ser detectadas por meio do exame bimanual. J. Braxton Hicks foi o primeiro a chamar atenção para esse fenômeno, em 1872, tendo sido homenageado dando nome a essas contrações. Tais contrações são imprevisíveis, esporádicas e geralmente arrítmicas. Sua intensidade varia aproximadamente de 5 a 25 mmHg (Alvarez, 1950). Até as últimas semanas

de gestação, essas *contrações de Braxton Hicks* são raras, mas seu número aumenta na última ou nas duas semanas finais. Nesse período, as contrações podem ocorrer até a cada 10 ou 20 minutos e assumir algum ritmo. Os estudos sobre a atividade elétrica uterina demonstraram padrões descoordenados de baixa voltagem no início da gestação que se tornam progressivamente mais intensos e sincronizados no final da gravidez (Garfield, 2005). No final da gestação, essas contrações podem causar algum desconforto e são responsáveis pelos chamados rebates falsos (Capítulo 21).

### Fluxo sanguíneo uteroplacentário

A distribuição da maioria das substâncias essenciais para o crescimento do feto e da placenta, o metabolismo e a remoção das excretas, dependem de perfusão adequada do espaço intervilloso placentário (Capítulo 5). A estimativa precisa do fluxo uteroplacentário real é tecnicamente difícil. A perfusão placentária depende do fluxo uterino total, e a medição simultânea dos vasos uterinos, ovarianos e colaterais atualmente é impossível, mesmo utilizando angiorressonância magnética (Pates, 2010). Por meio de medições indiretas, como taxas de depuração de androstenediona e xenon-133, concluiu-se que o fluxo sanguíneo uteroplacentário aumenta de modo progressivo durante a gravidez. As estimativas variam de 450 a 650 mL/min próximo ao final da gestação (Edman, 1981; Kaupila, 1980). Essas estimativas são bastante semelhantes às aquelas obtidas com métodos invasivos – 500 a 750 mL/min (Assali, 1953; Browne, 1953; Metcalfe, 1955). Para pôr em perspectiva esse impressionante fluxo sanguíneo, devemos lembrar que o fluxo sanguíneo por toda a circulação de uma mulher não gestante é de cerca de 5.000 mL/min.

Os resultados dos estudos conduzidos em ratos por Page e colaboradores (2002) demonstraram que as veias uterinas também são submetidas a adaptações significativas durante a gestação. Especificamente, seu remodelamento inclui redução do conteúdo de elastina e da densidade da inervação adrenérgica; com isso, aumenta-se o calibre e a distensibilidade venosas. Logicamente, tais alterações são necessárias para acomodar o aumento maciço do fluxo sanguíneo uteroplacentário.

Assali e colaboradores (1968), utilizando sondas eletromagnéticas posicionadas diretamente sobre uma artéria uterina, estudaram os efeitos do parto sobre o fluxo uteroplacentário em ovelhas e cadelas a termo. Os autores observaram que as contrações uterinas, espontâneas ou induzidas, causaram redução no fluxo sanguíneo uterino que foi proporcional à intensidade da contração. Eles também demonstraram que contrações tetânicas produzem queda vertiginosa no fluxo sanguíneo uterino. Harbert e colaboradores (1969) fizeram observação semelhante em macacas grávidas. Em humanas, as contrações uterinas parecem afetar bem menos a circulação fetal (Brar, 1988).

**Regulação do fluxo sanguíneo uteroplacentário.** O fluxo sanguíneo materno-placentário aumenta de maneira progressiva durante a gestação por meio, principalmente, de vasodilatação. Palmer e colaboradores (1992) demonstraram que o diâmetro da artéria uterina dobra em torno de 20 semanas, e a velocidade média do fluxo medida ao Doppler no mesmo período aumenta oito vezes. Deve-se lembrar que o fluxo sanguíneo em um vaso aumenta em razão da quarta potência do raio. Assim, um pequeno aumento no diâmetro da artéria uterina produz um enorme aumento na capacidade de fluxo sanguíneo



(Guyton, 1981). De acordo com a revisão realizada por Mandala e Osol (2011), os vasos que nutrem o corpo uterino alargam-se e alongam, preservando a função contrátil. Por outro lado, as artérias espiraladas, que nutrem diretamente a placenta, alargam-se, mas perdem completamente a contratilidade. Presume-se que isso resulte de invasão endovascular por trofoblastos que destroem os elementos musculares intramurais (**Capítulo 5**).

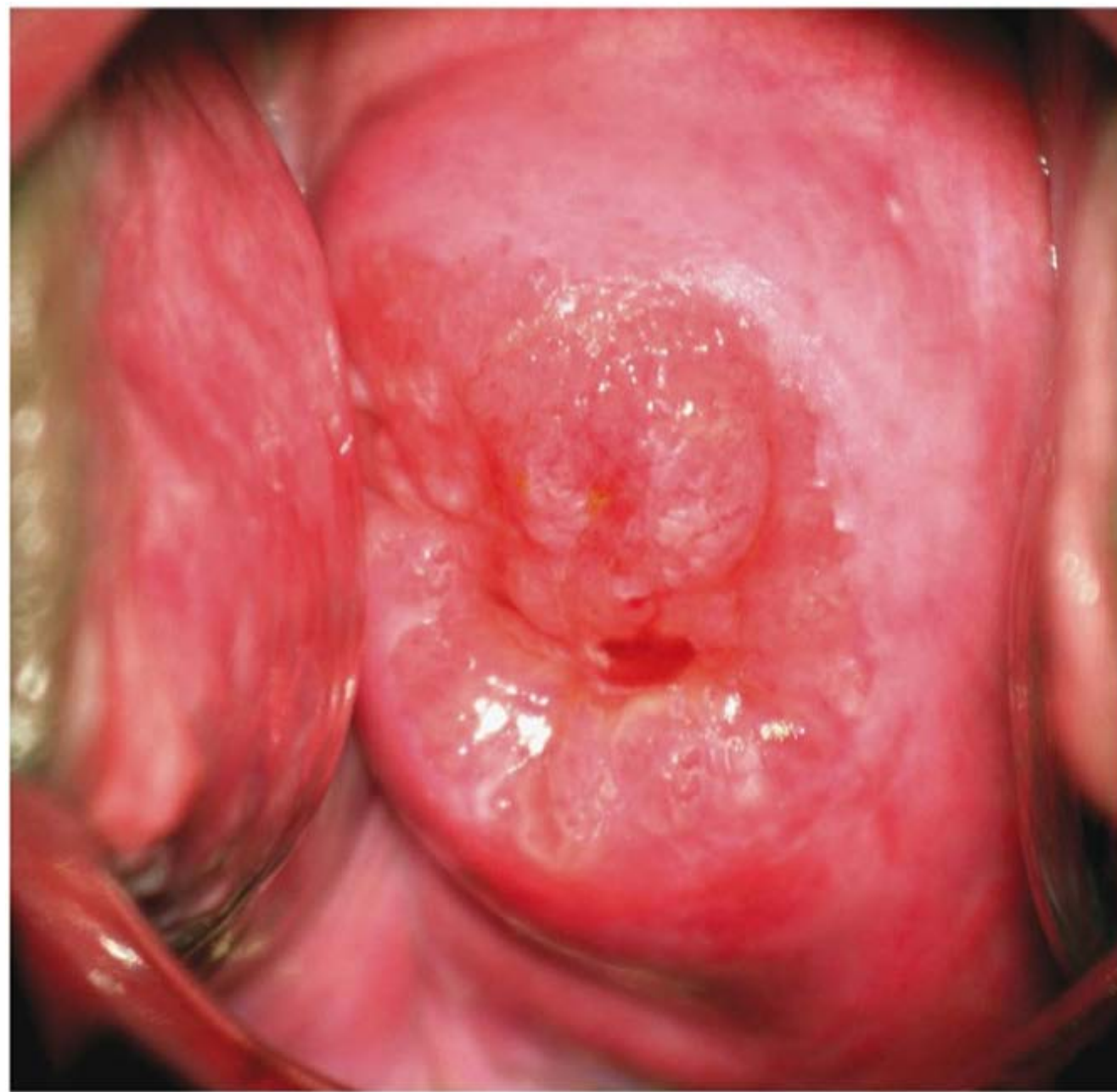
A vasodilatação durante a gravidez é, ao menos em parte, consequência da estimulação por estrogênios. Por exemplo, demonstrou-se que o  $17\beta$ -estradiol estimula a vasodilatação da artéria uterina e reduz a resistência vascular uterina (Sprague, 2009). Jauniaux e colaboradores (1994) observaram que o estradiol e a progesterona, assim como a relaxina, contribuem para a queda da resistência vascular nas mulheres com gravidez avançada.

A redução da resistência vascular terminal leva a uma aceleração na velocidade do fluxo e à produção de tensão de cisalhamento nos vasos proximais. Por outro lado, a tensão de cisalhamento leva ao crescimento circunferencial do vaso, e o óxido nítrico – um vasodilatador potente – parece ter um papel essencial na regulação desse processo. De fato, tensão de cisalhamento endotelial, estrogênios, fator de crescimento placentário (PIGF, de *placental growth factor*) e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) – um promotor da angiogênese – são todos fatores que aumentam a óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS, de *endothelial nitric oxide synthase*) e a produção de óxido nítrico (Grummer, 2009; Mandala, 2011). É importante ressaltar que a sinalização de VEGF e PIGF é reduzida em resposta à secreção placentária excessiva de seu receptor solúvel – *tirosina quinase 1 solúvel semelhante a FMS* (*sFlt-1*, de *soluble FMS-like tyrosine kinase 1*). Como será detalhado no **Capítulo 40**, níveis maternos aumentados de *sFlt-1* inativam e reduzem as concentrações circulantes de PIGF e VEGF, e demonstrou-se que trata-se de fator importante na patogênese da pré-eclâmpsia.

A gestação normal também é caracterizada por refratariedade aos efeitos pressóricos da infusão de angiotensina II e norepinefrina. Esta insensibilidade também serve para aumentar o fluxo sanguíneo uteroplacentário (Rosenfeld, 1981, 2012). Trabalhos recentes também sugerem que a relaxina talvez ajude a mediar a complacência da artéria uterina (Vodstrcil, 2012). Além disso, Rosenfeld e colaboradores (2005, 2008) descobriram que os canais de potássio de alta condutância expressos na musculatura lisa vascular uterina também contribuem para a regulação do fluxo sanguíneo uteroplacentário por meio de diversos mediadores, como o estrogênio e o óxido nítrico. Por outro lado, em ovelhas, o fluxo sanguíneo e a perfusão placentária foram significativamente reduzidos após infusão de nicotina e de catecolaminas (Rosenfeld, 1976, 1977; Xiao, 2007). A redução da perfusão placentária provavelmente resulta da maior sensibilidade do leito vascular uteroplacentário em comparação com a vasculatura sistêmica.

## Colo

Ao completar um mês da concepção, o colo uterino inicia um processo intenso de amolecimento e cianose. Essas alterações resultam de aumento da vascularidade e edema em todo o colo, em conjunto com hipertrofia e hiperplasia das glândulas (Straach, 2005). Embora o colo uterino contenha uma peque-



**FIGURA 4-1** Eversão no colo uterino na gravidez, conforme visualização por meio de colposcópio. A eversão representa a presença de epitélio colunar sobre a divisão do colo. (Fotografia cedida pela Dra. Claudia Werner.)

na quantidade de musculatura lisa, seu principal componente é tecido conectivo. Faz-se necessária uma reorganização desse tecido conectivo rico em colágeno para permitir funções tão diversas quanto a manutenção da gravidez até o final e a dilatação para auxiliar na expulsão, além do reparo após o parto para que possa haver nova gestação bem-sucedida (Timmons, 2007; Word, 2007). Conforme detalhado no **Capítulo 21**, o processo de maturação do colo envolve remodelamento do tecido conectivo com redução nas concentrações de colágeno e proteoglicanos e aumento do conteúdo de água em comparação com o colo não grávidico. Esse processo parece ser em parte regulado pelo metabolismo local de estrogênio e progesterona (Andersson, 2008).

Conforme mostra a **Figura 4-1**, as glândulas cervicais sofrem proliferação acentuada e, ao final da gravidez, ocupam até metade da massa do colo. Esse fato contrasta com a proporção bem pequena do tecido glandular nos úteros não grávidicos. Tais alterações normais induzidas pela gravidez correspondem à extensão, ou *eversão*, das glândulas endocervicais colunares em processo de proliferação. Esse tecido tende a ser vermelho e aveludado, sangrando aos menores traumatismos, como na coleta de amostra para exame citológico do colo uterino.

As células da mucosa endocervical produzem uma grande quantidade de muco resistente que obstrui o canal cervical logo após a concepção. Conforme discutido adiante, esse muco é rico em imunoglobulinas e citocinas, atuando talvez como barreira imunológica para proteger os conteúdos uterinos contra infecções (Hein, 2005). No início do trabalho de parto, se não antes, este *tampão mucoso* é expelido, resultando na chamada *perda do tampão*. Além disso, a consistência do muco cervical altera-se durante a gestação. Especificamente, na maioria das gestantes, como efeito da progesterona, o muco disperso e seco sobre uma lâmina de vidro apresenta caracteristicamente baixa cristalização, ou aspecto de *contas*. Em algumas mulheres, observa-se a ramificação dos cristais, com aspecto semelhante a *folhas de*





**FIGURA 4-2** Ramificação do muco cervical ou aspecto de samambaia. (Fotografia cedida por Dr. James C. Glenn.)

*samambaia*, como resultado do vazamento de líquido amniótico (Figura 4-2).

Durante a gestação, células basais próximas da junção escamocolumnar tendem a ser proeminentes em tamanho, forma e qualidade de coloração. Considera-se que tais alterações sejam induzidas pelo estrogênio. Além disso, a gravidez está associada à hiperplasia glandular endocervical e ao aspecto hipersecretor – a *reação de Arias-Stella* –, que torna particularmente difícil a identificação de células glandulares atípicas no exame citológico do colo uterino (Connolly, 2005).

### Prolapso de órgão pélvico

Como resultado de prolapso apical, o colo e, às vezes, uma parte do corpo uterino podem sofrer protrusão de grau variável pela vulva no início da gestação. Com o crescimento subsequente, o útero costuma ser elevado acima da pelve e pode levar consigo o colo para cima. Se o útero persistir em sua posição prolapsada, é possível que surjam sintomas de encarceramento entre a 10ª e a 14ª semana de gestação. Como medida preventiva, o útero pode ser reposicionado precocemente na gravidez e mantido em posição com um pessário.

Por outro lado, a atenuação do apoio fascial entre a vagina e a bexiga pode levar a prolapso vesical para a vagina, ou seja, cistocele. A estase urinária com a cistocele predispõe à infecção. A gravidez também pode agravar a *incontinência urinária de esforço*, porque a pressão de fechamento da uretra não aumenta de modo suficiente para compensar o aumento progressivo da pressão vesical (Iosif, 1981). O enfraquecimento da fásia retovaginal resulta em retocele. Nos casos mais graves, a falha pode ficar cheia de fezes, que só podem ser evacuadas manualmente. Durante o trabalho de parto, a cistocele ou a retocele podem bloquear a descida do feto, a não ser que sejam esvaziadas e afastadas do caminho. Raramente, uma enterocele de tamanho considerável pode complicar a gestação.

Se for sintomática, a protrusão deve ser reduzida, e a paciente deve ser mantida em posição reclinada. Se a massa estiver interferindo com o nascimento, deve ser empurrada para cima ou mantida fora do caminho.

### Ovários

A ovulação cessa durante a gravidez, e a maturação de novos folículos fica suspensa. Normalmente, encontra-se apenas um único corpo lúteo na gestante, o qual funciona no máximo durante as primeiras 6 a 7 semanas de gestação – 4 a 5 semanas após a ovulação – e daí em diante contribui relativamente pouco para a produção de progesterona. Essas observações foram confirmadas pela remoção cirúrgica do corpo lúteo antes de 7 semanas – 5 semanas após a ovulação. A remoção resultou em queda rápida dos níveis séricos maternos de progesterona e em abortamento espontâneo (Csapo, 1973). Entretanto, a excisão do corpo lúteo após esse período não causou aborto, e até mesmo a ooforectomia bilateral com 16 semanas de gestação não causou perda da gravidez (Villaseca, 2005). É interessante observar que, nesses casos, os níveis do hormônio folículo-estimulante (FSH, de *follicle-stimulating hormone*) não atingem aqueles encontrados próximo à menopausa antes de cerca de cinco semanas após o parto.

Na gravidez é comum haver uma *reação decidual* extrauterina sobre a superfície dos ovários e abaixo dela, o que em geral é observado durante cesarianas. Essas placas elevadas de tecido sangram com facilidade e, à primeira vista, podem parecer adesões recentemente rompidas. Reações deciduais semelhantes podem ser encontradas na serosa uterina e em outros órgãos abdominais pélvicos ou extrapélvicos (Bloom, 2010). Essas áreas têm origem no mesênquima subcelômico como resultado de estimulação da progesterona e, histologicamente, têm aspecto semelhante ao do estroma endometrial intrauterino estimulado por progestina, a ser descrito no Capítulo 5 (Russell, 2009).

O aumento do calibre das veias ovarianas visualizadas na cesariana é impressionante. Hodgkinson (1953) observou que o diâmetro do pedículo ovariano aumenta durante a gravidez, passando de 0,9 cm para cerca de 2,6 cm no final da gestação. Novamente, deve-se lembrar que o fluxo que passa por uma estrutura tubular aumenta exponencialmente à medida que seu diâmetro aumenta.

### Relaxina

Conforme discutiremos no Capítulo 5, esse hormônio proteico é secretado por corpo lúteo, decídua e placenta com padrão semelhante ao da gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*). A relaxina também é expressa em diversos tecidos não reprodutivos, como cérebro, coração e rins. Sua menção aqui é explicada pela suposição de que sua secreção pelo corpo lúteo tenha papel essencial na facilitação de muitas adaptações fisiológicas maternas (Conrad, 2013). Uma das suas ações biológicas parece ser a remodelação do tecido conectivo do trato reprodutivo para acomodar a parturição (Park, 2005). A relaxina também parece ser importante para iniciar os processos de aumento da hemodinâmica renal, redução da osmolaridade sérica e aumento na complacência da artéria uterina associados à gestação normal (Conrad, 2011a,b). Apesar de seu nome, os níveis séricos de relaxina não estão relacionados com o aumento da flexibilidade das articulações periféricas durante a gestação (Marnach, 2003).



### Cistos tecaluteínicos

Estas lesões ovarianas benignas resultam de estimulação folicular fisiológica exagerada – denominada *hiper-reação luteínica*. Esses cistos ovarianos, geralmente bilaterais, têm volume moderado a massivo. A reação está associada a níveis séricos muito elevados de hCG. Portanto, não é surpreendente que os cistos tecaluteínicos com frequência sejam encontrados em pacientes com doença trofoblástica gestacional (**Capítulo 20**). Também há maior chance de serem encontrados quando a placenta é grande, como ocorre com diabetes melito, isoimunização D e gestações multifetais (Tanaka, 2001). Há relatos de cistos tecaluteínicos em casos com insuficiência renal crônica, como resultado de redução na depuração da hCG, e hipertireoidismo, como resultado da homologia estrutural entre a hCG e o hormônio tireoestimulante (Coccia, 2003; Gherman, 2003). Contudo, também podem ser encontrados em mulheres com gestações normais, e supõe-se que resultem da resposta exagerada dos ovários a níveis circulantes normais de hCG (Langer, 2007).

Embora em geral sejam assintomáticos, a ocorrência de hemorragia no interior dos cistos pode causar dor abdominal (Amoah, 2011). Em até 30% dos casos, observa-se virilização materna, embora não se tenha descrito virilização do feto (Kanová, 2011). Alterações maternas como calvície temporal, hirsutismo e clitoromegalia estão associadas a níveis muito elevados de androstenediona e testosterona. O diagnóstico normalmente é feito com base nos achados ultrassonográficos com aumento bilateral dos ovários contendo múltiplos cistos em cenário clínico apropriado. A doença é autolimitada, com resolução após o parto. O tratamento foi revisado por Phelan e Conway (2011) e será discutido em detalhes no **Capítulo 63**.

### Trompas uterinas

A musculatura das trompas uterinas sofre pouca hipertrofia durante a gestação. Contudo, o epitélio da mucosa tubária torna-se um tanto achatado. Pode haver desenvolvimento de células da decídua no estroma da endossalpinge, mas não se forma membrana decidual contínua. Raramente, o crescente aumento no tamanho do útero gravídico, em particular quando há cistos ovarianos ou paratubários, pode resultar em torção da trompa uterina (Batukan, 2007).

### Vagina e períneo

Durante a gestação, há aumento da vascularização, bem como hiperemia na pele e nos músculos do períneo e da vulva, com afrouxamento do tecido conectivo abundante subjacente. Além disso, é comum o surgimento de cistos das glândulas de Bartholin com 1 cm de diâmetro (Berger, 2012). O aumento da vascularização afeta particularmente a vagina, resultando na coloração violácea característica do  *sinal de Chadwick*. As paredes vaginais sofrem modificações impressionantes, preparando-se para a distensão que acompanha o trabalho de parto e o período expulsivo. Tais alterações incluem considerável aumento na espessura da mucosa, afrouxamento do tecido conectivo e hipertrofia das células musculares lisas. As papilas do epitélio vaginal sofrem hipertrofia e assumem aparência delicada e pregueada. Trabalhos realizados em fêmeas de camundongo grávidas demonstraram que a disten-

são vaginal resulta em aumento na degradação das fibras elásticas e em aumento da necessidade de proteínas para a síntese de novas fibras elásticas. Na ausência dessa síntese, ocorre evolução rápida para prolapso da parede vaginal (Rahn, 2008a, b).

As secreções cervicais vaginais, em volume consideravelmente aumentado durante a gravidez, são espessas e de cor branca. O pH ácido, variando de 3,5 a 6, é causado pela maior produção de ácido láctico a partir do glicogênio no epitélio vaginal pela ação de *Lactobacillus acidophilus*. Como discutiremos no **Capítulo 65**, a gravidez está associada a aumento entre 10 e 20 vezes na prevalência de candidíase vulvovaginal (Farage, 2011).

## MAMAS

Nas primeiras semanas de gravidez, é comum que as gestantes manifestem sentir suas mamas doloridas e parestésicas. Após o segundo mês, as mamas aumentam de tamanho, e veias delicadas surgem imediatamente sob a pele. Os mamilos aumentam consideravelmente de tamanho, tornando-se mais pigmentados e eréteis. Após alguns meses, é possível fazer surgir um líquido espesso e amarelado – o *coloostro* – com massagens suaves nos mamilos. Nesses mesmos meses, a aréola aumenta de tamanho e torna-se mais pigmentada. Distribuídas por toda a aréola, observam-se várias pequenas elevações, as *glândulas de Montgomery*, que são glândulas sebáceas hipertrofiadas. Se o aumento no tamanho das mamas for muito grande, podem surgir estrias semelhantes às observadas no abdome. Raramente o aumento das mamas é tão grande – quadro denominado *gigantomastia*, como mostra a **Figura 4-3** – a ponto de requerer intervenção cirúrgica após o parto (Antevski, 2011; Pasrija, 2006; Shoma, 2011; Vidaeff, 2003).

Na maioria das gestações normais, o tamanho da mama antes da gravidez não está correlacionado com a produção de leite (Hytten, 1995). As alterações histológicas e funcionais das mamas induzidas pela gestação e pela lactação serão discutidas com mais detalhes no **Capítulo 36**.



**FIGURA 4-3** Gigantomastia em gestante próxima do termo. (Fotografia cedida pela Dra. Patricia Santiago-Muñoz.)



## PELE

Há alterações cutâneas importantes durante a gravidez. Tais modificações podem ser perceptíveis e podem provocar ansiedade em algumas mulheres. As alterações cutâneas são comuns, e Rathore e colaboradores (2011) conduziram exames dermatológicos detalhados em 2.000 mulheres selecionadas aleatoriamente entre aquelas em acompanhamento pré-natal na Índia. Os autores encontraram ao menos uma alteração cutânea fisiológica em 87% das mulheres.

### ■ Parede abdominal

Estrias avermelhadas ligeiramente deprimidas costumam se desenvolver a partir do meio da gestação na pele do abdome, bem como, algumas vezes, sobre as mamas e as coxas. Elas são chamadas de *estrias gravidicas*. Nas múltiparas, além das estrias vermelhas da gravidez em curso, observam-se linhas brilhantes e prateadas que representam as cicatrizes das estrias anteriores. Em um estudo com 110 primíparas, Osman e colaboradores (2007) relataram que 48% desenvolveram estrias gravidicas no abdome; 25% nas mamas, e 25% sobre as coxas. Os principais fatores de risco associados foram ganho de peso durante a gestação, menor idade materna e história familiar. A etiologia das estrias gravidicas é desconhecida, e não há tratamentos definitivos (Soltanipoor, 2012).

Às vezes, os músculos das paredes abdominais não suportam a tensão a que são submetidos. Como consequência, os músculos retos sofrem separação na linha média, criando a chamada *diátese dos retos*, com extensão variável. Se for intensa, uma considerável porção da parede anterior do útero ficará coberta apenas por uma camada de pele, pela fáscia enfraquecida e pelo peritônio, formando uma hérnia abdominal.

### ■ Hiperpigmentação

Ocorre em até 90% das mulheres. Geralmente é mais acentuada naquelas com complexão morena (Muallem, 2006). A linha média da pele do abdome – *linha alba* – fica especialmente pigmentada, assumindo uma coloração negro-amarronzada e formando a *linha nigra*. Algumas vezes, manchas amarronzadas de tamanhos variáveis surgem na face e no pescoço, naquilo que é denominado *cloasma* ou *melasma gravídico* –, a chamada *máscara da gravidez*. A pigmentação das aréolas e da genitália também pode estar acentuada. Tais alterações pigmentares em geral desaparecem ou, ao menos, regridem consideravelmente após o parto. Os contraceptivos orais podem causar pigmentação semelhante (Sheth, 2011).

Pouco se sabe sobre a etiologia dessas alterações pigmentares. Entretanto, os níveis do hormônio estimulador de melanócitos, um polipeptídeo semelhante à corticotrofina, encontram-se muito elevados ao longo da gravidez. Também há relatos de que o estrogênio e a progesterona têm efeitos estimulantes de melanócitos.

### ■ Alterações vasculares

Cerca de 66% das mulheres brancas e aproximadamente 10% das negras desenvolvem angiomas, as chamadas *aranhas vasculares*. Esses angiomas são pequenas elevações vermelhas sobre a pele, particularmente comuns na face, no pescoço, no tórax e

nos braços, com ramificações a partir da lesão central. A condição frequentemente é designada nevo, angioma ou telangiectasia. Cerca de dois terços das mulheres brancas e um terço das negras apresentam *eritema palmar* durante a gravidez. Essas duas condições não têm significado clínico, desaparecendo na maioria dos casos logo após a gestação. Provavelmente, ocorrem em consequência da hiperestrogenemia.

Além dessas lesões isoladas, o aumento do fluxo sanguíneo nas gestantes serve para dissipar o excesso de calor gerado pelo aumento do metabolismo.

## ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Em resposta às crescentes demandas da placenta e do feto em rápido crescimento, a gestante sofre numerosas e intensas mudanças metabólicas. É certo que nenhum outro evento fisiológico induz alterações metabólicas tão profundas. Em torno do terceiro trimestre, a taxa de metabolismo basal materna já está aumentada em 10 a 20% em comparação ao estado não grávidico. Esse aumento é adicionado de 10% nas gestações de gêmeos (Shinagawa, 2005). Visto de outra forma, em uma análise realizada pela Organização Mundial da Saúde (2004), estimou-se que as demandas energéticas adicionais totais em uma gravidez normal aproximam-se de 77.000 kcal, ou 85 kcal/dia, 285 kcal/dia e 475 kcal/dia, durante, respectivamente, o primeiro, o segundo e o terceiro trimestre da gravidez (**Tabela 4-1**). Além do aumento correspondente nas necessidades calóricas, Löff (2011) observou que o aumento na demanda energética também é compensado em parte pelo fato de a gestante passar a realizar atividades físicas menos exigentes.

### ■ Ganho de peso

A maior parte do aumento no peso durante a gestação é atribuída ao útero e seus conteúdos, às mamas e ao aumento do volume de sangue, bem como ao aumento dos líquidos extracelular e extravascular. Uma fração menor resulta de alterações metabólicas que aumentam o acúmulo de água, gordura e proteínas celulares – a assim chamada *reserva materna*. Hytten (1991) relatou que o ganho médio de peso durante a gestação é de cerca de 12,5 kg (**Tabela 4-2**). Os aspectos maternos do ganho ponderal serão considerados em detalhes no **Capítulo 9**.

### ■ Metabolismo da água

O aumento da retenção hídrica é uma alteração fisiológica da gravidez. Tal aumento é mediado, ao menos em parte, pela queda de cerca de 10 mOsm/kg na osmolalidade plasmática induzida pela redefinição dos limiares osmóticos para sede e secreção de vasopressina (Heenan, 2003; Lindheimer, 1995). Como mostra a **Figura 4-4**, esse fenômeno já ocorre no início da gravidez.

No final da gestação, o volume de água do feto, da placenta e do líquido amniótico aproxima-se de 3,5 L. Outros 3,0 L acumulam-se em razão do aumento do volume sanguíneo e do tamanho do útero e das mamas. Assim, o volume extra de água acumulada durante uma gravidez normal é de cerca de 6,5 L. Na maioria das gestantes, observa-se edema com cacifo evidente nos tornozelos e nos membros inferiores em geral, especialmente no final do dia. Esse acúmulo de líquido, que



TABELA 4-1 Demandas adicionais de energia durante gravidez normal<sup>a</sup>

	Taxas de ganho tecidual			Depósito total g/280 dias	
	1º trimestre g/dia	2º trimestre g/dia	3º trimestre g/dia		
Ganho de peso	17	60	54	12.000	
Ganho de proteína	0	1,3	5,1	597	
Ganho de gordura	5,2	18,9	16,9	3.741	
Gasto energético estimado a partir da taxa de metabolismo basal e reserva de energia					
	1º trimestre kJ/dia	2º trimestre kJ/dia	3º trimestre kJ/dia	Custo energético total	
				MJ	kcal
Ganho de proteína	0	30	121	14,1	3.370
Ganho de gordura	202	732	654	144,8	34.600
Eficiência na utilização da energia <sup>b</sup>	20	76	77	15,9	3.800
Taxa metabólica basal	199	397	993	147,8	35.130
Custo energético total da gravidez	421	1.235	1.845	322,6	77.100

<sup>a</sup>Presumindo ganho ponderal médio de 12 kg durante a gravidez.  
<sup>b</sup>Eficiência na utilização da energia alimentar para ganho estimado de proteína e gordura de 0,90.  
Adaptada da Organização Mundial da Saúde, 2004.

pode chegar a algo próximo de 1 L, é causado por aumento da pressão venosa abaixo do nível do útero como consequência da obstrução parcial da veia cava. A redução na pressão osmótica coloidal intersticial, observada normalmente nas gestações, também favorece a ocorrência de edema no final da gravidez (Øian, 1985).

Estudos longitudinais sobre a composição corporal demonstraram aumento progressivo no volume hídrico e na massa gorda durante a gravidez. Observou-se associação estatisticamente significativa entre peso inicial da mãe, ganho ponderal materno durante a gestação e peso da criança ao nascer. Entretanto, não se sabe o papel da gordura e da água maternas no crescimento fetal. Estudos realizados com mães bem nutridas sugerem que o volume hídrico materno, mais do que a gordura, contribui de forma significativa para o peso da criança ao nascer (Lederman, 1999; Mardones-Santander, 1998).

TABELA 4-2 Ganho de peso com base na composição da gravidez

Tecidos e líquidos	Aumento cumulativo no peso (g)			
	10 semanas	20 semanas	30 semanas	40 semanas
Feto	5	300	1.500	3.400
Placenta	20	170	430	650
Líquido amniótico	30	350	750	800
Útero	140	320	600	970
Mamas	45	180	360	405
Sangue	100	600	1.300	1.450
Líquido extravascular	0	30	80	1.480
Reservas maternas (gordura)	310	2.050	3.480	3.345
Total	650	4.000	8.500	12.500

Modificada de Hytten, 1991.

Metabolismo proteico

Os produtos da concepção, o útero e o sangue materno são relativamente ricos mais em proteína do que em gorduras ou carboidratos. Ao final da gravidez, feto e placenta pesam conjuntamente cerca de 4 kg e contêm cerca de 500 g de proteína ou cerca de metade do aumento total da gravidez (Hytten, 1971). Os 500 g restantes são acrescentados ao útero sob a forma de proteínas contráteis, às mamas, principalmente às suas glândulas, e ao sangue materno sob a forma de hemoglobina e proteínas plasmáticas.

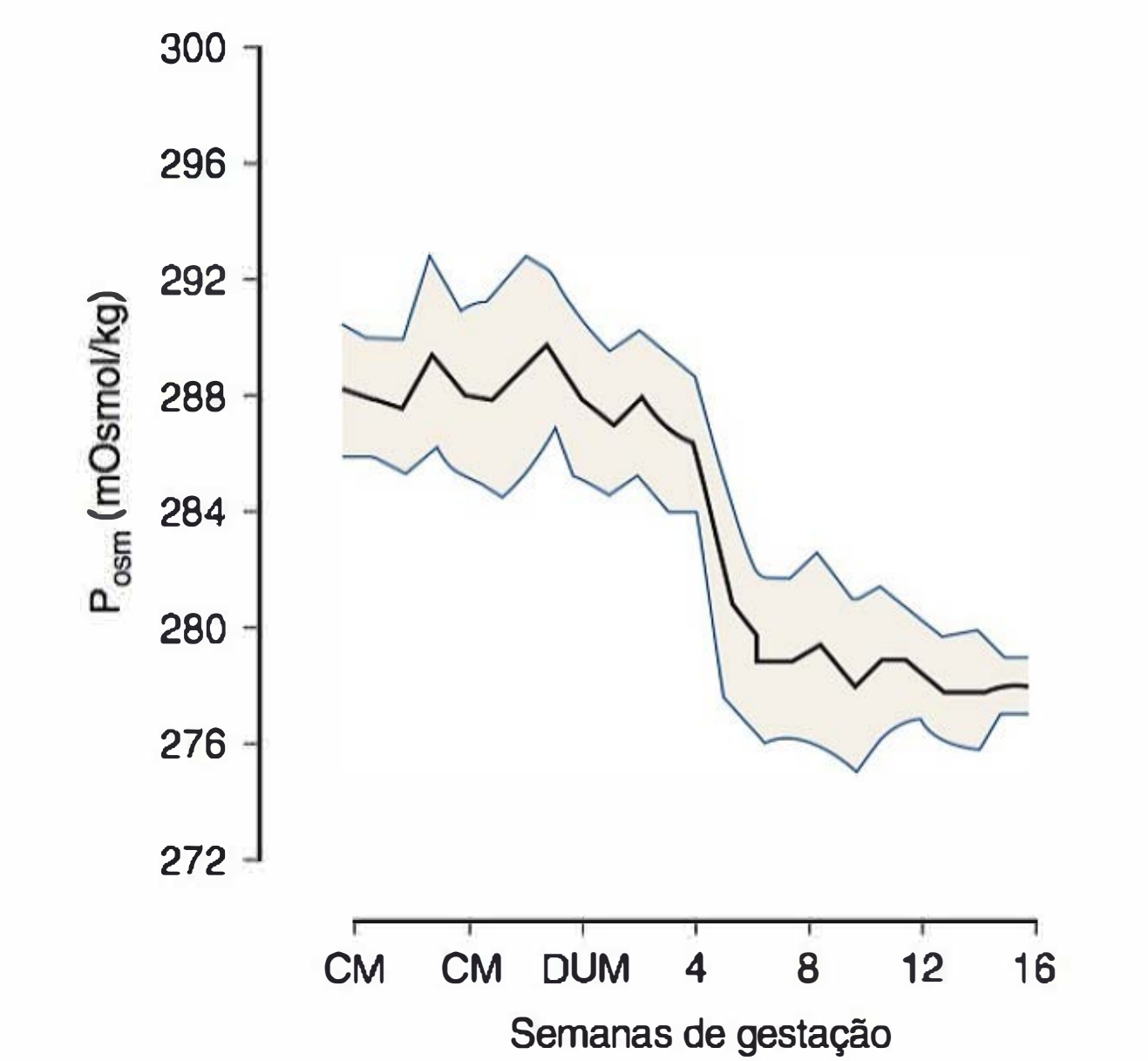


FIGURA 4-4 Valores médios (traçado preto) ± desvio-padrão (traçados azuis) para a osmolalidade plasmática (P<sub>osc</sub>) medida com intervalos semanais em nove mulheres desde o período pré-gestacional até 16 semanas. DUM, data da última menstruação; CM, ciclo menstrual. (Redesenhada de Davison, 1981, com autorização.)



As concentrações de aminoácidos são mais altas no compartimento fetal do que no materno (Cetin, 2005; van den Akker, 2009). Esse aumento da concentração é em grande parte regulado pela placenta, a qual não apenas concentra aminoácidos para a circulação fetal, mas também está envolvida na síntese proteica, bem como na oxidação e na transaminação de alguns aminoácidos não essenciais (Galan, 2009).

Mojtahedi e colaboradores (2002) mediram o *balanço do nitrogênio* durante a gravidez de 12 mulheres saudáveis. Houve aumento com a gestação, o que sugere uso mais eficiente da proteína ingerida com a dieta. Esses autores também observaram não ter havido alteração na excreção urinária de 3-metil-histidina, indicando não necessidade de catabolismo muscular materno para corresponder às demandas metabólicas. Outros dados, corroborando que a gravidez está associada à conservação de nitrogênio, vieram de Kalhan e colaboradores (2003), que observaram que a taxa de *turnover* da serina não essencial reduz ao longo da gestação. As necessidades dietéticas diárias de proteínas durante a gravidez são discutidas no **Capítulo 9**.

### Metabolismo dos carboidratos

A gestação normal caracteriza-se por leve hipoglicemia em jejum, hiperglicemia pós-prandial e hiperinsulinemia (**Figura 4-5**). Este maior nível basal de insulina plasmática na gestação normal está associado a várias respostas peculiares à ingestão de glicose. Por exemplo, após a ingestão de glicose por via oral, as mulheres grávidas apresentam hiperglicemia e hiperinsulinemia prolongadas, assim como maior supressão de glucagon (Phelps, 1981). Esse fenômeno não pode ser explicado por redução no metabolismo da insulina porque não há alteração em sua meia-vida durante a gravidez (Lind, 1977). Em vez disso, tal resposta é compatível com um estado de resistência periférica à insulina induzido pela gravidez, cujo propósito seria

assegurar o suprimento pós-prandial de glicose ao feto. Realmente, a sensibilidade à insulina ao final de uma gravidez normal é 45 a 70% inferior à das mulheres não gestantes (Butte, 2000; Freemerk, 2006).

O(s) mecanismo(s) responsável(eis) pela resistência à insulina não foi(foram) completamente elucidado(s). A progesterona e o estrogênio talvez atuem, direta ou indiretamente, para mediá-la. Os níveis plasmáticos do lactogênio placentário aumentam com a gestação, e esse hormônio proteico é caracterizado por ação semelhante à do hormônio do crescimento. Os níveis aumentados talvez aumentem a lipólise e a liberação dos ácidos graxos livres (Freinkel, 1980). A maior concentração de ácidos graxos livres circulantes talvez eleve a resistência tecidual à insulina (Freemark, 2006).

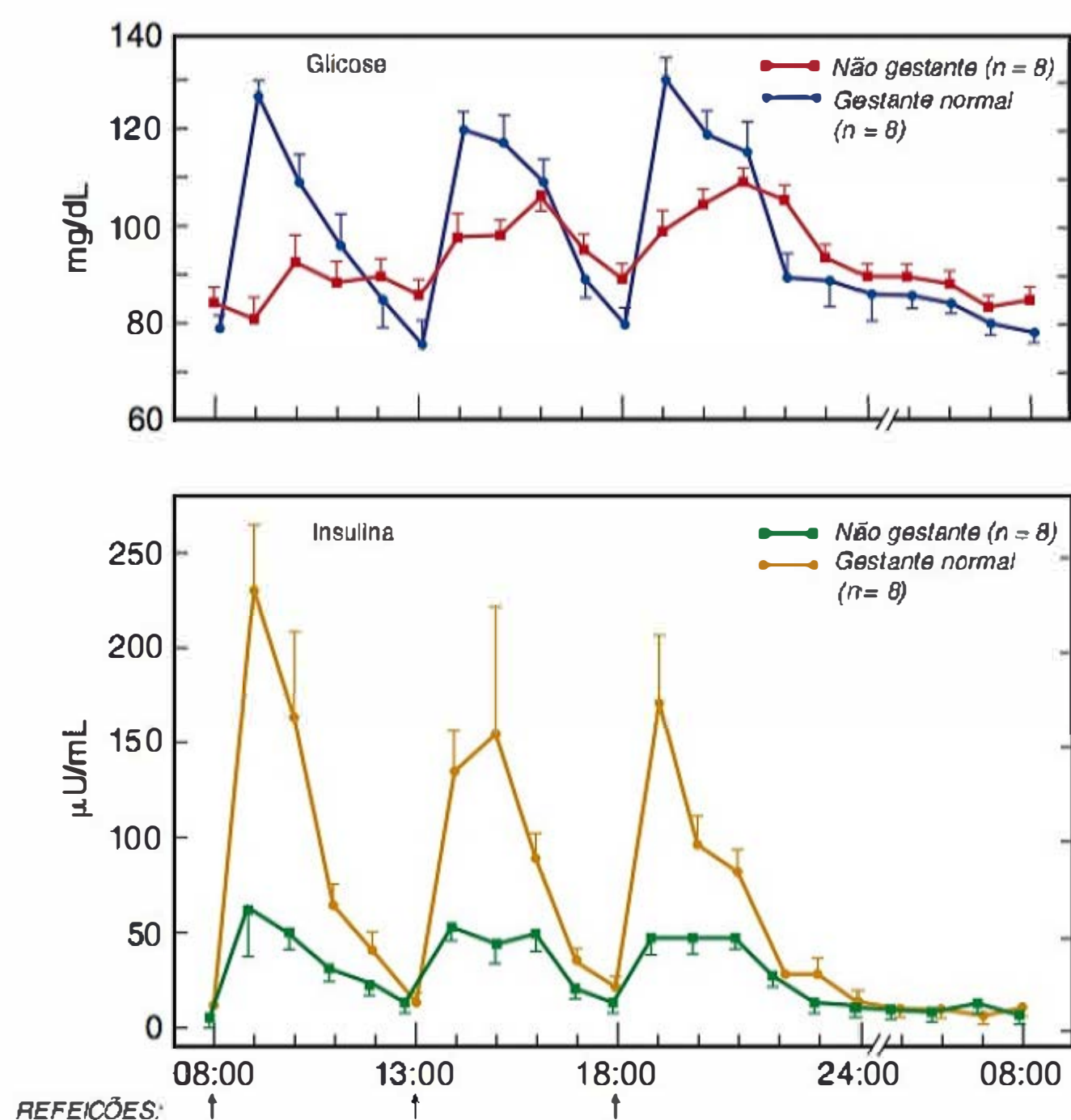
A gestante varia rapidamente de um estado pós-prandial, caracterizado pela manutenção de níveis elevados de glicose, para um estado de jejum, caracterizado por níveis plasmáticos reduzidos de glicose e alguns aminoácidos. Simultaneamente, aumentam as concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, triglicerídeos e colesterol. Freinkel e colaboradores (1985) referiram-se a essa rápida mudança de estados induzida pela gestação como *inanição acelerada*. Certamente, quando o jejum é prolongado nas gestantes, tais alterações se intensificam, e a cetonemia ocorre rapidamente.

### Metabolismo de gorduras

As concentrações plasmáticas de lipídeos, lipoproteínas e apolipoproteínas aumentam de maneira considerável durante a gravidez (ver Apêndice). O aumento da resistência à insulina e a estimulação de estrogênios durante a gravidez são responsáveis pela hiperlipidemia materna. Conforme a revisão realizada por Ghio e colaboradores (2011), o aumento da síntese de lipídeos e da ingestão de alimentos contribui para o acúmulo de gordura na gestante durante os dois primeiros trimestres. Entretanto, no terceiro trimestre, o acúmulo de gordura é reduzido ou cessa. Isso ocorre em consequência do aumento da atividade lipolítica, e a redução da atividade da lipase lipoproteica diminui a absorção dos triglicerídeos circulantes pelo tecido adiposo. Essa transição para um estado catabólico favorece o uso de lipídeos como fonte de energia e preserva glicose e aminoácidos para uso pelo feto.

A hiperlipidemia materna é uma das mudanças mais impressionantes e consistentes ocorridas no metabolismo lipídico na fase final da gravidez. Os níveis de triacilglicerol e colesterol nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs, de *very-low-density lipoproteins*), lipoproteínas de baixa densidade (LDLs, de *low-density lipoproteins*) e lipoproteínas de alta densidade (HDLs, de *high-density lipoproteins*) mostram-se maiores durante o terceiro trimestre, comparados aos encontrados nas não gestantes. Durante o terceiro trimestre, o colesterol total sérico médio e os níveis de LDL-C, HDL-C e triglicerídeos são aproximadamente de  $267 \pm 30$  mg/dL,  $136 \pm 33$  mg/dL,  $81 \pm 17$  mg/dL e  $245 \pm 73$  mg/dL (Lippi, 2007). Após o parto, as concentrações desses lipídeos, assim como das lipoproteínas e apolipoproteínas, caem. A lactação acelera as alterações em vários de tais índices (Darmady, 1982).

A hiperlipidemia gera alguma preocupação por estar associada à disfunção endotelial. Contudo, em seu trabalho, Saarelainen e colaboradores (2006) observaram que a resposta de vasodilatação endotélio-dependente de fato aumenta ao longo da gravidez. Isso pode ser explicado, em parte, pela provável inibi-



**FIGURA 4-5** Alterações diurnas nos níveis plasmáticos de glicose e insulina na fase final de gestação normal. (Redesenhada de Phelps, 1981.)



ção da oxidação da LDL causada pelo aumento na concentração do colesterol HDL, com consequente proteção do endotélio. Seus achados sugerem que o aumento do risco cardiovascular observado em multiparas talvez esteja relacionado com outros fatores distintos da hipercolesterolemia gravídica.

### Leptina

Nas não gestantes, este peptídeo hormonal é secretado principalmente pelo tecido adiposo. Possui papel principal na regulação da gordura corporal e do gasto energético. A deficiência de leptina está associada a anovulação e infertilidade, embora tenha havido relato de gravidez em uma mulher com mutação do receptor de leptina (Maguire, 2012; Nizard, 2012).

Os níveis séricos maternos de leptina aumentam, atingindo o máximo durante o segundo trimestre e mantendo-se estáveis até o final da gestação com valores duas a quatro vezes maiores do que os observados nas não gestantes. Esse aumento é apenas parcialmente causado pelo ganho ponderal da gravidez, uma vez que a leptina é produzida em quantidades significativas pela placenta (Maymó, 2011). De fato, como discutido no [Capítulo 5](#), o peso da placenta correlaciona-se de maneira significativa com os níveis de leptina medidos no sangue do cordão umbilical (Pighetti, 2003).

Hauguel-de Mouzon e colaboradores (2006) sugeriram a hipótese de que o aumento na produção de leptina seria essencial à regulação das demandas maiores de energia maternas. Como discutido no [Capítulo 48](#), leptina e adiponectina – uma citocina envolvida com a homeostase de energia e o metabolismo lipídico – também podem ajudar a regular o crescimento fetal (Henson, 2006; Karakosta, 2010; Nakano, 2012). De acordo com a revisão realizada por Miehle e colaboradores (2012), níveis anormalmente elevados de leptina foram associados à pré-eclâmpsia ([Capítulo 40](#)) e ao diabetes gestacional ([Capítulo 57](#)).

### Grelina

Este peptídeo é secretado principalmente pelo estômago em resposta à fome. Ele coopera com outros fatores neuroendócrinos, como a leptina, na modulação da homeostase de energia. Também é expresso na placenta e provavelmente tem importância no crescimento fetal e na proliferação celular ([Capítulo 5](#)). Os níveis séricos maternos de grelina aumentam até atingirem o pico no meio da gravidez para, em seguida, decaírem até o termo (Fuglsang, 2008). A explicação pode estar no fato bem conhecido de que os níveis de grelina estão reduzidos em outros estados de resistência à insulina, como síndrome metabólica e diabetes melito gestacional (Baykus, 2012; Riedl, 2007). Muccioli e colaboradores (2011) fizeram uma excelente revisão de muitas das funções da grelina na regulação da função reprodutiva.

## Eletrólitos e metabolismo mineral

Durante a gestação normal, cerca de 1.000 mEq de sódio e 300 mEq de potássio são retidos (Lindheimer, 1987). Embora a filtração glomerular de sódio e potássio seja aumentada, a excreção desses eletrólitos fica inalterada durante a gestação como resultado do aumento na reabsorção tubular (Brown, 1986, 1988). E, ainda que ocorra aumento no acúmulo total de sódio e potássio, suas concentrações séricas tornam-se li-

geiramente reduzidas em razão da expansão no volume plasmático (ver Apêndice). Ainda assim, elas se mantêm muito próximas dos valores normais para as não grávidas (Kametas, 2003a).

A concentração sérica total de cálcio, que inclui as frações ionizada e não ionizada, é reduzida durante a gravidez. Essa redução acompanha a baixa nas concentrações plasmáticas de albumina com a consequente redução na quantidade de cálcio não ionizado ligado à proteína. Entretanto, os níveis séricos de cálcio iônico permanecem inalterados (Power, 1999). O feto em desenvolvimento representa uma significativa demanda sobre a homeostasia materna do cálcio. Por exemplo, o esqueleto fetal ao final da gravidez contém cerca de 30 g de cálcio, dos quais 80% são depositados durante o último trimestre. Essa demanda é, em grande medida, atendida pela duplicação da absorção intestinal materna de cálcio, mediada em parte pela 1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (Kovacs, 2006). Além disso, há necessidade de ingestão dietética de quantidades suficientes de cálcio para prevenir a excessiva depleção da gestante ([Tabela 9-6](#)). Esse fato é especialmente importante nas gestantes adolescentes, cujo esqueleto ainda está em desenvolvimento (Repke, 1994).

Os níveis séricos de magnésio também são reduzidos durante a gravidez. Bardicef e colaboradores (1995) concluíram que a gestação é, de fato, um estado de depleção extracelular de magnésio. Comparando com mulheres não grávidas, esses autores observaram que os níveis de magnésio total e iônico ficavam significativamente reduzidos durante a gravidez normal. As concentrações séricas de fosfato mantêm-se dentro da variação normal para não gestantes (Kametas, 2003b). O limiar renal para a excreção de fosfato inorgânico fica elevado durante a gravidez em razão do aumento da calcitonina (Weiss, 1998).

A necessidade de iodo aumenta durante a gestação normal por diversos motivos (Leung, 2011; Zimmermann, 2012). Primeiro, a produção materna de tiroxina (T<sub>4</sub>) aumenta a fim de manter o estado eutiróideo da gestante e transferir hormônio tireoidiano ao feto no início da gravidez, antes que a tireoide fetal comece a funcionar ([Capítulo 58](#)). Segundo, a produção fetal do hormônio tireoidiano aumenta durante a segunda metade da gravidez; isso contribui para o aumento da demanda materna por iodo, uma vez que esse elemento atravessa com facilidade a barreira placentária. Terceiro, a via primária de excreção do iodo é a renal. Com início no começo da gravidez, a taxa de filtração glomerular do iodo aumenta em 30 a 50%. Assim, considerando o aumento da produção de hormônio tireoidiano, as necessidades fetais de iodo e o aumento na depuração renal, as necessidades dietéticas de iodo são maiores durante a gestação normal. Além disso, Burns e colaboradores (2011) relataram que a placenta tem capacidade de estocar iodo. Contudo, não se sabe se o iodo placentário serve para proteger o feto da ingestão inadequada de iodo pela gestante. A deficiência de iodo será discutida adiante, neste capítulo, assim como no [Capítulo 58](#).

No que se refere à maioria dos demais minerais, a gravidez induz poucas mudanças em seu metabolismo a não ser sua retenção em quantidades equivalentes às aquelas necessárias ao crescimento ([Capítulos 7 e 9](#)). Uma exceção importante é o aumento considerável nas necessidades de ferro, o que será discutido subsequentemente.



## ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

### Volume sanguíneo

É bem conhecida a hipervolemia associada à gravidez normal e, após 32 a 34 semanas de gestação, o volume sanguíneo das gestantes é entre 40 e 45% maior que o das não gestantes (Pritchard, 1965; Zeeman, 2009). A expansão volumétrica varia de maneira considerável entre as mulheres. Em algumas, observa-se apenas um aumento discreto, enquanto em outras, o volume quase dobra. O feto não é essencial para essa diferença, uma vez que se observou aumento do volume sanguíneo em algumas mulheres com mola hidatiforme.

A hipervolemia induzida pela gravidez tem funções importantes. Primeira, responder às demandas metabólicas do útero aumentado com seu sistema vascular intensamente hipertrofiado. Segunda, prover nutrientes e elementos em abundância para dar suporte ao rápido crescimento da placenta e do feto. O aumento do volume intravascular também protege a mãe e, consequentemente, o feto contra os efeitos deletérios das posições supina e ereta sobre o retorno venoso. Por fim, salvaguardar a gestante contra os efeitos adversos da perda sanguínea associada ao parto.

O volume sanguíneo materno começa a aumentar durante o primeiro trimestre. Em torno de 12 semanas pós-menstruação, o volume plasmático já terá se expandido cerca de 15% em comparação ao encontrado antes da gravidez (Bernstein, 2001). Conforme mostra a [Figura 4-6](#), a expansão do volume sanguíneo materno é mais rápida durante o segundo trimestre. A seguir, o crescimento é bastante desacelerado durante o terceiro trimestre, atingindo um platô nas últimas semanas de gestação.

A expansão do volume sanguíneo ocorre a partir do aumento tanto de plasma quanto de eritrócitos. Embora geralmente seja adicionado mais plasma do que eritrócitos à circulação materna, o aumento do volume de eritrócitos é considerável, atingindo a média de 450 mL (Pritchard, 1960). Observa-se hiperplasia eritroide moderada na medula óssea, e a contagem dos reticulócitos fica ligeiramente aumentada du-

rante a gestação normal. Conforme descrito no [Capítulo 56](#), essas alterações estão quase certamente relacionadas ao aumento nos níveis plasmáticos maternos de eritropoetina. Esse pico ocorre durante o terceiro trimestre e corresponde ao período de produção máxima de eritrócitos (Clapp, 2003; Harstad, 1992).

### Concentração de hemoglobina e hematócrito

Em razão do grande aumento no volume plasmático, a concentração de hemoglobina e o hematócrito sofrem uma discreta redução durante a gravidez (ver Apêndice). Como consequência, a viscosidade sanguínea é reduzida (Huisman, 1987). Ao final da gestação, a concentração de hemoglobina atinge a média de 12,5 g/dL e, em cerca de 5% das gestantes, fica abaixo de 11,0 g/dL ([Figura 56-1](#)). Assim, concentrações de hemoglobina abaixo de 11,0 g/dL devem ser consideradas anormais, em particular no final da gestação, sendo em geral causadas por deficiência de ferro, e não pela hipervolemia da gravidez.

### Metabolismo do ferro

#### Reserva de ferro

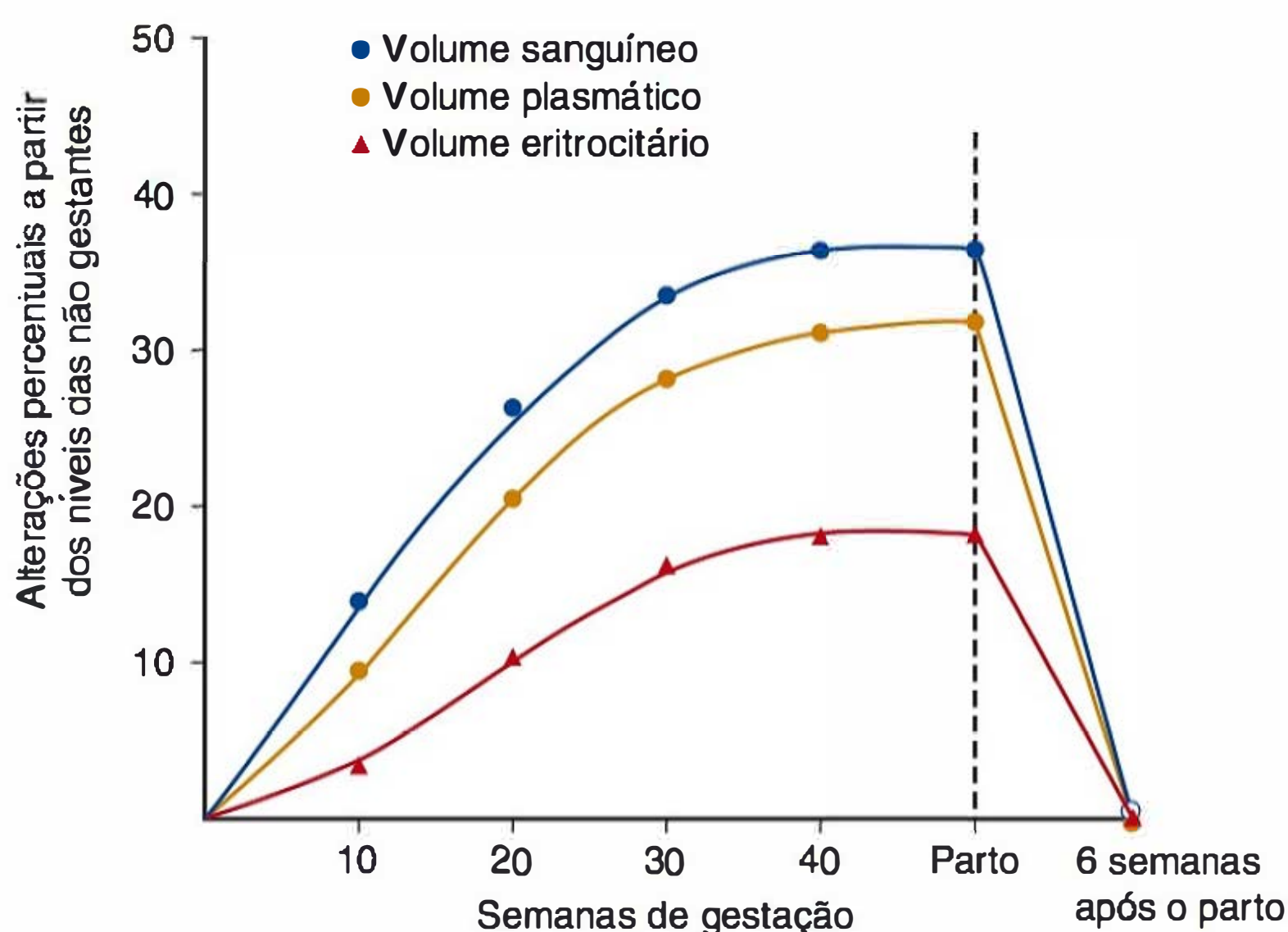
O conteúdo total de ferro em mulheres adultas varia entre 2,0 e 2,5 g, ou cerca de metade da quantidade encontrada normalmente nos homens. É importante assinalar que as reservas de ferro em mulheres jovens normais chegam a cerca de 300 mg (Pritchard, 1964).

#### Necessidades de ferro

Dos aproximadamente 1.000 mg de ferro necessários para uma gestação normal, cerca de 300 mg são ativamente transferidos ao feto e à placenta, e outros 200 mg são perdidos nas diversas vias de excreção, principalmente pelo trato gastrointestinal. Tais perdas são obrigatórias e ocorrem mesmo quando a gestante está com deficiência de ferro. O aumento médio no volume total de eritrócitos circulantes – cerca de 450 mL – requer outros 500 mg de ferro. Deve-se lembrar que 1 mL de eritrócitos contém 1,1 mg de ferro. Considerando que a maior parte do ferro é utilizada durante a metade final da gestação, as necessidades de ferro são

maiores após o meio da gravidez e atingem a média de 6 a 7 mg/dia (Pritchard, 1970). Na maioria das gestantes, essa quantidade em geral não é suprida pelas reservas de ferro. Assim, sem suplementação de ferro não haverá o aumento ideal no volume eritrocitário materno, e a hemoglobina e o hematócrito diminuirão de forma evidente à medida que o volume plasmático aumenta. Ao mesmo tempo, a produção de hemácias pelo feto não é prejudicada porque a placenta transfere ferro mesmo quando a mãe apresenta anemia ferropriva grave. Em casos extremos, documentamos valores de hemoglobina de 3 g/dL e, ao mesmo tempo, os fetos apresentavam concentração de hemoglobina de 16 g/dL. Recentemente, Gambling (2011) e Lipiński (2013) e colaboradores, revisaram os mecanismos complexos de transporte e regulação do ferro.

Segue-se que a quantidade de ferro ingerida diariamente com a dieta, somada ao que é mobilizado das reservas, não se mostra suficiente para corresponder às demandas médias impostas pela gravidez. Se a gestante não anêmica não for tratada com suplementação de ferro, o ferro e a ferritina séricos



**FIGURA 4-6** Alterações no volume sanguíneo total e em seus componentes (plasma e eritrócitos) durante a gravidez e no pós-parto. (Redenhada de Peck, 1979, com autorização.)



irão decair a partir do meio da gravidez. O aumento no ferro e na ferritina observado no início da gestação provavelmente pode ser explicado pelas demandas mínimas iniciais combinadas com o balanço positivo de ferro produzido pela amenorreia (Kaneshige, 1981).

### O puerpério

De forma geral, nem todo o ferro adicionado sob a forma de hemoglobina é perdido com o parto normal. No momento do parto vaginal e ao longo dos dias que se seguem, apenas cerca de metade dos eritrócitos adicionados é perdida na maioria das parturientes. Essas perdas normais ocorrem no local de implantação da placenta, em razão de episiotomia ou lacerações, e com os lóquios. Na média, são perdidos eritrócitos maternos correspondentes a 500 a 600 mL de sangue total pré-parto durante o parto vaginal de feto único (Pritchard, 1965; Ueland, 1976). A perda sanguínea média associada à cesariana ou ao parto vaginal de gêmeos é de cerca de 1.000 mL (Figura 41-1).

### Funções imunológicas

Acredita-se que a gravidez esteja associada à supressão de diversas funções imunológicas humorais e mediadas por células para receber o enxerto fetal semiallogênico “estranho” (Redman, 2014; Thellin, 2003). Isso será discutido com mais detalhes no Capítulo 5. Na realidade, a gravidez é um estado pró-inflamatório e anti-inflamatório, dependendo da fase da gestação. De fato, Mor e colaboradores (2010, 2011) propuseram que a gravidez poderia ser dividida em três fases imunologicamente distintas. A primeira, **no início da gestação, é pró-inflamatória**. Durante a implantação e a placentação, o blastocisto deve penetrar o revestimento epitelial da cavidade uterina e invadir o tecido endometrial. O trofoblasto deve, então, substituir o endotélio e a musculatura lisa vascular dos vasos sanguíneos maternos para assegurar suprimento sanguíneo adequado à placenta (Capítulo 5). Todas essas atividades criam um verdadeiro “campo de batalha”, com células invasoras, morte celular e células de reparo, e há necessidade de um ambiente inflamatório para assegurar a retirada de restos celulares e o reparo adequado do epitélio uterino. Por outro lado, **o meio da gestação é anti-inflamatório**. Nesse período de crescimento e desenvolvimento fetais acelerados, a característica imunológica predominante é a indução de um estado anti-inflamatório. Finalmente, **o parto é caracterizado por influxo de células imunes ao miométrio** com promoção do recrudescimento do processo inflamatório.

Um componente anti-inflamatório importante durante a gestação parece ser a supressão dos linfócitos T-helper (Th) 1 e T-citotóxico (Tc) 1, o que reduz a secreção de interleucina-2 (IL-2), interferona- $\gamma$  e fator- $\beta$  beta de necrose tumoral (TNF- $\beta$ , de *tumor necrosis factor*- $\beta$ ). Também há evidências de que a supressão da resposta Th1 seja pré-requisito para a continuidade da gestação. **O estado anti-inflamatório também pode explicar a remissão de algumas doenças autoimunes**, como artrite reumatoide, esclerose múltipla e tireoidite de Hashimoto – doenças mediadas por Th1 (Kumru, 2005). Como discutido no Capítulo 40, **a não supressão da resposta imune mediada por Th1 pode estar relacionada com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia** (Jonsson, 2006).

Em contraste com a supressão de células Th1, observa-se **regulação positiva de linfócitos Th2 com aumento da secreção**

**de IL-4, IL-6 e IL-13** (Michimata, 2003). No muco do colo uterino, os níveis máximos de imunoglobulinas A e G (IgA e IgG) são significativamente mais altos durante a gravidez. De forma semelhante, a quantidade de interleucina-1 $\beta$  encontrada no muco do colo uterino durante a gestação é cerca de 10 vezes superior à observada nas não gestantes (Anderson, 2013).

### Leucócitos

**Algumas funções de quimiotaxia e adesão dos leucócitos polimorfonucleares ficam deprimidas a partir do segundo trimestre**, o que persiste até o final da gravidez (Krause, 1987). Ainda que esse fenômeno não tenha sido totalmente compreendido, essa atividade supressiva talvez esteja relacionada em parte com o fato de a **relaxina reduzir a ativação dos neutrófilos** (Masini, 2004). É possível que a depressão na função dos leucócitos também seja em parte responsável pela melhora de algumas doenças autoimunes.

Como mostrado no Apêndice, a contagem de leucócitos considerada normal durante a gravidez é maior do que nas não gestantes, sendo que os **valores máximos aproximam-se de 15.000/ $\mu$ L**. Durante o trabalho de **parto e no puerpério imediato**, os valores elevam-se de modo acentuado, chegando a **25.000/ $\mu$ L ou mais**. Entretanto, as contagens médias variam entre 14.000 e 16.000/ $\mu$ L (Taylor, 1981). Não se conhece a causa desse aumento marcante, mas a mesma reação ocorre após exercício extenuante. É provável que isso represente o reaparecimento dos leucócitos anteriormente fora da circulação.

Além das variações normais na contagem dos leucócitos, a distribuição dos tipos celulares é alterada durante a gestação. Especificamente durante o terceiro trimestre, **as porcentagens de granulócitos e linfócitos T CD8 aumentam de modo significativo, com redução concomitante nos percentuais de linfócitos T CD4 e monócitos**. Além disso, os leucócitos circulantes sofrem alterações fenotípicas significativas, como a sobreexpressão de determinadas moléculas de adesão (Luppi, 2002).

### Marcadores inflamatórios

Muitos dos exames realizados para diagnosticar inflamação não podem ser usados durante a gravidez. Por exemplo, os níveis de *fosfatase alcalina leucocitária* são usados para investigar distúrbios mieloproliferativos e estão aumentados desde o início da gestação. A concentração de *proteína C-reativa*, um reagente sérico da fase aguda, aumenta rapidamente até 1.000 vezes em resposta a traumatismo tecidual ou inflamação. Anderson (2013), Watts (1991), e colaboradores, mediram a proteína C-reativa ao longo da gestação, concluindo que os valores medianos eram superiores em comparação aos observados em não gestantes. No último estudo, observou-se também que os níveis aumentavam mais durante o trabalho de parto. Nas gestantes que não haviam entrado em trabalho de parto, 95% apresentaram níveis séricos iguais ou inferiores a 1,5 mg/dL, valores não afetados pela idade gestacional. Outro marcador inflamatório, a *velocidade de hemossedimentação* (VHS), aumenta na gravidez normal em razão da elevação das globulinas e do fibrinogênio plasmáticos (Hytten, 1971). Os *fatores C3 e C4 do complemento* também se encontram significativamente aumentados durante o segundo e o terceiro trimestre (Gallery, 1981; Richani, 2005). Finalmente, os níveis de *procalcitonina*, um precursor normal da calcitonina, aumentam ao final do terceiro trimestre e ao longo dos primeiros dias de pós-parto (ver adiante). Os níveis de procalcitonina encontram-se aumenta-



dos nas infecções bacterianas graves, mas permanecem baixos nas infecções virais e nas doenças inflamatórias inespecíficas. Com base em seu estudo longitudinal, Paccolat e colaboradores (2011) concluíram que se pode utilizar o limite de 0,25 µg/L durante o terceiro trimestre da gravidez e no período periparto para excluir infecção.

■ **Coagulação e fibrinólise**

Durante a gravidez normal, tanto a coagulação quanto a fibrinólise ficam aumentadas, mas se mantêm em equilíbrio para que haja hemostasia (ver Apêndice). O aumento é ainda maior nas gestações multifetais (Morikawa, 2006). Entre as evidências de ativação estão maiores concentrações de todos os fatores da coagulação, exceto os fatores XI e XIII (Tabela 4-3). Entretanto, o tempo de coagulação não difere de modo significativo nas gestantes normais. Considerando o aumento fisiológico substancial no volume plasmático das gestantes normais, esse aumento na concentração representa um aumento acentuado na produção desses pró-coagulantes (Kenny, 2014). Por exemplo, em um estudo longitudinal realizado com 20 mulheres saudáveis nuligrávidas, McLean e colaboradores (2012) demonstraram aumentos progressivos no nível e na taxa de produção de trombina ao longo da gestação. Esses níveis voltaram aos valores pré-gravidez um ano após a gestação.

Em não grávidas, a dosagem do fibrinogênio plasmático (fator I) é, em média, de 300 mg/dL e varia entre 200 e 400 mg/dL. Durante uma gravidez normal, a concentração de fibrinogênio aumenta cerca de 50%. No final da gestação, atinge em média 450 mg/dL, com variações entre 300 e 600 mg/dL. O percentual de fibrinogênio de alto peso molecular permanece inalterado (Manten, 2004). Conforme já discutido, esse aumento contribui sobremodo para o aumento na VHS. Algumas das alterações nos níveis dos fatores de coagulação induzidas pela gravidez podem ser reproduzidas pela administração de contraceptivos que associem estrogênios e progestinas a mulheres não grávidas.

O produto final da cascata de coagulação é a formação de fibrina, sendo a principal função do sistema fibrinolítico remover o excesso de fibrina. O ativador do plasminogênio tecidual (tPA, de *tissue plasminogen activator*) converte plasminogênio em plasmina, causando fibrinólise e produzindo produtos da degradação da fibrina, como os dímeros D. Os estudos sobre o

sistema fibrinolítico na gravidez produziram resultados conflitantes, ainda que a maioria das evidências sugira que a atividade fibrinolítica é reduzida durante a gravidez normal (Kenny, 2014). Por exemplo, a atividade do tPA reduz gradualmente no curso da gestação normal. Além disso, os inibidores do ativador do plasminogênio tipos 1 (PAI-1, de *plasminogen activator inhibitor type 1*) e 2 (PAI-2), que inibem o tPA e regulam a degradação de fibrina pela plasmina, aumentam durante a gravidez normal (Hui, 2012; Robb, 2009). De acordo com a revisão realizada por Holmes e Wallace (2005), tais alterações – que podem indicar algum grau de impedimento ao sistema fibrinolítico – são contrabalançadas pelo aumento nos níveis de plasminogênio e pela redução nos níveis de outro inibidor da plasmina, a α<sub>2</sub>-antiplasmina. Essas alterações garantem a hemostasia durante a gravidez normal.

**Plaquetas**

A gravidez normal também envolve alterações plaquetárias. Em um estudo com a participação de quase 7.000 gestantes saudáveis a termo, Boehlen e colaboradores (2000) observaram que, na média, a contagem das plaquetas encontrava-se ligeiramente diminuída durante a gravidez, 213.000/µL em comparação com as 250.000/µL encontradas nas não gestantes usadas como controle. A trombocitopenia foi definida como valores abaixo do 2,5<sup>o</sup> percentil, o que corresponde a contagens de 116.000/µL. A redução na concentração plaquetária em parte é causada pela hemodiluição. Contudo, é possível que também represente maior consumo de plaquetas, levando a aumento na proporção de formas jovens e, portanto, de maior tamanho (Valera, 2010). Corroborando esse conceito, Hayashi e colaboradores (2002) observaram que, a partir do meio da gestação, a produção de tromboxano A<sub>2</sub>, um indutor da agregação plaquetária, aumenta progressivamente. Considerando o aumento do baço, é possível que também haja um elemento de “hiperesplenismo” (Kenny, 2014).

**Proteínas reguladoras**

Há vários inibidores naturais da coagulação, como as proteínas C e S, além da antitrombina. As deficiências herdadas ou adquiridas destas e de outras proteínas reguladoras naturais – coletivamente denominadas *trombofilias* – são responsáveis por vários episódios tromboembólicos durante a gestação. Tais variações serão discutidas em detalhes no Capítulo 52.

A proteína C ativada, em conjunto com os cofatores proteína S e fator V, atua como um anticoagulante neutralizando os fatores pró-coagulantes Va e VIIIa (Figura 52-1). Durante a gravidez, a resistência à proteína C ativada aumenta de maneira progressiva, estando relacionada com a redução na proteína S livre e com o aumento no fator VIII, que ocorrem concomitantemente. Entre o primeiro e o terceiro trimestre, os níveis de proteína C ativada são reduzidos, passando de cerca de 2,4 para 1,9 U/mL, e a proteína S livre cai de 0,4 para 0,16 U/mL (Walker, 1997). Os contraceptivos orais também reduzem os níveis de proteína S livre. Os níveis de antitrombina mantêm-se relativamente constantes ao longo da gestação e no puerpério imediato (Delorme, 1992).

■ **Baço**

Ao final de uma gravidez normal, a área esplênica aumenta em até 50% em comparação ao primeiro trimestre (Maymon, 2007). Além disso, em um estudo com 77 recém paridas, Gayer

**TABELA 4-3** Alterações nos valores da hemostasia durante a gestação normal

Parâmetro	Não grávidas	Gestação a termo
TTP ativado (s)	31,6 ± 4,9	31,9 ± 2,9
Fibrinogênio (mg/dL)	256 ± 58	473 ± 72 <sup>a</sup>
Fator VII (%)	99,3 ± 19,4	181,4 ± 48,0 <sup>a</sup>
Fator X (%)	97,7 ± 15,4	144,5 ± 20,1 <sup>a</sup>
Plasminogênio (%)	105,5 ± 14,1	136,2 ± 19,5 <sup>a</sup>
tPA (ng/mL)	5,7 ± 3,6	5,0 ± 1,5
Antitrombina III (%)	98,9 ± 13,2	97,5 ± 33,3
Proteína C (%)	77,2 ± 12,0	62,9 ± 20,5 <sup>a</sup>
Proteína S total (%)	75,6 ± 14,0	49,9 ± 10,2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>p < 0,05.  
Dados mostrados como média ± desvio-padrão.  
TTP, tempo de tromboplastina parcial; tPA, ativador do plasminogênio tecidual.  
Dados de Uchikova, 2005.

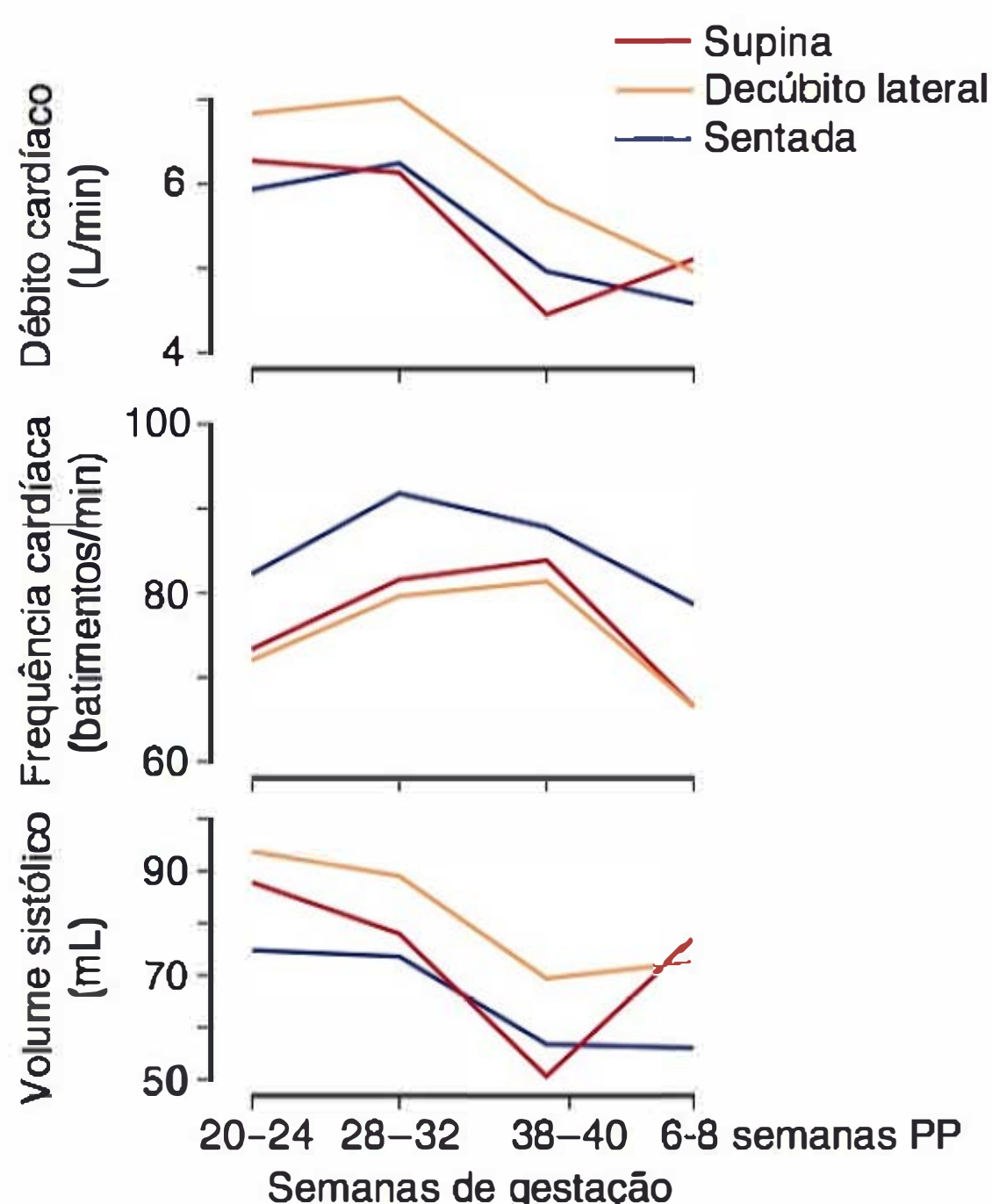


e colaboradores (2012) observaram que o tamanho do baço era 68% maior em comparação com não grávidas usadas como controle. A causa da esplenomegalia não está esclarecida, mas talvez acompanhe o aumento do volume sanguíneo e/ou as alterações hemodinâmicas da gravidez, que serão discutidas subsequentemente. À ultrassonografia, o aspecto ecogênico do baço mantém-se homogêneo ao longo da gestação.

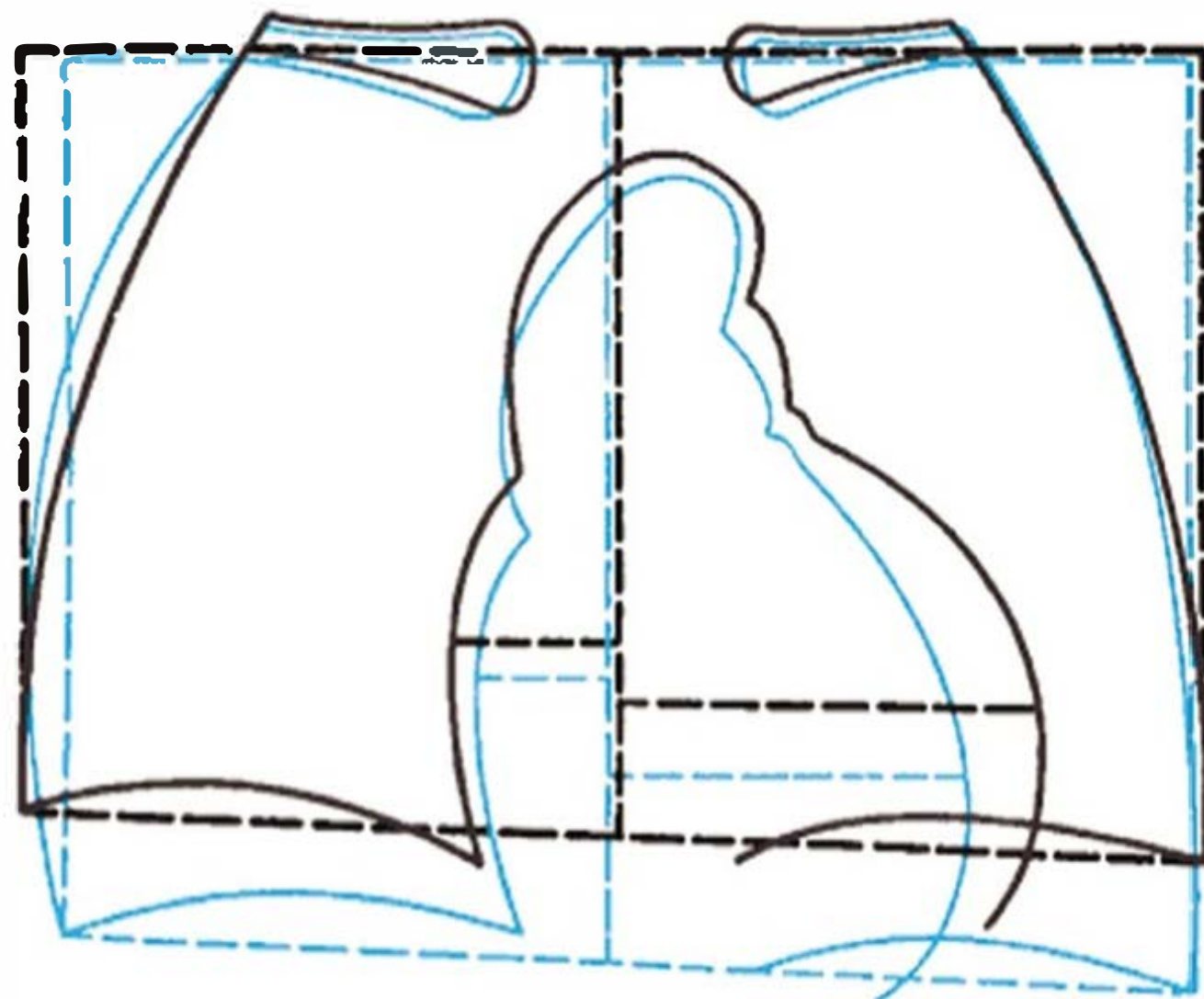
## SISTEMA CARDIOVASCULAR

Durante a gravidez e o puerpério, o coração e a circulação sofrem impressionantes adaptações fisiológicas. As alterações na função cardíaca tornam-se evidentes durante as primeiras oito semanas de gestação (Hibbard, 2014). O débito cardíaco aumenta já com cinco semanas de gestação e reflete a redução na resistência vascular periférica e o aumento da frequência cardíaca. Comparados com os valores medidos em não grávidas, a pressão sistólica braquial, a pressão diastólica e a pressão sistólica central são todas significativamente menores 6 a 7 semanas após a data da última menstruação (Mahendru, 2012). A frequência do pulso em repouso aumenta cerca de 10 batimentos/min durante a gravidez. Entre 10 e 20 semanas, inicia-se a expansão do volume plasmático com aumento da pré-carga.

O desempenho ventricular durante a gravidez é influenciado pela redução na resistência vascular sistêmica e por alterações no fluxo arterial pulsátil. Múltiplos fatores contribuem para as mudanças na função hemodinâmica global, permitindo ao sistema cardiovascular ajustar-se às demandas fisiológicas do feto ao mesmo tempo em que mantém a integridade cardiovascular materna (Hibbard, 2014). Essas alterações durante a metade final da gravidez estão graficamente representadas e resumidas na **Figura 4-7**. Os efeitos relevantes da postura materna sobre a hemodinâmica também estão ilustrados.



**FIGURA 4-7** Efeito da postura materna sobre a hemodinâmica. PP, pós-parto. (Redesenhada de Ueland, 1975.)



**FIGURA 4-8** Alteração na silhueta cardíaca durante a gravidez. As linhas azuis representam as relações entre o coração e o tórax nas mulheres não gestantes, e as linhas pretas representam as condições encontradas durante a gravidez. Com base nos achados radiográficos em 33 mulheres. (Redesenhada de Klafen, 1927.)

## Coração

À medida que o diafragma é elevado progressivamente, o coração desloca-se para a esquerda e para cima e sofre alguma rotação em seu eixo longitudinal. Como consequência, o ápice é movido lateralmente de sua posição habitual, produzindo o aumento da silhueta cardíaca à radiografia do tórax (**Figura 4-8**). Além disso, as gestantes normalmente apresentam algum grau de derrame pericárdico benigno, o que possivelmente contribui para o aumento da silhueta cardíaca (Enein, 1987). A variabilidade de tais fatores torna difícil identificar com precisão graus moderados de cardiomegalia apenas com a radiografia simples do tórax. A gestação normal não induz alterações eletrocardiográficas características além de um leve desvio do eixo à esquerda como resultado da mudança na posição do coração.

Muitos dos *ruídos cardíacos* normais à ausculta podem ser alterados durante a gestação. Cutforth e MacDonald (1966) utilizaram fonocardiografia e documentaram: (1) desdobramento exagerado da primeira bulha com aumento da intensidade de ambos os componentes; (2) nenhuma alteração definida nos elementos aórtico e pulmonar da segunda bulha; e (3) terceira bulha evidente e facilmente audível (**Figura 49-2**). Esses autores identificaram sopro sistólico em 90% das gestantes, intensificado durante a inspiração em algumas e durante a expiração em outras, com desaparecimento logo após o parto. Em 20% das gestantes, foi identificado um sopro diastólico suave transitório e, em 10%, sopros contínuos com origem na vasculatura mamária.

Estruturalmente, o aumento do volume plasmático encontrado na gravidez normal reflete-se no aumento nos volumes cardíacos sistólico final e diastólico final. Entretanto, ao mesmo tempo, não há alterações na espessura do septo ou na fração de ejeção. Isso ocorre porque as alterações volumétricas são acompanhadas por remodelamento ventricular substancial, caracterizado por expansão excêntrica da massa ventricular es-



querda em média de 30 a 35% próximo do final da gravidez. No estado de não gravidez, não há dúvida de que o coração é capaz de remodelamentos em resposta a estímulos, como hipertensão arterial e exercícios. Tal *plasticidade* cardíaca provavelmente é um *continuum* que engloba crescimento fisiológico, como o que ocorre com o exercício, e hipertrofia patológica, como se dá com a hipertensão arterial (Hill, 2008).

Embora muitos autores defendam a ocorrência de hipertrofia fisiológica de miócitos cardíacos como resultado de gravidez, esse fato jamais foi absolutamente comprovado. Hibbard e colaboradores (2014) concluíram que o aumento na massa não preenche os critérios que definem hipertrofia.

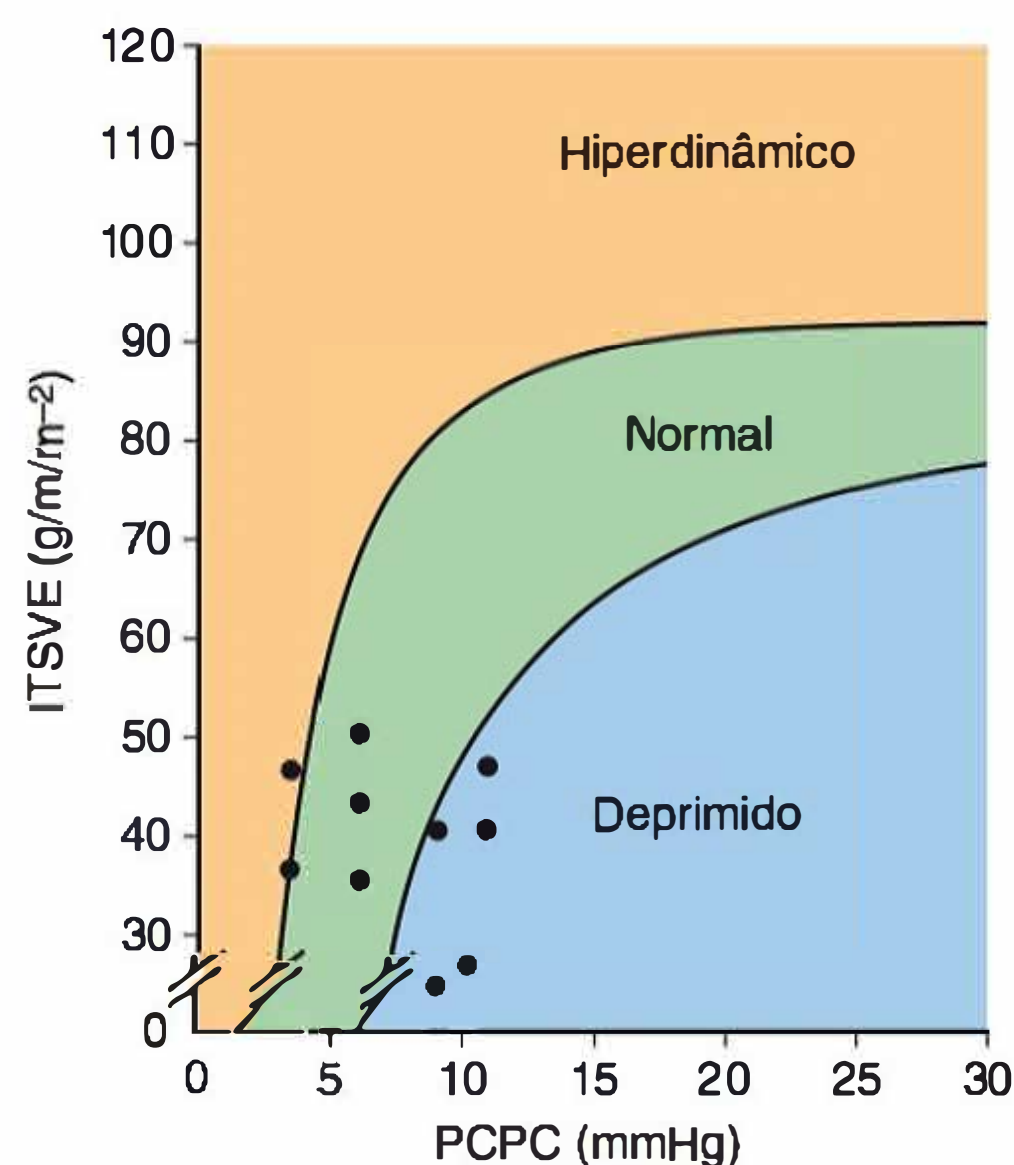
Do ponto de vista clínico, certamente a função ventricular é normal durante a gravidez, conforme estimado pelo gráfico de *Braunwald para função ventricular*, ilustrado na **Figura 4-9**. Para uma dada pressão de enchimento, o débito cardíaco é normal e, conseqüentemente, a função do miocárdio é eudínâmica durante a gravidez. Não obstante esses achados, ainda há controvérsia sobre se a função do miocárdio propriamente dita é normal, aumentada ou deprimida. Nas não grávidas com coração normal que vivenciam uma situação de alto débito, o ventrículo esquerdo sofre *remodelamento longitudinal*, e os índices funcionais ecocardiográficos de sua deformação apresentam valores normais. Na gravidez, parece haver *remodelamento esférico*, e os índices calculados que medem a deformação longitudinal se encontram reduzidos (Savu, 2012). Assim, esses índices normais provavelmente são imprecisos quando usados para avaliar a função em gestantes, uma vez que eles não consideram a hipertrofia excêntrica esférica característica da gravidez normal.

### ■ Débito cardíaco

Durante a gravidez normal, reduzem-se a pressão arterial média e a resistência vascular, e aumentam o volume sanguíneo e a taxa de metabolismo basal. Como consequência, o débito cardíaco *em repouso*, quando medido em decúbito lateral, aumenta de modo significativo desde o início da gestação (Dukekot, 1993; Mabie, 1994). Ele continua a aumentar e se mantém elevado no restante da gravidez (**Figura 4-10**).

No final da gravidez, com a gestante em posição supina, o útero aumentado comprime de forma consistente o retorno venoso da parte inferior do corpo. É possível que também comprima a aorta (Bieniarz, 1968). Em resposta, o retorno venoso pode ser reduzido, assim como o débito cardíaco. Especificamente, Bamber e Dresner (2003) observaram que, ao termo da gestação, o débito cardíaco aumenta 1,2 L/min – quase 20% – quando a gestante é colocada em decúbito lateral esquerdo. Além disso, com a gestante em posição supina, o fluxo de sangue uterino, estimado por dopplervelocimetria, é reduzido em 33% (Jeffreys, 2006). Vale ressaltar que, segundo Simpson e James (2005), a saturação de oxigênio no feto é cerca de 10% maior quando a parturiente é colocada em decúbito lateral comparada à posição supina. Ao ficar de pé, o débito cardíaco cai na mesma proporção observada na mulher não grávida (Easterling, 1988).

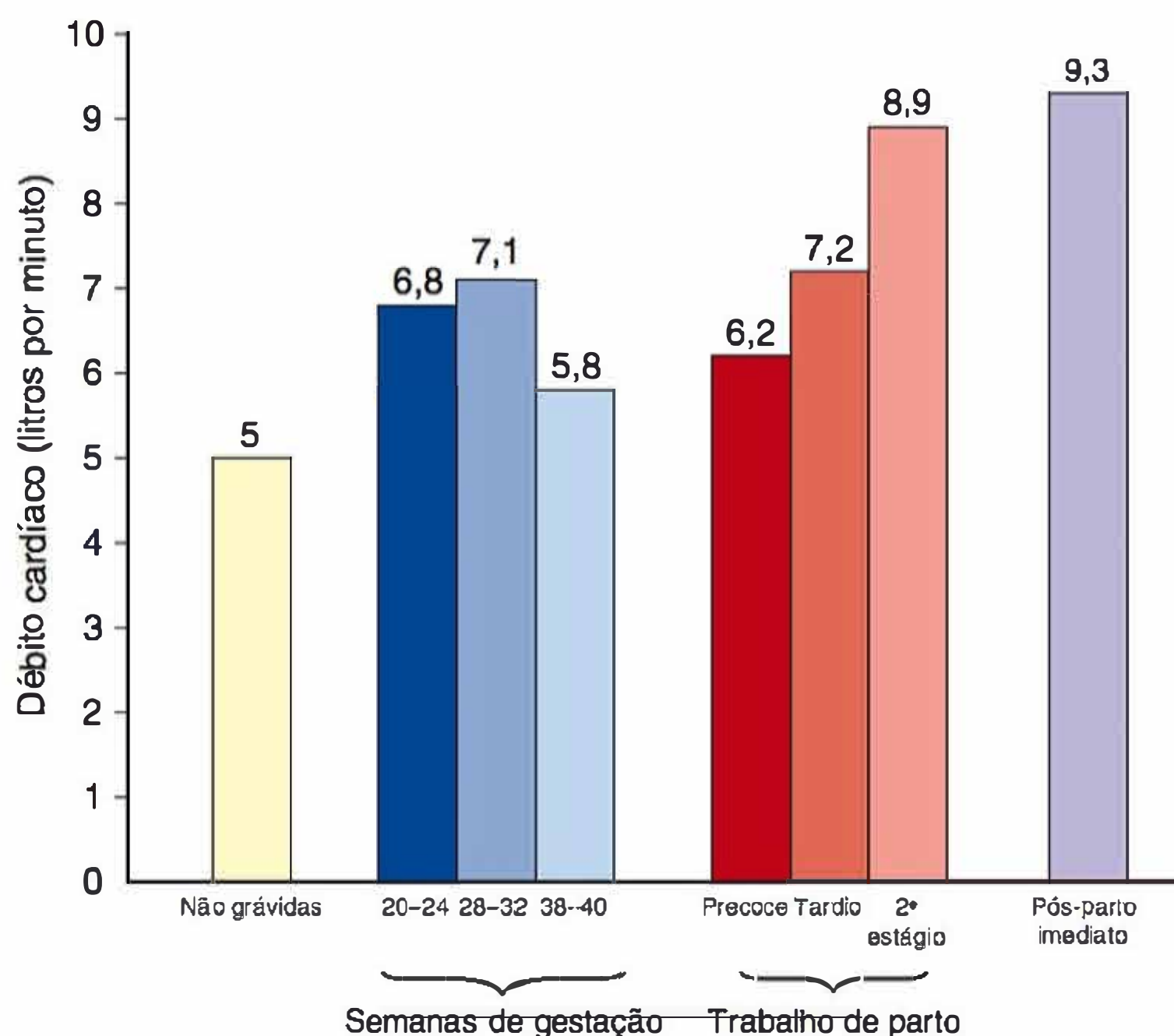
Nas gestações multifetais, comparadas às de feto único, o débito cardíaco materno aumenta quase 20% a



**FIGURA 4-9** Relação entre índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE), débito cardíaco e pressão capilar pulmonar em cunha (PCPC) em 10 gestantes normais no terceiro trimestre. (Dados de Clark, 1989.)

mais em razão dos maiores volume sistólico (15%) e da frequência cardíaca (3,5%). O diâmetro atrial esquerdo e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo também aumentam em razão da elevação da pré-carga (Kametas, 2003b). O aumento da frequência cardíaca e da contratilidade inotrópica indicam que a reserva cardiovascular é reduzida nas gestações multifetais.

Durante o primeiro estágio do trabalho de parto, o débito cardíaco aumenta moderadamente. Durante o segundo estágio,



**FIGURA 4-10** Débito cardíaco durante os três estágios da gestação, o parto e o pós-parto imediato em comparação com os valores encontrados em mulheres não gestantes. Todos os valores foram determinados com as mulheres em decúbito lateral. (Adaptada de Ueland, 1975.)



TABELA 4-4 Alterações hemodinâmicas centrais em 10 nulíparas normais próximas ao termo e no pós-parto

	Gestação <sup>a</sup> (35 a 38 semanas)	Pós-parto (11 a 13 semanas)	Alteração <sup>b</sup>
Pressão arterial média (mmHg)	90 ± 6	86 ± 8	NAS
Pressão capilar pulmonar em cunha (mmHg)	8 ± 2	6 ± 2	NAS
Pressão venosa central (mmHg)	4 ± 3	4 ± 3	NAS
Frequência cardíaca (bpm)	83 ± 10	71 ± 10	+17%
Débito cardíaco (L/min)	6,2 ± 1,0	4,3 ± 0,9	+43%
Resistência vascular sistêmica (dina/s/cm <sup>-5</sup> )	1.210 ± 266	1.530 ± 520	-21%
Resistência vascular pulmonar (dina/s/cm <sup>-5</sup> )	78 ± 22	119 ± 47	-34%
Pressão osmótica coloidal sérica (mmHg)	18,0 ± 1,5	20,8 ± 1,0	-14%
Gradiente POC-PCPC (mmHg)	10,5 ± 2,7	14,5 ± 2,5	-28%
Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g/m/m <sup>2</sup> )	48 ± 6	41 ± 8	NAS

<sup>a</sup>Medições feitas com a gestante em decúbito lateral.  
<sup>b</sup>As alterações são significativas exceto nos casos com nenhuma alteração significativa (NAS).  
POC, pressão osmótica coloidal; PCPC, pressão capilar pulmonar em cunha.  
Adaptada de Clark, 1989.

com o grande esforço expulsivo, o débito cardíaco aumenta de maneira significativa (ver [Figura 4-10](#)). O aumento induzido pela gravidez se perde após o parto, algumas vezes em função da perda sanguínea.

Função hemodinâmica no final da gestação

Para melhor elucidar as alterações resultantes das modificações cardiovasculares induzidas pela gestação normal, Clark e colaboradores (1989) conduziram estudos invasivos para medir a função hemodinâmica na fase tardia da gestação ([Tabela 4-4](#)). Foi realizado cateterismo das câmaras cardíacas direitas em 10 nulíparas saudáveis entre 35 e 38 semanas de gestação, e novamente entre 11 e 13 semanas do pós-parto. O final da gestação foi associado a aumentos esperados em frequência cardíaca, volume sistólico e débito cardíaco. As resistências vascular sistêmica e pulmonar mostraram-se significativamente reduzidas, assim como a pressão osmótica coloidal. A pressão capilar pulmonar em cunha e a pressão venosa central não se modificaram de forma apreciável entre o final da gestação e o puerpério. Assim, conforme mostra [Figura 4-9](#), embora o débito cardíaco esteja aumentado, a função ventricular esquerda medida pelo índice de trabalho sistólico permanece com valores dentro da faixa de normalidade das não gestantes. Dito de outra forma, a gravidez normal não é um estado de “alto débito” contínuo.

Circulação e pressão arterial

As mudanças posturais afetam a pressão arterial. A pressão na artéria braquial é mais baixa com a paciente sentada do que em decúbito lateral (Bamber, 2003). A pressão arterial em geral atinge o valor mais baixo entre 24 e 26 semanas, aumentando a partir de então. A pressão diastólica reduz mais do que a sistólica ([Figura 4-11](#)).

A pressão venosa antecubital permanece inalterada durante a gravidez; entretanto, na posição supina, a pressão venosa femoral aumenta constantemente, passando de cerca de 8 mmHg no início da gestação para 24 mmHg ao termo. Wright e colaboradores (1950) demonstraram retardo no fluxo venoso sanguíneo nos membros inferiores durante a gravidez, exceto

com a gestante em decúbito lateral. Essa tendência à estagnação sanguínea nos membros inferiores durante a parte final da gravidez é atribuível à obstrução das veias pélvicas e da veia cava inferior pelo útero aumentado. A pressão venosa volta ao normal quando a gestante encontra-se em decúbito lateral e imediatamente após o parto (McLennan, 1943). Tais alterações contribuem para o edema ortostático e para o desenvolvimento de veias varicosas nos membros inferiores e na vulva, assim como de hemorroidas; elas também predispoem à trombose venosa profunda ([Capítulo 52](#)).

Hipotensão supina

Em cerca de 10% das mulheres, a compressão dos grandes vasos pelo útero em função da posição supina produz hipotensão arterial significativa, algumas vezes referida como *síndrome da*

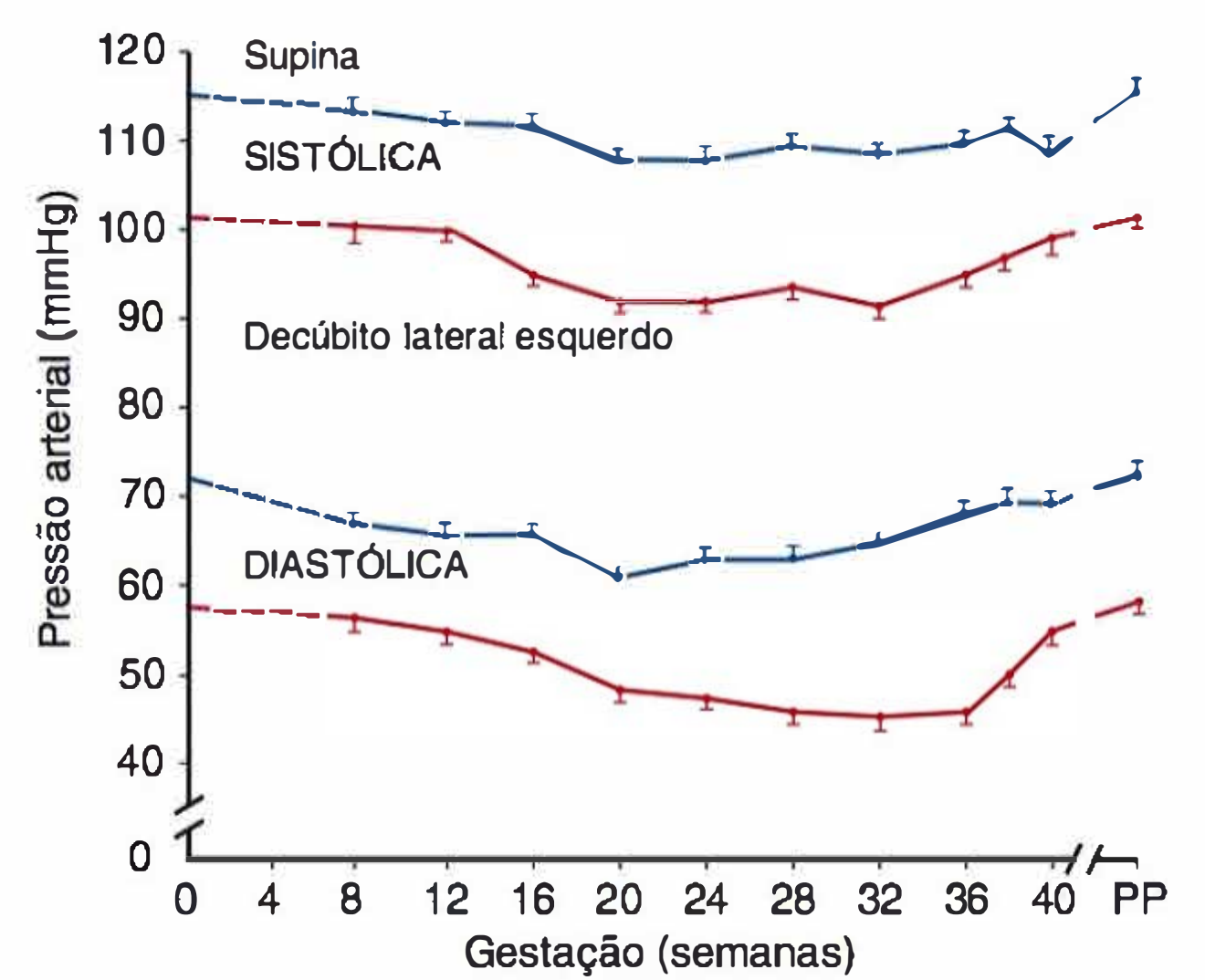


FIGURA 4-11 Alterações sequenciais (± SEM) na pressão arterial ao longo da gestação em 69 mulheres em posição supina (traçado azul) e decúbito lateral esquerdo (traçado vermelho). PP, pós-parto. (Adaptada de Wilson, 1980.)



*hipotensão supina* (Kinsella, 1994). Também em posição supina, a pressão arterial uterina – e, como consequência, o fluxo sanguíneo – fica significativamente mais baixa do que a pressão na artéria braquial. Conforme será discutido no **Capítulo 24**, esse fato afeta diretamente o padrão dos batimentos cardíacos fetais (Tamás, 2007). Tais alterações também são encontradas em casos de hemorragia ou com raquianalgia (**Capítulo 25**).

### ■ Renina, angiotensina II e volume plasmático

O sistema renina-angiotensina-aldosterona está intimamente envolvido no controle renal da pressão arterial via equilíbrio de água e sódio. Na gestação normal, todos os componentes desse sistema ficam aumentados (Bentley-Lewis, 2005). A renina é produzida pelo rim materno e pela placenta, e o substrato da renina (angiotensina) é produzido em maiores quantidades pelos fígados materno e fetal. A elevação nos níveis da angiotensina resulta, em parte, da maior produção de estrogênios durante a gravidez normal, sendo importante para a manutenção da pressão arterial no primeiro trimestre (August, 1995).

Gant e colaboradores (1973) estudaram a reatividade vascular à angiotensina II ao longo da gravidez. As nulíparas que se mantiveram normotensas tornaram-se e permaneceram refratárias aos efeitos pressores da infusão de angiotensina II. Por outro lado, as que finalmente se tornaram hipertensas desenvolveram inicialmente essa refratariedade, mas depois a perderam. Os estudos de acompanhamento realizados por Gant (1974) e Cunningham (1975) e colaboradores indicaram que o aumento na refratariedade à angiotensina II resulta de refratariedade específica dos vasos. Dito de outra maneira, o aumento anormal da sensibilidade é consequência de uma alteração na refratariedade da parede do vaso, e não de mudanças no volume sanguíneo ou na secreção de renina-angiotensina.

A responsividade vascular à angiotensina II talvez esteja relacionada com a progesterona. Normalmente, as gestantes perdem essa refratariedade vascular adquirida à angiotensina II 15 a 30 minutos após a expulsão da placenta. Além disso, grandes quantidades de progesterona administradas por via intramuscular durante a fase tardia do parto retardam a perda da refratariedade. E, embora a progesterona exógena não restaure a refratariedade à angiotensina II nas mulheres com hipertensão gestacional, isso pode ser obtido com a infusão de seu principal metabólito – a 5 $\alpha$ -di-hidroprogesterona.

### ■ Peptídeos natriuréticos cardíacos

Ao menos duas espécies – *peptídeo natriurético atrial* (ANP, de *atrial natriuretic peptide*) e *peptídeo natriurético tipo B* (BNP, de *B-type natriuretic peptide*) – são secretadas pelos cardiomiócitos em resposta ao estiramento da parede da câmara cardíaca. Esses peptídeos regulam o volume sanguíneo, provocando natriurese, diurese e relaxamento da musculatura lisa vascular (Clerico, 2004). Em pacientes gestantes ou não gestantes, as dosagens de BNP, assim como as do fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (Nt pró-BNP), podem ser úteis à triagem de casos com disfunção sistólica ventricular esquerda e para determinar o prognóstico dos casos com insuficiência cardíaca crônica (Jarolim, 2006; Tanous, 2010).

Durante a gestação normal, os níveis plasmáticos de ANP e BNP são mantidos nos níveis encontrados nas não gestantes

a despeito do aumento no volume plasmático (Lowe, 1992; Yurteri-Kaplan, 2012). Em seu estudo, Resnik e colaboradores (2005) observaram que a mediana dos níveis de BNP ficou abaixo de 20 pg/mL, mantendo-se estável ao longo da gravidez. Os níveis de BNP aumentam em casos de pré-eclâmpsia grave, e Tihtonen e colaboradores (2007) concluíram que isso seria causado pelo esforço cardíaco em razão do aumento da pós-carga. Parece que as adaptações fisiológicas induzidas pelo ANP participam da expansão do volume extracelular e do aumento nas concentrações plasmáticas de aldosterona características da gestação normal.

Uma terceira espécie, o *peptídeo natriurético tipo C* (CNP, de *C-type natriuretic peptide*), é secretada predominantemente por tecidos não cardíacos. Entre suas diversas funções biológicas, esse peptídeo é um dos principais reguladores do crescimento ósseo fetal. Walther e Stepan (2004) fizeram uma revisão detalhada de sua função durante a gravidez.

### ■ Prostaglandinas

Acredita-se que o aumento na produção de prostaglandinas durante a gravidez tenha um papel central no controle do tônus vascular, da pressão arterial e do equilíbrio de sódio. A síntese da prostaglandina E<sub>2</sub> pela medula renal aumenta de maneira acentuada durante a fase final da gravidez, e presume-se que tenha papel natriurético. A prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), principal prostaglandina do endotélio, também se encontra aumentada durante a fase tardia da gravidez, participando da regulação da pressão arterial e da função plaquetária. Também foi implicada com a resistência à angiotensina característica da gestação normal (Friedman, 1988). A razão entre PGI<sub>2</sub> e tromboxano na urina e no sangue maternos tem sido considerada importante na patogênese da pré-eclâmpsia (**Capítulo 40**). Os mecanismos moleculares envolvidos na regulação das vias da prostaciclina durante a gravidez foram recentemente revisados por Majed e Khalil (2012).

### ■ Endotelina

Há diversas endotelinas produzidas na gravidez. A endotelina 1 é um potente vasoconstritor produzido no endotélio e nas células musculares lisas vasculares, regulando o tônus vasomotor local (Feletou, 2006; George, 2011). Sua produção é estimulada por angiotensina II, arginina vasopressina e trombina. As endotelinas estimulam a secreção de ANP, aldosterona e catecolaminas. Conforme discutido no **Capítulo 21**, há receptores de endotelina no miométrio de gestantes e de não gestantes. Também foram identificadas endotelinas no âmnio, no líquido amniótico, na decídua e no tecido placentário (Kubota, 1992; Margarit, 2005). A sensibilidade vascular à endotelina 1 não se mostra alterada durante a gravidez normal. Ajne e colaboradores (2005) postularam que fatores vasodilatadores compensariam os efeitos vasoconstritores da endotelina 1 e induziriam a redução da resistência vascular periférica.

### ■ Óxido nítrico

Este potente vasodilatador é liberado por células endoteliais e talvez seja importante na modificação da resistência vascular durante a gravidez. Além disso, o óxido nítrico é um dos media-



dores mais importantes para o desenvolvimento da placenta e de seu tônus vascular (Krause, 2011; Kulandavelu, 2013). Conforme discutido no **Capítulo 40**, a síntese anormal do óxido nítrico tem sido associada ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia (Baksu, 2005; Teran, 2006).

## TRATO RESPIRATÓRIO

Como mostra a **Figura 4-12**, o diafragma é elevado cerca de 4 cm durante a gravidez. O ângulo subcostal acentua-se evidentemente, e o diâmetro transversal da caixa torácica aumenta cerca de 2 cm. A circunferência torácica aumenta cerca de 6 cm, mas não o suficiente para impedir que haja redução do volume residual pulmonar em função da elevação do diafragma. Mesmo assim, a excursão diafragmática é maior nas gestantes do que nas não gestantes.

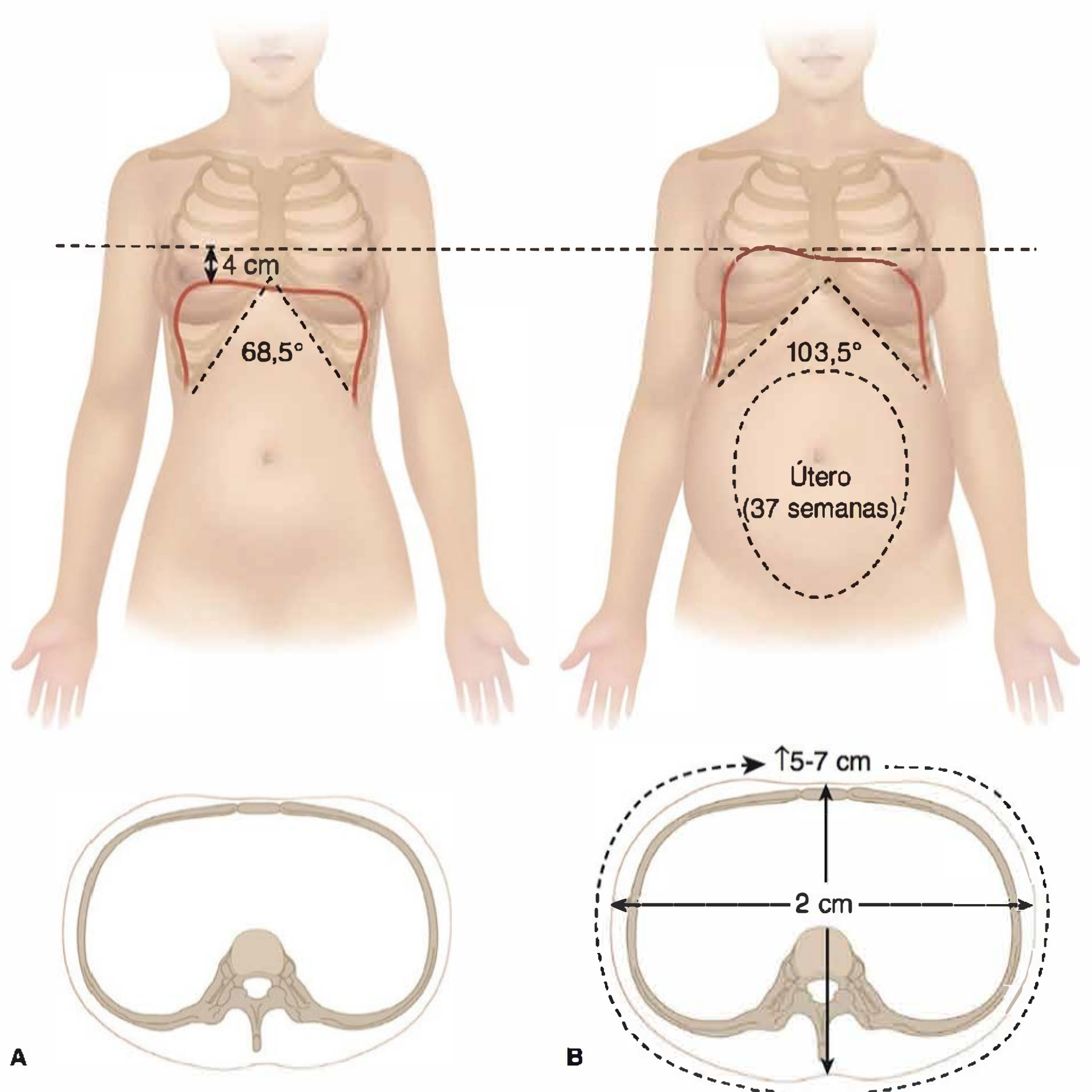
### Função pulmonar

As alterações fisiológicas na função pulmonar estão ilustradas na **Figura 4-13**. A *capacidade residual funcional (CRF)* é reduzida em cerca de 20 a 30%, ou 400 a 700 mL, durante a gravidez. Essa capacidade é composta pelo *volume residual expiratório* – que é reduzido em 15 a 20%, ou 200 a 300 mL, – e pelo *volume residual* – que é reduzido em 20 a 25%, ou 200 a 400 mL. A CRF e o volume residual são reduzidos em razão da elevação do diafragma, e as reduções mais significativas são observadas em

torno do sexto mês com um declínio progressivo em toda a gravidez. A *capacidade inspiratória*, o volume máximo que pode ser inalado a partir da CRF, aumenta em 5 a 10%, ou 200 a 250 mL, durante a gravidez. A *capacidade pulmonar total (CPT)* – a combinação de CRF e capacidade vital – não se altera ou é reduzida em menos de 5% ao termo da gravidez (Hegewald, 2011).

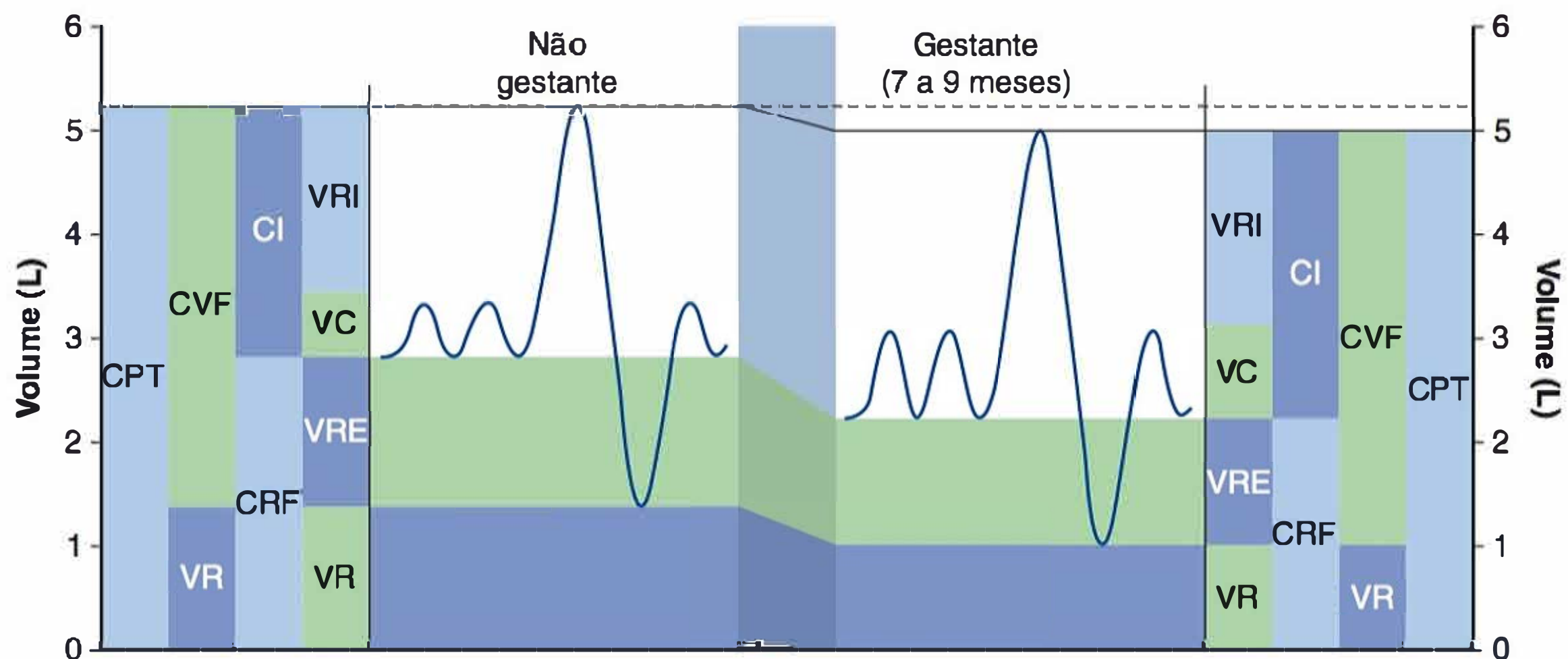
A frequência respiratória essencialmente não se altera, mas o *volume corrente* e a *ventilação-minuto em repouso* aumentam de modo significativo à medida que a gravidez evolui. Em um estudo com 51 gestantes saudáveis, Kolarzyk e colaboradores (2005) relataram aumento significativo no volume corrente médio – 0,66 para 0,8 L/min – e na ventilação-minuto – 10,7 para 14,1 L/min –, em comparação com não gestantes. O aumento na ventilação-minuto é causado por diversos fatores. Entre eles estão aumento no impulso respiratório causado principalmente pelos efeitos estimuladores da progesterona, redução do volume de reserva expiratória e alcalose respiratória compensada (Wise, 2006).

Com relação à função pulmonar, Grindheim e colaboradores (2012) analisaram 75 gestantes saudáveis e observaram que a *taxa de fluxo expiratório máximo* aumenta progressivamente à medida que a gravidez evolui. A *complacência pulmonar* não é afetada pela gravidez. A condutância das vias aéreas aumenta e a *resistência pulmonar total* é reduzida, possivelmente como efeito da progesterona. A *capacidade respiratória máxima* e a *capacidade vital forçada (CVF)* não se alteram de forma significativa. Não foi esclarecido se o *volume crítico de fechamento* – o



**FIGURA 4-12** Medições da parede torácica em não gestantes (A) e gestantes (B). Nas gestantes, o ângulo subcostal aumenta, assim como os diâmetros anteroposterior e transversal da parede torácica e a circunferência da parede torácica. Essas alterações compensam a elevação de 4 cm do diafragma, de modo que a capacidade pulmonar total não seja significativamente reduzida. (Redesenhada de Hegewald, 2011, com autorização.)





**FIGURA 4-13** Alterações nos volumes pulmonares durante a gravidez. As alterações mais significativas são redução na capacidade residual funcional (CRF) e em seus componentes, volume residual expiratório (VRE) e volume residual (VR), assim como os aumentos na capacidade inspiratória (CI) e no volume corrente (VC). CPT, capacidade pulmonar total; CVF, capacidade vital forçada; VRI, volume residual inspiratório. (Redesenhada de Hegewald, 2011, com autorização.)

volume pulmonar no qual as pequenas vias aéreas das bases pulmonares começam a se fechar durante a expiração – é maior na gravidez (Hegewald, 2011). O aumento na demanda por oxigênio e, talvez, o aumento no volume crítico de fechamento impostos pela gravidez tendem a agravar as doenças respiratórias durante a gestação.

McAuliffe e colaboradores (2002) compararam a função pulmonar de 140 gestantes de feto único com a de 68 gestantes de gêmeos. Esses autores não observaram diferenças significativas entre os dois grupos.

### ■ Fornecimento de oxigênio

O volume de oxigênio que chega aos pulmões em razão do aumento no volume corrente evidentemente excede as necessidades impostas pela gravidez. Além disso, a massa total de hemoglobina e, como consequência, a capacidade de transporte de oxigênio aumentam consideravelmente durante uma gravidez normal, assim como aumenta o débito cardíaco. Desse modo, reduz-se a diferença no *oxigênio arterial* e no *oxigênio venoso maternos*. O consumo de oxigênio aumenta cerca de 20% durante a gravidez e é cerca de 10% maior nas gestações multifetais. Durante o trabalho de parto, o consumo de oxigênio aumenta 40 a 60% (Bobrowski, 2010).

### ■ Equilíbrio acidobásico

A maior consciência da necessidade de respirar é comum mesmo no início da gravidez (Milne, 1978). A sensação pode ser interpretada como dispneia, o que pode sugerir problemas pulmonares ou cardíacos que de fato não existem. Acredita-se que essa dispneia fisiológica ocorra em função do aumento do volume corrente que reduz ligeiramente a  $PCO_2$  e, paradoxalmente, causa dispneia. Durante a gravidez, o aumento do esforço respiratório e, como consequência, a redução da  $PCO_2$  provavelmente são induzidos, em grande parte, pela progesterona e, em menor grau, pelos estrogênios. A progesterona parece atuar em nível central, reduzindo o limiar e aumentando a sensibilidade da resposta quimiorreflexa ao  $CO_2$  (Jensen, 2005).

Para compensar a alcalose respiratória resultante, o bicarbonato plasmático normalmente é reduzido de 26 para cerca de

22 mmol/L. Embora o pH sanguíneo aumente pouco, há deslocamento para a esquerda da curva de dissociação do oxigênio. Esse deslocamento aumenta a afinidade da hemoglobina materna pelo oxigênio – o *efeito Bohr* – reduzindo, assim, a capacidade de liberação do oxigênio do sangue materno. Trata-se de um efeito compensatório, pois o ligeiro aumento no pH também estimula a produção de 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos maternos. Com isso, a curva volta a se deslocar para a direita (Tsai, 1982). Assim, a redução da  $PCO_2$  causada pela hiperventilação materna ajuda na transferência (eliminação) de dióxido de carbono do feto para a mãe, ao mesmo tempo em que facilita a liberação de oxigênio para o feto.

## SISTEMA URINÁRIO

### ■ Rins

Observa-se um impressionante número de mudanças no sistema urinário como resultado da gravidez (**Tabela 4-5**). O *tamanho dos rins* aumenta cerca de 1,5 cm (Bailey, 1971). A *taxa de filtração glomerular (TFG)* e o *fluxo plasmático renal* aumentam precocemente na gestação. A TFG aumenta até 25% duas semanas após a fecundação, e 50% no início do segundo trimestre. Essa hiperfiltração parece resultar de dois fatores principais. Primeiro, a hemodiluição induzida pela hipervolemia reduz a concentração de proteínas e a pressão oncótica do plasma que entra na microcirculação glomerular. Segundo, o fluxo plasmático renal aumenta cerca de 80% antes do final do primeiro trimestre (Conrad, 2014; Cornelis, 2011). Conforme mostra a **Figura 4-14**, o aumento da TFG persiste até o final da gravidez, mesmo considerando que o fluxo plasmático sofre redução na gestação tardia. Como consequência principal dessa elevação na TFG, cerca de 60% das gestantes relatam aumento da frequência urinária durante a gravidez (Sandhu, 2009).

No primeiro dia de puerpério, persiste o aumento na TFG, principalmente em razão da redução na pressão oncótica nos capilares glomerulares. A reversão da hipervolemia com hemodiluição da gestação, ainda evidente no primeiro dia pós-parto, ocorre na segunda semana do puerpério (Hladunewich, 2004).



TABELA 4-5 Alterações renais na gravidez normal

Parâmetro	Alteração	Relevância clínica
Tamanho dos rins	Aproximadamente 1 cm maior na radiografia	Volta ao normal no pós-parto
Dilatação	Aspecto semelhante ao da hidronefrose na ultrassonografia ou na PIV (mais acentuada à direita)	Possível confusão com uropatia obstrutiva; a retenção urinária leva a problemas ligados ao acúmulo de urina; as infecções renais são mais virulentas; pode ser responsável pela "síndrome de distensão"; a pielografia eletiva deve ser postergada ao menos até 12 semanas após o parto
Função renal	Aumento de ~50% na TFG e no fluxo plasmático renal	Creatinina sérica reduzida durante a gestação normal; consideram-se valores limites para a creatinina > 0,8 mg/dL (> 72 μmol/L); aumento na excreção de proteínas, aminoácidos e glicose
Equilíbrio acidobásico	Redução do limiar de bicarbonato; a progesterona estimula o centro da respiração	Redução de 4 a 5 mEq/L no bicarbonato sérico; Pco <sub>2</sub> reduzida em 10 mmHg; Pco <sub>2</sub> de 40 mmHg já indica retenção de CO <sub>2</sub>
Osmolalidade plasmática	Alteração na regulação osmótica; redução dos limiares osmóticos para AVP e sede; aumento na taxa de eliminação hormonal	Osmolalidade sérica reduzida em 10 mOsm/L (Na sérico de cerca de 5 mEq/L) durante a gestação normal; a elevação do metabolismo placentário de AVP pode causar diabetes insípido transitório durante a gravidez

AVP, vasopressina; Pco<sub>2</sub>, pressão parcial de dióxido de carbono; PIV, pielografia intravenosa. Modificada de Lindheimer, 2000.

Há estudos que sugerem que a relaxina talvez seja importante na mediação do aumento na TFG e no fluxo sanguíneo renal durante a gravidez (Conrad, 2014; Helal, 2012). A relaxina aumenta a produção de endotelina e de óxido nítrico na circulação renal. O resultado é vasodilatação renal e redução da resistência arteriolar renal aferente e eferente, com aumento do fluxo sanguíneo renal e da TFG. A relaxina também pode aumentar a atividade vascular da gelatinase durante a gravidez, o que leva à vasodilatação renal, à hiperfiltração glomerular e a uma menor reatividade miogênica das pequenas artérias renais (Conrad, 2005).

Assim como ocorre com a pressão arterial, a postura materna pode influenciar de maneira considerável diversos aspectos

da função renal. Por exemplo, no final da gestação, o fluxo urinário e a excreção de sódio na posição supina são, em média, a metade da taxa de excreção na posição em decúbito lateral. A influência da postura sobre a TFG e o fluxo plasmático renal é mais variável.

Uma característica peculiar das alterações na excreção renal induzidas pela gravidez é o considerável aumento na perda de diversos nutrientes pela urina. As perdas de aminoácidos e vitaminas hidrossolúveis na urina são muito maiores durante a gravidez (Hyttén, 1973; Powers, 2004).

Testes da função renal

As alterações fisiológicas na hemodinâmica renal induzidas pela gravidez normal implicam adaptações na interpretação dos exames para avaliação da função renal (ver Apêndice). Os níveis séricos de creatinina diminuem em média 0,7 a 0,5 mg/dL durante a gravidez. Dosagens de 0,9 mg/dL ou maiores sugerem doença renal subjacente e determinam investigação complementar.

Durante a gravidez, a depuração de creatinina aumenta cerca de 30% em relação aos 100 a 115 mL/min encontrados nas não gestantes (Lindheimer, 2000). É um exame útil para estimar a função renal, desde que seja coletada toda a urina durante um período preciso. Se houver qualquer imprecisão nessas duas variáveis, os resultados serão enganosos (Lindheimer, 2010). Durante o dia, as gestantes tendem a acumular água sob a forma de edema postural e, à noite, enquanto deitadas, mobilizam esse líquido com diurese. Essa reversão no padrão diurno de fluxo urinário característico das não gestantes causa noctúria, sendo a urina mais diluída do que nas não gestantes. A incapacidade da gestante de excretar urina concentrada após restrição hídrica por cerca de 18 horas não significa necessariamente que há lesão renal. De fato, os rins nessas circunstâncias funcionam de forma perfeitamente normal, excretando o líquido extracelular mobilizado com osmolalidade relativamente baixa.

Exame de urina

A glicosúria pode não ser anormal durante a gravidez. O considerável aumento na TFG, associado à menor capacidade de

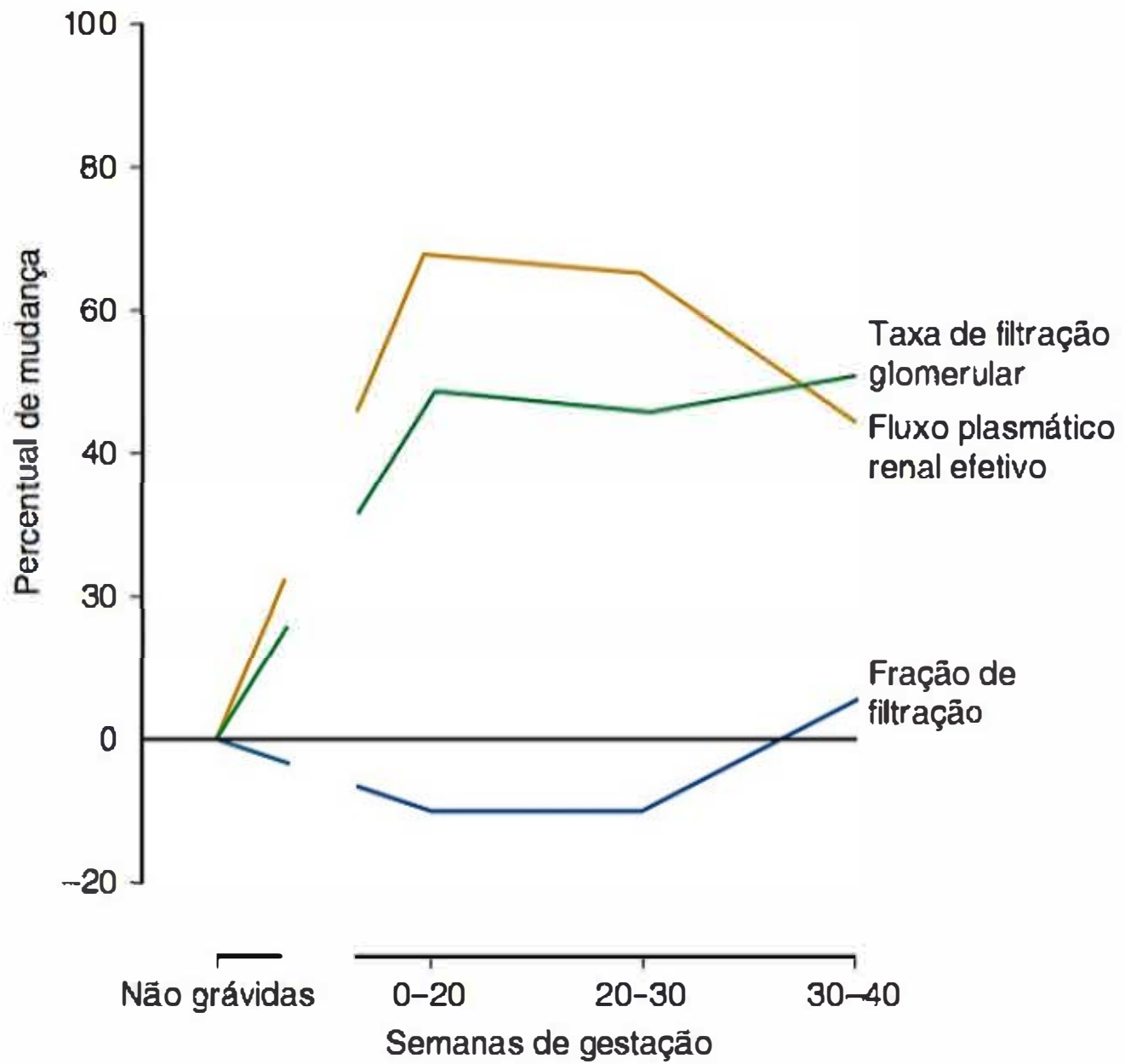


FIGURA 4-14 Alterações relativas nos valores de taxa de filtração glomerular (TFG), fluxo plasmático renal efetivo (FPRE), e fração de filtração durante a gravidez normal. (Redesenhada de Davison, 1980, com autorização.)



reabsorção tubular da glicose filtrada, é responsável pela maioria dos casos de glicosúria (Davison, 1974). Chesley (1963) calculou que, por esses motivos, cerca de um sexto das gestantes elimina glicose pela urina. Isto posto, embora seja comum durante a gravidez, quando se identifica glicosúria, a possibilidade de diabetes melito não deve ser ignorada.

A *hematúria* com frequência resulta de contaminação durante a coleta. Se não, sua presença indica doença no trato urinário. É comum haver hematúria após parto difícil em razão do traumatismo na bexiga e na uretra.

Em pacientes não gestantes, define-se *proteinúria* como excreção urinária de proteína acima de 150 mg/dia. Em razão da mencionada hiperfiltração e possível redução da reabsorção tubular, durante a gravidez define-se como significativa a proteinúria com taxa de excreção acima de 300 mg/dia (Hladunewich, 2011). Higby e colaboradores (1994) mediram a excreção de proteínas em 270 mulheres normais durante a gestação (Figura 4-15). A excreção média em 24 horas foi de 115 mg, com limite superior de confiança de 95% de 260 mg/dia sem diferenças significativas entre os trimestres. Esses pesquisadores demonstraram também que a excreção de albumina é mínima, variando entre 5 e 30 mg/dia. Contudo, é interessante ressaltar que Cornelis e colaboradores (2011) observaram que a proteinúria é maior na segunda metade da gravidez, o que não corresponde precisamente ao pico da TFG (ver Figura 4-14). Entre as explicações alternativas estão alterações na capacidade de reabsorção tubular ou presença de outros materiais proteínicos que possam estar sendo detectados na urina de gestantes. Em um trabalho recente realizado com grávidas normais, também foram demonstrados níveis de proteinúria acima dos limites estabelecidos (Phillips, 2014).

### Dosagem da proteína urinária

Os três métodos mais empregados para avaliar proteinúria são teste qualitativo com fita reagente, coleta de urina de 24 horas e relação albumina/creatinina ou proteína/creatinina em uma única amostra de urina. Os problemas de cada um desses métodos foram revisados recentemente por Conrad e colaboradores (2014). O principal problema com a avaliação com fita reagente é que esse teste não considera a concentração ou diluição urinária pelos rins. Por exemplo, com poliúria e urina extremamente diluída, o teste pode ser negativo, apesar de haver excreção excessiva de proteínas.

O exame com coleta de urina de 24 horas é afetado por dilatação do trato, o que será discutido adiante. O trato dilatado pode levar a erros relacionados tanto com retenção – centenas de mililitros retidos no trato dilatado – quanto com período – a urina retida pode ter se formado horas antes do período de coleta. Para minimizar esses problemas, Lindheimer e Kanter (2010) recomendaram que a paciente seja inicialmente hidratada e posicionada em decúbito lateral – a posição definida como não obstrutiva – durante 45 a 60 minutos. Depois disso, solicita-se à gestante que urine, e o material é desprezado. Logo após essa micção, inicia-se o período de 24 horas de coleta. Nas horas finais de coleta, a paciente é novamente posicionada em decúbito lateral. Contudo, ao final desse período, a urina coletada é incorporada ao volume total acumulado.

A relação proteína/creatinina é uma abordagem promissora, pois os dados podem ser obtidos rapidamente e evitam-se os erros com a coleta. A desvantagem está na inconstância na quantidade de proteínas excretada por unidade de creatinina ao longo das 24 horas, e há diversos limiares de normalidade definidos. Waugh e colaboradores (2003) desenvolveram nomogramas para a microalbuminúria e para as razões de creatinina durante gestações não complicadas.

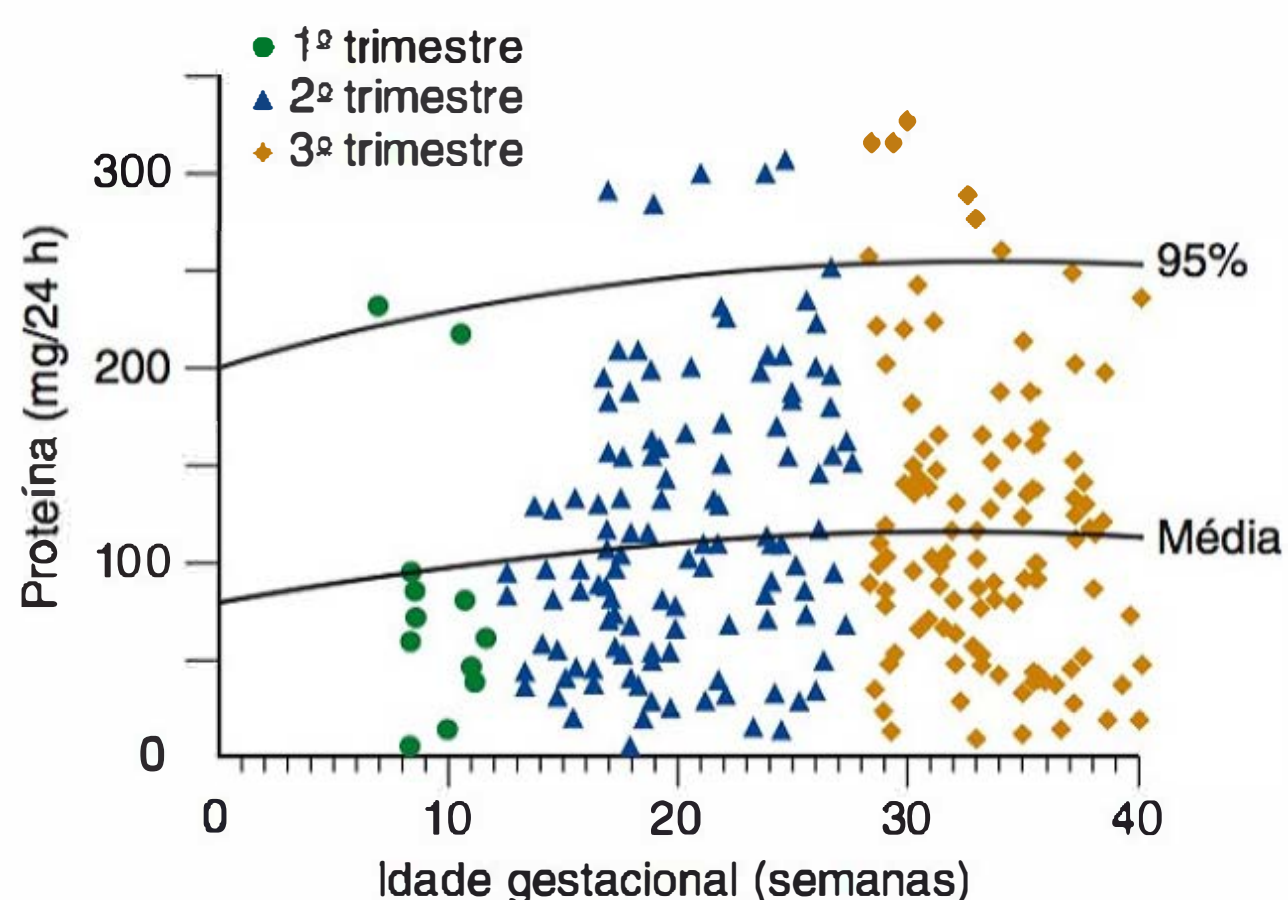
A relação proteína/creatinina é uma abordagem promissora, pois os dados podem ser obtidos rapidamente e evitam-se os erros com a coleta. A desvantagem está na inconstância na quantidade de proteínas excretada por unidade de creatinina ao longo das 24 horas, e há diversos limiares de normalidade definidos. Waugh e colaboradores (2003) desenvolveram nomogramas para a microalbuminúria e para as razões de creatinina durante gestações não complicadas.

### Ureteres

Quando o útero sai completamente da pelve, ele passa a se apoiar nos ureteres, deslocando-os lateralmente e comprimindo-os na borda da pelve. Com isso, há aumento do tônus intraureteral acima desse nível (Rubi, 1968). A dilatação ureteral é impressionante, e Schulman e Herlinger (1975) concluíram que seria maior do lado direito em 86% das mulheres (Figura 4-16). Essa dilatação desigual talvez seja consequência do amortecimento do ureter esquerdo proporcionado pelo sigmoide e, talvez, por haver maior compressão do ureter direito como consequência da dextrorrotação do útero. O complexo venoso do ovário direito, bastante dilatado durante a gravidez, cursa obliquamente sobre o ureter direito e talvez contribua de maneira significativa para a dilatação desse ureter.

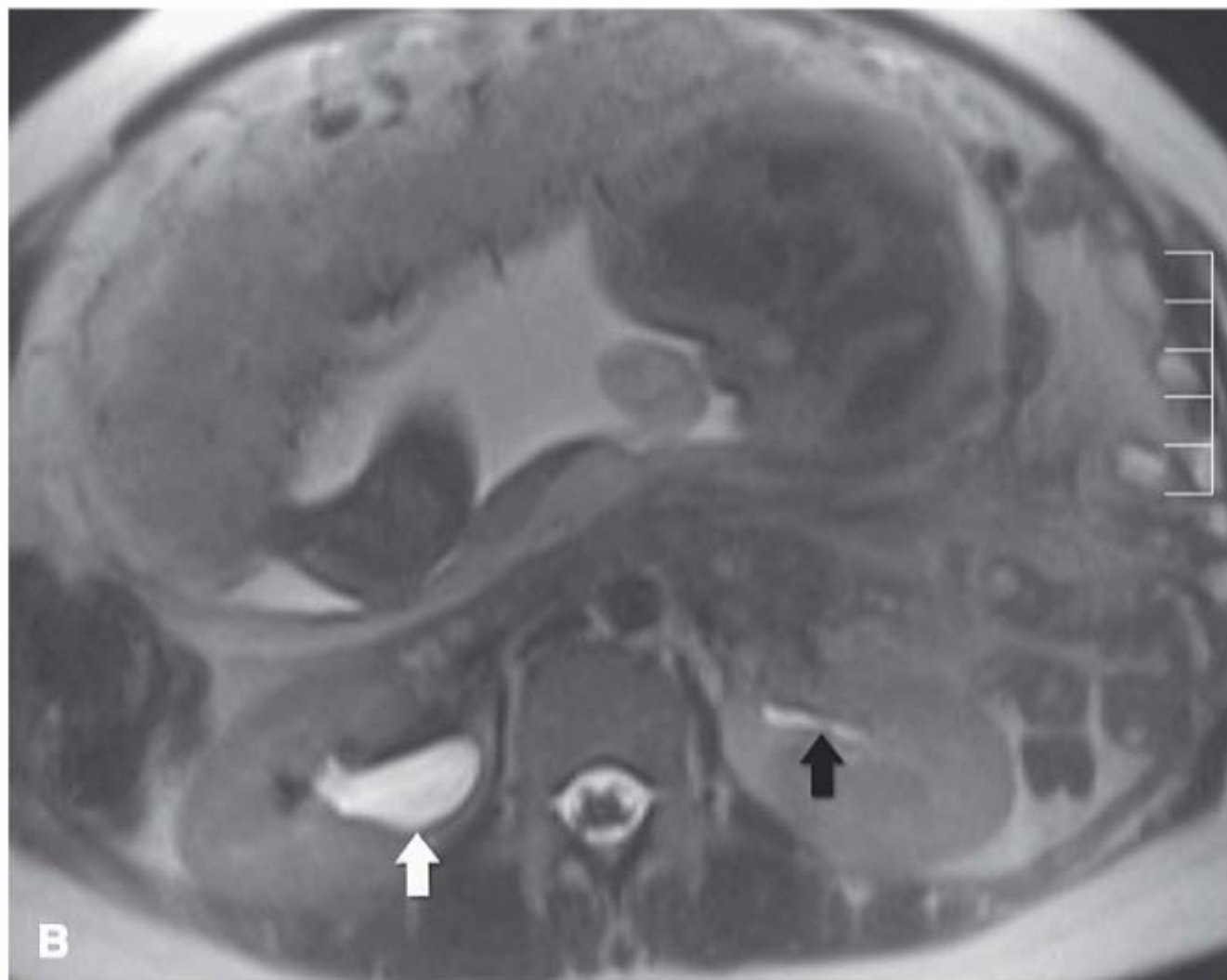
É provável que a progesterona também tenha alguma influência. Van Wagenen e Jenkins (1939) descreveram dilatação ureteral contínua após a remoção de fetos de macaco, mas com a placenta mantida *in situ*. Entretanto, o início relativamente abrupto da dilatação a partir do meio da gestação parece mais compatível com a compressão ureteral.

O alongamento ureteral acompanha a distensão, e o ureter com frequência faz curvas de tamanhos variáveis, podendo a menor ter angulação aguda. Essas dobras foram mal denominadas, uma vez que o termo tem conotação de obstrução. Tratam-se de curvas geralmente únicas ou duplas que, quando vistas à radiografia obtida no mesmo plano da curva, podem parecer angulações agudas. A visão a partir de outras incidências que formem ângulo reto quase sempre evidencia curvas mais suaves. A despeito dessas alterações anatômicas, Semins e colaboradores (2009) concluíram, com base em revisão bibliográfica, que as taxas de complicações associadas à ureterosopia em gestantes e não gestantes não diferem de maneira significativa.



**FIGURA 4-15** Distribuição gráfica de todas as pacientes, mostrando a excreção urinária total de proteínas em 24 horas. A média e o limite de confiança de 95% estão assinalados. (Redesenhada de Higby, 1994, com autorização.)





**FIGURA 4-16** Hidronefrose. **A.** Radiografia simples 15 minutos após infusão de contraste para pielografia intravenosa (PIV). Hidronefrose moderada à direita (*setas*) e hidronefrose leve à esquerda (*pontas de setas*), ambas consideradas normais para 35 semanas de gestação. **B.** Ressonância magnética no plano axial em estudo realizado para avaliação fetal. Hidronefrose moderada à direita (*seta branca*) e hidronefrose leve à esquerda (*seta preta*) como achados incidentais.

## Bexiga

Há poucas alterações anatômicas significativas na bexiga antes de 12 semanas. Contudo, a partir de então, o aumento do tamanho do útero, a hiperemia que atinge todos os órgãos pélvicos, bem como a hiperplasia do músculo da bexiga e do tecido conectivo elevam o trígono vesical e causam espessamento de sua margem posterior ou intrauretérica. A persistência desse processo

até o final da gestação produz o aprofundamento e o alargamento marcantes do trígono. Não há alterações na mucosa além do aumento no tamanho e na tortuosidade dos vasos sanguíneos.

Utilizando uretrocistometria, Iosif e colaboradores (1980) relataram que a pressão vesical em primigrávidas aumenta, passando de 8 cm H<sub>2</sub>O no início da gestação para 20 cm H<sub>2</sub>O ao termo. Para compensar a redução da capacidade vesical, os comprimentos uretrais absoluto e funcional aumentam 6,7 e 4,8 mm, respectivamente. Ao mesmo tempo, a pressão intrauretral máxima aumenta, passando de 70 para 93 cm H<sub>2</sub>O, e, desse modo, mantém-se a continência. Ainda assim, pelo menos metade das gestantes apresenta algum grau de incontinência urinária no terceiro trimestre (van Brummen, 2006; Wesnes, 2009). De fato, a incontinência sempre é considerada no diagnóstico diferencial de ruptura das membranas.

Ao aproximar-se o final da gravidez, em particular nas nulíparas nas quais a apresentação fetal com frequência se encaixa antes do trabalho de parto, toda a base da bexiga é empurrada para frente e para cima, convertendo a superfície convexa em côncava. Como consequência, aumentam muito as dificuldades dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Além disso, a pressão da apresentação fetal prejudica a drenagem de sangue e linfa da base da bexiga, deixando a região edematosa, sujeita a traumatismos e provavelmente mais suscetível a infecções.

## TRATO GASTRINTESTINAL

As gengivas podem se tornar hiperêmicas e frágeis durante a gravidez, tendendo a sangrar com traumatismos leves, como a escovação dos dentes. Essa *gingivite gestacional* normalmente desaparece após o parto. O edema gengival focal, altamente vascularizado, denominado epúlida da gravidez, é um granuloma piogênico que se desenvolve às vezes e costuma regredir de maneira espontânea após o parto. A maioria das evidências indica que a gravidez não favorece o aparecimento de cáries dentárias.

À medida que a gravidez progride, estômago e intestinos são deslocados pelo útero crescente. Como consequência, os sinais físicos de algumas doenças são alterados. O apêndice, por exemplo, em geral é deslocado para cima e um pouco lateralmente conforme o útero aumenta de tamanho. Algumas vezes, chega a alcançar o flanco direito.

A *pirose (azia)* é comum durante a gestação, sendo provavelmente causada por refluxo de secreções ácidas para o segmento superior do esôfago ([Capítulo 54](#)). Embora a posição alterada do estômago provavelmente contribua para a frequência de ocorrência do sintoma, o tônus do esfíncter esofágico inferior diminui também. Além disso, nas gestantes, a pressão intraesofágica é menor, e a intragástrica, maior. Ao mesmo tempo, as ondas peristálticas esofágicas são mais lentas e têm menor amplitude (Ulmsten, 1978).

O tempo de esvaziamento gástrico parece não se alterar a cada trimestre da gravidez e em comparação com não gestantes (Macfie, 1991; Wong, 2002, 2007). Entretanto, durante o trabalho de parto, e especificamente após a administração de analgésicos, o tempo de esvaziamento gástrico pode se prolongar de modo considerável. Como consequência, o principal risco da anestesia geral para o parto é a regurgitação com aspiração de alimentos ou de conteúdo gástrico altamente ácido ([Capítulo 25](#)).



As *hemorroidas* são comuns durante a gravidez (Avsar, 2010). Elas são em grande parte causadas por constipação intestinal e pelo aumento da pressão venosa abaixo do nível do útero aumentado.

## ■ Fígado

Diferentemente do que ocorre em alguns animais, não se observa o aumento do fígado durante a gestação humana (Combes, 1971). Contudo, os fluxos arterial hepático e venoso portal aumentam de modo substancial (Clapp, 2000). Os estudos histológicos de biópsias hepáticas, incluindo exame com microscópio eletrônico, não evidenciaram qualquer alteração morfológica nas gestantes normais (Ingerslev, 1946).

Alguns resultados de exames laboratoriais para a avaliação da função hepática podem se mostrar alterados durante a gravidez normal, e alguns seriam considerados anormais em pacientes não gestantes (ver Apêndice). A atividade total da fosfatase alcalina quase dobra, mas boa parte desse aumento é atribuída às isoenzimas placentárias termoestáveis da fosfatase alcalina. Os níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT),  $\gamma$ -glutamyl-transferase (GGT) e bilirrubinas são ligeiramente menores comparados aos valores encontrados em não gestantes (Girling, 1997; Ruiz-Extremera, 2005).

A concentração de albumina sérica fica reduzida durante a gestação. No final da gravidez, a concentração de albumina aproxima-se de 3 g/dL comparada aos 4,3 g/dL encontrados nas não gestantes (Mendenhall, 1970). Entretanto, a albumina corporal total está de fato aumentada, o que se explica pelo aumento do volume plasmático associado à gravidez. Os níveis séricos de globulina também estão ligeiramente aumentados.

A leucina aminopeptidase é uma enzima proteolítica hepática cujos níveis séricos podem se mostrar aumentados nas doenças do fígado. Sua atividade encontra-se muito aumentada nas gestantes. Entretanto, esse aumento é causado pelo surgimento de enzima(s) específica(s) da gravidez com especificidades no que se refere ao substrato (Song, 1968). A aminopeptidase induzida pela gravidez possui atividade de ocitoquinase e de vasopressinase, o que pode causar diabetes insípido transitório (Capítulo 58).

## ■ Vesícula biliar

Na gravidez normal, a contratilidade da vesícula biliar é reduzida, o que leva a aumento do volume residual (Braverman, 1980). A progesterona potencialmente reduz a contração da vesícula biliar inibindo a estimulação da musculatura lisa mediada pela colecistoquinina, a principal reguladora da contração vesicular. O prejuízo no esvaziamento, a estase subsequente e o aumento da saturação do colesterol biliar durante a gravidez contribuem para a maior prevalência de cálculos de colesterol nas múltiparas.

Os efeitos da gravidez sobre a concentração sérica materna dos ácidos biliares não foram inteiramente caracterizados. Isso, apesar da tendência, há muito conhecida, de colestase intra-hepática e prurido durante a gravidez, em razão da retenção de sais biliares. A colestase intra-hepática tem sido associada ao aumento nos níveis de estrogênios circulantes que inibem o transporte intraductal dos ácidos biliares (Simon, 1996). Além disso, o aumento da progesterona e os fatores genéticos têm sido implicados na patogênese (Lammert, 2000). A colestase na gravidez é descrita em mais detalhes no Capítulo 55.

## SISTEMA ENDÓCRINO

Algumas das alterações endócrinas mais importantes ocorridas durante a gravidez serão discutidas em outras seções, em especial nos Capítulos 57 e 58.

## ■ Hipófise

Durante a gestação normal, a hipófise aumenta cerca de 135% (Gonzalez, 1988). Ainda que tenha sido sugerido que esse aumento seria suficiente para comprimir o quiasma óptico e reduzir os campos visuais, os problemas de visão causados pelo aumento fisiológico da hipófise durante a gravidez são raros (Inoue, 2007). O aumento da hipófise é causado principalmente por hiperplasia e hipertrofia de lactotrofos estimuladas por estrogênios (Feldt-Rasmussen, 2011). E, como discutido subsequentemente, os níveis séricos maternos de prolactina acompanham o aumento do tamanho. Os gonadotrofos são reduzidos em número, e os corticotrofos e tireotrofos permanecem constantes. Os somatotrofos em geral são suprimidos por *feedback* negativo em consequência da produção placentária de hormônio do crescimento. A hipófise pode atingir o tamanho máximo de 12 mm na imagem por ressonância magnética (RM) nos primeiros dias do pós-parto, mas a glândula torna-se involuta rapidamente daí em diante, chegando a seu tamanho normal seis meses após o parto (Feldt-Rasmussen, 2011). Scheithauer e colaboradores (1990) obtiveram evidências de que a incidência de prolactinomas da hipófise não aumenta durante a gestação. Quando esses tumores já são grandes antes da gravidez – macroadenoma com 10 mm ou mais –, é mais provável que haja aumento durante a gestação (Capítulo 58).

A hipófise materna não é essencial à manutenção da gravidez. Muitas mulheres submetidas à hipofisectomia levaram a gestação a termo, com parto espontâneo, recebendo glicocorticoides, além de hormônio tireoidiano e vasopressina.

## Hormônio do crescimento

Durante o primeiro trimestre, o hormônio do crescimento é secretado predominantemente pela hipófise materna, e as concentrações séricas e no líquido amniótico ficam dentro dos valores normais encontrados nas não gestantes: 0,5 a 7,5 ng/mL (Kletzky, 1985). Com oito semanas já é possível detectar hormônio do crescimento secretado pela placenta (Lønberg, 2003). Com cerca de 17 semanas, a placenta é a principal fonte desse hormônio (Obuobie, 2001). Os valores séricos maternos aumentam lentamente, passando de cerca de 3,5 ng/mL com 10 semanas para um platô de cerca de 14 ng/mL após 28 semanas. O hormônio do crescimento atinge o valor máximo no líquido amniótico com 14 a 15 semanas, declinando lentamente a partir de então, atingindo valores basais após 36 semanas.

O hormônio do crescimento placentário – que difere do hipofisário em 13 resíduos de aminoácidos – é secretado pelo sinciciotrofoblasto de forma não pulsátil (Fuglsang, 2006). A regulação e os efeitos fisiológicos desse hormônio não estão completamente compreendidos, mas parece que são importantes para o crescimento fetal, assim como para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (Mittal, 2007; Pederson, 2010). O hormônio do crescimento placentário é o principal determinante da resistência à insulina na segunda metade da gestação. E os níveis séricos maternos mantêm correlação positiva com o peso ao nascimento, e negativa com a restrição ao crescimento fetal e a resistência arterial uterina (Chellakooty, 2004; Schiessl,



2007). Assim, o crescimento fetal continua a acontecer mesmo na ausência total desse hormônio. Freemark (2006) concluiu que o hormônio, embora não absolutamente essencial, talvez atue em conjunto com o lactogênio placentário humano e outros somatolactogênios na regulação do crescimento fetal.

### Prolactina

Os níveis plasmáticos maternos aumentam acentuadamente durante a gravidez normal, e as concentrações em geral são 10 vezes maiores ao final da gestação – cerca de 150 ng/mL – em comparação às das não gestantes. Paradoxalmente, as concentrações plasmáticas caem após o parto mesmo nas mulheres amamentando. No início da lactação, há surtos de secreção de prolactina em resposta à sucção.

A base fisiológica do aumento acentuado da prolactina antes do parto não foi esclarecida. Conforme já mencionado, sabe-se que a estimulação estrogênica aumenta o número de lactotrofos na hipófise anterior e talvez os estimule a liberar prolactina (Andersen, 1982). O hormônio liberador de tireotrofina também age para aumentar o nível de prolactina nas gestantes em comparação às não gestantes, mas a resposta é reduzida à medida que a gravidez avança (Miyamoto, 1984). Supõe-se que a serotonina também aumente os níveis de prolactina. Por outro lado, a dopamina – anteriormente conhecida como fator inibidor da prolactina – inibe sua secreção.

A principal função da prolactina materna é assegurar a lactação. No início da gravidez, a prolactina atua para iniciar a síntese de DNA e o processo de mitose das células epiteliais glandulares e das células alveolares pré-secretoras. A prolactina também aumenta o número de receptores de estrogênios de prolactina nessas células. Finalmente, ela promove a síntese de RNA nas células alveolares, a galactopoiese e a produção de caseína, lactalbumina, lactose e lipídeos (Andersen, 1982). Kaupila e colaboradores (1987) descreveram o caso de uma mulher com deficiência isolada de prolactina que não produziu leite em duas gestações. Esse caso define a prolactina como requisito para a lactação, mas não para a gravidez.

A prolactina está presente em altas concentrações no líquido amniótico. São encontrados níveis de até 10.000 ng/mL entre 20 e 26 semanas de gravidez. Daí em diante, os níveis diminuem, alcançando o menor valor após 34 semanas. Há evidências convincentes de que a decídua uterina é o local onde ocorre a síntese da prolactina encontrada no líquido amniótico (Capítulo 5). Ainda que não se saiba a função exata da prolactina no líquido amniótico, sugeriu-se que talvez ela seja responsável por reduzir a transferência de água do feto para o compartimento materno, evitando, assim, a desidratação fetal.

Propôs-se a participação de um fragmento de prolactina na patogênese da miocardiopatia periparto (Capítulo 49) (Cunningham, 2012).

### Ocitocina e hormônio antidiurético

Esses dois hormônios são secretados pela hipófise posterior. O papel da ocitocina no parto e na lactação será discutido em mais detalhes nos Capítulos 21 e 36. Brunton e Russell (2010) revisaram os mecanismos complexos que promovem a quiescência dos sistemas da ocitocina durante a gestação. Os níveis do hormônio antidiurético, também denominado *vasopressina*, não são alterados durante a gravidez. Como discutido no Capítulo 58, a deficiência de vasopressina está associada ao diabetes insípido.

### Glândula tireoide

As alterações fisiológicas da gravidez fazem a tireoide aumentar a produção de seus hormônios em 40 a 100% para dar resposta às necessidades fetais e maternas (Smallridge, 2005). Foram comprovadas várias alterações induzidas pela gravidez que tornam possível esse aumento. Anatomicamente, a tireoide tem um aumento moderado durante a gravidez causado por hiperplasia glandular e aumento na vascularidade. Glinoe e colaboradores (1990) relataram que o volume tireoidiano médio aumenta, passando de 12 mL no primeiro trimestre para 15 mL na hora do parto. O volume total é inversamente proporcional às concentrações séricas de tireotrofina. Esse aumento não é patológico, mas a gestação normal não deve causar tireomegalia significativa. Assim, o bócio deve ser investigado.

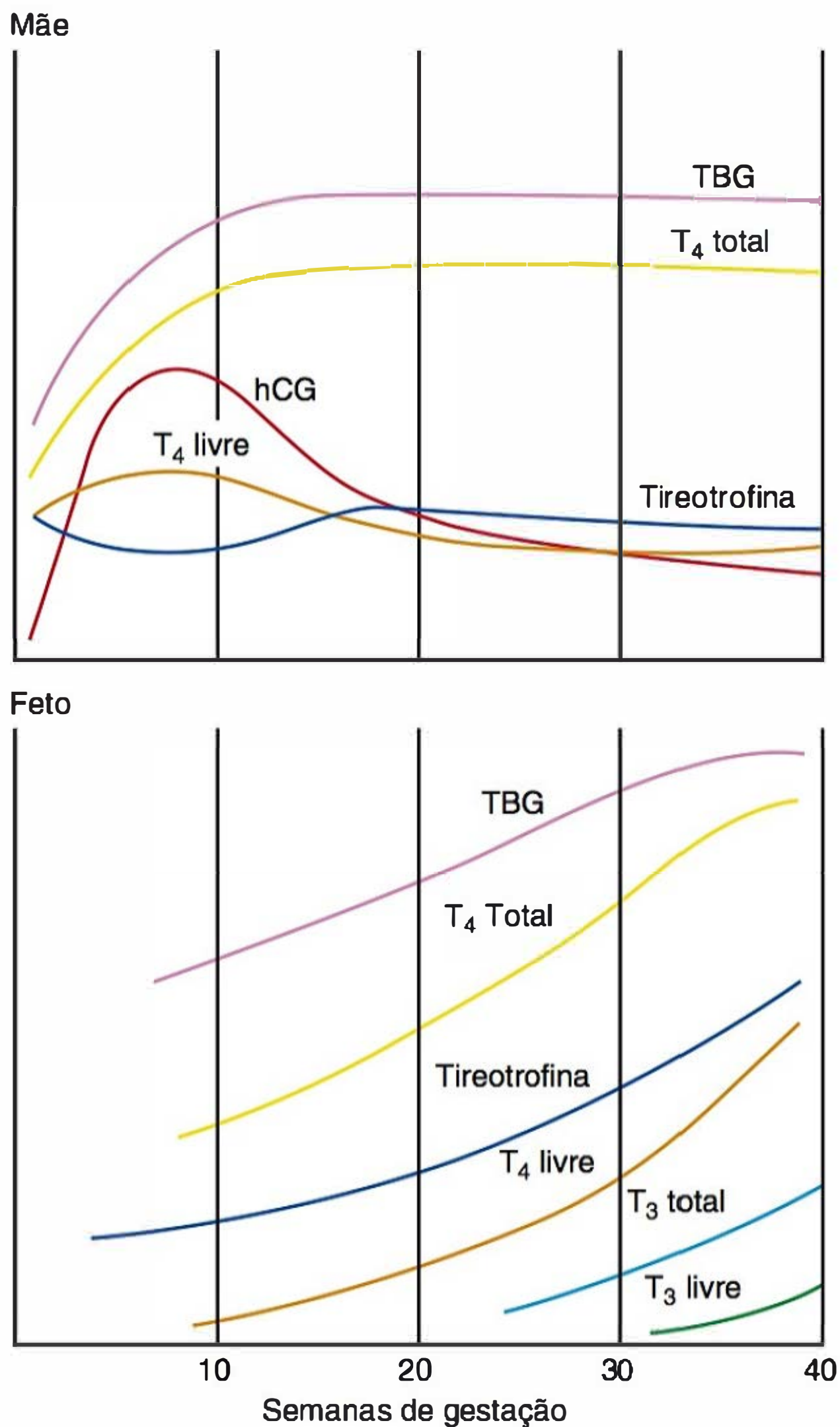
Várias alterações na fisiologia e na função da tireoide estão resumidas na Figura 4-17. Desde o início do primeiro trimestre, os níveis da principal proteína transportadora – a *globulina ligadora de tiroxina* (TBG, de *thyroxine-binding globulin*) – aumentam, atingindo o máximo em torno de 20 semanas, para então se estabilizarem, mantendo-se com valores dobrados em relação aos basais pelo resto da gravidez. O aumento na concentração de TBG resulta tanto de aumento da síntese hepática – por estimulação de estrogênios – quanto de redução no metabolismo por aumento de sialilação e glicosilação da TBG. Os níveis elevados de TBG aumentam as concentrações séricas totais de tiroxina ( $T_4$ ) e tri-iodotironina ( $T_3$ ), mas não alteram os níveis fisiologicamente importantes de  $T_4$  e  $T_3$  livres. Especificamente, a tiroxina sérica total ( $T_4$ ) aumenta rapidamente a partir de 6 a 9 semanas e atinge um platô com 18 semanas. Os níveis de  $T_4$  livre aumentam ligeiramente, atingindo o máximo com os níveis da hCG, para, em seguida, voltarem ao normal. O aumento na  $T_4$  total é mais evidente até 18 semanas, estabilizando-se daí em diante. Como será detalhado no Capítulo 58, o feto depende da tiroxina materna, que atravessa a placenta em pequenas quantidades para manter normal a função tireoidiana fetal. Deve-se lembrar que a tireoide fetal só começa a concentrar iodo com 10 a 12 semanas de gestação. A síntese e a secreção de hormônio tireoidiano por estimulação hipofisária da tireoide fetal ocorrem com cerca de 20 semanas de gestação. No nascimento, cerca de 30% da  $T_4$  presente no sangue do cordão têm origem materna (Leung, 2012).

O *hormônio liberador de tireotrofina* (TRH, de *thyrotropin-releasing hormone*) é secretado pelo hipotálamo e estimula as células tireotróficas da hipófise anterior a liberarem o *hormônio tireoestimulante* (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*) ou *tireotrofina*. Os níveis de TRH não aumentam durante a gestação normal. Entretanto, esse neurotransmissor não atravessa a placenta e pode servir para estimular a hipófise fetal a secretar tireotrofina (Thorpe-Beeston, 1991).

É interessante observar que a secreção de  $T_4$  e  $T_3$  não é igual em todas as gestantes (Glinoe, 1990). Cerca de um terço das mulheres experimenta hipotiroxinemia relativa, secreção preferencial de  $T_3$  e maiores níveis de tireotrofina, ainda que dentro da faixa normal. Assim, é possível que haja consideráveis variações nas adaptações tireoidianas durante a gravidez normal.

A Figura 4-17 mostra a modificação nos níveis séricos de TSH e hCG em função da idade gestacional. Conforme discutido no Capítulo 5, as subunidades  $\alpha$  dessas duas glicoproteínas são idênticas, e as subunidades  $\beta$ , embora semelhantes, diferem na sequência de aminoácidos. Em consequência dessa similaridade estrutural, a hCG possui atividade tireotrófica intrínseca;

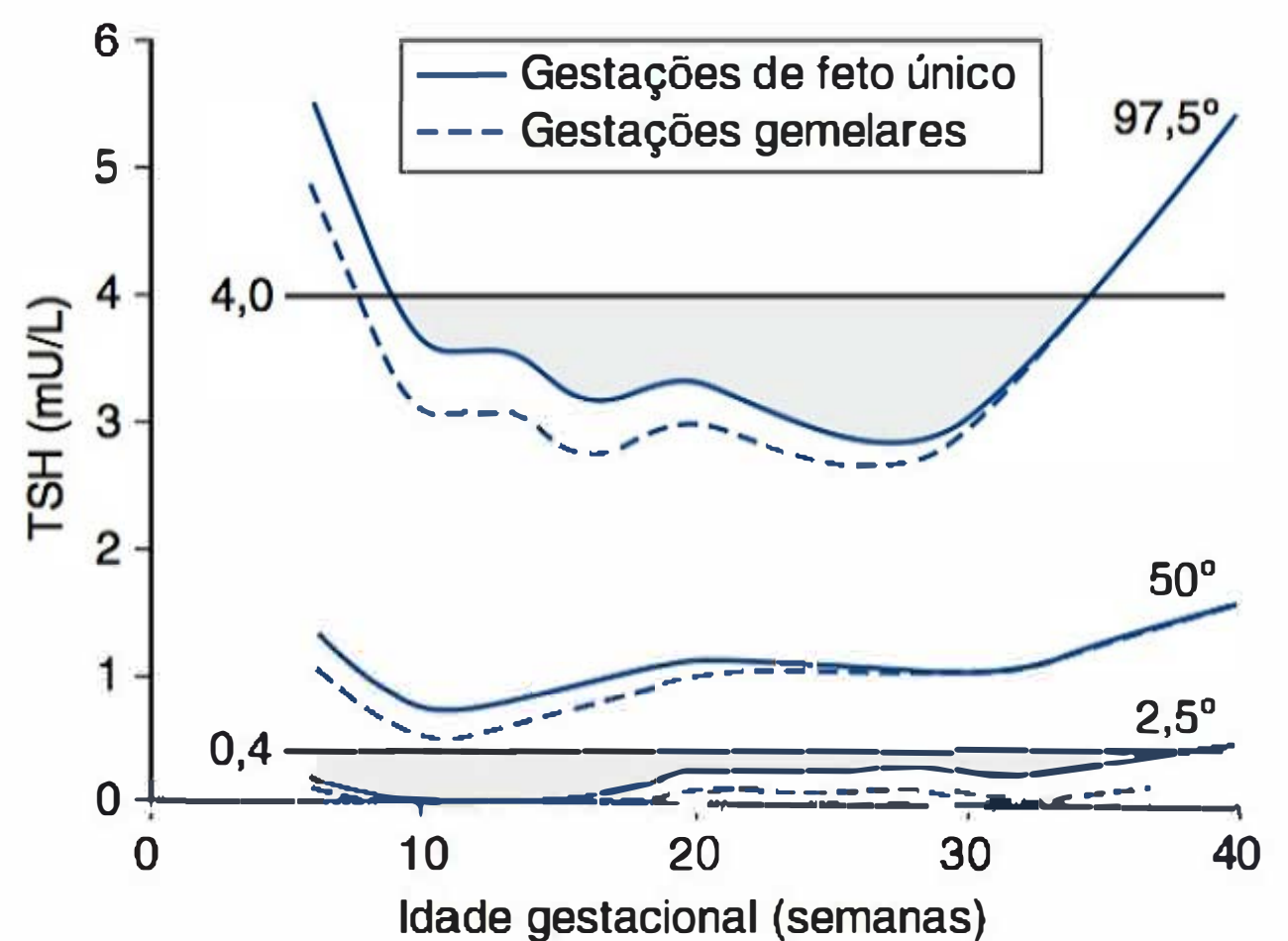




**FIGURA 4-17** Mudanças relativas nos parâmetros tireoidianos maternos e fetais ao longo da gravidez. As mudanças maternas incluem aumento acentuado e precoce na produção hepática de globulina ligadora de tiroxina (l), TBG, bem como produção placentária de hCG. O aumento na TBG eleva as concentrações séricas de tiroxina ( $T_4$ ). A hCG possui atividade semelhante à da tireotrofina e estimula a secreção de  $T_4$  livre materna. Esse aumento transitório dos níveis séricos de  $T_4$  induzido pela hCG inibe a secreção materna de tireotrofina. Excetuando o aumento mínimo nos níveis de  $T_4$  livre quando a hCG atinge o valor máximo, esses níveis essencialmente mantêm-se inalterados. Os níveis fetais de todos os parâmetros tireoidianos séricos aumentam de forma crescente ao longo da gravidez. A tri-iodotironina ( $T_3$ ) fetal não aumenta até a fase final da gestação. (Modificada de Burrow, 1994.)

assim, níveis séricos elevados estimulam a tireoide. De fato, os níveis de tireotrofina ficam reduzidos em mais de 80% das gestantes e se mantêm nos limites normais nas mulheres não grávidas.

Como mostra a **Figura 4-18**, a supressão normal do TSH durante a gravidez pode levar a dificuldade no diagnóstico de hipertireoidismo subclínico. Ainda mais preocupante é a possível dificuldade de identificar mulheres com hipotireoidismo inicial em razão da supressão relativa do TSH. Para reduzir a probabilidade de tais erros diagnósticos, Dashe e colaboradores (2005) conduziram um estudo de base populacional no Parkland Hospital para desenvolver nomogramas de TSH especí-



**FIGURA 4-18** Curvas normais para variação do hormônio tireoestimulante (TSH) em função da idade gestacional, derivadas de 13.599 gestações de feto único e 132 gestações gemelares. As gestações de feto único estão representadas por linhas contínuas de cor azul, e as gemelares, por linhas tracejadas. Os valores referenciais obtidos em não gestantes – 4,0 e 0,4 mU/L – estão representados por linhas contínuas na cor preta. A área sombreada superior representa 28% das gestações de feto único com valores de TSH acima do limiar do 97,5º percentil que não seriam identificadas como anormais com base no valor referencial experimental de 4,0 mU/L. A área sombreada inferior representa as gestações de feto único que teriam sido (falsamente) identificadas com base nos valores referenciais do ensaio, ou seja, 0,4 mU/L. (De Dashe, 2005, com autorização.)

ficos para a idade gestacional em gestações tanto de feto único quanto gemelares (**Capítulo 58**). De forma semelhante, Ashoor e colaboradores (2010) definiram os limites de normalidade para TSH,  $T_4$  livre e  $T_3$  livre maternos no período entre 11 e 13 semanas de gestação.

Essas alterações complexas na regulação tireoidiana não parecem alterar o estado tireoidiano materno medido por estudos metabólicos. Embora a taxa metabólica basal aumente progressivamente até 25% durante uma gestação normal, a maior parte desse aumento no consumo de oxigênio pode ser atribuída à atividade metabólica fetal. Se as superfícies corporais fetal e materna forem consideradas em conjunto, as taxas metabólicas previstas e observadas serão semelhantes às encontradas em mulheres não grávidas.

### Situação do iodo

As necessidades de iodo aumentam durante a gravidez normal. Nas mulheres com ingestão baixa ou limítrofe, a deficiência pode se manifestar na forma de baixa tiroxina e aumento nos níveis de TSH. É importante ressaltar que mais de um terço da população mundial vive em áreas em que a ingestão de iodo é apenas marginal. Para o feto, a exposição precoce ao hormônio tireoidiano é essencial para o sistema nervoso, e a deficiência de iodo é a causa evitável mais comum de atraso no desenvolvimento neurológico em caso de inanição (Kennedy, 2010). A deficiência grave leva ao cretinismo.

### Glândulas paratireoides

A regulação da concentração de cálcio está estreitamente relacionada com a fisiologia de magnésio, fosfato, paratormônio, vitamina D e calcitonina. Qualquer alteração em algum desses



fatores provavelmente produz alterações em outros. Em um estudo longitudinal com 20 mulheres, More e colaboradores (2003) observaram que todos os marcadores do *turnover* ósseo aumentaram durante a gestação normal e não haviam retornado aos valores basais 12 meses após o parto. Eles concluíram que o cálcio necessário ao crescimento fetal e à lactação é, ao menos em parte, retirado do esqueleto materno.

### Paratormônio

A redução aguda ou crônica no cálcio plasmático ou a redução aguda no magnésio estimulam a liberação do paratormônio (PTH). Por outro lado, níveis elevados de cálcio e magnésio suprimem o PTH. A ação desse hormônio sobre a reabsorção óssea, a absorção intestinal e a reabsorção renal é aumentar o cálcio no líquido extracelular e reduzir o fosfato.

Conforme revisado por Cooper (2011), a mineralização do esqueleto fetal requer cerca de 30 g de cálcio, principalmente durante o terceiro trimestre. Embora isso represente apenas 3% do cálcio total contido no esqueleto materno, a provisão do cálcio é um desafio para a mãe. Na maioria das circunstâncias, o aumento da absorção de cálcio pela mãe fornece esse cálcio adicional. Durante a gravidez, a quantidade de cálcio absorvido aumenta de maneira gradual e alcança cerca de 400 mg/dia no terceiro trimestre. O aumento da absorção do cálcio parece ser mediado pela elevação nas concentrações maternas de 1,25-di-hidroxitamina D. Isso ocorre apesar da redução dos níveis de PTH no início da gestação, que vem a ser o estimulador normal para a produção ativa de vitamina D nos rins. De fato, as concentrações plasmáticas de PTH diminuem durante o primeiro trimestre para, em seguida, aumentarem progressivamente ao longo do restante da gravidez (Pitkin, 1979).

O aumento na produção de vitamina D provavelmente é causado pela produção placentária de PTH ou de uma proteína relacionada com o PTH (PTH-rP, de *PTH-related protein*). Fora da gravidez e da lactação, a PTH-rP só é detectada no soro de mulheres com hipercalcemia causada por câncer. Entretanto, durante a gestação, a concentração de PTH-rP aumenta de modo significativo. Essa proteína é sintetizada em tecidos fetais e nas mamas maternas.

### Calcitonina

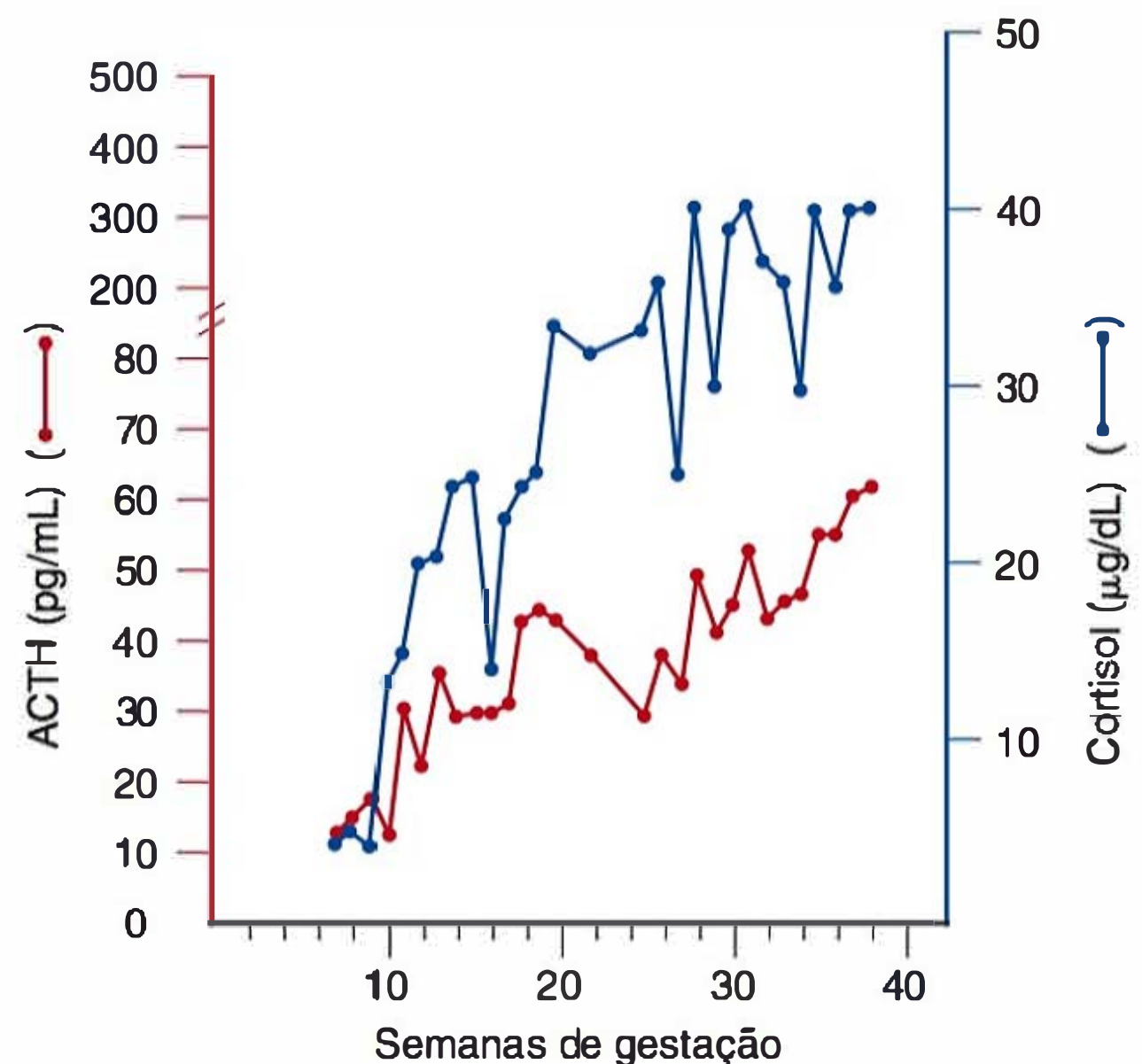
As ações conhecidas da calcitonina em geral são consideradas opostas às do PTH e da vitamina D, como forma de proteger a calcificação do esqueleto durante os períodos de estresse de cálcio. A gravidez e a lactação são causadoras de profundo estresse de cálcio, e durante esses períodos os níveis de calcitonina são consideravelmente maiores do que os encontrados nas mulheres não grávidas (Weiss, 1998).

As células C secretoras de calcitonina são derivadas embriologicamente da crista neural, estando localizadas predominantemente nas regiões parafoliculares da glândula tireoide. O cálcio e o magnésio aumentam a biossíntese e a secreção de calcitonina. Diversos hormônios gástricos – gastrina, penta-gastrina, glucagon e pancreozimina – e a ingestão de alimentos também aumentam os níveis plasmáticos de calcitonina.

## Suprarrenais

### Cortisol

Durante a gravidez normal, as suprarrenais maternas, diferentemente das fetais, sofrem pouca ou nenhuma alteração morfoló-



**FIGURA 4-19** Aumentos séricos no cortisol sérico (traçado azul) e no hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (traçado vermelho) ao longo da gravidez normal. (Redesenhada de Carr, 1981, com autorização.)

gica. A concentração sérica circulante de cortisol fica aumentada, mas grande parte é ligada à *transcortina*, a globulina ligadora de cortisol. A taxa de secreção de cortisol pelas suprarrenais não aumenta, e provavelmente diminui em comparação às mulheres não grávidas. Entretanto, a depuração metabólica do cortisol é menor durante a gestação, uma vez que sua meia-vida quase dobra em relação à das mulheres não grávidas (Migeon, 1957). A administração de estrogênio, incluindo a maioria dos contraceptivos orais, produz alterações nos níveis séricos do cortisol semelhantes às observadas durante a gravidez (Jung, 2011).

No início da gestação, os níveis circulantes de *hormônio adrenocorticotrófico* (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*), também conhecido como *corticotrofina*, são reduzidos drasticamente. À medida que a gravidez avança, os níveis de ACTH e do cortisol livre aumentam (Figura 4-19). Esse aparente paradoxo ainda não foi totalmente compreendido. Nolten e Rueckert (1981) sugeriram que os níveis elevados de cortisol livre observados na gravidez resultam de uma “reconfiguração” dos mecanismos de *feedback* maternos para níveis mais altos. Esses autores propuseram que isso talvez pudesse ser explicado por refratariedade tecidual ao cortisol. Keller-Wood e Wood (2001) afirmaram posteriormente que tais incongruências talvez resultassem da ação antagônica da progesterona sobre os mineralocorticoides. Assim, em resposta aos níveis elevados de progesterona durante a gravidez, haveria necessidade de mais cortisol livre para manter a homeostase. De fato, experimentos feitos em ovelhas grávidas demonstraram que há necessidade de maior secreção materna de cortisol e aldosterona para manter o aumento do volume plasmático no final da gestação (Jensen, 2002).

### Aldosterona

Já com 15 semanas, as suprarrenais maternas secretam quantidades consideravelmente maiores de aldosterona, o principal mineralocorticoide. No terceiro trimestre, é secretado cerca de 1 mg/dia. Se houver dieta restritiva de sódio, a secreção de aldosterona aumentará ainda mais (Watanabe, 1963). Ao mesmo



tempo, os níveis de renina e do substrato da angiotensina II ficam aumentados, em especial durante a metade final da gestação. Este cenário dá origem a aumento nos níveis plasmáticos de angiotensina II, que, com sua ação sobre a zona glomerular das suprarrenais maternas, é responsável pela elevação acentuada na secreção de aldosterona. Sugeriu-se que o aumento na secreção de aldosterona durante a gravidez normal conferiria proteção contra o efeito natriurético da progesterona e do peptídeo natriurético atrial. Recentemente, Gennari-Moser e colaboradores (2011) apresentaram evidências de que a aldosterona tenha um papel importante na modulação do crescimento de trofoblastos e do tamanho da placenta.

### Desoxicorticosterona

Os níveis plasmáticos deste potente mineralocorticoide aumentam progressivamente durante a gestação. De fato, os níveis plasmáticos de desoxicorticosterona elevam-se para cerca de 1.500 pg/mL ao final da gravidez, um aumento de mais de 15 vezes (Parker, 1980). Essa elevação não tem origem em secreção suprarrenal, mas representa o aumento da produção renal causado por estimulação estrogênica. Os níveis de desoxicorticosterona e de seu sulfato no sangue fetal são consideravelmente maiores do que os verificados no sangue materno, o que sugere transferência da desoxicorticosterona fetal para o compartimento materno.

### Androgênios

Comparativamente, há aumento da atividade androgênica durante a gravidez. Os níveis plasmáticos maternos de *androstenediona* e *testosterona* aumentam durante a gestação. Esse fato não é inteiramente explicado por alterações em sua depuração metabólica. Ambos os androgênios são convertidos em estradiol na placenta, o que aumenta suas taxas de depuração. Por outro lado, o aumento da globulina ligadora do hormônio sexual no plasma das gestantes retarda a depuração da testosterona. Assim, as taxas de produção de testosterona e androstenediona maternas aumentam durante a gestação humana. Não se conhece a origem desse aumento na produção de esteroides C<sub>19</sub>, mas é provável que seja o ovário. É interessante observar que pouca ou nenhuma testosterona plasmática materna pene-

tra a circulação fetal na forma de testosterona. Mesmo quando são encontrados níveis massivos de testosterona na circulação da gestante, como ocorre nos casos com tumores secretores de androgênio, a testosterona continua sendo indetectável no sangue do cordão umbilical, em razão de sua conversão a 17 $\beta$ -estradiol no trofoblasto (Edman, 1979).

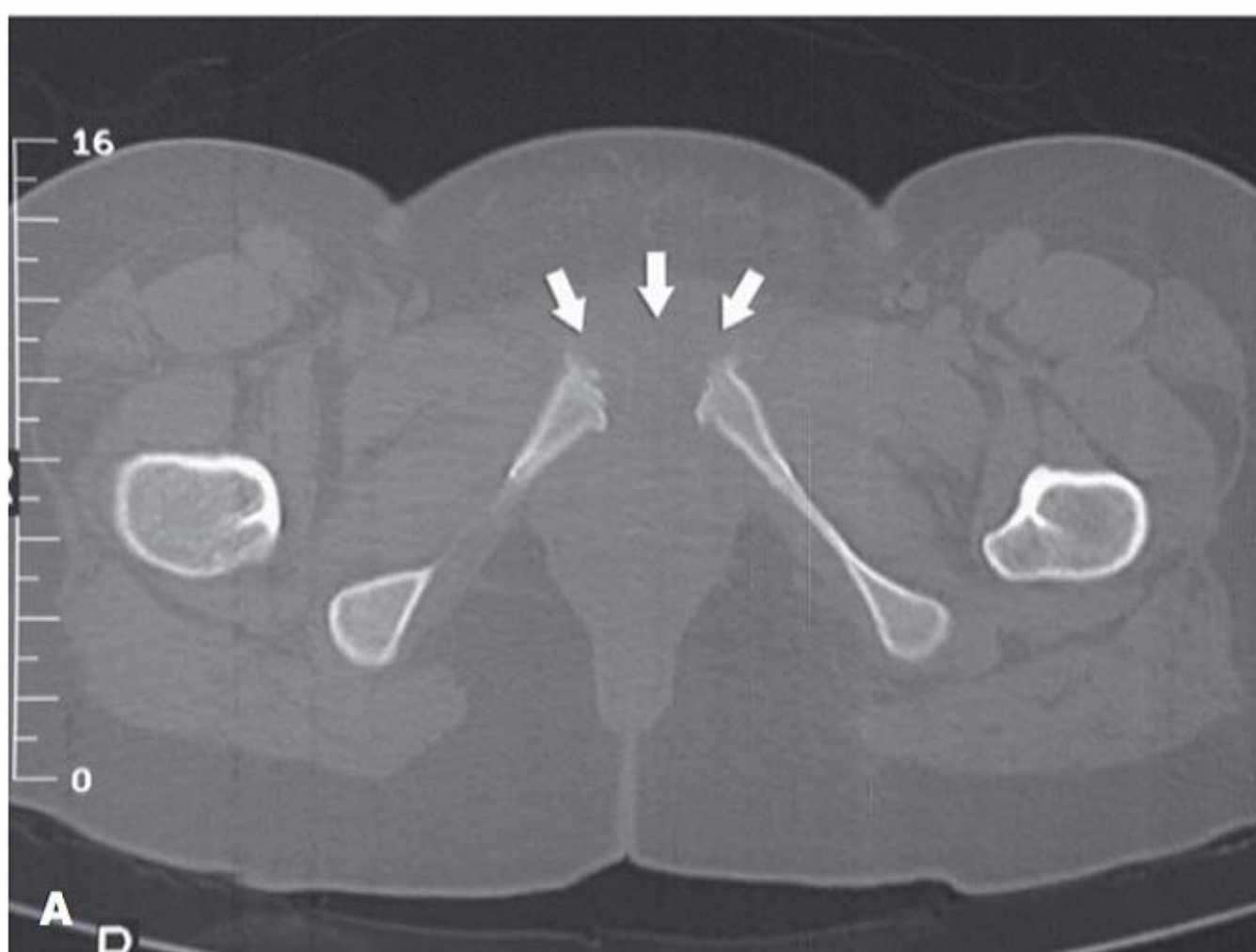
O soro materno e os níveis urinários do sulfato de *desidroepiandrosterona* ficam reduzidos durante a gravidez normal. Conforme será discutido no [Capítulo 5](#), tal redução é causada pelo aumento da depuração metabólica em razão da extensiva 16 $\beta$ -hidroxilação hepática materna e conversão placentária em estrogênio.

## SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

A lordose progressiva é uma característica comum na gravidez normal. Compensando a projeção anterior do útero em crescimento, a lordose desloca o centro de gravidade para trás, sobre os membros inferiores.

As articulações sacroilíacas, sacrococcígea e púbica ganham mobilidade durante a gravidez. Entretanto, conforme já discutido, o aumento na flexibilidade articular durante a gestação não mantém correlação com a elevação dos níveis maternos de estradiol, progesterona ou relaxina (Marnach, 2003). A maior parte do relaxamento ocorre na primeira metade da gestação. Isso talvez contribua para as alterações na postura materna que, por sua vez, produzem desconforto lombar. Ainda que muitos partos sejam acompanhados por algum grau de disjunção da sínfise, aquelas superiores a 1 cm podem causar dor significativa ([Figura 4-20](#)) (Jain, 2005). Por vezes, as gestantes queixam-se de sentir dor, dormência e fraqueza nos membros superiores. Tais sintomas podem resultar de lordose acentuada associada a flexão anterior do pescoço e tombamento da cintura escapular, com tração dos nervos ulnar e mediano (Crisp, 1964).

O enrijecimento articular inicia-se imediatamente após o parto e em geral está completo em 3 a 5 meses. Os diâmetros pélvicos medidos até três meses após o parto com imagem por RM não são significativamente diferentes daqueles anteriores à gravidez (Huerta-Enochian, 2006).



**FIGURA 4-20 A.** Diátese da sínfise. Alargamento acentuado da sínfise púbica (setas) após parto vaginal. **B.** alargamento da articulação sacroilíaca (SI); à esquerda (seta) maior que à direita (ponta de seta). (Imagens cedidas pelo Dr. Daniel Moore.)



## SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### Memória

As alterações no sistema nervoso central são relativamente escassas e predominantemente sutis. As gestantes com frequência relatam problemas com atenção, concentração e memória ao longo da gravidez e no pós-parto imediato. Entretanto, existem poucos estudos sistemáticos sobre a memória durante a gestação, e em geral os trabalhos existentes são inconcistentes. Keenan e colaboradores (1998) conduziram uma investigação longitudinal sobre memória em gestantes, utilizando um grupo comparável como controle. Eles observaram redução da memória relacionada com a gravidez, limitada ao último trimestre. Esse declínio não pode ser atribuído a depressão, ansiedade, privação de sono ou outras alterações físicas associadas à gestação. Mostrou-se transitório, com rápida resolução após o parto. Henry e Sherwin (2012) também relataram que as gestantes no final da gravidez tiveram desempenho significativamente pior em testes de memória verbal e na velocidade de processamento em comparação com as controles compatíveis não grávidas. É interessante notar que Rana e colaboradores (2006) observaram melhora de atenção e memória em mulheres com pré-eclâmpsia tratadas com sulfato de magnésio quando comparadas com gestantes normais.

Zeeman e colaboradores (2003) utilizaram RM para medir o fluxo sanguíneo cerebral ao longo da gravidez em 10 mulheres saudáveis. Eles concluíram que o fluxo sanguíneo médio pelas artérias cerebrais média e posterior se reduzia progressivamente, passando, respectivamente, de 147 e 56 mL/min antes da gravidez para 118 e 44 mL/min no final do terceiro trimestre. Contudo, o mecanismo e o significado clínico de tal decréscimo não foram esclarecidos. A gravidez parece não causar impacto sobre a autorregulação vascular encefálica (Bergersen, 2006; Cipolla, 2014).

### Olhos

A pressão intraocular é reduzida durante a gestação, fenômeno em parte atribuído ao aumento do efluxo do humor vítreo (Sunness, 1988). A sensibilidade da córnea é reduzida, e as maiores mudanças ocorrem no final da gravidez. A maioria das gestantes apresenta um discreto, porém mensurável, aumento na espessura da córnea, o que se acredita que causado por edema. Como consequência, é possível que experimentem algum grau de dificuldade com lentes de contato anteriormente confortáveis. Têm-se observado opacidades vermelho-amarronzadas sobre a superfície posterior da córnea – os *fusos de Krukenberg* – com frequência superior à esperada durante a gravidez. Postulou-se que tais sinais de hiperpigmentação seriam efeitos hormonais semelhantes aos observados na pele. Além de deficiências transitórias na capacidade de acomodação, não há relatos de disfunções visuais durante a gravidez e a lactação. Essas alterações durante a gestação, assim como aberrações patológicas oculares, foram recentemente revisadas por Grant e Chung (2013).

### Sono

A partir de cerca de 12 semanas de gestação e até os dois primeiros meses de pós-parto, as mulheres apresentam dificuldade para dormir, despertares frequentes, redução nas horas de sono e perda de eficiência do sono (Pavlova, 2011). Há relatos de redução significativa em frequência e duração dos episódios

de apneia do sono em gestantes em comparação com mulheres no pós-parto (Trakada, 2003). Entretanto, em posição supina, os níveis médios da  $\text{PaO}_2$  foram menores.

A maior disfunção do sono ocorre no pós-parto e talvez contribua para a ocorrência de *depressão pós-parto* ou depressão franca (**Capítulo 61**).

## REFERÊNCIAS

- Ajne G, Ahlborg G, Wolff K, Nisell H: Contribution of endogenous -endothelin-1 to basal vascular tone during normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 193:234, 2005
- Alvarez H, Caldeyro-Barcia R: Contractility of the human uterus recorded by new methods. *Surg Gynecol Obstet* 91:1, 1950
- Amoah C, Yassin A, Cockayne E, et al: Hyperreactio luteinalis in pregnancy. *Fertil Steril* 95(7):2429.e1, 2011
- Andersen JR: Prolactin in amniotic fluid and maternal serum during uncomplicated human pregnancy. *Dan Med Bull* 29:266, 1982
- Anderson BL, Mendez-Figueroa H, Dahlke J, et al: Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):321.e1, 2013
- Andersson S, Minjarez D, Yost NP, et al: Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 93(6):2366, 2008
- Antevski B, Jovkovski O, Filipovski V, et al: Extreme gigantomastia in pregnancy: case report—my experience with two cases in last 5 years. *Arch Gynecol Obstet* 284(3):575, 2011
- Ashoor G, Kametas NA, Akolekar R, et al: Maternal thyroid function at 11–13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 27(3):156, 2010
- Assali NS, Dilts PV, Pentl AA, et al: Physiology of the placenta. In Assali NS (ed): *Biology of Gestation, Vol I. The Maternal Organism*. New York, Academic Press, 1968
- Assali NS, Douglas RA, Baird WW: Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. IV. Results in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 66(2):248, 1953
- August P, Mueller FB, Sealey JE, et al: Role of renin-angiotensin system in blood pressure regulation in pregnancy. *Lancet* 345:896, 1995
- Avsar AF, Keskin HL: Haemorrhoids during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 30(3):231, 2010
- Bailey RR, Rolleston GL: Kidney length and ureteric dilatation in the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 78:55, 1971
- Baksu B, Davas I, Baksu A, et al: Plasma nitric oxide, endothelin-1 and urinary nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate levels in hypertensive pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 90:112, 2005
- Bamber JH, Dresner M: Aortocaval compression in pregnancy: the effect of changing the degree and direction of lateral tilt on maternal cardiac output. *Anesth Analg* 97:256, 2003
- Bardicé M, Bardicé O, Sorokin Y, et al: Extracellular and intracellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 172:1009, 1995
- Batakan C, Tuncay-Ozgun M, Turkyilmaz C, et al: Isolated torsion of the fallopian tube during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 52:745, 2007
- Baykus Y, Gurates B, Aydin S, et al: Changes in serum obestatin, preptin and ghrelin in patients with gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem* 45(3):198, 2012
- Bentley-Lewis R, Graves SW, Seely EW: The renin-aldosterone response to stimulation and suppression during normal pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 24(1):1, 2005
- Berger MH, Betschart C, Khandwala N, et al: Incidental Bartholin gland cysts identified on pelvic magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 120(4):798, 2012
- Bergersen TK, Hartgill TW, Pirhonen J: Cerebrovascular response to normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:1856, 2006
- Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ: Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 97:669, 2001
- Bieniarz J, Branda LA, Maqueda E, et al: Aortocaval compression by the uterus in late pregnancy, 3. Unreliability of the sphygmomanometric method in estimating uterine artery pressure. *Am J Obstet Gynecol* 102:1106, 1968
- Bloom SL, Uppot R, Roberts DJ: Case 32–2010: a pregnant woman with abdominal pain and fluid in the peritoneal cavity. *N Engl J Med* 363(17):1657, 2010



- Bobrowski RA: Pulmonary physiology in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 53(2):286, 2010
- Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al: Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 95:29, 2000
- Brar HS, Platt LD, DeVore GR, et al: Qualitative assessment of maternal uterine and fetal umbilical artery blood flow and resistance in laboring patients by Dopplervelocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 158:952, 1988
- Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr: Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 302:362, 1980
- Brown MA, Gallery EDM, Ross MR, et al: Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 159:297, 1988
- Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, et al: Potassium regulation and progesterone–aldosterone interrelationships in human pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 155:349, 1986
- Browne JCM, Veall N: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 60(2):141, 1953
- Brunton PJ, Russell JA: Endocrine induced changes in brain function during pregnancy. *Brain Res* 1364:198, 2010
- Burns R, Azizi F, Hedayati M, et al: Is placental iodine content related to dietary iodine intake? *Clin Endocrinol* 75(2):261, 2011
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 331:1072, 1994
- Butte NF: Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 7:1256S, 2000
- Carr BR, Parker CR Jr, Madden JD, et al: Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 139:416, 1981
- Cetin I, de Santis MS, Taricco E, et al: Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 192:610, 2005
- Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, et al: A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)–insulin-like growth factor I axis in maternal circulation. *J Clin Endocrinol Metab* 89:384, 2004
- Chesley LC: Renal function during pregnancy. In Carey HM (ed): *Modern Trends in Human Reproductive Physiology*. London, Butterworth, 1963
- Cipolla MJ, Zeeman GG, Cunningham FG: Cerebrovascular (patho)physiology in preeclampsia/eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Clapp JF III, Little KD, Widness JA: Effect of maternal exercise and fetoplacental growth rate on serum erythropoietin concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 188:1021, 2003
- Clapp JF III, Stepanchak W, Tomaselli J, et al: Portal vein blood flow—effects of pregnancy, gravity, and exercise. *Am J Obstet Gynecol* 183:167, 2000
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1439, 1989
- Clerico A, Emdin M: Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 50:33, 2004
- Coccia ME, Pasquini L, Comparetto C, et al: Hyperreactio luteinalis in a woman with high-risk factors: a case report. *J Reprod Med* 48:127, 2003
- Combes B, Adams RH: Disorders of the liver in pregnancy. In Assali NS (ed): *Pathophysiology of Gestation*, Vol I. New York, Academic Press, 1971
- Connolly TP, Evans AC: Atypical Papanicolaou smear in pregnancy. *Clin Med Res* 3:13, 2005
- Conrad KP: Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol* 31(1):15, 2011a
- Conrad KP, Baker VL: Corpus luteal contribution to maternal pregnancy physiology and outcomes in assisted reproductive technologies. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304(2):R69, 2013
- Conrad KP, Gaber LW, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Conrad KP, Jeyabalan A, Danielson LA, et al: Role of relaxin in maternal renal vasodilation of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1041:147, 2005
- Conrad KP, Shroff SG: Effects of relaxin on arterial dilation, remodeling, and mechanical properties. *Curr Hypertens Rep* 13(6):409, 2011b
- Cooper MS: Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(6):975, 2011
- Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, et al: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 31(1):4, 2011
- Crisp WE, DeFrancesco S: The hand syndrome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 23:433, 1964
- Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG: Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 115(6):759, 1973
- Cunningham FG: Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but . . . *Obstet Gynecol* 120(5):992, 2012
- Cunningham FG, Cox K, Gant NF: Further observations on the nature of pressor responsivity to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 46:581, 1975
- Cutforth R, MacDonald CB: Heart sounds and murmurs in pregnancy. *Am Heart J* 71:741, 1966
- Darmady JM, Postle AD: Lipid metabolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 89:211, 1982
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al: Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 106:753, 2005
- Davison JM, Dunlop W: Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 18:152, 1980
- Davison JM, Hytten FE: Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 81:588, 1974
- Davison JM, Vallotton MB, Lindheimer MD: Plasma osmolality and urinary concentration and dilution during and after pregnancy: evidence that lateral recumbency inhibits maximal urinary concentrating ability. *Br J Obstet Gynaecol* 88:472, 1981
- Delorme MA, Burrows RF, Ofosu FA, et al: Thrombin regulation in mother and fetus during pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 18:81, 1992
- Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, et al: Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 169:1382, 1993
- Easterling TR, Schmucker BC, Benedetti TJ: The hemodynamic effects of orthostatic stress during pregnancy. *Obstet Gynecol* 72:550, 1988
- Edman CD, Devereux WP, Parker CR, et al: Placental clearance of maternal androgens: a protective mechanism against fetal virilization. Abstract 112 presented at the 26th annual meeting of the Society for Gynecologic Investigation, San Diego, 1979. *Gynecol Invest* 67:68, 1979
- Edman CD, Toofanian A, MacDonald PC, et al: Placental clearance rate of maternal plasma androstenedione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 141:1029, 1981
- Enein M, Zina AA, Kassem M, et al: Echocardiography of the pericardium in pregnancy. *Obstet Gynecol* 69:851, 1987
- Farage MA, Maibach HI: Morphology and physiological changes of genital skin and mucosa. *Curr Probl Dermatol* 40:9, 2011
- Feldt-Rasmussen U, Mathiesen ER: Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(6):875, 2011
- Feletou M, Vanhoutte PM: Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291:H985, 2006
- Freemark M: Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming. *Horm Res* 65:41, 2006
- Freinkel N: Banting Lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 29:1023, 1980
- Freinkel N, Dooley SL, Metzger BE: Care of the pregnant woman with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 313:96, 1985
- Friedman SA: Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 71:122, 1988
- Fuglsang J: Ghrelin in pregnancy and lactation. *Vitam Horm* 77:259, 2008
- Fuglsang J, Sandager P, Moller N, et al: Kinetics and secretion of placental growth hormone around parturition. *Eur J Endocrinol* 154:449, 2006
- Galan HL, Marconi AM, Paolini CL, et al: The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 200(1):91.e1–7, 2009
- Gallery ED, Raftos J, Gyory AZ, et al: A prospective study of serum complement (C3 and C4) levels in normal human pregnancy: effect of the development of pregnancy-associated hypertension. *Aust N Z J Med* 11:243, 1981
- Gambling L, Lang C, McArdle HJ: Fetal regulation of iron transport during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 94(6 Suppl):1903S, 2011
- Gant NF, Chand S, Whalley PJ, et al: The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 43:854, 1974
- Gant NF, Daley GL, Chand S, et al: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682, 1973



- Garfield RE, Maner WL, MacKay LB, et al: Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients. *Am J Obstet Gynecol* 193:23, 2005
- Gayer G, Ben Ely A, Maymon R, et al: Enlargement of the spleen as an incidental finding on CT in post-partum females with fever. *Br J Radiol* 85 (1014):753, 2012
- Gennari-Moser C, Khankin EV, Schüller S, et al: Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. *Endocrinology* 152(1):263, 2011
- George EM, Granger JP: Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens* 24(9):964, 2011
- Gherman RB, Mestman JH, Satis AJ, et al: Intractable hyperemesis gravidarum, transient hyperthyroidism and intrauterine growth restriction associated with hyperreactio luteinalis. A case report. *J Reprod Med* 48:553, 2003
- Ghio A, Bertolotto A, Resi V, et al: Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem* 55:133, 2011
- Girling JC, Dow E, Smith JH: Liver function tests in preeclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 104:246, 1997
- Glinioer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al: Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 71:276, 1990
- Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, et al: Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85:217, 1988
- Grant AD, Chung SM: The eye in pregnancy: ophthalmologic and neuro-ophthalmologic changes. *Clin Obstet Gynecol* 56(2):397, 2013
- Grindheim G, Toska K, Estensen M-E, et al: Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 119(1):94, 2012
- Grummer MA, Sullivan JA, Magness RR, et al: Vascular endothelial growth factor acts through novel, pregnancy-enhanced receptor signaling pathways to stimulate endothelial nitric oxide synthase activity in uterine artery endothelial cells. *Biochem J* 417(2):501, 2009
- Guyton AC (ed): *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1981, p 218
- Harbert GM Jr, Cornell GW, Littlefield JB, et al: Maternal hemodynamics associated with uterine contraction in gravid monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 104:24, 1969
- Harstad TW, Mason RA, Cox SM: Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. *Am J Perinatol* 9:233, 1992
- Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P: The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 194:1537, 2006
- Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, et al: The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:208, 2002
- Heenan AP, Wolfe LA, Davies GAL, et al: Effects of human pregnancy on fluid regulation responses to short-term exercise. *J Appl Physiol* 95:2321, 2003
- Hegewald MJ, Crapo RO: Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 32(1):1, 2011
- Hein M, Petersen Ac, Helmig RB, et al: Immunoglobulin levels and phagocytes in the cervical mucus plug at term of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:734, 2005
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, et al: Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 8(5):293, 2012
- Henry JF, Sherwin BB: Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci* 126(1):73, 2012
- Henson MC, Castracane VD: Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 74:218, 2006
- Hibbard JU, Shroff SG, Cunningham FG: Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancies. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al: Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171:984, 1994
- Hill JA, Olson EN: Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 358:1370, 2008
- Hladunewich MA, Lafayette RA, Derby GC, et al: The dynamics of glomerular filtration in the puerperium. *Am J Physiol Renal Physiol* 286(3):F496, 2004
- Hladunewich MA, Schaefer F: Proteinuria in special populations: pregnant women and children. *Adv Chronic Kidney Dis* 18(4):267, 2011
- Hodgkinson CP: Physiology of the ovarian veins in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1:26, 1953
- Holmes VA, Wallace JM: Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Transact* 33:428, 2005
- Huerta-Enochian GS, Katz VL, Fox LK, et al: Magnetic resonance—based serial pelvimetry: do maternal pelvic dimensions change during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 194:1689, 2006
- Hui C, Lili M, Libin C, et al: Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch Gynecol Obstet* 285(5):1231, 2012
- Huisman A, Aarnoudse JG, Heuvelmans JHA, et al: Whole blood viscosity during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 94:1143, 1987
- Hyttén FE: Lactation. In *The Clinical Physiology of the Puerperium*. London, Farrand Press, 1995, p 59
- Hyttén FE: The renal excretion of nutrients in pregnancy. *Postgrad Med J* 49:625, 1973
- Hyttén FE: Weight gain in pregnancy. In Hyttén FE, Chamberlain G (eds): *Clinical Physiology in Obstetrics*, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1991, p 173
- Hyttén FE, Leitch I: *The Physiology of Human Pregnancy*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1971
- Ingerslev M, Teilum G: Biopsy studies on the liver in pregnancy, 2. Liver biopsy on normal pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 25:352, 1946
- Inoue T, Hotta A, Awai M, et al: Loss of vision due to a physiologic pituitary enlargement during normal pregnancy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1049, 2007
- Iosif S, Ingemarsson I, Ulmsten U: Urodynamic studies in normal pregnancy and in puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 137:696, 1980
- Jain N, Sternberg LB: Symphyseal separation. *Obstet Gynecol* 105:1229, 2005
- Jarolim P: Serum biomarkers for heart failure. *Cardiovasc Pathol* 15:144, 2006
- Jauniaux E, Johnson MR, Jurkovic D, et al: The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 84:338, 1994
- Jeffreys RM, Stepanchak W, Lopez B, et al: Uterine blood flow during supine rest and exercise after 28 weeks of gestation. *BJOG* 113:1239, 2006
- Jensen D, Wolfe LA, Slatkowska L, et al: Effects of human pregnancy on the ventilatory chemoreflex response to carbon dioxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R1369, 2005
- Jensen E, Wood C, Keller-Wood M: The normal increase in adrenal secretion during pregnancy contributes to maternal volume expansion and fetal homeostasis. *J Soc Gynecol Investig* 9:362, 2002
- Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, et al: Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* 70:83, 2006
- Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al: A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 96(5):1533, 2011
- Kalhan SC, Gruca LL, Parimi PS, et al: Serine metabolism in human pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E733, 2003
- Kametas N, McAuliffe F, Krampl E, et al: Maternal electrolyte and liver function changes during pregnancy at high altitude. *Clin Chim Acta* 328:21, 2003a
- Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, et al: Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:806, 2003b
- Kaneshige E: Serum ferritin as an assessment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. *Obstet Gynecol* 57:238, 1981
- Kaňová N, Bičíková M: Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res* 60(2):243, 2011
- Karakosta P, Chatzi L, Plana E, et al: Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and metaanalysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 25(2):150, 2010
- Kauppila A, Chatelain P, Kirkinen P, et al: Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 64:309, 1987
- Kauppila A, Koskinen M, Puolakka J, et al: Decreased intervillous and unchanged myometrial blood flow in supine recumbency. *Obstet Gynecol* 55:203, 1980
- Keenan PA, Yaldoo DT, Stress ME, et al: Explicit memory in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 179:731, 1998
- Keller-Wood M, Wood CE: Pregnancy alters cortisol feedback inhibition of stimulated ACTH: studies in adrenalectomized ewes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:R1790, 2001
- Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, et al: Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol* 30(8):774, 2010
- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014



- Kinsella SM, Lohmann G: Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 83:774, 1994
- Klafen A, Palugyay J: Vergleichende Untersuchungen über Lage und Ausdehnung von Herz und Lunge in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Arch Gynaekol* 131:347, 1927
- Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, et al: Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 151:878, 1985
- Kolarzyk E, Szot WM, Lyszczyk J: Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 272:53, 2005
- Kovacs CS, Fuleihan GE: Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrin Metab Clin North Am* 35:21, 2006
- Krause BJ, Hanson MA, Casanella P: Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta* 32(11):797, 2011
- Krause PJ, Ingardia CJ, Pontius LT, et al: Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *Am J Obstet Gynecol* 157:274, 1987
- Kubota T, Kamada S, Hirata Y, et al: Synthesis and release of endothelin-1 by human decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1230, 1992
- Kulandavelu S, Whiteley KJ, Bainbridge SA, et al: Endothelial NO synthase augments fetoplacental blood flow, placental vascularization, and fetal growth in mice. *Hypertension* 61(1):259, 2013
- Kumru S, Boztosun A, Godekmerdan A: Pregnancy-associated changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations and serum cytokine concentrations in healthy women. *J Reprod Med* 50:246, 2005
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 33:1012, 2000
- Langer JE, Coleman BG: Case 1: diagnosis: hyperreactio luteinalis complicating a normal pregnancy. *Ultrasound Q* 23:63, 2007
- Lederman SA, Paxton A, Heymsfield SB, et al: Maternal body fat and water during pregnancy: do they raise infant birth weight? *Am J Obstet Gynecol* 180:235, 1999
- Leung AM: Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 26(2-3):137, 2012
- Leung AM, Pearce EN, Braverman LD: Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40(4):765, 2011
- Lind T, Bell S, Gilmore E, et al: Insulin disappearance rate in pregnant and non-pregnant women, and in non-pregnant women given GHRH. *Eur J Clin Invest* 7:47, 1977
- Lindheimer MD, Davison JM: Osmoregulation, the secretion of arginine vasopressin and its metabolism during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 132:133, 1995
- Lindheimer MD, Grünfeld J-P, Davison JM: Renal disorders. In Barran WM, Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy*, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2000, p 39
- Lindheimer MD, Kanter D: Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 115(2 Pt 1):365, 2010
- Lindheimer MD, Richardson DA, Ehrlich EN, et al: Potassium homeostasis in pregnancy. *J Reprod Med* 32:517, 1987
- Lipiński P, Styś A, Starzyński RR: Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods. *Cell Mol Life Sci* 70(1):23, 2013
- Lippi G, Albiero A, Montagnana M, et al: Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab* 53:173, 2007
- Löf M: Physical activity pattern and activity energy expenditure in healthy pregnant and non-pregnant Swedish women. *Eur J Clin Nutr* 65(12):1295, 2011
- Lønberg U, Damm P, Andersson AM, et al: Increase in maternal placental growth hormone during pregnancy and disappearance during parturition in normal and growth hormone-deficient pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 188:247, 2003
- Lowe SA, MacDonald GJ, Brown MA: Acute and chronic regulation of atrial natriuretic peptide in human pregnancy: a longitudinal study. *J Hypertens* 10:821, 1992
- Luppi P, Haluszczak C, Trucco M, et al: Normal pregnancy is associated with peripheral leukocyte activation. *Am J Reprod Immunol* 47:72, 2002
- Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, et al: A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 170:849, 1994
- Macfie AG, Magides AD, Richmond MN, et al: Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 67:54, 1991
- Maguire M, Lungu A, Gorden P, et al: Pregnancy in a woman with congenital generalized lipodystrophy. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 2):452, 2012
- Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, et al: Maternal cardiovascular changes from pre-pregnancy to very early pregnancy. *J Hypertens* 30(11):2168, 2012
- Majed BH, Khalil RA: Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev* 64(3):540, 2012
- Mandala M, Osol G: Physiological remodeling of the maternal uterine circulation during pregnancy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 110(1):12, 2011
- Manten GTR, Franx A, Sikkema JM, et al: Fibrinogen and high molecular weight fibrinogen during and after normal pregnancy. *Thrombosis Res* 114:19, 2004
- Mardones-Santander F, Salazar G, Rosso P, et al: Maternal body composition near term and birth weight. *Obstet Gynecol* 91:873, 1998
- Margarit L, Griffiths A, Tsapanos V, et al: Second trimester amniotic fluid endothelin concentration: a possible predictor for pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 25:18, 2005
- Marnach ML, Ramin KD, Ramsey PS, et al: Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:331, 2003
- Masini E, Nistri S, Vannacci A, et al: Relaxin inhibits the activation of human neutrophils: involvement of the nitric oxide pathway. *Endocrinology* 145:1106, 2004
- Maymó JL, Pérez Pérez A, Gambino Y, et al: Review: leptin gene expression in the placenta—regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta* 32(Suppl B):S146, 2011
- Maymon R, Zimerman AL, Strauss S, et al: Maternal spleen size throughout normal pregnancy. *Semin Ultrasound CT MRI* 28:64, 2007
- McAuliffe F, Kametas N, Costello J, et al: Respiratory function in singleton and twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 109:765, 2002
- McLean KC, Bernstein IM, Brummel-Ziedins KE: Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):135, 2012
- McLennan CE: Antecubital and femoral venous pressure in normal and toxemic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 45:568, 1943
- Mendenhall HW: Serum protein concentrations in pregnancy. 1. Concentrations in maternal serum. *Am J Obstet Gynecol* 106:388, 1970
- Metcalfe J, Romney SL, Ramsey LH, et al: Estimation of uterine blood flow in normal human pregnancy at term. *J Clin Invest* 34(11):1632, 1955
- Michimata T, Sakai M, Miyazaki S, et al: Decrease of T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites occurs in unexplained recurrent spontaneous abortion with normal chromosomal content. *Hum Reprod* 18:1523, 2003
- Miehle K, Stephan H, Fasshauer M: Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76(1):2, 2012
- Migeon CJ, Bertrand J, Wall PE: Physiological disposition of 4-<sup>14</sup>C cortisol during late pregnancy. *J Clin Invest* 36:1350, 1957
- Milne JA, Howie AD, Pack AI: Dyspnoea during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 85:260, 1978
- Mittal P, Espinoza J, Hassan S, et al: Placental growth hormone is increased in the maternal and fetal serum of patients with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20:651, 2007
- Miyamoto J: Prolactin and thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone during the periparturition period. *Obstet Gynecol* 63:639, 1984
- Mojtahedi M, de Groot LC, Boekholt HA, et al: Nitrogen balance of healthy Dutch women before and during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 75:1078, 2002
- Mor G, Cardenas I: The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 63(6):425, 2010
- Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al: Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci* 1221:80, 2011
- More C, Bhattoa HP, Bettembuk P, et al: The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106:209, 2003
- Morikawa M, Yamada T, Turuga N, et al: Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. *J Perinat Med* 34:392, 2006
- Muallem MM, Rubeiz NG: Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol* 24:80, 2006
- Muccioli G, Lorenzi T, Lorenzi, et al: Beyond the metabolic rate of ghrelin: a new player in the regulation of reproductive function. *Peptides* 32(12):2514, 2011
- Nakano Y, Itabashi K, Nagahara K, et al: Cord serum adiponectin is positively related to postnatal body mass index gain. *Pediatr Int* 54(1):76, 2012
- Nizard J, Dommergues M, Clément K: Pregnancy in a woman with a leptin-receptor mutation. *N Engl J Med* 366(11):1064, 2012



- Nolten WE, Rueckert PA: Elevated free cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms. *Am J Obstet Gynecol* 139:492, 1981
- Obuobie K, Mullik V, Jones C, et al: McCune-Albright syndrome: growth hormone dynamics in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2456, 2001
- Øian P, Maltau JM, Noddeland H, et al: Oedema-preventing mechanisms in subcutaneous tissue of normal pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 92:1113, 1985
- Osman H, Rubeiz N, Tamim H, et al: Risk factors for the development of striae gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 196:62.e1, 2007
- Paccolat C, Harbarth S, Courvoisier D, et al: Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum. *J Perinat Med* 39(6):679, 2011
- Page KL, Celia G, Leddy G, et al: Structural remodeling of rat uterine veins in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 187:1647, 2002
- Palmer SK, Zamudio S, Coffin C, et al: Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy. *Obstet Gynecol* 80:1000, 1992
- Park JI, Chang CL, Hsu SY: New insights into biological roles of relaxin and relaxin-related peptides. *Rev Endocr Metab Disord* 6:291, 2005
- Parker CR Jr, Everett RB, Whalley PJ, et al: Hormone production during pregnancy in the primigravid patients. II. Plasma levels of deoxycorticosterone throughout pregnancy of normal women and women who developed pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 138:626, 1980
- Pasrija S, Sharma N: Benign diffuse breast hyperplasia during pregnancy. *N Engl J Med* 355:2771, 2006
- Pates JA, Hatab MR, McIntire DD, et al: Determining uterine blood flow in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 28(4):507, 2010
- Pavlova M, Sheikh LS: Sleep in women. *Semin Neurol* 31(4):397, 2011
- Peck TM, Arias F: Hematologic changes associated with pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 22:785, 1979
- Pedersen NG, Juul A, Christiansen M, et al: Maternal serum placental growth hormone, but not human placental lactogen or insulin growth factor-1, is positively associated with fetal growth in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(5):534, 2010
- Phelan N, Conway GS: Management of ovarian disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(6):985, 2011
- Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy, 17. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 140:730, 1981
- Phillips J, McBride C, Hale S, et al: Examination of prepregnancy and pregnancy urinary protein levels in healthy nulligravidas. Abstract No. 356. Presented at the 34th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. February 3-8, 2014
- Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, et al: Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 102:535, 2003
- Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, et al: Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 133:781, 1979
- Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, et al: The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 181:1560, 1999
- Powers RW, Majors AK, Kerchner LJ, et al: Renal handling of homocysteine during normal pregnancy and preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 11:45, 2004
- Pritchard JA: Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 26:393, 1965
- Pritchard JA, Adams RH: Erythrocyte production and destruction during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 79:750, 1960
- Pritchard JA, Mason RA: Iron stores of normal adults and their replenishment with oral iron therapy. *JAMA* 190:897, 1964
- Pritchard JA, Scott DE: Iron demands during pregnancy. In *Iron Deficiency-Pathogenesis: Clinical Aspects and Therapy*. London, Academic Press, 1970, p 173
- Rahn DD, Acevedo JF, Word RA: Effect of vaginal distention on elastic fiber synthesis and matrix degradation in the vaginal wall: potential role in the pathogenesis of pelvic organ prolapse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295(4):R1351, 2008a
- Rahn DD, Ruff MD, Brown SA, et al: Biomechanical properties of the vaginal wall: effect of pregnancy, elastic fiber deficiency, and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 198(5):590.e1, 2008b
- Rana S, Lindheimer M, Hibbard J, Pliskin N: Neuropsychological performance in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 195:186, 2006
- Rathore SP, Gupta S, Gupta V: Pattern and prevalence of physiological cutaneous changes in pregnancy: a study of 2000 antenatal women. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 77(4):402, 2011
- Redman CWG, Sargent IL, Taylor RN: Immunology of normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Repke JT: Calcium homeostasis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 37:59, 1994
- Resnik JL, Hong C, Resnik R, et al: Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 193:450, 2005
- Richani K, Soto E, Romero R, et al: Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonat Med* 17:239, 2005
- Riedl M, Maier C, Handisurya A, et al: Insulin resistance has no impact on ghrelin suppression in pregnancy. *Intern Med* 262:458, 2007
- Robb AO, Mills NL, Din JN, et al: Acute endothelial tissue plasminogen activator release in pregnancy. *J Thromb Haemost* 7(1):138, 2009
- Rosenfeld CR, Barton MD, Meschia G: Effects of epinephrine on distribution of blood flow in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 124:156, 1976
- Rosenfeld CR, DeSpain K, Word RA, et al: Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in human uterine arteries. *J Clin Endocrinol Metab* 97(1):138, 2012
- Rosenfeld CR, Gant NF Jr: The chronically instrumented ewe: a model for studying vascular reactivity to angiotensin II in pregnancy. *J Clin Invest* 67:486, 1981
- Rosenfeld CR, Roy T, DeSpain K, et al: Large-conductance  $Ca^{2+}$  dependent  $K^{+}$  channels regulate basal uteroplacental blood flow in ovine pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 12:402, 2005
- Rosenfeld CR, West J: Circulatory response to systemic infusion of norepinephrine in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 127:376, 1977
- Rosenfeld CR, Word RA, DeSpain K, et al: Large conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels contribute to vascular function in nonpregnant human uterine arteries. *Reprod Sci* 15(7):651, 2008
- Rubi RA, Sala NL: Ureteral function in pregnant women. 3. Effect of different positions and of fetal delivery upon ureteral tonus. *Am J Obstet Gynecol* 101:230, 1968
- Ruiz-Extremera A, López-Garrido MA, Barranco E, et al: Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 193:2010, 2005
- Russell P, Robboy S: Ovarian cysts, tumor-like, iatrogenic and miscellaneous conditions. In Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, et al (eds): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd ed. London, Churchill Livingstone, 2009, p 579
- Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT, et al: Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J* 70:768, 2006
- Sandhu KS, LaCombe JA, Fleischmann N: Gross and microscopic hematuria: guidelines for obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol Surv* 64(1):39, 2009
- Savu O, Jurcuț R, Giuscă S, et al: Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 5(3):289, 2012
- Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al: The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 65:461, 1990
- Schiessl B, Strasburger CJ, Bidlingmeier M, et al: Role of placental growth hormone in the alteration of maternal arterial resistance in pregnancy. *J Reprod Med* 52:313, 2007
- Schulman A, Herlinger H: Urinary tract dilatation in pregnancy. *Br J Radiol* 48:638, 1975
- Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR: The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 181(1):139, 2009
- Sheth VM, Pandya AG: Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol* 65(4):689, 2011
- Shinagawa S, Suzuki S, Chihara H, et al: Maternal basal metabolic rate in twin pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 60:145, 2005
- Shoma A, Elbassiony L, Amin M, et al: "Gestational gigantomastia": a review article and case presentation of a new surgical management option. *Surg Innov* 18(1):94, 2011
- Simon FR, Fortune J, Iwahashi M, et al: Ethinyl estradiol cholestasis involves alterations in expression of liver sinusoidal transporters. *Am J Physiol* 271:G1043, 1996
- Simpson KR, James DC: Efficacy of intrauterine resuscitation techniques in improving fetal oxygen status during labor. *Obstet Gynecol* 105:1362, 2005
- Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, et al: Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 15:54, 2005



- Soltanipoor F, Delaram M, Taavoni S, et al: The effect of olive oil on prevention of striae gravidarum: a randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 20(5):263, 2012
- Song CS, Kappas A: The influence of estrogens, progestins and pregnancy on the liver. *Vitam Horm* 26:147, 1968
- Sprague BJ, Phernetton TM, Magness RR, et al: The effects of the ovarian cycle and pregnancy on uterine vascular impedance and uterine artery mechanics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 144(Suppl 1): S170, 2009
- Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, et al: Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology* 15:55, 2005
- Sunness JS: The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 32:219, 1988
- Tamás P, Szilágyi A, Jeges S, et al: Effects of maternal central hemodynamics on fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:711, 2007
- Tanaka Y, Yanagihara T, Ueta M, et al: Naturally conceived twin pregnancy with hyperreactio luteinalis, causing hyperandrogenism and maternal virilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:277, 2001
- Tanous D, Sîu SC, Mason J, et al: B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 56(15):1247, 2010
- Taylor DJ, Phillips P, Lind T: Puerperal haematological indices. *Br J Obstet Gynaecol* 88:601, 1981
- Teran E, Escudero C, Vivero S, et al: NO in early pregnancy and development of preeclampsia. *Hypertension* 47:e17, 2006
- Thellin O, Heinen E: Pregnancy and the immune system: between tolerance and rejection. *Toxicology* 185:179, 2003
- Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Snijders RJM, et al: Fetal thyroid-stimulating hormone response to maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 164:1244, 1991
- Tihtonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, et al: Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196:328.e1, 2007
- Timmons BC, Mahendroo M: Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies. *Reprod Sci* 14:53, 2007
- Trakada G, Tsapanos V, Spiropoulos K: Normal pregnancy and oxygenation during sleep. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 109:128, 2003
- Tsai CH, de Leeuw NKM: Changes in 2,3-diphosphoglycerate during pregnancy and puerperium in normal women and in  $\beta$ -thalassemia heterozygous women. *Am J Obstet Gynecol* 142:520, 1982
- Uchikova EH, Ledjev II: Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 119:185, 2005
- Ueland K: Maternal cardiovascular dynamics, 7. Intrapartum blood volume changes. *Am J Obstet Gynecol* 126:671, 1976
- Ueland K, Metcalfe J: Circulatory changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 18:41, 1975
- Ulmsten U, Sundström G: Esophageal manometry in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 132:260, 1978
- Valera MC, Parant O, Vayssiere C, et al: Physiological and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets* 21(8):587, 2010
- van Brummen H, Bruinse HW, van der Bom J, et al: How do the prevalences of urogenital symptoms change during pregnancy? *Neurourol Urodyn* 25:135, 2006
- van den Akker CH, Schierbeek H, Dorst KY, et al: Human fetal amino acid metabolism at term gestation. *Am J Clin Nutr* 89(1):153, 2009
- Van Wagenen G, Jenkins RH: An experimental examination of factors causing ureteral dilatation of pregnancy. *J Urol* 42:1010, 1939
- Vidaeff AC, Ross PJ, Livingston CK, et al: Gigantomastia complicating mirror syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:1139, 2003
- Villaseca P, Campino C, Oestreicher E, et al: Bilateral oophorectomy in a pregnant woman: hormonal profile from late gestation to post-partum: case report. *Hum Reprod* 20:397, 2005
- Vodstrcil LA, Tare M, Novak J, et al: Relaxin mediates uterine artery compliance during pregnancy and increases uterine blood flow. *FASEB J* 26(10):4035, 2012
- Walker MC, Garner PR, Keely EJ, et al: Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 177:162, 1997
- Walther T, Stepan H: C-type natriuretic peptide in reproduction, pregnancy and fetal development. *J Endocrinol* 180:17, 2004
- Watanabe M, Meeker CI, Gray MJ, et al: Secretion rate of aldosterone in normal pregnancy. *J Clin Invest* 42:1619, 1963
- Watts DH, Krohn MA, Wener MH, et al: C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 77:176, 1991
- Waugh J, Bell SC, Kilby MD, et al: Urinary microalbumin/creatinine ratios: reference range in uncomplicated pregnancy. *Clin Sci* 104:103, 2003
- Weiss M, Eisenstein Z, Ramot Y, et al: Renal reabsorption of inorganic phosphorus in pregnancy in relation to the calciotropic hormones. *Br J Obstet Gynaecol* 105:195, 1998
- Wesnes SL, Hunskaar S, Bo K, et al: The effect of urinary incontinence status during pregnancy and delivery mode on incontinence postpartum. A cohort study. *BJOG* 116(5):700, 2009
- Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, et al: Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med* 68:97, 1980
- Wise RA, Polito AJ, Krishnan V: Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 26:1, 2006
- Wong CA, Loffredi M, Ganchiff JN, et al: Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology* 96:1395, 2002
- Wong CA, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, et al: Gastric emptying of water in obese pregnant women at term. *Anesth Analg* 105:751, 2007
- Word RA, Li XH, Hnat M, et al: Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 25:69, 2007
- World Health Organization: Human energy requirements. Food and nutrition technical report series 1. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004, p 53
- Wright HP, Osborn SB, Edmonds DG: Changes in rate of flow of venous blood in the leg during pregnancy, measured with radioactive sodium. *Surg Gynecol Obstet* 90:481, 1950
- Xiao D, Huang X, Yang S, et al: Direct effects of nicotine on contractility of the uterine artery in pregnancy. *J Pharmacol Exp Ther* 322:180, 2007
- Yurteri-Kaplan L, Saber S, Zamudio S: Brain natriuretic peptide in term pregnancy. *Reprod Sci* 19(5):520, 2012
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 28(2):127, 2009
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM: Maternal cerebral blood flow changes in pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 189:968, 2003
- Zimmermann MB: The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 26(Suppl 1):108, 2012







## SEÇÃO 3

# PLACENTAÇÃO, EMBRIOGÊNESE E DESENVOLVIMENTO FETAL





# Nidação e Desenvolvimento Placentário

O CICLO OVARIANO-ENDOMETRIAL ..... 80

A DECÍDUA..... 86

NIDAÇÃO E FORMAÇÃO INICIAL DO TROFOBLASTO ..... 88

DESENVOLVIMENTO DE CÓRIO E PLACENTA ..... 92

O ÂMNIO..... 98

O CORDÃO UMBILICAL ..... 100

HORMÔNIOS PLACENTÁRIOS..... 101

INTERAÇÕES ENTRE SUPRARRENAIS FETAIS E PLACENTA... 108

Todos os obstetras devem conhecer os processos biológicos reprodutivos básicos necessários à gravidez. Diversas anormalidades podem afetar cada um desses processos e levar à infertilidade ou à interrupção da gestação. Na maioria das mulheres, a ovulação é espontânea e cíclica, ocorrendo em intervalos de 25 a 35 dias, durante quase 40 anos entre a menarca e a menopausa. Se não houver contracepção, estima-se que, ao longo da vida fértil, haja cerca de 400 oportunidades para a mulher engravidar com relações sexuais em qualquer um dos 1.200 dias – o dia da ovulação e os dois dias precedentes. Esta janela estreita para a fecundação é controlada pela produção estritamente regulada de esteroides ovarianos. Além disso, esses hormônios promovem a regeneração do endométrio após a menstruação, preparando o útero para a próxima janela de nidação.

Caso ocorra fecundação, os eventos que se desenvolvem entre a nidação do blastocisto no endométrio e o parto resultam de uma interação singular entre o trofoblasto fetal e a decídua-endométrio materna. A capacidade que mãe e feto têm de coexistir como dois sistemas imunológicos distintos resulta de modificações endócrinas, parácrinas e imunológicas dos tecidos fetais e maternos em uma dimensão não encontrada em qualquer outra situação. A placenta atua como mediadora de um sistema singular de comunicação feto-materna, criando um

ambiente hormonal que inicialmente ajuda a manter a gravidez e, finalmente, inicia os eventos que levarão ao parto. Nas seções seguintes, serão abordados a fisiologia do ciclo ovariano endometrial, o implante do óvulo, a formação da placenta e das membranas fetais, bem como as relações hormonais específicas materno-fetais.

## O CICLO OVARIANO-ENDOMETRIAL

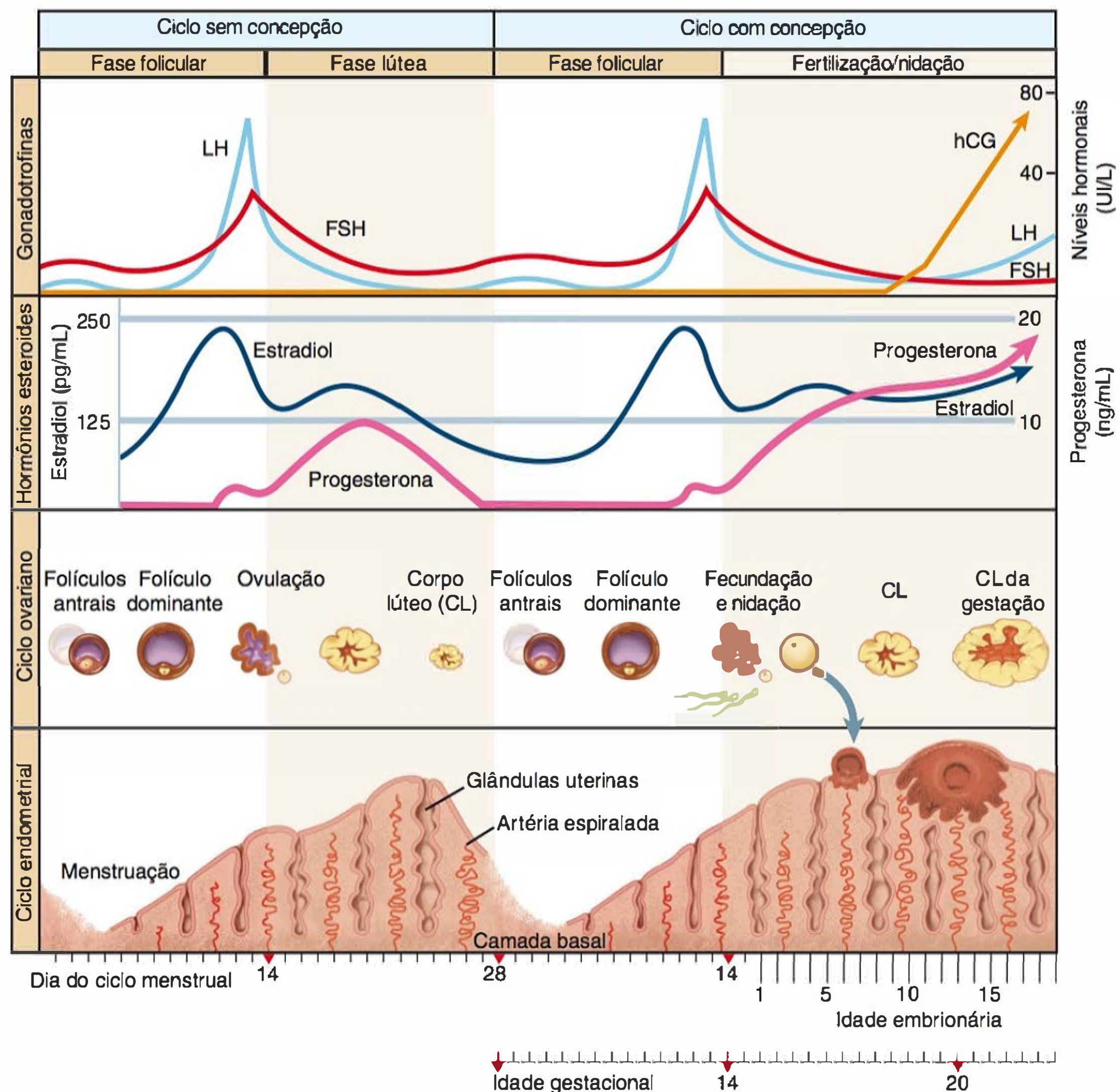
O desenvolvimento de ciclos menstruais ovulatórios previsíveis, regulares, cíclicos e espontâneos é regulado por interações complexas entre o eixo hipotalâmico-hipofisário, os ovários e o trato genital (**Figura 5-1**). A duração média do ciclo é de cerca de 28 dias, variando entre 25 e 32 dias. A sequência de eventos hormonais que levam à ovulação determina o ciclo menstrual. Ao mesmo tempo, as modificações cíclicas na histologia endometrial são fielmente reproduzidas. Rock e Bartlett (1937) foram os primeiros a sugerir que as variações histológicas do endométrio seriam características o suficiente para permitir a “datação” do ciclo. Nesse esquema, as fases folicular-proliferativa e secretora-lútea pós-ovulatória em geral são divididas nos estágios inicial e tardio. Essas alterações foram discutidas em detalhes no **Capítulo 15** do *Ginecologia de Williams*, 2ª edição (Halvorson, 2012).

### O ciclo ovariano

#### Fase folicular ou pré-ovulatória ovariana

Ao nascimento, o ovário humano contém 2 milhões de oócitos, e, no início da puberdade, estarão presentes cerca de 400.000 folículos (Baker, 1963). Os folículos restantes são depletados em uma taxa de cerca de 1.000 folículos por mês até os 35 anos, quando então essa taxa se acelera (Faddy, 1992). Normalmente, apenas 400 folículos são liberados ao longo da vida fértil de uma mulher. Por isso, mais de 99,9% dos folículos sofrem atresia por meio de um processo de morte celular denominado apoptose (Gougeon, 1996; Kaipia, 1997).





**FIGURA 5-1** Controle gonadotrófico dos ciclos ovariano e endometrial. O ciclo ovariano-endometrial foi estruturado para ocorrer em 28 dias. A fase folicular (dias 1 a 14) caracteriza-se por níveis ascendentes de estrogênio, espessamento do endométrio e seleção do folículo "ovulatório" dominante. Durante a fase lútea (dias 14 a 21), o corpo lúteo (CL) produz estrogênio e progesterona, preparando o endométrio para a nidação. Se houver nidação, os blastocistos em desenvolvimento começarão a produzir gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*) com resgate do corpo lúteo, mantendo, assim, a produção de progesterona. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

O desenvolvimento folicular ocorre em vários estágios, incluindo o recrutamento independente de gonadotrofina de folículos primordiais do *pool* em repouso e seu crescimento até o estágio antral. Esse fenômeno parece ser controlado por fatores de crescimento produzidos localmente. Dois membros da família dos fatores do crescimento – fator 9 de diferenciação do crescimento (GDF9, de *growth differentiation factor 9*) e proteína morfogenética óssea 15 (BMP-15, de *bone morphogenetic protein 15*) – regulam a proliferação e a diferenciação das células da granulosa para o desenvolvimento de folículos primários em crescimento (Trombly, 2009; Yan, 2001). Eles também estabilizam e expandem o complexo cúmulo-oócito (CCO) na trompa uterina (Hreinsson, 2002). Esses fatores são produzidos pelos oócitos, sugerindo que as primeiras etapas do desenvolvimento folicular são, em parte, controladas pelo oócito. À medida que os folículos antrais se desenvolvem, as células do estroma

circundante são recrutadas por um mecanismo a ser definido, para se tornarem células da teca.

Embora não seja necessário nos estágios iniciais do desenvolvimento folicular, o hormônio folículo-estimulante (FSH, de *follicle-stimulating hormone*) é requerido para o desenvolvimento ulterior dos grandes folículos antrais (Hillier, 2001). A cada ciclo ovariano, um grupo de folículos antrais, conhecido como uma coorte, inicia a fase de crescimento semissincrono com base em seu estado de maturação durante a elevação do FSH ao final da fase lútea do ciclo anterior. Essa elevação do FSH que leva ao desenvolvimento folicular é chamada de *janela de seleção* do ciclo ovariano (Macklon, 2001). Apenas os folículos que evoluem até esse estágio desenvolvem a capacidade de produzir estrogênio.

Durante a fase folicular, os níveis de estrogênio elevam-se em paralelo ao crescimento de um folículo dominante e ao

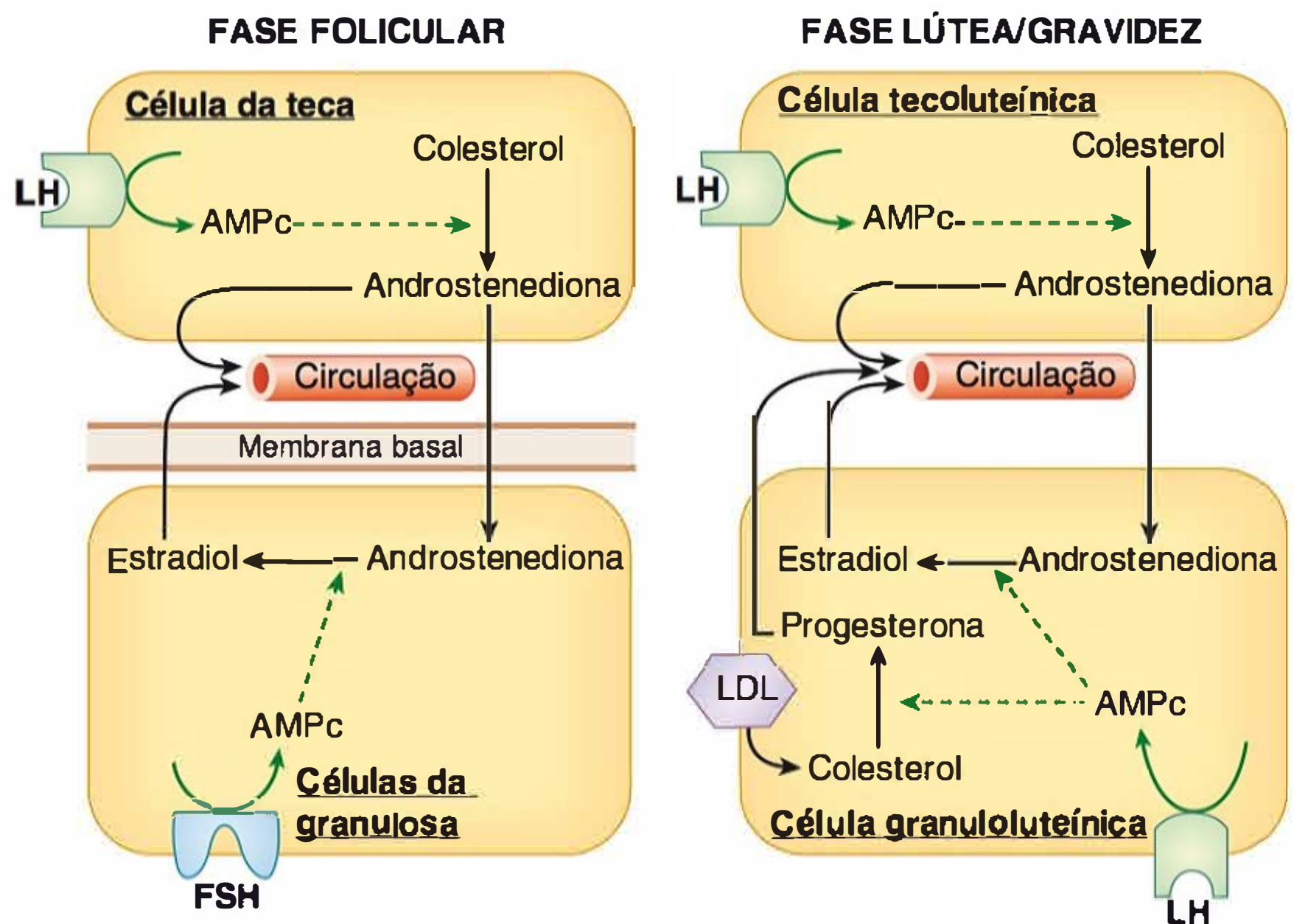


aumento no número de células da granulosa (ver [Figura 5-1](#)). Essas células representam o único local de expressão do receptor de FSH. O aumento do FSH circulante durante o final da fase lútea do ciclo anterior estimula o aumento no número de receptores de FSH e, subsequentemente, na capacidade da citocromo P<sub>450</sub>-aromatase de converter a androstenediona em estradiol. O requerimento de células da teca, que respondem ao hormônio luteinizante (LH, de *luteinizing hormone*), e das células da granulosa, que respondem ao FSH, forma a hipótese das duas células-duas gonadotrofinas para a biossíntese do estrogênio (Short, 1962). Conforme mostra a [Figura 5-2](#), o FSH induz a aromatase e a expansão do antro dos folículos em crescimento. O folículo mais responsivo ao FSH dentro da coorte provavelmente é o primeiro a produzir estradiol e iniciar a expressão dos receptores de LH.

Após o surgimento dos receptores de LH, as células da granulosa do folículo pré-ovulatório começam a secretar pequenas quantidades de progesterona. Embora limitada, acredita-se que a secreção pré-ovulatória de progesterona produza um *feedback* positivo sobre a hipófise preparada pelo estrogênio para induzir ou aumentar a liberação de LH. Além disso, durante a fase folicular tardia, o LH estimula as células tecais a produzir androgênios, em particular androstenediona, que são então transferidos aos folículos adjacentes onde são aromatizados em estradiol (ver [Figura 5-2](#)). Durante o início da fase folicular, as células da granulosa também produzem a inibina B, que com seu efeito de *feedback* sobre a hipófise inibe a liberação de FSH (Groome, 1996). À medida que o folículo dominante cresce, a produção de estradiol e de inibinas aumenta, resultando em declínio do FSH da fase folicular. Essa queda no FSH é responsável pelo colapso dos demais folículos que não atingem o estado pré-ovulatório – o estágio de folículo de Graaf – em qualquer ciclo. Assim, 95% do estradiol plasmático produzido nesse momento são secretados pelo folículo dominante – o destinado à ovulação. Durante tal período, o outro ovário mantém-se relativamente inativo.

### Ovulação

O surgimento de uma onda de gonadotrofina, resultante do aumento da secreção de estrogênio pelos folículos pré-ovulatórios, é um preditor relativamente preciso da ovulação. Isso ocorre 34 a 36 horas antes da liberação do óvulo do folículo (ver [Figura 5-1](#)). A secreção de LH atinge o máximo 10 a 12 horas antes da ovulação e estimula o reinício da meiose no óvulo com a liberação do primeiro corpo polar. Pesquisas correntes sugerem que, em resposta ao LH, o aumento na produção de progesterona e prostaglandina pelas células do cúmulo, assim como de GDF9 e BMP-15 pelo oócito, ativa a expressão dos genes essenciais à formação da matriz extracelular rica em ácido hialurônico pelo CCO (Richards, 2007). Conforme mostra a [Figura 5-3](#),



**FIGURA 5-2** Princípio das duas células-duas gonadotrofinas para a produção do hormônio esteroidal ovariano. Durante a fase folicular (*painel à esquerda*), o hormônio luteinizante (LH) controla a produção pelas células da teca de androstenediona, que se difunde para as células da granulosa adjacentes e atua como precursora na biossíntese do estradiol. A capacidade das células da granulosa de converter androstenediona em estradiol é controlada pelo hormônio foliculo-estimulante (FSH). Após a ovulação (*painel à direita*), forma-se o corpo lúteo, e tanto as células tecoluteínicas quanto as células granuloluteínicas respondem ao LH. As células tecoluteínicas continuam a produzir androstenediona, e as células granuloluteínicas têm sua capacidade de produzir progesterona e converter androstenediona em estradiol muito aumentada. O LH e a gonadotrofina coriônica humana (hCG) ligam-se ao mesmo receptor de LH-hCG. Caso ocorra gravidez (*painel à direita*), a hCG resgata o corpo lúteo por meio do receptor de LH que compartilham. As lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) são uma fonte importante de colesterol para a esteroidogênese. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico, de *cyclic adenosine monophosphate*.

durante a síntese dessa matriz, as células do cúmulo perdem contato umas com as outras e se movem para longe do oócito, acompanhando o polímero do ácido hialurônico – processo denominado *expansão*. Isso resulta em aumento de 20 vezes no volume do complexo junto com remodelamento, induzido por LH, da matriz extracelular ovariana para permitir a liberação do oócito maduro com células do cúmulo distribuídas ao redor da superfície do epitélio. A ativação das proteases provavelmente tem papel central no enfraquecimento da membrana basal folicular e na ovulação (Curry, 2006; Ny, 2002).

### Fase lútea ou pós-ovulatória ovariana

Após a ovulação, o corpo lúteo é formado a partir de resquícios do folículo de Graaf, ou dominante, em um processo denominado *luteinização*. A membrana basal que separa as células granuloluteínicas das células tecoluteínicas se rompe, e, no segundo dia após a ovulação, os vasos sanguíneos e capilares invadem a camada de células granulosas. A rápida neovascularização da granulosa, antes avascular, talvez seja induzida por fatores angiogênicos, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*), entre outros produzidos em resposta ao LH das células tecoluteínicas e granuloluteínicas (Albrecht, 2003; Fraser, 2001). Durante a luteinização, essas células sofrem hipertrofia e aumentam sua capacidade de sintetizar hormônios.





**FIGURA 5-3** Complexo cúmulo-oócito ovulado. O oócito encontra-se no centro do complexo. As células do cúmulo encontram-se amplamente separadas umas das outras pela matriz extracelular rica em ácido hialurônico. (Fotografia cedida pelo Dr. Kevin J. Doody.)

O LH é o principal fator luteotrópico responsável pela manutenção do corpo lúteo (Vande Wiele, 1970). De fato, injeções de LH podem estender a duração do corpo lúteo por duas semanas em mulheres normais (Segaloff, 1951). Nas mulheres férteis normais, o corpo lúteo é mantido por pulsos de LH de baixa frequência e alta amplitude secretados por gonadotrofos na hipófise anterior (Filicori, 1986).

O padrão de secreção hormonal pelo corpo lúteo é diferente daquele do folículo (ver [Figura 5-1](#)). O aumento da capacidade das células granuloluteínicas de produzir progesterona resulta do acesso a uma quantidade consideravelmente maior de precursores esteroidogênicos por meio do colesterol derivado da lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoprotein*) sanguínea, conforme ilustrado na [Figura 5-2](#) (Carr, 1981a). O importante papel da LDL na biossíntese da progesterona é confirmado pela observação de que as mulheres com níveis extremamente baixos de LDL apresentam secreção reduzida de progesterona durante a fase lútea (Illingworth, 1982). Além disso, a lipoproteína de alta densidade (HDL, de *high-density lipoprotein*) pode contribuir para a produção de progesterona nas células granuloluteínicas (Ragoobir, 2002).

Os estrogênios seguem um padrão secretor mais complexo. Especificamente, os níveis de estrogênio caem logo após a ovulação, seguindo-se uma elevação secundária que alcança uma produção máxima de 0,25 mg/dia de 17 $\beta$ -estradiol no meio da fase lútea. Ao final da fase lútea, há uma redução secundária na produção de estradiol.

A produção ovariana de progesterona atinge o máximo de 25 a 50 mg/dia durante o meio da fase lútea. Com a gravidez, o corpo lúteo continua a produzir progesterona em resposta à gonadotrofina coriônica humana (hCG) embrionária, que se liga aos mesmos receptores que o LH (ver [Figura 5-2](#)).

O corpo lúteo humano é um órgão endócrino transitório que, na ausência de gravidez, rapidamente regride 9 a 11 dias após a ovulação, via morte celular apoptótica (Vaskivuo, 2002). Os mecanismos de controle da luteólise permanecem indeter-

minados. Contudo, em parte, resultam da redução nos níveis circulantes do LH ao final da fase lútea e da redução da sensibilidade das células lúteas ao LH (Duncan, 1996; Filicore, 1986). Entretanto, o papel de outros fatores é mais indefinido, embora a prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub>  (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) pareça ser luteolítica em primatas não humanos (Auletta, 1987; Wentz, 1973). Os efeitos endócrinos, consistindo em queda significativa nos níveis circulantes de estradiol e progesterona, são essenciais para permitir que haja o desenvolvimento do folículo e a ovulação durante o ciclo ovariano seguinte. Além disso, a regressão do corpo lúteo e a redução dos esteroides circulantes sinalizam ao endométrio para que sejam iniciados os eventos moleculares que levam à menstruação.

### Ações do estrogênio e da progesterona

Os níveis flutuantes de esteroides ovarianos são os responsáveis diretos pelo ciclo endometrial. Evoluções recentes na biologia molecular dos receptores de estrogênio e de progesterona aumentaram muito a compreensão sobre suas funções. O estrogênio de ocorrência natural biologicamente mais potente – o 17 $\beta$ -estradiol – é secretado pelas células da granulosa do folículo dominante e pelas células da granulosa luteínicas do corpo lúteo (ver [Figura 5-2](#)). O estrogênio é o sinal hormonal essencial do qual depende grande parte dos eventos do ciclo menstrual normal. A ação do estradiol é complexa, parecendo envolver dois receptores nucleares hormonais clássicos designados receptor estrogênico  $\alpha$  (ER $\alpha$ , de *estrogen receptor  $\alpha$* ) e receptor estrogênico  $\beta$  (ER $\beta$ , de *estrogen receptor  $\beta$* ) (Katzenellenbogen, 2001). Essas isoformas são produtos de genes distintos, podendo inibir diferentes expressões teciduais. Ambos os complexos receptores de estradiol atuam como fatores transcricionais que se associam aos elementos de resposta estrogênica dos genes específicos. Eles são intensamente ativados pelo estradiol. Contudo, as diferenças em suas afinidades de ligação a outros estrogênios e seus padrões de expressão específicos na célula sugerem que ER $\alpha$  e ER $\beta$  tenham funções ao mesmo tempo distintas e sobrepostas (Saunders, 2005). Ambos são expressos no endométrio uterino (Bombail, 2008; Lecce, 2001). Os estrogênios atuam em muitos tipos celulares regulando o desenvolvimento folicular, a receptividade uterina ou o fluxo sanguíneo.

A maior parte das ações da progesterona sobre o trato reprodutor feminino é mediada pelos receptores hormonais nucleares, os receptores de progesterona tipo A (PR-A, de *progesterone receptor type A*) e tipo B (PR-B, de *progesterone receptor type B*). A progesterona penetra na célula por difusão e, nos tecidos reativos, associa-se a seus receptores (Conneely, 2002). Ambos os receptores têm origem em um mesmo gene, são membros da superfamília dos receptores esteroidais de fatores de transcrição e regulam a transcrição dos genes-alvo. Esses receptores possuem ações singulares. Quando há coexpressão de PR-A e PR-B, parece que o PR-A inibe a regulação gênica do PR-B. As glândulas e o estroma do endométrio parecem ter padrões de expressão que são distintos para esses receptores e variáveis ao longo do ciclo menstrual (Mote, 1999). Além disso, a progesterona pode desencadear respostas rápidas, como alterações nos níveis intracelulares de cálcio livre, que não podem ser explicadas por mecanismos genômicos. Foram identificados receptores de membrana acoplados à proteína G para a progesterona, mas seu papel no ciclo ovariano-endometrial ainda não foi explicado (Peluso, 2007).



## O ciclo endometrial

### Fase proliferativa ou pré-ovulatória do endométrio

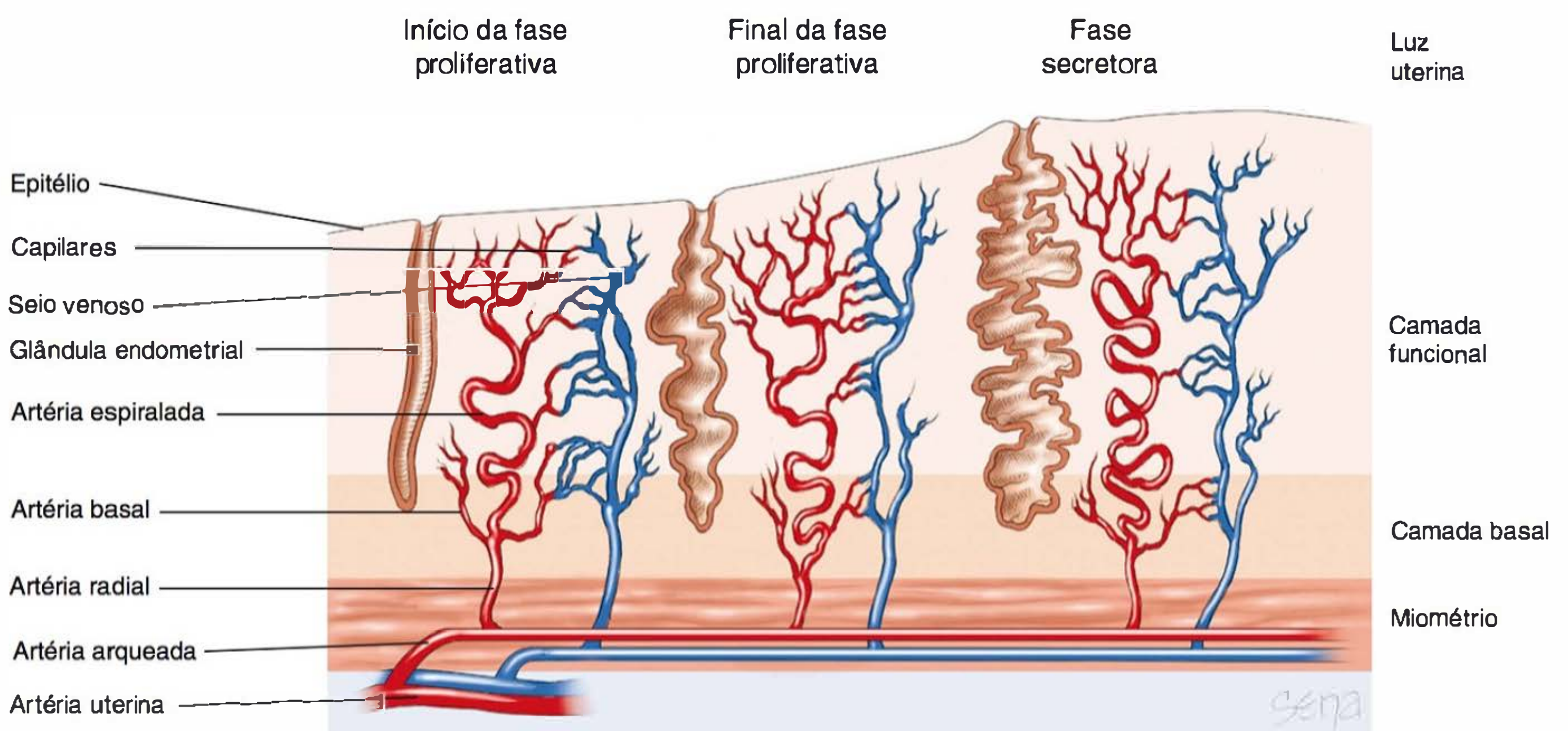
As oscilações nos níveis de estrogênio e progesterona produzem efeitos evidentes sobre o trato reprodutivo, em particular sobre o endométrio. As células glandulares-epiteliais, as células mesenquimais do estroma e os vasos sanguíneos do endométrio reproduzem-se ciclicamente com taxa elevada nas mulheres em idade fértil. O endométrio é regenerado a cada ciclo ovariano-endometrial. O endométrio superficial, denominado *camada funcional*, é eliminado e regenerado a partir da *camada basal* quase 400 vezes durante a vida reprodutiva da maioria das mulheres (Figura 5-4). Nos seres humanos, não há outro exemplo de eliminação e regeneração cíclicos de todo um tecido.

A produção de estradiol na fase folicular é o fator mais importante para a recuperação do endométrio após a menstruação. Embora quase dois terços do endométrio funcional sejam fragmentados e eliminados durante a menstruação, a reepitelização inicia-se antes do término do sangramento menstrual. Em torno do quinto dia do ciclo endometrial – quinto dia da menstruação –, a superfície epitelial do endométrio já está restaurada, e a revascularização encontra-se em curso. O endométrio pré-ovulatório caracteriza-se pela proliferação de células estromais, glandulares e endoteliais vasculares. Durante o período inicial da fase proliferativa, o endométrio em geral tem espessura inferior a 2 mm. As glândulas são estruturas estreitas e tubulares que percorrem um curso quase reto e paralelo desde a camada basal até a superfície da cavidade endometrial. Em torno do quinto dia do ciclo é possível identificar figuras de mitose no epitélio glandular. A atividade mitótica persiste no epitélio e no estroma até o dia 16 ou 17, ou 2 a 3 dias após a ovulação. Embora os vasos sanguíneos sejam inúmeros e evidentes, nesse estágio não se observam infiltração leucocitária nem sangue extravascular no endométrio.

Evidentemente, a reepitelização e a angiogênese são importantes para a cessação do sangramento endometrial (Chen-nazhi, 2009; Rogers, 2009). Ambas dependem da recuperação tecidual regulada pelo estrogênio. O crescimento celular epitelial também é regulado, em parte, pelo fator de crescimento epidérmico (EGF, de *epidermal growth factor*) e pelo fator  $\alpha$  de transformação do crescimento (TGF $\alpha$ , de *transforming growth factor*  $\alpha$ ). Aparentemente, a proliferação das células do estroma aumenta em razão das ações parácrina e autócrina do estrogênio, bem como do aumento nos níveis locais do fator 9 de crescimento dos fibroblastos (Tsai, 2002). Os estrogênios também aumentam a produção local do VEGF, o que induz a angiogênese por meio do alongamento dos vasos na camada basal (Gargett, 2001; Sugino, 2002).

Ao final da fase proliferativa, o endométrio sofre espessamento a partir de hiperplasia glandular e de aumento da substância basal do estroma, formada por edema e material proteináceo. Predomina o estroma frouxo, e as glândulas na camada funcional encontram-se bastante separadas. O aspecto diferencia-se daquele da camada basal, na qual as glândulas são mais numerosas e o estroma é mais denso. No meio do ciclo, à medida que se aproxima a ovulação, o epitélio glandular torna-se mais alto e pseudoestratificado. As células epiteliais superficiais adquirem inúmeras microvilosidades, o que aumenta a superfície epitelial, auxiliando o movimento das secreções endometriais durante a fase secretora (Ferenczy, 1976).

A datação do ciclo menstrual por meio da avaliação histológica do endométrio é difícil durante a fase proliferativa em razão da considerável variação na duração dessa fase entre as mulheres. Especificamente, a fase folicular normal pode ser tão curta que dure de 5 a 7 dias ou tão longa que perdure por 21 a 30 dias. Por outro lado, a fase lútea ou secretora pós-ovulatória do ciclo é bem constante, durando 12 a 14 dias.



**FIGURA 5-4** O endométrio é formado por duas camadas, a funcional e a basal. Essas camadas são nutridas, respectivamente, pelas artérias espiraladas e basais. Também são encontradas várias glândulas nessas camadas. À medida que o ciclo menstrual evolui, observam-se maior enrolamento das artérias espiraladas e aumento das dobras nas glândulas. Próximo do fim do ciclo menstrual (dia 27), as artérias espiraladas sofrem constrição, com redução do suprimento sanguíneo para a camada funcional levando à necrose e a seu descolamento.



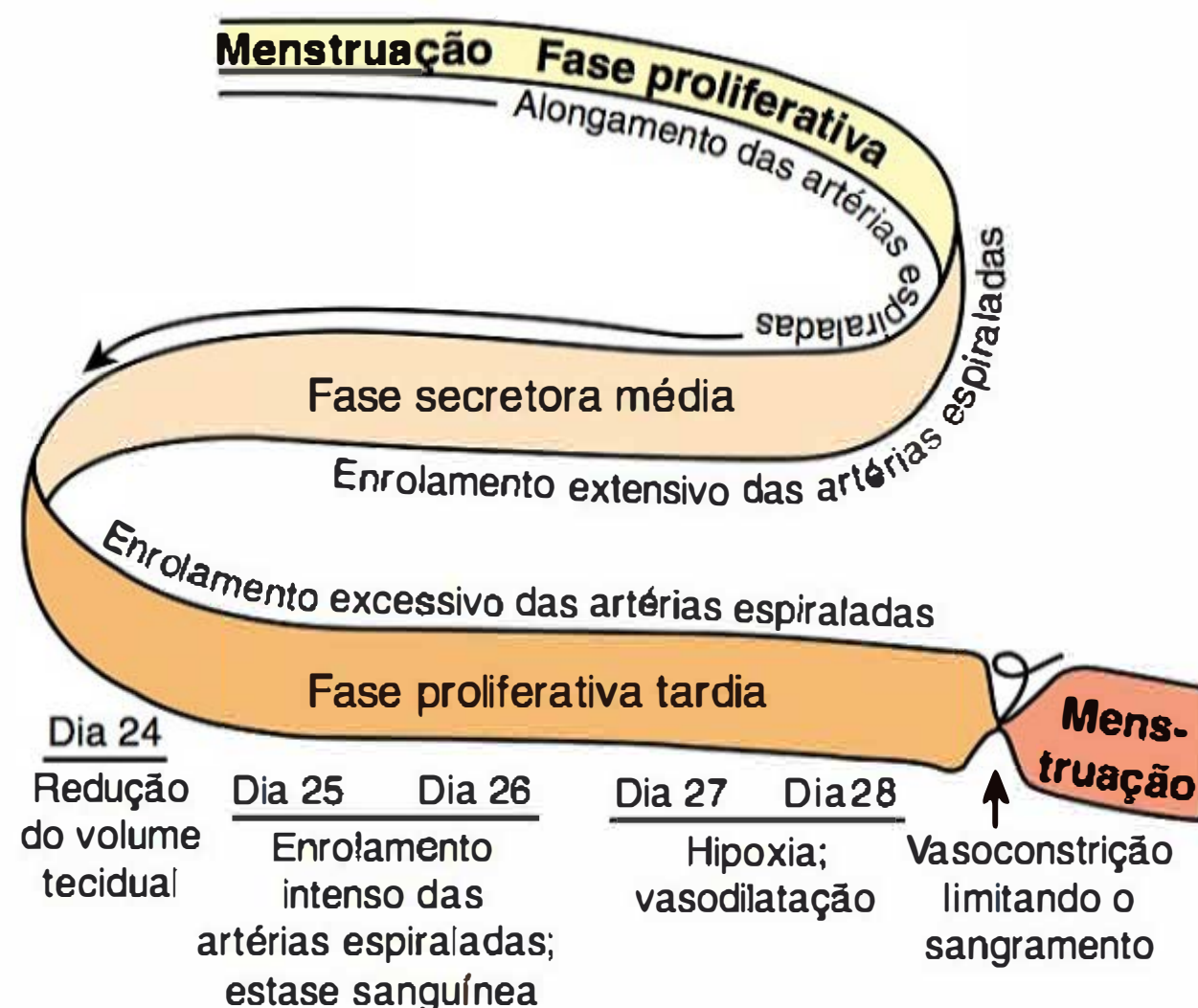
### Fase secretora ou pós-ovulatória endometrial

Durante a fase secretora inicial, a datação endometrial é feita com base na histologia do epitélio glandular. Após a ovulação, o endométrio preparado pelo estrogênio responde aos níveis elevados de progesterona de forma altamente previsível. Por volta do dia 17, há acúmulo de glicogênio na porção basal do epitélio glandular, criando vacúolos subnucleares e pseudoestraficação. Trata-se do primeiro sinal de ovulação histologicamente evidente. É provável que isso seja resultado direto da ação da progesterona por meio de receptores expressos nas células glandulares (Mote, 2000). No dia 18, os vacúolos movem-se para a porção apical das células secretoras não ciliadas. Em torno do dia 19, essas células começam a secretar glicoproteína e mucopolissacarídeos na luz (Hafez, 1975). No dia 19, a mitose das células glandulares cessa com a atividade secretora em razão do aumento nos níveis de progesterona, tendo ação antagônica aos efeitos mitóticos do estrogênio. A ação do estradiol também é reduzida em razão da expressão glandular da isoforma tipo 2 da 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase. Essa enzima converte o estradiol em estrona, que é menos ativa (Casey, 1996).

A datação na fase secretora média a tardia é feita com base nas alterações estromais. Nos dias 21 a 24, o estroma torna-se edematoso. Nos dias 22 a 25, as arteríolas espiraladas que circundam as células do estroma começam a se alargar, e a mitose do estroma torna-se evidente. Os dias 23 a 28 caracterizam-se pela presença de células pré-decíduais que circundam as arteríolas espiraladas.

Uma característica importante da fase secretora endometrial entre os dias 22 e 25 são as mudanças impactantes associadas à transformação pré-decidual dos dois terços superiores da camada funcional. As glândulas mostram enrolamento extensivo, e secreções luminare tornam-se evidentes. Alterações no endométrio também podem evidenciar a assim chamada janela de nidação encontrada entre os dias 20 e 24. As células da superfície epitelial apresentam redução das microvilosidades e dos cílios, mas observam-se protrusões para a luz sobre a superfície apical da célula (Nikas, 2003). Esses pinópodos são importantes na preparação para a implantação do blastocisto. Eles também coincidem com alterações nos glicocálices superficiais que permitem a aceitação do blastocisto (Aplin, 2003).

A fase secretora também é marcada por crescimento e desenvolvimento contínuos das artérias espiraladas. Boyd e Hamilton (1970) enfatizaram a importância extraordinária das artérias espiraladas do endométrio. Elas emergem das artérias radiais, que são ramos miometriais dos vasos arqueados e, finalmente, uterinos (ver Figura 5-4). As propriedades morfológicas e funcionais das artérias espiraladas são singulares e essenciais para determinar as alterações no fluxo sanguíneo que permitem o fluxo menstrual ou a implantação do óvulo fecundado. Durante o crescimento endometrial, as artérias espiraladas crescem em uma velocidade muito maior do que a taxa de aumento na espessura do tecido endometrial (Figura 5-5). Essa discrepância na velocidade de crescimento determina maior enrolamento dos vasos já espiralados. O desenvolvimento das artérias espiraladas reflete a marcante indução da angiogênese, com ramificação e extensão disseminadas dos vasos. Perrot-Aplanat e colaboradores (1988) descreveram a presença de receptores de progesterona e de estrogênio nas células musculares lisas do útero e das artérias espiraladas. Essa angiogênese acelerada é regulada, em parte, pela síntese do VEGF regulada por estrogênio e progesterona (Ancelin, 2002; Chennazhi, 2009).



**FIGURA 5-5** As artérias espiraladas do endométrio humano sofrem modificações durante o ciclo ovulatório. Inicialmente, as alterações no fluxo sanguíneo por esses vasos ajudam o crescimento endometrial. O enrolamento excessivo e a estase do fluxo sanguíneo coincidem com a regressão do corpo lúteo e determinam um declínio no volume de tecido endometrial. Finalmente, o enrolamento das artérias espiraladas leva à hipoxia e à necrose endometriais. Antes do sangramento endometrial, o vasospasmo das artérias espiraladas serve para limitar a perda sanguínea com a menstruação.

### Menstruação

A fase secretora intermediária do corpo lúteo é um ponto fundamental no desenvolvimento e na diferenciação do endométrio. Com o resgate do corpo lúteo e a consequente manutenção da secreção de progesterona, o processo de decidualização prossegue. Se houver redução da produção de progesterona com a luteólise, serão iniciados os eventos que levam à menstruação (Critchley, 2006; Thiruchelvam, 2013).

Uma característica histológica notável da fase tardia pré-menstrual é a infiltração do estroma do endométrio por neutrófilos, conferindo ao tecido um aspecto pseudoinflamatório. A infiltração dessas células ocorre principalmente nos dois dias que precedem o início da menstruação. As células do estroma e as epiteliais do endométrio produzem interleucina-8 (IL-8), um fator quimiotático ativador dos neutrófilos (Arici, 1993). De forma semelhante, a proteína 1 quimiotática dos monócitos (MCP-1, de *monocyte chemoattractant protein-1*) é sintetizada pelo endométrio e promove o recrutamento de monócitos (Arici, 1995).

A infiltração dos leucócitos é considerada um fator-chave para a quebra na estrutura da matriz extracelular e o reparo da camada funcional. A expressão “corda bamba inflamatória” refere-se à capacidade dos macrófagos de assumir fenótipos variando desde pró-inflamatório e fagocitário até imunossupressivo e reparador. É provável que essa propriedade seja relevante para a menstruação, na qual ocorrem descolamento e restauração simultâneos de tecido (Evans, 2012). Os leucócitos invasores secretam enzimas que fazem parte da família das metaloproteinases da matriz (MMPs, de *matrix metalloproteases*). Elas se juntam às proteases já produzidas pelas células do estroma endometrial e dão início efetivo à degradação da matriz. Propôs-se que esse fenômeno iniciaria os eventos que finalmente levam à menstruação (Dong, 2002). Quando termina a descamação do tecido, alterações no fenótipo dos macrófagos reguladas pelo microambiente promovem o reparo e a resolução (Evans, 2012; Thiruchelvam, 2013).



**Eventos anatômicos durante a menstruação.** Em seu estudo clássico, Markee (1940) descreveu as alterações vasculares e teciduais ocorridas no endométrio antes da menstruação. Primeiro, há alterações evidentes no fluxo sanguíneo endometrial essenciais à menstruação. Com a regressão do endométrio, o enrolamento das artérias espiraladas aumenta em intensidade, elevando muito a resistência ao fluxo sanguíneo e causando hipoxia no endométrio. A estase resultante é a principal causa da isquemia do endométrio e da degeneração tecidual (ver [Figura 5-5](#)). A vasoconstrição precede a menstruação, sendo o evento mais importante e constante observado no ciclo. A intensa vasoconstrição das artérias espiraladas também serve para limitar a perda de sangue menstrual. O fluxo sanguíneo parece ser regulado de forma endócrina com modificações em um sistema de peptídeos vasoativos de mediação parácrina, induzidas por hormônios esteroidais sexuais, conforme descrição subsequente.

**Prostaglandinas e menstruação.** A queda da progesterona aumenta a expressão da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), também denominada prostaglandina-sintase 2, que participa da síntese de prostaglandina. A queda também reduz a expressão da 15-hidroxiprostaglandina-desidrogenase (PGDH), responsável pela degradação das prostaglandinas (Casey, 1980, 1989). O resultado é o aumento na produção líquida de prostaglandinas pelas células do estroma, com aumento na densidade do receptor de prostaglandina nos vasos sanguíneos e nas células circundantes.

Sugeriu-se que as prostaglandinas – em especial a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  de ação vasoconstritora – teriam participação importante no início da menstruação (Abel, 2002). Há grandes quantidades de prostaglandinas no sangue menstrual. A administração de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a mulheres não grávidas dá início à menstruação e a sintomas semelhantes aos da dismenorreia. As cólicas menstruais são comuns e provavelmente causadas por contrações do miométrio e isquemia uterina. Acredita-se que essa resposta seja mediada pela vasoconstrição das artérias espiraladas induzida por  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , causando hipoxia nas camadas mais superiores do endométrio. A hipoxia é um potente indutor dos fatores de angiogênese e de aumento na permeabilidade vascular, como o VEGF. As prostaglandinas desempenham um papel importante na cascata de eventos que levam à menstruação, como vasoconstrição, contração do miométrio e regulação positiva de respostas pró-inflamatórias.

**Ativação dos mecanismos líticos.** Após a vasoconstrição e as alterações nas citocinas endometriais, fazem-se necessárias a ativação das proteases dentro das células do estroma e a invasão leucocitária para que ocorra a degradação da matriz intersticial endometrial. Metaloproteases da matriz – MMP-1 e MMP-3 – são liberadas das células do estroma, podendo ativar outras proteases neutrofílicas, como MMP-8 e MMP-9.

**Origem do sangue menstrual.** O sangramento menstrual é bem mais arterial que venoso. O sangramento endometrial parece seguir-se à ruptura das arteríolas espiraladas com consequente formação de hematoma. Com o hematoma, o endométrio superficial sofre distensão e ruptura. Subsequentemente, ocorrem fissuras na camada funcional adjacente com eliminação de sangue e fragmentos teciduais de tamanhos variáveis. A hemorragia cessa com a constrição arteriolar. As alterações que acompanham a necrose parcial do tecido também ajudam a vedar as extremidades dos vasos.

A superfície endometrial é restaurada com o crescimento das flanges, ou colares, que compõem as terminações livres

evertidas das glândulas do endométrio (Markee, 1940). Tais flanges aumentam em diâmetro muito rapidamente, e a continuidade epitelial é restabelecida com a fusão das bordas dessas lâminas de células migratórias.

**Intervalo entre as menstruações.** Considera-se que o intervalo clássico entre as menstruações seja de 28 dias, mas há uma considerável variação entre as mulheres, assim como na duração dos ciclos em determinada mulher. Diferenças marcantes nos intervalos entre as menstruações não indicam necessariamente infertilidade. Arey (1939) analisou 12 trabalhos com cerca de 20.000 calendários de registro de 1.500 mulheres. Ele concluiu que não há evidências de regularidade perfeita no ciclo menstrual. De acordo com a média das mulheres adultas, um terço dos ciclos diferiu mais de dois dias em relação à média de todos os ciclos. Em sua análise de 5.322 ciclos em 485 mulheres normais, o autor estimou um intervalo médio de 28,4 dias.

## A DECÍDUA

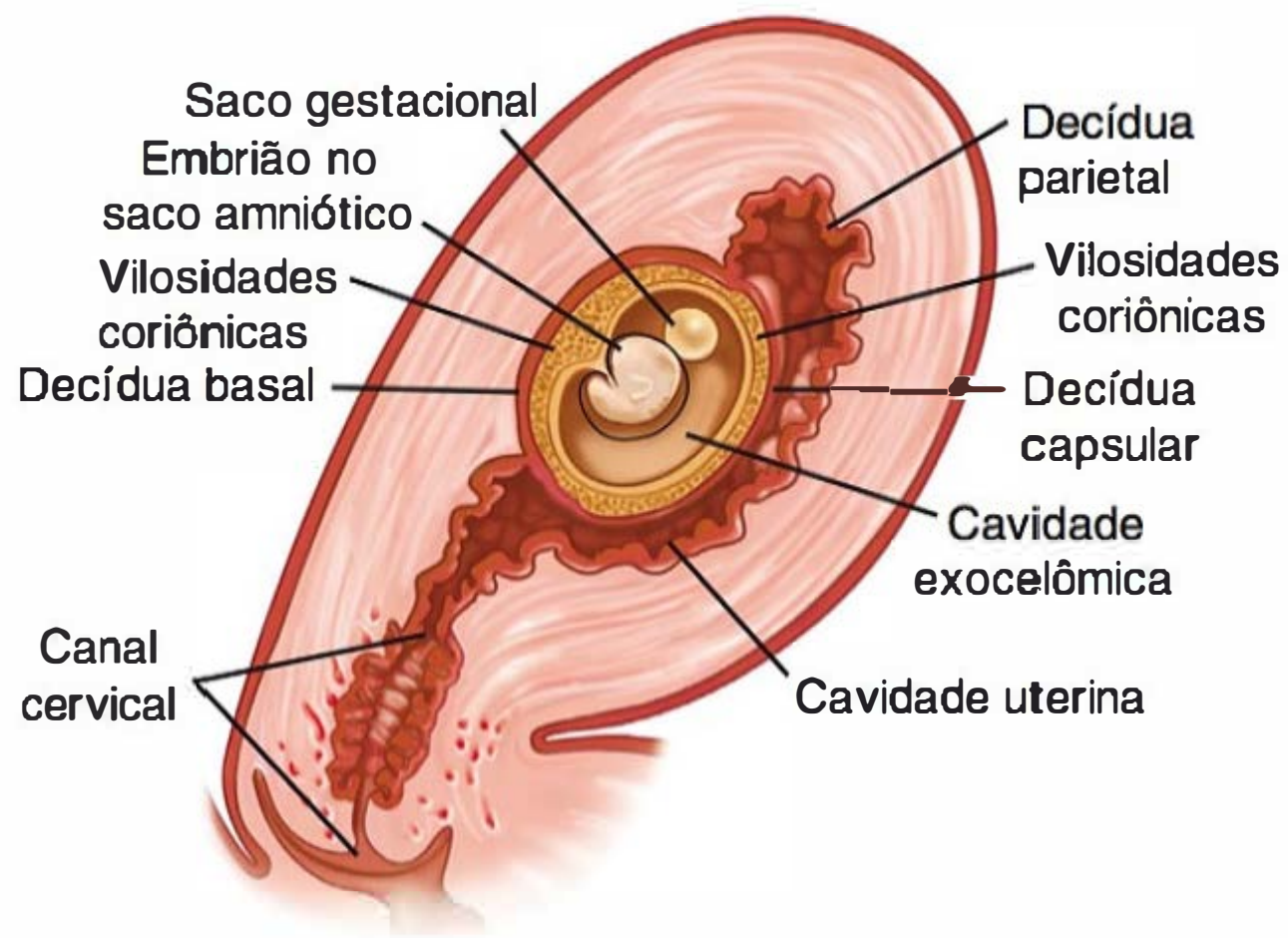
Trata-se do endométrio especializado e altamente modificado da gestante. É essencial para a *placentação hemocorial*, ou seja, aquela em que o sangue materno faz contato com o trofoblasto. Para esse tipo de relação há necessidade de invasão do trofoblasto, e muitas pesquisas têm sido feitas sobre a interação entre as células da decídua e os trofoblastos invasores. A *decidualização*, ou seja, a transformação de endométrio secretor em decídua, depende de estrogênio, progesterona e fatores secretados pelo blastocisto que está sendo implantado. A relação especial existente entre a decídua e o trofoblasto invasor aparentemente desafia as leis da imunologia do transplante. O sucesso desse particularíssimo enxerto semialográfico não apenas desperta grande interesse científico, mas também pode envolver processos cujo conhecimento conduza a novas técnicas mais bem-sucedidas de transplante de órgãos e, talvez, a tratamentos imunológicos para neoplasias (Billingham, 1986; Lala, 2002).

### Estrutura da decídua

A decídua é classificada em três partes com base na localização anatômica. A decídua imediatamente abaixo do blastocisto implantado é modificada pela invasão do trofoblasto e se torna a *decídua basal*. A *decídua capsular* cobre o blastocisto em crescimento e inicialmente o separa do restante da cavidade uterina ([Figura 5-6](#)). Essa parte é mais evidente durante o segundo mês de gestação, sendo formada por células deciduais cobertas por uma camada simples de epitélio plano. Internamente, ela mantém contato com a membrana fetal extraembriônica avascular – o cório. O restante do útero é revestido pela *decídua parietal*. No início da gestação, há um espaço entre as decíduas capsular e parietal porque o saco gestacional não preenche toda a cavidade uterina. Em torno de 14 a 16 semanas, o saco gestacional já se expandiu para preencher completamente a cavidade uterina. Com a resultante aposição das decíduas capsular e parietal, cria-se a *decídua vera*, e a cavidade uterina fica funcionalmente obliterada.

No início da gestação, a decídua começa a se espessar, chegando finalmente a uma espessura de 5 a 10 mm. Ao exame microscópico, é possível detectar sulcos e inúmeras pequenas aberturas, representando os orifícios das glândulas uterinas. Mais tarde, na gestação, a decídua se adelgaça, presumivelmente em razão da pressão exercida pelo conteúdo uterino em crescimento.





**FIGURA 5-6** Estão ilustradas as três partes da decídua – basal, capsular e parietal.

As decíduas parietal e basal são compostas por três camadas. Há uma zona superficial ou compacta – a *camada compacta*; uma porção média, ou esponjosa – a *camada esponjosa* –, contendo restos glandulares e vários pequenos vasos sanguíneos; e uma zona basal – a *camada basal*. As camadas compacta e esponjosa juntas formam a *camada funcional*. A camada basal mantém-se após o parto e dá origem ao novo endométrio.

### Reação decidual

Na gestação humana, a reação decidual completa-se apenas com a implantação do blastocisto. Entretanto, as modificações pré-decduais são iniciadas primeiro durante a fase lútea intermediária, nas células do estroma endometrial adjacentes às artérias e arteríolas espiraladas. Daí em diante, elas se disseminam em ondas por todo o endométrio e, então, a partir do sítio de nidação. As células do estroma endometrial aumentam de tamanho para formar as células deciduais poligonais ou redondas. Os núcleos tornam-se arredondados e vesiculares, e o citoplasma torna-se claro, ligeiramente basófilo e circundado por uma membrana translúcida. Cada célula decidual madura é circundada por uma membrana pericelular. Assim, as células deciduais humanas visivelmente constroem barreiras ao redor delas próprias e possivelmente ao redor do feto. A matriz pericelular que circunda as células deciduais talvez permita a ligação de citotrofoblastos por meio de moléculas de adesão celular. A membrana celular também pode prover proteção contra determinadas proteases citotrofoblásticas.

### Suprimento sanguíneo da decídua

Como consequência da implantação, o suprimento sanguíneo da decídua capsular perde-se à medida que o embrião-feto cresce. Persiste o suprimento sanguíneo à decídua parietal pelas artérias espiraladas. Essas artérias têm preservado a parede muscular lisa e o endotélio e, assim, mantêm-se reativas aos agentes vasoativos.

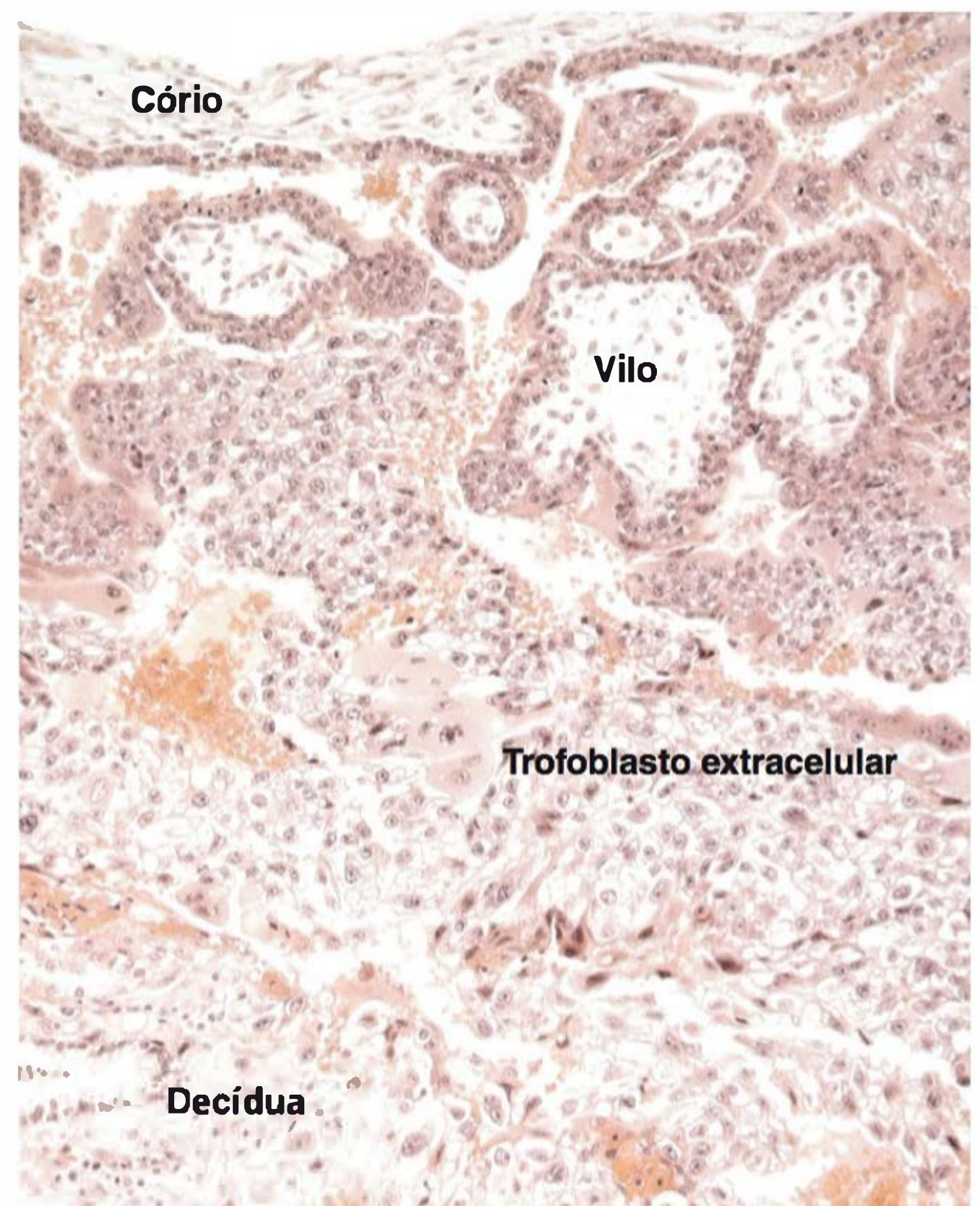
Por outro lado, o sistema de artérias espiraladas responsável pelo suprimento sanguíneo da decídua basal, diretamente sob o blastocisto implantando, e, em última análise, do espaço intervilloso sofre alterações impressionantes. Tais arteríolas e artérias espiraladas são invadidas por citotrofoblastos. Durante esse processo, as paredes dos vasos na decídua basal são destru-

ídas. Permanece apenas uma cápsula sem músculo liso ou células endoteliais. É importante ressaltar que, como consequência, os referidos vasos que conduzem sangue materno – que se tornarão os vasos uteroplacentários – não respondem aos agentes vasoativos. Por outro lado, os vasos coriônicos fetais, que transportam sangue entre a placenta e o feto, contêm músculo liso e, portanto, respondem aos agentes vasoativos.

### Histologia decidual

No início da gravidez, a camada esponjosa da decídua é formada por glândulas grandes distendidas, em geral com marcante hiperplasia e separadas por estroma mínimo. Inicialmente, as glândulas são revestidas por epitélio uterino cilíndrico típico com atividade secretora abundante que contribui para a nutrição do blastocisto. À medida que a gestação evolui, o epitélio gradualmente torna-se cuboide, ou mesmo plano, para mais tarde sofrer degeneração e ser eliminado na luz das glândulas. Nas fases tardias da gravidez, os elementos glandulares em sua maioria desaparecem. Comparando a decídua parietal de 16 semanas com o endométrio proliferativo de uma mulher que não está grávida, fica evidente haver hipertrofia intensa, mas apenas ligeira hiperplasia do estroma endometrial durante a transformação da decídua.

A decídua basal contribui para a formação da lâmina basal da placenta (**Figura 5-7**). Histologicamente, ela se diferencia da decídua parietal em dois aspectos importantes. Primeiro, a camada esponjosa da decídua basal é formada principalmente de artérias e veias muito dilatadas e, ao termo da gestação, as glân-



**FIGURA 5-7** Corte histológico passando pela junção entre cório, vilo e decídua basal no início do primeiro trimestre de gestação. (Fotografia cedida pelo Dr. Kurt Benirschke.)



dulas praticamente desapareceram. Segundo, a decídua basal é invadida por um grande número de trofoblastos intersticiais e células trofoblásticas gigantes. Embora sejam mais abundantes na decídua, as células gigantes costumam penetrar o miométrio superior. Seu número e invasividade podem ser tão grandes a ponto de lembrar um coriocarcinoma.

A camada de Nitabuch é uma zona de degeneração fibrinoide na qual trofoblastos invasores encontram a decídua. Se a decídua for defeituosa, como na placenta acreta, a camada de Nitabuch em geral estará ausente (**Capítulo 41**). Há também um depósito de fibrina mais superficial, porém inconsistente – *estrias de Rohr* –, na base do espaço intervilloso, circundado pelas vilosidades de ancoragem. McCombs e Craig (1964) descobriram que a necrose decidual é um fenômeno normal no primeiro e, provavelmente, segundo trimestre de gestação. Assim, a presença de necrose decidual no material curetado após o abortamento espontâneo ocorrido no primeiro trimestre não deve ser interpretada necessariamente como causa ou efeito da perda da gravidez.

Ambas as decíduas contêm diversos tipos celulares, e sua composição varia de acordo com o estágio da gestação (Loke, 1995). Os principais componentes celulares são as células deciduais verdadeiras, que se diferenciam das células do estroma endometrial, e diversas células derivadas da medula óssea materna.

No início da gestação, observa-se uma grande quantidade de linfócitos granulosos denominados *natural killer* (NK) (células destruidoras naturais) da decídua. No sangue periférico, há dois tipos de células NK, sendo que cerca de 90% são altamente citolíticos e 10% apresentam menor capacidade citolítica, mas maior secreção de citocinas. Diferentemente do sangue periférico, 95% das células NK na decídua secretam citocinas, e cerca de metade dessas células singulares também expressa fatores angiogênicos. Tais células NK da decídua provavelmente têm papel importante na invasão trofoblástica e na vasculogênese.

### ■ Prolactina decidual

Além da formação da placenta, a decídua participa de outras funções. A decídua é a fonte da grande quantidade de prolactina encontrada no líquido amniótico (Golander, 1978; Riddick, 1979). A *prolactina decidual* não deve ser confundida com o lactogênio placentário humano (hPL, de *human placental lactogen*), produzido apenas pelo sinciotrofoblasto. A prolactina decidual é um produto do mesmo gene que codifica a prolactina produzida pela hipófise anterior. E, embora a sequência de aminoácidos da prolactina dos dois tecidos seja idêntica, um promotor diferente é usado no gene da prolactina para iniciar a transcrição na decídua (Telgmann, 1998). Acredita-se que esse fato explique os mecanismos distintos que regulam a expressão na decídua e na hipófise (Christian, 2002a,b).

A prolactina penetra preferencialmente o líquido amniótico e muito pouco o sangue materno. Como consequência, os níveis de prolactina no líquido amniótico são extraordinariamente altos, podendo chegar a 10.000 ng/mL entre 20 e 24 semanas de gestação (Tyson, 1972). Para comparação, os níveis séricos fetais chegam a 350 ng/mL e os maternos chegam a 150 a 200 ng/mL. Como resultado, a prolactina decidual é um exemplo clássico de função parácrina entre tecidos maternos e fetais.

Ainda não foram explicados os papéis fisiológicos da prolactina decidual. Sua ação é mediada pela expressão relativa de dois receptores específicos de prolactina, assim como pela quantidade de proteína prolactina intacta comparada com a forma trun-

cada de 16 kDa (Jabbour, 2001). Demonstrou-se a expressão dos receptores na decídua, nos citotrofoblastos coriônicos, no epitélio amniótico e no sinciotrofoblasto placentário (Maaskant, 1996). Há diversos papéis possíveis para a prolactina decidual. Primeiro, grande parte ou a totalidade desse hormônio proteico penetra o líquido amniótico. Assim, ela talvez atue no transporte transmembrana de solutos e água e na manutenção do volume do líquido amniótico. Segundo, há receptores de prolactina em várias células imunes derivadas da medula óssea, e a prolactina talvez estimule as células T de forma autócrina ou parácrina (Pellegrini, 1992). Esse fato aumenta a possibilidade de a prolactina decidual atuar como reguladora das funções imunológicas durante a gravidez. A prolactina talvez tenha participação na regulação da angiogênese durante a implantação. Por fim, demonstrou-se que, em camundongos, a prolactina decidual tem efeito protetor ao reprimir a expressão de genes deletérios à manutenção da gestação (Bao, 2007).

Os fatores que regulam a prolactina decidual não foram bem definidos. A maioria dos agentes reconhecidamente capazes de inibir ou estimular a secreção de prolactina pela hipófise – dopamina e seus agonistas, bem como o hormônio liberador de tireotrofina – não altera a secreção da prolactina decidual *in vivo* ou *in vitro*. Brosens e colaboradores (2000) demonstraram que as progestinas atuam sinergicamente com o monofosfato de adenosina cíclico sobre culturas de células do estroma endometrial para aumentar a expressão de prolactina. Esse fato sugere que o nível de expressão do receptor de progesterona talvez determine o processo de decidualização, pelo menos no que se refere à produção de prolactina. Por outro lado, diversas citocinas e fatores do crescimento – endotelina 1, IL-1, IL-2 e EGF – reduzem a secreção de prolactina decidual (Chao, 1994; Frank, 1995). Trabalhos realizados com cultura de células endometriais humanas decidualizadas levaram à identificação de diversos fatores de transcrição que regulam a prolactina decidual (Jiang, 2011; Lynch, 2009).

### NIDAÇÃO E FORMAÇÃO INICIAL DO TROFOBlasto

Durante sua breve passagem intrauterina, o feto depende da placenta para suprir suas funções pulmonares, hepáticas e renais. Tais funções são realizadas por meio de associação anatômica particular com a interface materna. O sangue materno jorra dos vasos uteroplacentários para o espaço intervilloso placentário e banha externamente o sinciotrofoblasto. Isso permite a troca de gases, nutrientes e outras substâncias com o sangue capilar fetal no interior do núcleo viloso. Assim, normalmente o sangue materno e o sangue fetal não se misturam na placenta hemocorial. Há também um sistema parácrino que liga mãe e feto por meio de justaposição anatômica e bioquímica da decídua parietal materna com o cório extraembrionário de origem fetal. Esse sistema tem uma importância extraordinária para a comunicação entre o feto e a mãe e para a aceitação imunológica materna do conceito (Guzeloglu-Kayisli, 2009).

### ■ Fecundação e implantação

Na ovulação, o ovário libera o oócito secundário, com células aderentes formando o CCO. Ainda que tecnicamente essa massa de células seja liberada na cavidade peritoneal, o oócito é rapidamente engolfado pelo infundíbulo da trompa uterina.



O transporte pelo oviduto é feito por movimentos ciliares direcionados e pela peristalse da trompa. A fecundação em geral ocorre dentro da trompa e deve acontecer no período de poucas horas e não mais que um dia após a ovulação. Em razão dessa janela de oportunidade tão estreita, os espermatozoides devem estar presentes na trompa no momento da chegada do oócito. Quase todas as gestações ocorrem quando a relação sexual se dá nos dois dias que precedem a ovulação ou no dia dela. Assim, o período de desenvolvimento pós-ovulatório praticamente coincide com o de pós-fecundação.

As etapas envolvidas com a fecundação são altamente complexas. Há mecanismos moleculares que permitem que o espermatozoide passe entre as células foliculares e pela zona pelúcida, que é uma camada espessa de glicoproteínas circundando a membrana celular do oócito, e penetrem o citoplasma do oócito. A fusão dos dois núcleos e a fusão dos cromossomos maternos e paternos cria o *zigoto*. Essas etapas foram revisadas por Primakoff e Myles (2002).

Os eventos que ocorrem no desenvolvimento inicial do ser humano são descritos em função de dias ou semanas após a fecundação, ou seja, após a concepção. Por outro lado, na maioria dos capítulos deste livro, a datação da gestação é calculada com base na data da última menstruação. Conforme já discutido, a duração da fase folicular do ciclo está sujeita a maior variabilidade do que a fase lútea. Assim, uma semana após a fecundação corresponde a cerca de três semanas desde o início do último período menstrual nas mulheres com ciclos regulares de 28 dias.

### O zigoto

Após a fecundação, o zigoto – uma célula diploide com 46 cromossomos – sofre clivagem, e as células produzidas por essa divisão são denominadas *blastômeros* (Figura 5-8). No zigoto de duas células, os blastômeros e o corpo polar permanecem circundados pela camada pelúcida. O zigoto sofre lenta clivagem durante três dias ainda dentro da trompa uterina. Com a divisão contínua do blastômero, forma-se uma esfera de células

semelhante a uma amora – a *mórula*. A *mórula* entra na cavidade uterina cerca de três dias após a fecundação. O acúmulo gradual de líquido entre as células da *mórula* resulta na formação do *blastocisto* inicial.

### O blastocisto

Em 4 a 5 dias após a fecundação, as 58 células da blástula diferenciam-se em cinco células produtoras de embrião – a *massa celular interna* – e em 53 células destinadas a formar *trofoblastos* (Hertig, 1962). Em um blastocisto de 58 células, as células externas, denominadas *trofotoderma*, podem ser distinguidas da massa celular interna que forma o embrião (ver Figura 5-8).

É interessante observar que o blastocisto de 107 células não é maior que o conjunto anterior no estágio de clivagem, apesar do líquido acumulado. Ele mede cerca de 0,155 mm de diâmetro, tamanho semelhante ao do zigoto inicial pós-fecundação. Nesse estágio, as oito células formadoras do embrião estão circundadas por 99 células trofoblásticas, e o blastocisto é liberado da zona pelúcida a partir da secreção de proteases específicas por glândulas endometriais da fase secretora (O'Sullivan, 2002).

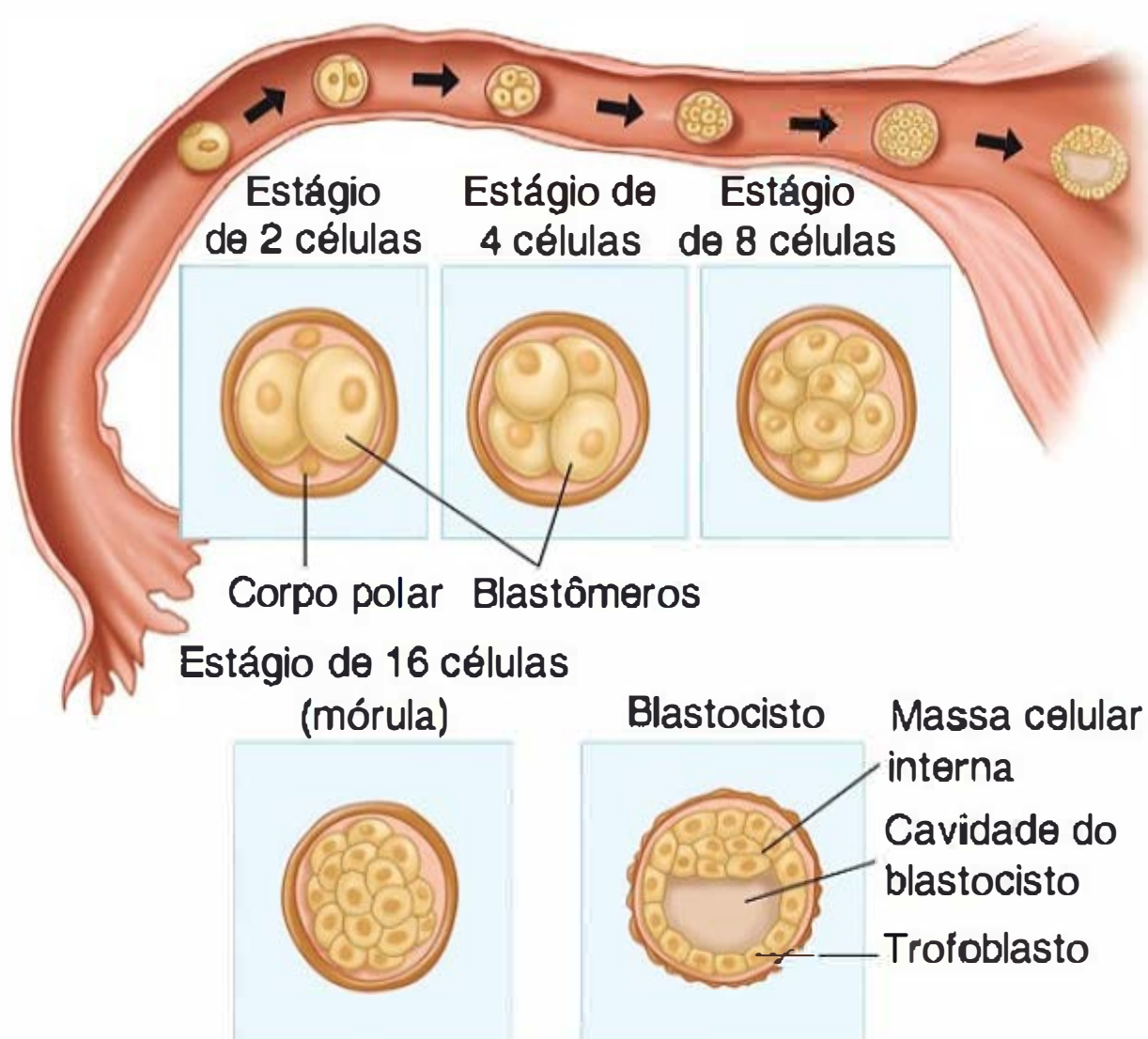
A liberação da camada pelúcida permite que as citocinas e os hormônios produzidos pelo blastocisto atuem para influenciar diretamente a receptividade endometrial (Lindhard, 2002). O blastocisto secreta IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , e é provável que essas citocinas influenciem diretamente o endométrio. Também foi demonstrado que os embriões secretam hCG, o que pode influenciar a receptividade endometrial (Licht, 2001; Lobo, 2001). Supõe-se que o endométrio receptivo responda produzindo o fator inibidor de leucemia (LIF, de *leukemia inhibitory factor*) e o fator 1 estimulador de colônia (CSF-1, de *colony-stimulating factor-1*). Tais fatores aumentam a produção de protease pelo trofoblasto. Essa protease degrada proteínas específicas da matriz extracelular do endométrio, o que permite a invasão do trofoblasto. Assim, a liberação do embrião seria uma etapa fundamental para o sucesso da gravidez, uma vez que permitiria a associação dos trofoblastos com as células epiteliais endometriais e a liberação de hormônios produzidos pelos trofoblastos dentro da cavidade uterina.

### Implantação do blastocisto

Em seis ou sete dias após a fecundação, ocorre a nidação do embrião na parede uterina. Esse processo pode ser dividido em três fases: (1) aposição – adesão inicial do blastocisto à parede uterina; (2) adesão – aumento do contato físico entre o blastocisto e o epitélio uterino; e (3) invasão – penetração e invasão do sinciotrofoblasto e do citotrofoblasto no endométrio, no terço interno do miométrio e na vasculatura uterina.

Para que a implantação seja bem-sucedida, é necessário que o endométrio esteja receptivo, apropriadamente preparado pelo estrogênio e pela progesterona produzidos pelo corpo lúteo. Essa receptividade uterina está limitada ao período entre os dias 20 e 24 do ciclo. A adesão ao epitélio é mediada por receptores na superfície celular, no local da implantação, que interagem com receptores sobre o blastocisto (Carson, 2002; Lessey, 2002; Lindhard, 2002; Paria, 2002). Se o blastocisto se aproximar do endométrio após o 24º dia do ciclo, a possibilidade de haver adesão ficará reduzida, uma vez que a síntese das glicoproteínas antiadesivas impedirá as interações com o receptor (Navot, 1991).

No momento da interação com o endométrio, o blastocisto conta com 100 a 250 células. O blastocisto adere frouxamente ao epitélio endometrial por aposição. Isso ocorre mais



**FIGURA 5-8** Clivagem do zigoto e formação do blastocisto. O período de *mórula* inicia-se no estágio de 12 a 16 células e termina quando se forma o blastocisto, o que ocorre quando há 50 a 60 blastômeros presentes. Os corpos polares, mostrados no estágio com duas células, são células pequenas e afuncionais que logo sofrem degeneração.



comumente na parede uterina posterior e superior. A fixação do trofotoderma do blastocisto à superfície endometrial por aposição e adesão parece ser regulada por interações parácrinas entre esses dois tecidos.

O sucesso do processo de adesão endometrial do blastocisto envolve modificações na expressão das moléculas de adesão celular (CAMs, de *cellular adhesion molecules*). As integrinas – uma das quatro famílias de CAMs – são receptores de superfície celular responsáveis por mediar a adesão de células a proteínas da matriz extracelular (Lessey, 2002). É possível haver grande diversidade de ligações celulares com distintas proteínas da matriz extracelular por meio de regulações diferenciadas dos receptores de integrina. As integrinas endometriais são reguladas por hormônios, sendo que um grupo específico delas é expresso no processo de implantação (Lessey, 1996). Especificamente, as integrinas  $\alpha V\beta 3$  e  $\alpha 4\beta 1$  expressas no epitélio endometrial são consideradas marcadores de receptividade para a fixação do blastocisto. A expressão aberrante de  $\alpha V\beta 3$  tem sido associada à infertilidade (Lessey, 1995). O bloqueio no sítio de reconhecimento de integrinas para a ligação de moléculas na matriz extracelular, como a fibronectina, impede a fixação do blastocisto (Kaneko, 2013).

### ■ O trofoblasto

A formação da placenta humana é iniciada com o trofotoderma, que surge no estágio de mórula. Ele dá origem à camada de células trofoblásticas que circunda o blastocisto. Desde então e até o final da gestação, o trofoblasto terá participação essencial na interface materno-fetal. Dos componentes da placenta, o trofoblasto é o que apresenta estrutura, função e padrão de desenvolvimento mais variáveis. Sua invasividade permite que haja implantação, seu papel na nutrição do conceito é indicado pelo nome que recebeu, e sua função como órgão endócrino é essencial às adaptações fisiológicas maternas, bem como à manutenção da gravidez.

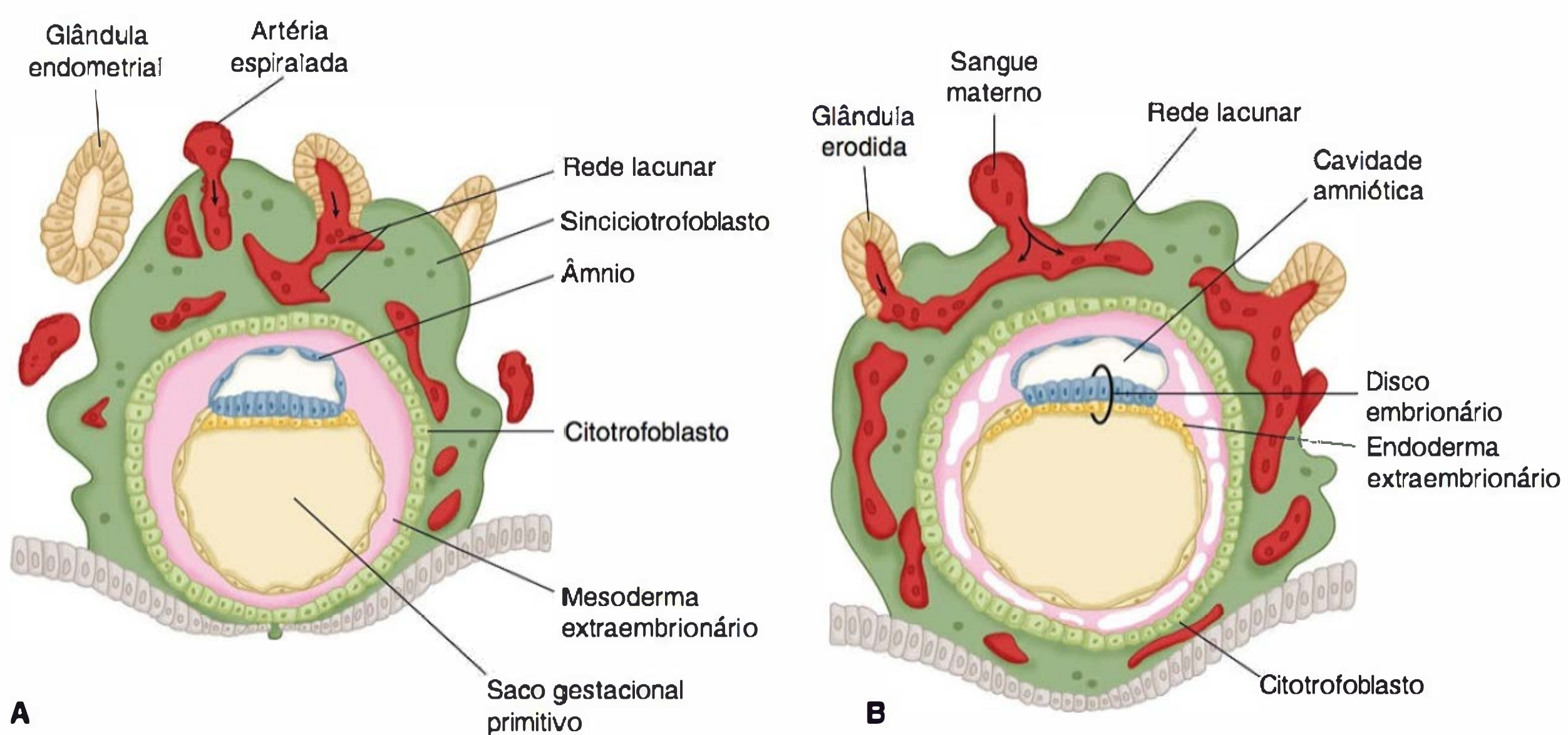
### Diferenciação do trofoblasto

Por volta do oitavo dia após a fecundação, depois da implantação inicial, o trofoblasto já terá se diferenciado em um sincício multinucleado externo – o *sinciciotrofoblasto* primitivo – e em uma camada interna de células mononucleares primitivas – o *citotrofoblasto* (Figura 5-9). Este último é formado por células germinativas para o sincício. Cada citotrofoblasto possui um limite celular bem definido, núcleo único e capacidade de sintetizar DNA e realizar mitose (Arnholdt, 1991). Tais capacidades não existem no sinciciotrofoblasto. Sua denominação é explicada por ser formado por citoplasma amorfo sem limites celulares, núcleos que são múltiplos e de tamanhos e formatos diversos, e revestimento sincicial contínuo. Essa estrutura auxilia o transporte.

Completada a implantação, o trofoblasto diferencia-se em duas linhas principais, dando origem aos trofoblastos viloso e extraviloso. Como mostra a Figura 5-10, ambas as vias criam populações de células trofoblásticas com funções distintas (Loke, 1995). O *trofoblasto viloso* dá origem às vilosidades coriônicas, as principais responsáveis pelo transporte de oxigênio e nutrientes entre feto e mãe. O *trofoblasto extraviloso* migra para dentro da decídua e do miométrio, bem como penetra a vasculatura materna, entrando em contato com uma variedade de tipos celulares maternos (Pijnenborg, 1994). Ele é subdividido em *trofoblasto intersticial* e *trofoblasto endovascular*. O trofoblasto intersticial invade a decídua e eventualmente penetra o miométrio para formar o leito placentário de células gigantes. Esse trofoblasto também circunda as artérias espiraladas. O trofoblasto endovascular penetra a luz das artérias espiraladas (Pijnenborg, 1983). Ambos serão discutidos em mais detalhes em seções adiante.

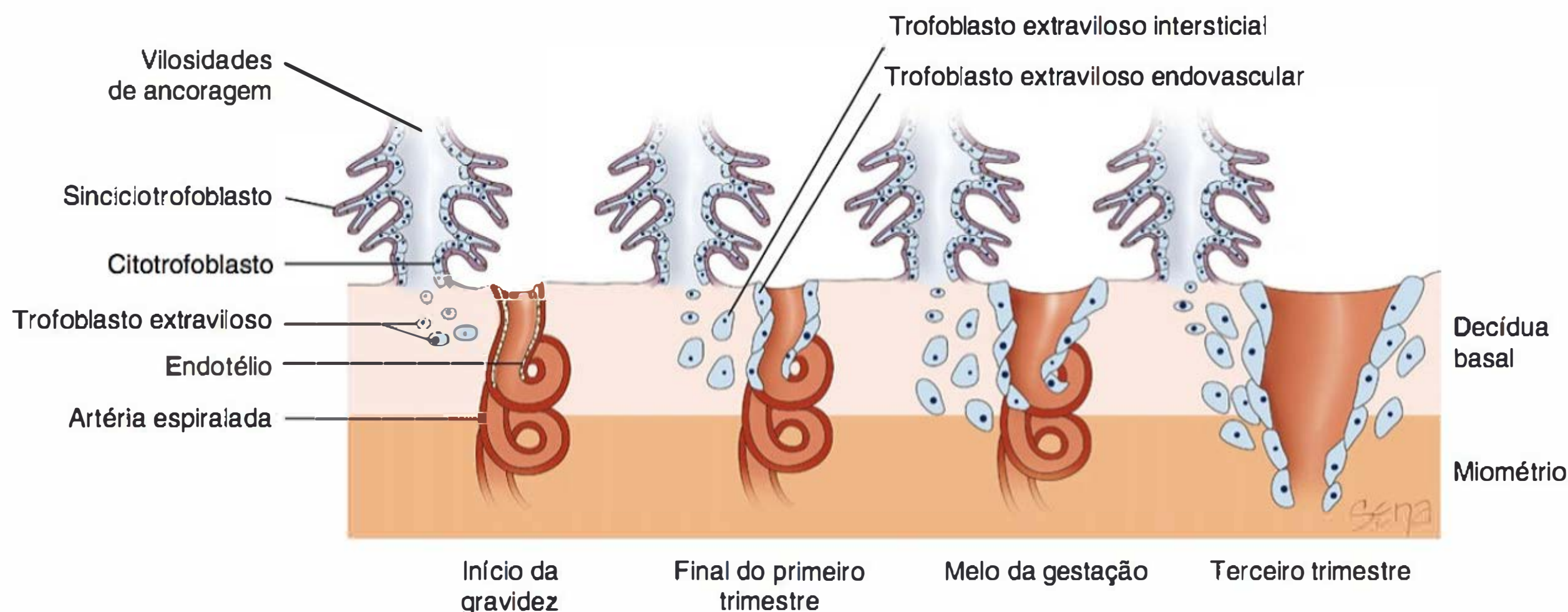
### ■ Invasão trofoblástica inicial

Após a erosão suave de células epiteliais da superfície do endométrio, os trofoblastos invasores penetram mais profundamente. Em torno do 10º dia, o blastocisto está totalmente coberto pelo endométrio. Os mecanismos que levam à invasão do trofoblasto



**FIGURA 5-9** Ilustração de cortes em blastocistos implantados. **A.** Com 10 dias. **B.** Com 12 dias após a fecundação. Esse estágio é caracterizado pela intercomunicação das lacunas repletas de sangue materno. Observa-se em **(B)** o surgimento de grandes cavidades no mesoderma extraembrionário, formando o início do celoma extraembrionário. Pode-se observar também que as células endodérmicas extraembrionárias começaram a se formar na parte interna do saco gestacional primitivo. (Adaptada de Moore, 1988.)





**FIGURA 5-10** Trofoblastos extravilosos são encontrados fora das vilosidades, podendo ser divididos em endovasculares e intersticiais. Os endovasculares invadem as artérias espiraladas e as transformam durante a gestação para criar o fluxo sanguíneo de baixa resistência característico da placenta. Os trofoblastos intersticiais invadem a decidua e circundam as artérias espiraladas.

são semelhantes àqueles observados nas células metastáticas malignas e serão discutidos complementarmente adiante.

Aos nove dias de desenvolvimento, a parede do blastocisto voltada à luz uterina é uma camada única de células planas (ver [Figura 5-9A](#)). A parede oposta mais espessa é formada por duas zonas – os trofoblastos e a massa celular interna formadora do embrião. Até sete dias e meio após a fecundação, a massa celular interna, ou disco embrionário, sofre diferenciação em uma placa espessa, ou ectoderma primitivo, e uma camada subjacente de endoderma. Algumas células pequenas aparecem entre o disco embrionário e o trofoblasto, delimitando um espaço que virá a ser a cavidade amniótica.

O mesênquima embrionário aparece inicialmente na forma de células isoladas dentro da cavidade do blastocisto. Quando a cavidade está completamente revestida por esse mesoderma, passa a ser denominada vesícula coriônica, e sua membrana, agora chamada de cório, é composta por trofoblastos e mesênquima. Algumas células do mesênquima finalmente se condensarão para formar o pedúnculo corporal. Esse pedúnculo une o embrião ao cório nutridor e, mais tarde, irá se desenvolver para formar o cordão umbilical. O pedúnculo corporal pode ser reconhecido nos estágios iniciais na extremidade caudal do disco embrionário ([Figura 7-4](#)).

### Formação de lacunas no sinciotrofoblasto

À medida que o embrião cresce, mais decidua basal materna é invadida por sinciotrofoblasto. Com início cerca de 12 dias após a concepção, o sinciotrofoblasto é permeado por um sistema de canais intercomunicantes denominados lacunas trofoblásticas. Após a invasão das paredes dos capilares da decidua superficial, as lacunas ficam cheias de sangue materno (ver [Figuras 5-9B e 5-11](#)). Ao mesmo tempo, a reação da decidua é intensificada no estroma circundante. Essa fase é caracterizada por aumento das células estromais da decidua e por armazenamento de glicogênio.

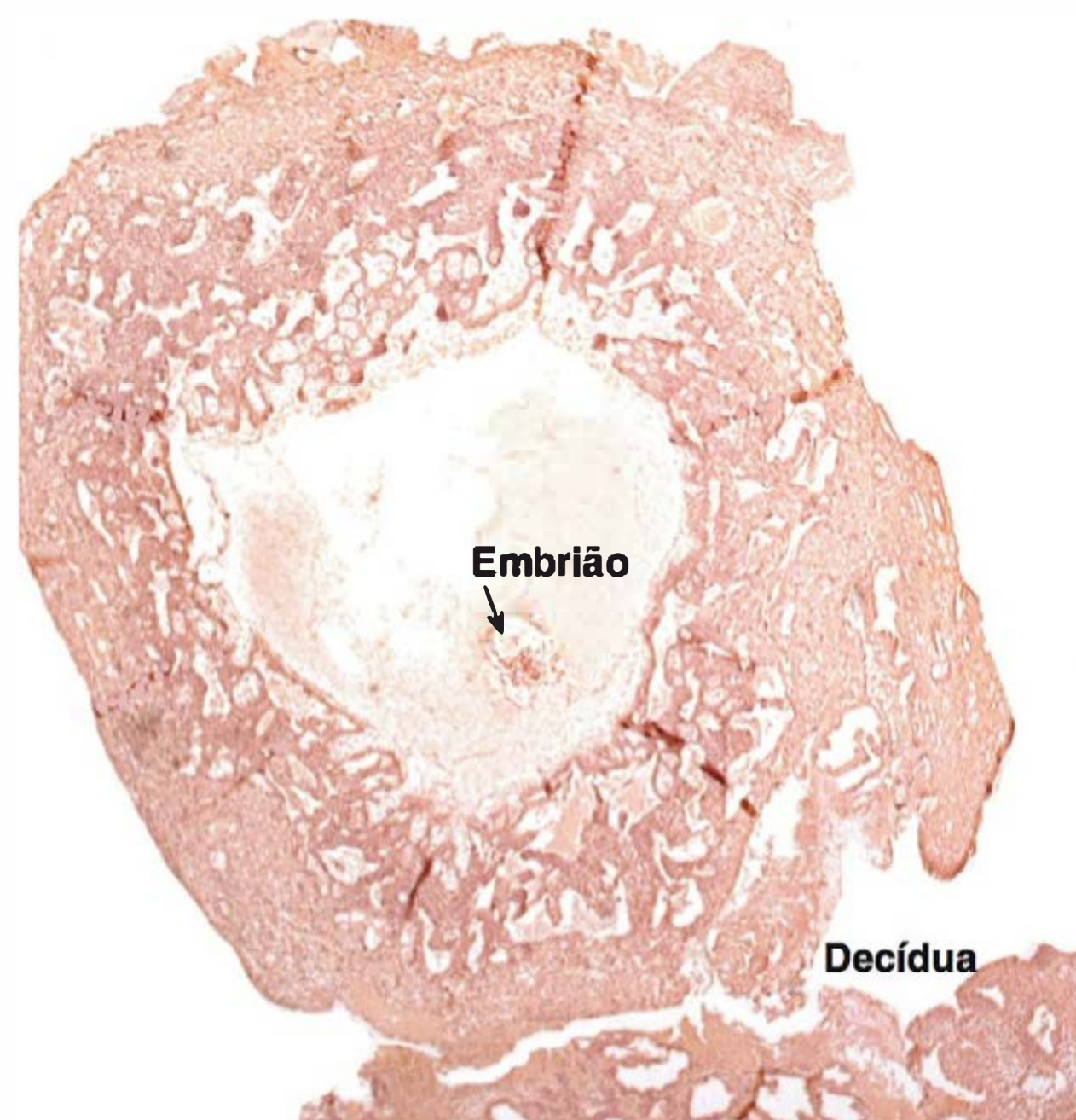
## Organização da placenta

### Vilosidades coriônicas

Com o aprofundamento da invasão do blastocisto na decidua, os citotrofoblastos vilosos dão origem a vilosidades sólidas pri-

márias compostas por um núcleo de citotrofoblasto coberto por sinciotrofoblasto. Tais vilosidades originam-se de brotos de citotrofoblasto que começam a sofrer protrusão para dentro do sincício primitivo antes de 12 dias pós-fecundação. Quando as lacunas se unem, forma-se um labirinto complexo dividido por essas colunas sólidas de citotrofoblastos. Os canais labirínticos revestidos por trofoblasto formam o espaço intervilloso, e as colunas celulares sólidas formam os *pedúnculos vilosos primários*. As vilosidades inicialmente estão localizadas sobre toda a superfície do blastocisto. Mais tarde, elas desaparecem, exceto sobre a porção mais profundamente implantada, destinada a formar a placenta.

Com início aproximadamente no 12º dia após a fecundação, cordões mesenquimais, derivados do mesoderma extraembrio-



**FIGURA 5-11** Implantação inicial do conceito. (Fotografia cedida pelo Dr. Kurt Benirschke.)



nário, invadem as colunas sólidas de trofoblasto. Formam-se as *vilosidades secundárias*. Com o início da angiogênese no núcleo mesenquimal, formam-se as *vilosidades terciárias*. Embora os seios venosos maternos estejam instalados desde o início da implantação, o sangue arterial materno não entra no espaço intervilloso até por volta de 15 dias. Até aproximadamente o 17<sup>a</sup> dia, no entanto, os vasos sanguíneos fetais estão funcionais e a circulação placentária está estabelecida. A circulação fetoplacentária estará completa quando os vasos sanguíneos embrionários estiverem conectados com os vasos coriônicos. Em algumas vilosidades, há falha na angiogênese em razão da falta de circulação. Tais falhas podem ocorrer normalmente, porém esse processo em sua forma mais exagerada é observado na mola hidatiforme (Figura 20-1).

As vilosidades são cobertas pelas camadas externa do sincício e interna dos citotrofoblastos, conhecidas como células de Langhans. A proliferação de citotrofoblastos na extremidade das vilosidades produz as colunas de células trofoblásticas que formam as vilosidades de ancoragem. Elas não são invadidas pelo mesênquima fetal e ancoram-se à decídua na lâmina basal. Assim, a base do espaço intervilloso é voltada para o lado materno, sendo formada por citotrofoblastos das colunas celulares, pela concha de cobertura do sinciotrofoblasto e pela decídua materna da lâmina basal. A base da placa coriônica forma a cobertura do espaço intervilloso. É formada por duas camadas de trofoblasto externamente e por mesoderma fibroso internamente. A placa coriônica “definitiva” é formada em torno de 8 a 10 semanas, quando mesênquima amniótico e lâmina coriônica primária se fundem. Essa formação é obtida com a expansão do saco amniótico, que também circunda o pedúnculo de ligação e o divertículo alantoico, unindo essas estruturas para formar o cordão umbilical (Kaufmann, 1992).

### Ultraestrutura vilosa

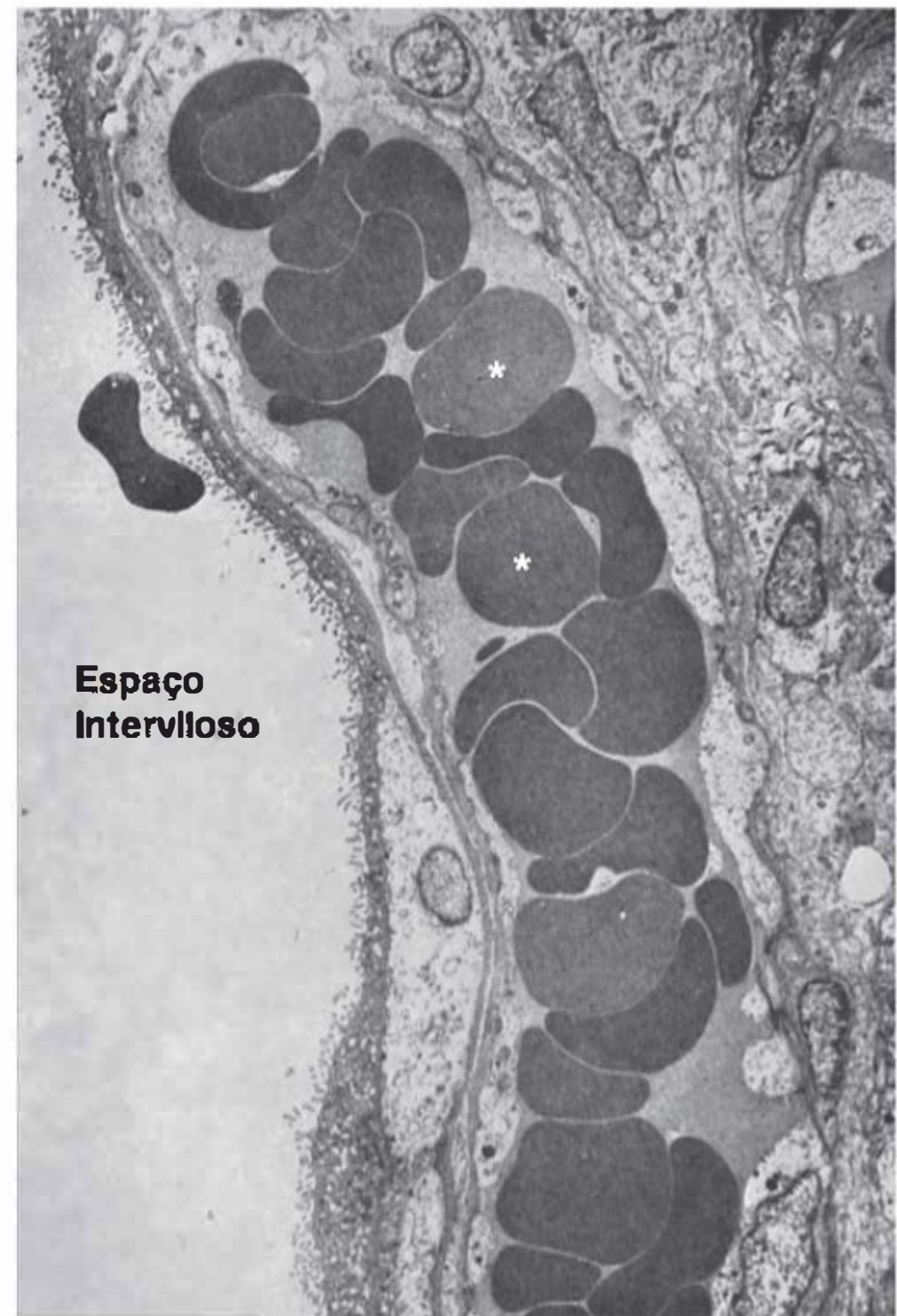
A interpretação da ultraestrutura da placenta foi possível a partir de estudos com microscopia eletrônica realizados por Wislocki e Dempsey (1955). Observam-se microvilosidades proeminentes sobre a superfície sincicial que correspondem à chamada borda em escova, descrita com microscopia de luz. Vacúolos e vesículas pinocitóticas estão relacionados com funções absorptivas e secretoras da placenta. As microvilosidades aumentam a superfície de contato direto com o sangue materno. Esse contato entre superfície trofoblástica e sangue materno é a característica que define a placenta hemocorial.

A placenta hemocorial humana foi subdividida em hemodicorial e hemomonocorial (Enders, 1965). O tipo dicorial é mais proeminente durante o primeiro trimestre de gestação. Consiste na camada interna do citotrofoblasto com a lâmina basal associada, coberta por uma camada de sinciotrofoblastos. Posteriormente na gestação, a camada interna de citotrofoblastos deixa de ser contínua e, ao final da gravidez, observam-se poucas células presentes (Figura 5-12). Com isso, cria-se uma barreira hemomonocorial mais estreita que contribui para o transporte de oxigênio e nutrientes para o feto.

## DESENVOLVIMENTO DE CÓRIO E PLACENTA

### Desenvolvimento de cório e decídua

No início da gestação, as vilosidades ficam distribuídas por toda a periferia da membrana coriônica (Figura 5-13). À medida que o blastocisto e os trofoblastos circundantes crescem e se expan-



**FIGURA 5-12** Microscopia eletrônica da vilosidade placentária humana ao final da gestação. Observa-se um capilar viloso repleto de hemácias (asteriscos) próximo à borda das microvilosidades. (De Boyd, 1970, com autorização.)

dem decídua adentro, um dos polos estende-se para fora em direção à cavidade endometrial. O polo oposto formará a placenta a partir dos trofoblastos vilosos e dos citotrofoblastos de ancoragem. As vilosidades coriônicas em contato com a decídua ba-



**FIGURA 5-13** Fotografia de um saco coriônico aberto. Observam-se um embrião em fase inicial e o saco gestacional. Podem-se observar as fímbrias proeminentes das vilosidades coriônicas. (De Boyd, 1970, com autorização.)



sal proliferam para formar o cório frondoso – ou cório viloso –, o componente fetal da placenta. Com o crescimento dos tecidos embrionários e extraembrionários, o suprimento sanguíneo do cório voltado à cavidade endometrial fica restrito. Por esse motivo, as vilosidades em contato com a decídua capsular param de crescer e degeneram. Essa porção do cório torna-se a membrana fetal avascular contígua à decídua parietal, ou seja, o cório leve – ou cório liso. Esse cório liso é composto por citotrofoblastos e mesênquima mesodérmico fetal que sobrevive ao ambiente relativamente pobre em oxigênio.

Até próximo ao final dos três meses, o cório liso fica separado do âmnio pela cavidade exocelômica. Daí em diante, mantém contato íntimo para formar o amniocório avascular. O cório liso em geral é mais translúcente que o âmnio, e sua espessura raramente ultrapassa 1 mm. Essas duas estruturas são sítios importantes de transferência molecular e atividade metabólica. Além disso, formam um importante braço parácrino no sistema de comunicação materno-fetal.

### Regulação materna da invasão trofoblástica e do crescimento vascular

Durante a primeira metade da gestação, acumulam-se células NK da decídua (dNK, de *decidual NK*), encontradas em contato direto com trofoblastos. Como descrito anteriormente, essas células não possuem função citotóxica e são capazes de atenuar a ação das células T(H)17 inflamatórias. Esta, entre outras propriedades específicas, distingue as células dNK das células NK circulantes e das células NK presentes no endométrio antes da gravidez (Fu, 2013; Winger, 2013). Pesquisas recentes sugerem que macrófagos da decídua tenham papel regulador na inibição da ação citotóxica das células NK durante a gestação (Co, 2013). Isso é importante na medida em que impede que essas células reconheçam células fetais como “estranhas” e as destruam. Hanna e colaboradores (2006) esclareceram a capacidade das células dNK de atrair e promover a invasão do trofoblasto na decídua e estimular o crescimento vascular. As células dNK expressam a IL-8 e a proteína 10 induzível por interferon, que se ligam aos receptores localizados sobre as células do trofoblasto para promover sua invasão na decídua em direção às artérias espiraladas. As células dNK também produzem fatores pró-angiogênicos, como o VEGF e o fator de crescimento placentário (PIGF, de *placental growth factor*), que promovem o crescimento vascular na decídua. Além disso, os trofoblastos secretam quimioquinas específicas que atraem as células dNK à interface materno-fetal. Assim, ambos os tipos celulares atraem-se mútua e simultaneamente.

### Invasão do endométrio pelo trofoblasto

Os trofoblastos extravilosos da placenta do primeiro trimestre são altamente invasivos. Eles formam colunas de células que se estendem desde o endométrio até o terço interior do miométrio. É importante lembrar que o desenvolvimento da placenta hemocorial requer a invasão do endométrio e das artérias espiraladas. Esse processo ocorre em condições de baixa oxigenação, e fatores reguladores induzidos em condições de hipóxia contribuem em parte com a ativação da invasão trofoblástica (Soares, 2012). Os trofoblastos invasivos secretam numerosas enzimas proteolíticas que digerem a matriz extracelular e ativam proteinases já presentes no endométrio. Os trofoblastos produzem o ativador do plasminogênio tipo uroquinase, que converte o plasminogênio em plasmina, uma protease de serina de ação abrangente.

Esta, por sua vez, degrada proteínas da matriz e ativa metaloproteases da matriz. Um dos membros desta família, a MMP-9, parece essencial à invasão trofoblástica humana. O período e a extensão da invasão trofoblástica são regulados por uma interação equilibrada entre fatores pró e anti-invasivos.

A diferença entre a maior capacidade de invadir tecido materno no início da gestação e a capacidade restrita no final da gravidez é controlada por fatores autócrinos e parácrinos trofoblásticos e endometriais. Os trofoblastos secretam o fator 2 de crescimento semelhante à insulina, o qual atua de forma autócrina. Ele promove a invasão do endométrio, enquanto as células da decídua secretam a proteína de ligação tipo 4 ao fator de crescimento semelhante à insulina, que bloqueia essa alça autócrina. Assim, o grau de invasão trofoblástica é controlado por meio da regulação da degradação da matriz, assim como por fatores que estimulam a migração dos trofoblastos.

Níveis baixos de estradiol no primeiro trimestre são essenciais para a invasão trofoblástica e o remodelamento das artérias espiraladas. Estudos recentes realizados em primatas não humanos sugerem que o aumento nos níveis de estradiol no segundo trimestre suprime e limite o remodelamento dos vasos reduzindo a expressão trofoblástica de VEGF e de receptores específicos de integrina (Bonagura, 2012). À medida que o trofoblasto extraviloso sofre diferenciação, observa-se aumento na expressão de receptores de integrina capazes de reconhecer proteínas do colágeno tipo IV da matriz extracelular, laminina e fibronectina. A ligação dessas proteínas da matriz extracelular aos receptores específicos de integrina dá início à sinalização que promove a migração e a diferenciação das células trofoblásticas. À medida que a gravidez evolui, níveis crescentes de estradiol reprimem e, portanto, controlam a extensão da transformação dos vasos uterinos via subregulação da expressão de VEGF e do receptor de integrina.

### Invasão das artérias espiraladas

Uma das características mais notáveis do desenvolvimento placentário humano é a extensa modificação promovida na vasculatura materna pelos trofoblastos que, por definição, têm origem fetal. Esses eventos ocorrem na primeira metade da gestação e serão considerados em detalhes em decorrência de sua importância para o fluxo útero-placentário. Também são partes integrantes de algumas condições patológicas como pré-eclâmpsia, hipodesenvolvimento fetal e parto prematuro. As modificações nas artérias espiraladas são conduzidas por duas populações de trofoblastos extravilosos – os trofoblastos intersticiais, que circundam as artérias, e os trofoblastos endovasculares, que penetram a luz das artérias espiraladas (ver [Figura 5-10](#)). Embora os trabalhos iniciais tenham se concentrado no papel do trofoblasto endovascular, pesquisas mais recentes têm se detido na função do trofoblasto intersticial (Benirschke, 2012; Pijnenborg, 1983). Essas células intersticiais formam a principal parte do leito placentário e penetram a decídua e o miométrio adjacente. Elas se agregam ao redor das artérias espiraladas e entre suas funções talvez esteja o preparo do vaso para a invasão do trofoblasto endovascular.

Hamilton e Boyd (1966) relataram que Friedlander foi o primeiro, em 1870, a descrever alterações estruturais nas artérias espiraladas. Os trofoblastos endovasculares inicialmente penetram a luz das artérias espiraladas e formam tampões celulares. Eles então destroem o endotélio vascular via mecanismo de apoptose e invadem e modificam a camada média vascular.



Assim, material fibrinoide substitui a musculatura lisa e o tecido conectivo da camada média do vaso. Mais tarde, as artérias espiraladas terão seu endotélio regenerado. O trofoblasto endovascular invasor pode estender-se por vários centímetros ao longo da luz do vaso e deve migrar contra o fluxo arterial. Essas alterações vasculares não são observadas na decídua parietal, ou seja, nos pontos da decídua removidos dos citotrofoblastos invasores. É importante observar que a invasão dos trofoblastos envolve apenas as artérias espiraladas, e não as veias da decídua.

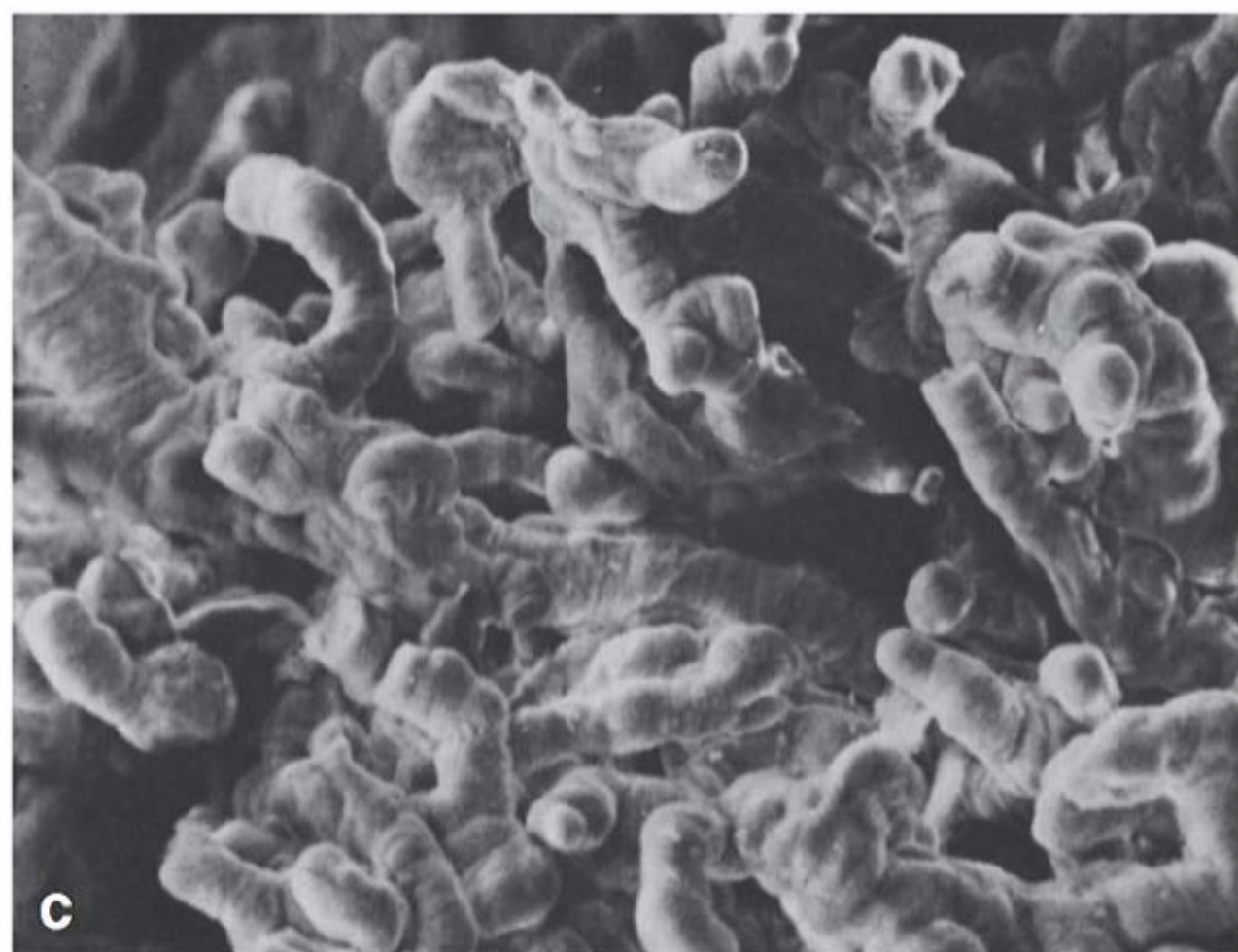
Em sua síntese dos estudos anatômicos da vasculatura uteroplacentária, Ramsey e Donner (1980) afirmaram que o desenvolvimento desses vasos uteroplacentários ocorre em duas ondas ou estágios. A primeira onda ocorre antes de 12 semanas de gestação, consistindo na invasão e na modificação das artérias espiraladas até o limite entre decídua e miométrio. A segunda onda ocorre entre 12 e 16 semanas, envolvendo alguma invasão dos segmentos intramiométriais das artérias espiraladas. O remodelamento nessa invasão feita em duas fases converte as artérias espiraladas, antes musculares e de luz estreita, em vasos uteroplacentários dilatados de baixa resistência. Kaufmann (2003) e Red-Horse (2006) revisaram os mecanismos moleculares desses eventos cruciais e seus significados na patogênese da pré-eclâmpsia e do hipodesenvolvimento fetal.

### Consolidação do fluxo sanguíneo materno

Cerca de um mês após a concepção, o sangue materno penetra o espaço intervilloso em golfadas, que se assemelham ao jorro de uma fonte, a partir das artérias espiraladas. O sangue é propelido para fora dos vasos maternos, cobrindo e banhando diretamente o sinciotrofoblasto. A superfície apical do sinciotrofoblasto é formada por uma estrutura complexa de microvilosidades submetida a eliminação e reformação constantes durante a gestação.

### Ramificação das vilosidades

Embora parte das vilosidades do cório frondoso se estenda da lâmina coriônica em direção à decídua para servir como vilosidade de ancoragem, a maior parte sofre ramificação e permanece livre no espaço intervilloso. À medida que a gestação evolui, o tronco inicialmente curto e grosso do vilo ramifica-se para formar subdivisões crescentemente mais finas e um número maior de vilos progressivamente menores (Figura 5-14). Cada tronco principal dos vilos, em conjunto com suas ramificações (ramos), constitui um lóbulo placentário ou cotilédone. Cada lóbulo é nutrido por um único ramo truncal da artéria coriônica e é drenado por uma única veia, de forma que esses lóbulos representam as unidades funcionais da estrutura placentária.



**FIGURA 5-14** Imagens de microscopia eletrônica (A, C) e microfotografias (B, D) de placentas humanas no início e no final da gestação. A e B. Nesta placenta inicial, observa-se a limitada ramificação dos vilos. C e D. Com a maturação da placenta, verifica-se maior arborização das vilosidades, e os capilares vilosos correm mais próximo da superfície dos vilos. (Microfotografias cedidas pelo Dr. Kurt Benirschke. Imagens de microscopia eletrônica de King, 1975, com autorização.)



## ■ Crescimento e maturação placentários

### Crescimento placentário

No primeiro trimestre, o crescimento placentário é mais rápido do que o do feto. Contudo, em torno de 17 semanas após a última menstruação, placenta e feto apresentam aproximadamente o mesmo peso. Ao final da gravidez, a placenta pesa cerca de um sexto do peso fetal.

A placenta madura e suas diversas formas serão discutidas em detalhes no [Capítulo 6](#). Em resumo, com observação a partir da superfície materna, o número de áreas convexas ligeiramente elevadas, denominadas lobos, varia entre 10 e 38 ([Figura 5-15](#)). Os lobos são incompletamente separados por sulcos de profundidade variável e sobrepostos ao septo placentário que emerge de pregas na placa basal. O número total de lobos placentários permanece o mesmo durante toda a gestação, e cada lobo continua a crescer – ainda que de forma menos ativa nas semanas finais (Crawford, 1959). Embora os lobos visíveis a olho nu costumem ser referidos como cotilédones, tal denominação não é precisa. Para ser exato, lóbulos ou cotilédones são as unidades funcionais supridas por cada tronco principal.

### Maturação placentária

À medida que as vilosidades continuam a se ramificar e as ramificações terminais tornam-se mais numerosas e menores, diminuem o volume e a proeminência dos citotrofoblastos. À proporção que o sincício se adelgaça, os vasos fetais tornam-se mais proeminentes e correm mais próximo da superfície. O estroma viloso também apresenta mudanças com a evolução da gestação. No início da gravidez, as células do tecido conectivo ficam separadas por uma matriz intercelular frouxa. Mais tarde, o estroma torna-se mais denso, e as células tornam-se mais finas e mais próximas umas das outras.

Outra alteração no estroma é a que envolve a infiltração das células de Hofbauer, que são macrófagos fetais. Essas células são quase redondas, com núcleo vesicular frequentemente excêntrico, e citoplasma muito granuloso ou vacuolado. As células de Hofbauer são caracterizadas histologicamente pela presença de



**FIGURA 5-15** Fotografia mostrando a superfície materna da placenta. Os lobos placentários são formados por sulcos sobre a superfície que se originam do septo placentário. (Fotografia cedida pela Dra. Judith J. Head.)

lipídeos no citoplasma e marcadores fenotípicos dos macrófagos. Elas aumentam em número e estado de maturação ao longo da gravidez e parecem ser mediadores importantes para a proteção da interface materno-fetal (Johnson, 2012). Esses macrófagos são fagocitários, apresentam fenótipo imunossupressor, produzem diversas citocinas e são capacitados à regulação parácrina das funções do trofoblasto (Cervar, 1999; Vince, 1996).

Algumas das alterações histológicas que acompanham o crescimento e a maturação placentários garantem maior eficiência no transporte e na troca de nutrientes a fim de corresponder às crescentes necessidades metabólicas fetais. Entre essas mudanças estão redução na espessura do sinciotrofoblasto, redução significativa do citotrofoblasto, diminuição do estroma e aumento no número de capilares, além de sua aproximação à superfície do sincício. Em torno de 16 semanas já não se percebe continuidade entre os citotrofoblastos. Ao final da gestação, as vilosidades talvez estejam focalmente reduzidas a uma camada fina de sincício cobrindo uma quantidade mínima de tecido conectivo viloso, dentro do qual capilares fetais de paredes finas ficam lado a lado com o trofoblasto e prevalecem sobre as vilosidades (ver [Figura 5-14D](#)).

Há algumas alterações na arquitetura placentária que, se substantivas, podem causar perda de eficiência nas trocas placentárias. Como será descrito no [Capítulo 6](#), entre essas alterações estão espessamento da lâmina basal do trofoblasto ou dos capilares, obstrução de determinados vasos fetais e depósito de fibrina sobre a superfície dos vilos.

## ■ Circulações sanguíneas fetal e materna na placenta madura

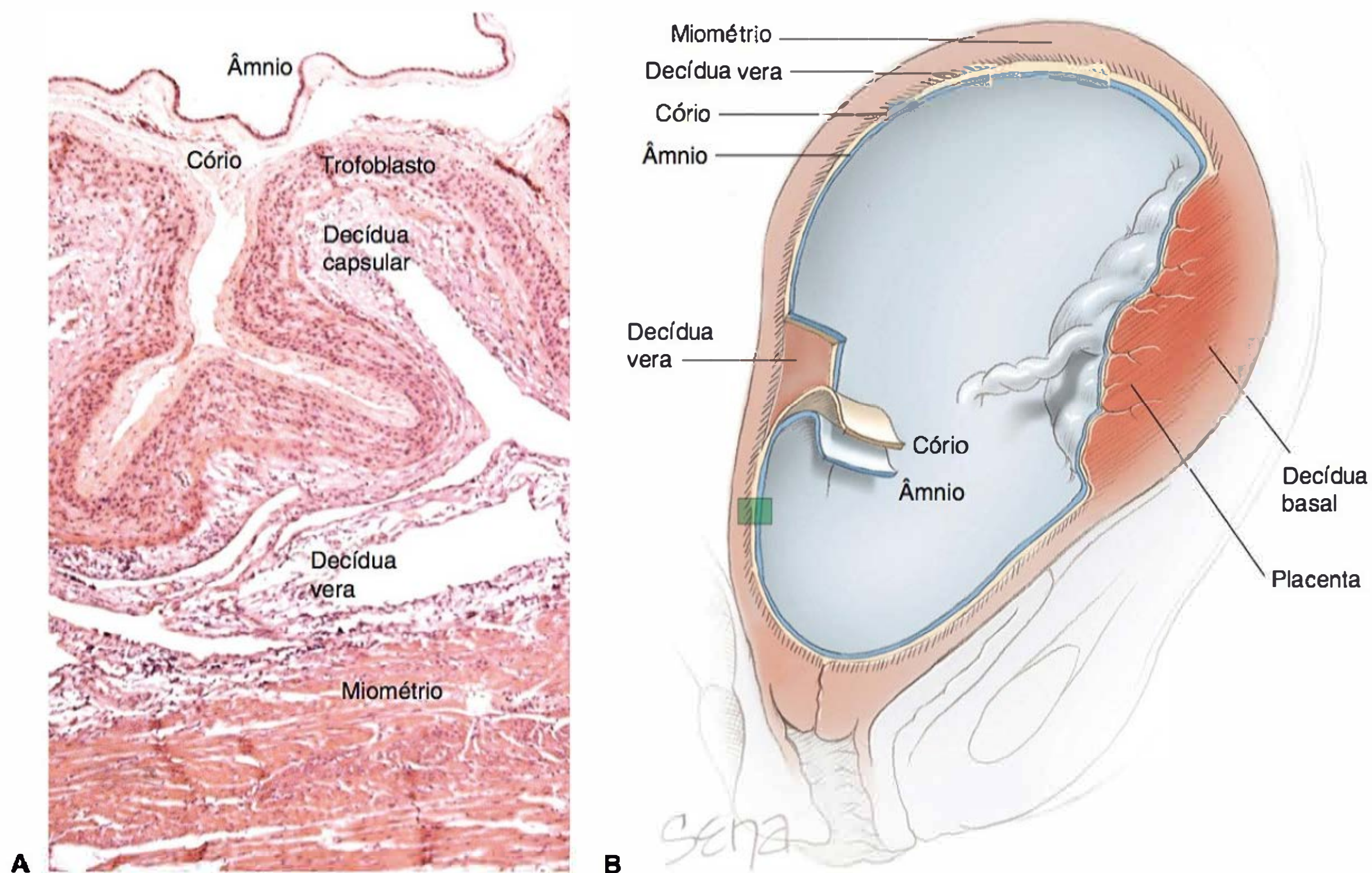
Considerando que a placenta, do ponto de vista funcional, serve para aproximar leito capilar fetal e sangue materno, sua anatomia macroscópica é formada principalmente por relações vasculares. A superfície fetal é coberta por âmnio transparente, sob o qual correm vasos coriônicos. O corte transversal da placenta atravessa âmnio, cório, vilosidades coriônicas e espaço intervilloso, placa decídua (basal) e miométrio ([Figuras 5-16 e 5-17](#)).

### Circulação fetal

O sangue fetal desoxigenado semelhante ao venoso flui para a placenta através de duas artérias umbilicais. Quando o cordão junta-se à placenta, esses vasos umbilicais se ramificam repetidas vezes abaixo do âmnio e novamente dentro das vilosidades para, então, formarem a rede capilar nas ramificações terminais das vilosidades. Sangue com conteúdo significativamente maior de oxigênio retorna da placenta através de uma única veia umbilical para o feto.

Os ramos dos vasos umbilicais que atravessam a superfície fetal da placenta na placa coriônica são denominados vasos da superfície placentária ou coriônicos. Esses vasos são sensíveis às substâncias vasoativas, mas são singulares dos pontos de vista anatômico, morfológico, histológico e funcional. As artérias coriônicas sempre cruzam sobre as veias coriônicas. Os vasos são rapidamente reconhecidos por essa relação interessante, sendo, porém, difíceis de distinguir por critérios histológicos. Em 65% das placentas, as artérias coriônicas formam uma rede delicada que supre os cotilédones – um padrão de ramificação de tipo dispersivo. Nos demais 35%, os vasos irradiam-se para a borda da placenta sem estreitamento. Ambos os tipos são artérias terminais que suprem um cotilédone, uma vez que cada ramo gira para baixo e perfura a placa coriônica.





**FIGURA 5-16** Útero gravídico mostrando uma placenta normal *in situ*. **A.** Fotomicrografia de um corte histológico atravessando âmnio, cório e decídua vera que está representado em **(B)** (*detalhe em verde*). (Fotografia cedida pelo Dr. Kurt Benirschke.)

Os troncos arteriais são ramos perfurantes das artérias de superfície que atravessam a placa coriônica. Cada tronco arterial nutre um tronco principal e, portanto, um cotilédone. À medida que o vaso penetra a placa coriônica, reduz-se musculatura lisa de sua parede e aumenta seu calibre. A perda de tecido muscular continua à medida que as artérias e veias truncais se ramificam.

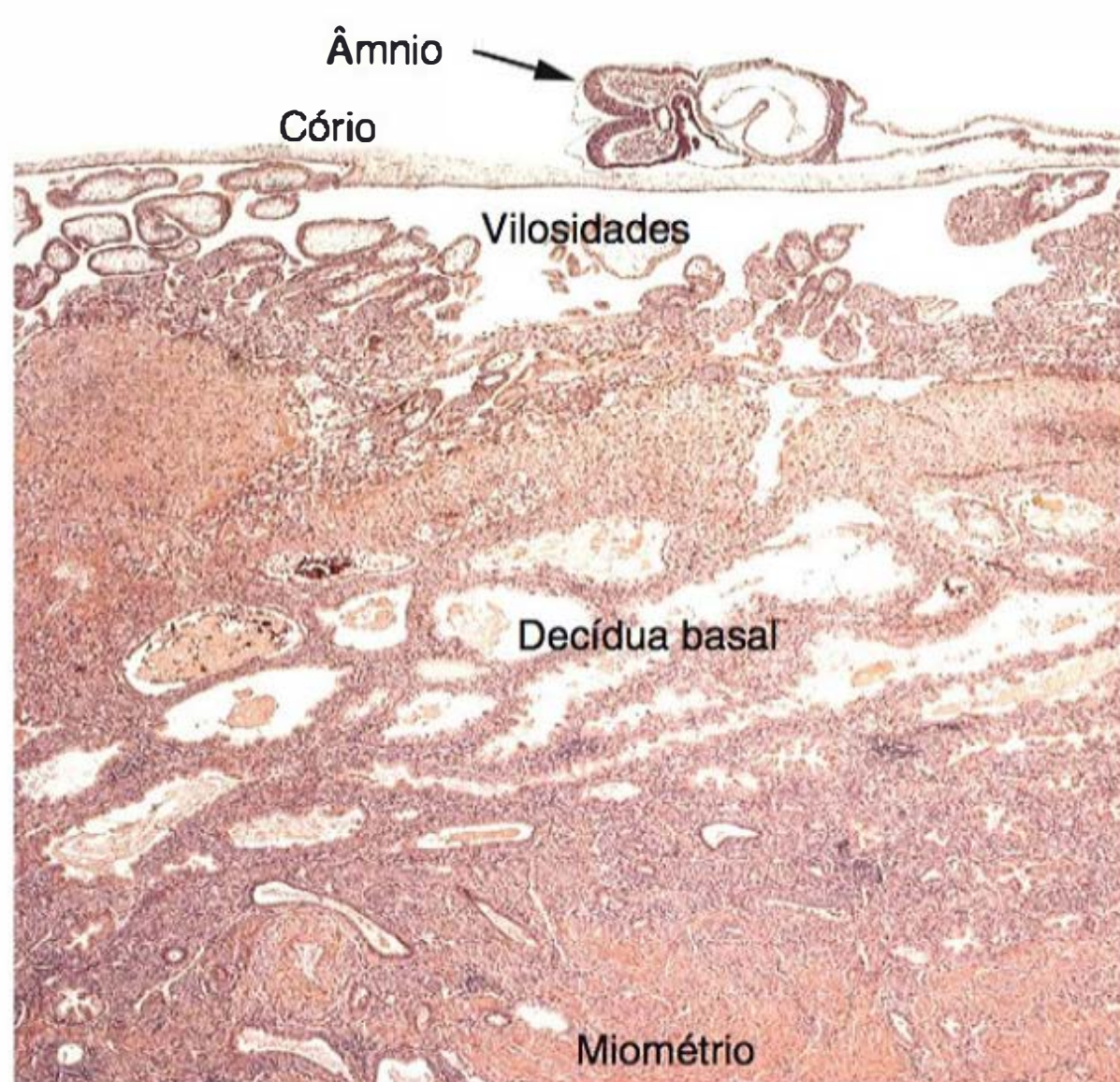
Antes de 10 semanas, não se observa padrão de fluxo diastólico final dentro da artéria umbilical ao final do ciclo cardíaco

fetal (Cole, 1991; Fisk, 1988; Loquet, 1988). Após 10 semanas, aparece o fluxo diastólico final que é mantido durante toda a gestação normal (Maulik, 1997). Clinicamente, os fluxos são estudados por ultrassonografia (US) com Doppler para avaliar o bem-estar fetal (**Capítulo 10**).

### Circulação materna

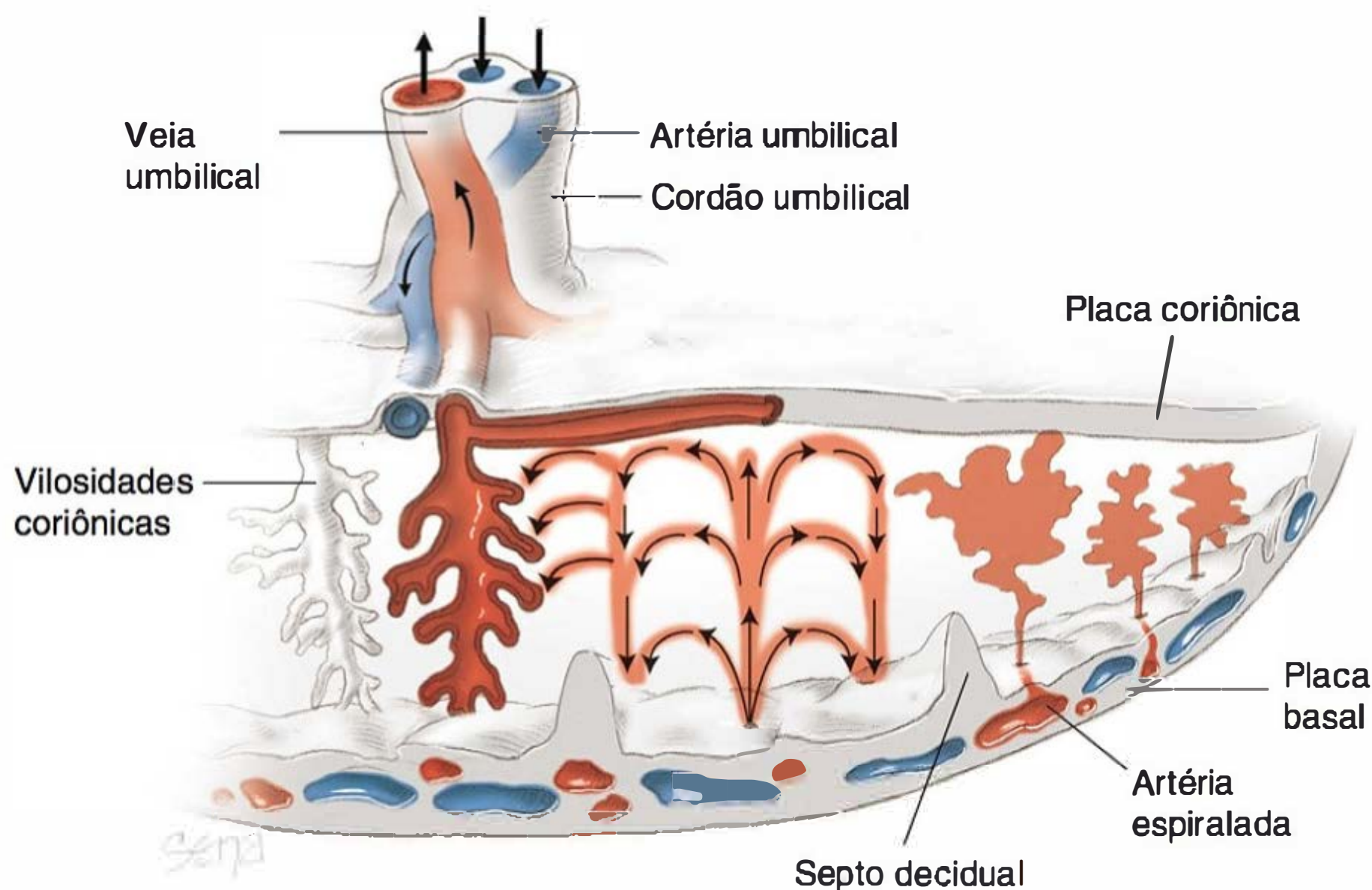
Considerando que uma circulação materno-placentária eficiente é essencial, muitos pesquisadores tentaram definir fatores capazes de regular a entrada e a saída de sangue no espaço intervilo. Buscava-se um mecanismo que explicasse como o sangue pode: (1) deixar a circulação materna, (2) fluir para um espaço amorfo revestido por sinciciotrofoblasto e não por endotélio vascular, e (3) retornar pelas veias maternas sem produzir *shunts* do tipo arteriovenoso que impediriam que o sangue materno ficasse tempo suficiente em contato com as vilosidades para uma troca adequada. Os estudos iniciais, conduzidos por Ramsey e Davis (1963), bem como por Ramsey e Harris (1966), contribuíram para que se obtivesse uma explicação fisiológica para a circulação placentária. Esses pesquisadores demonstraram, utilizando injeções de material de radiocontraste sob baixa pressão, que as entradas arteriais, assim como as saídas venosas, são distribuídas aleatoriamente sobre toda a base da placenta.

A fisiologia da circulação materno-placentária está ilustrada na **Figura 5-18**. O sangue materno entra pela lâmina basal e é dirigido para cima, na direção da placa coriônica, pela pressão arterial antes de se dispersar lateralmente. Após banhar a superfície externa das microvilosidades dos vilos coriônicos, o sangue materno é drenado de volta por orifícios venosos na lâmina basal e penetra as veias uterinas; assim, atravessa a placenta aleatoriamente sem canais pré-formados. A já descrita invasão das artérias espiraladas pelos trofoblastos cria vasos de



**FIGURA 5-17** Microfotografia de um blastocisto recém implantado. É possível identificar trofoblastos invadindo a decídua basal. (Fotografia cedida pelo Dr. Kurt Benirschke.)





**FIGURA 5-18** Esquema ilustrando um corte transversal em uma placenta a termo. O sangue materno flui para dentro dos espaços intervilo-  
sos em ramos com formato de túnel. As trocas com o sangue fetal ocorrem à medida que o sangue materno flui ao redor dos vilos. O sangue arterial entrante empurra o sangue venoso para dentro das veias endometriais, distribuídas ao longo de toda a superfície da decídua basal. Observa-se que as artérias umbilicais transportam sangue fetal desoxigenado para a placenta e que a veia umbilical transporta sangue oxigenado para o feto. Os lobos placentários estão separados uns dos outros pelos septos placentários (deciduais).

baixa resistência capazes de acomodar aumentos massivos na perfusão uterina ao longo da gestação. De modo geral, as artérias espiraladas correm perpendicularmente à parede uterina, enquanto as veias correm em paralelo. Essa estrutura ajuda no fechamento das veias durante a contração uterina, evitando a entrada de sangue materno a partir do espaço intervilo-  
so. O número de aberturas arteriais para dentro do espaço intervilo-  
so gradualmente reduz em razão da invasão dos citotrofoblas-  
tos. De acordo com Brosens e Dixon (1963), ao final da gestação há cerca de 120 entradas de artérias espiraladas no espaço in-  
terviloso. Essas artérias descarregam sangue em esguichos para banhar os vilos adjacentes (Borell, 1958). Após 30 semanas, um plexo venoso proeminente separa a decídua basal do miométrio, participando, assim, da formação de um plano de clivagem para o descolamento da placenta.

Conforme discutido, influxo e efluxo são ambos abreviados durante as contrações uterinas. Bleker e colaboradores (1975) utilizaram ultrassonografias seriadas durante trabalho de parto normal e observaram que a extensão, a espessura e a superfície placentária aumentam durante as contrações. Os autores atribuíram o fenômeno à distensão do espaço intervilo-  
so em razão do impedimento do efluxo venoso em comparação com o do influxo arterial. Portanto, durante as contrações, há disponível um volume um pouco maior de sangue para troca mesmo com redução da velocidade do fluxo. De forma semelhante, utilizando dopplervelocimetria, demonstrou-se que a velocidade do flu-  
xo diastólico nas artérias espiraladas é menor durante as contrações uterinas. Assim, os principais fatores que regulam o fluxo sanguíneo no espaço intervilo-  
so são pressão arterial sanguínea, pressão intrauterina, padrão de contrações uterinas e fatores que atuam especificamente sobre as paredes arteriais.

### ■ Falhas na “barreira” placentária

A placenta não é capaz de manter separação absoluta entre a circulação materna e a fetal. Há diversos exemplos de tráfego de células entre mãe e feto em ambas as direções. Essa situação é mais bem exemplificada clinicamente pela ocorrência de aloi-  
munização por antígeno D de eritrócitos, resultando no quadro de eritroblastose fetal (Capítulo 15). Embora a passagem de

células do feto provavelmente seja pequena na maioria dos ca-  
sos, às vezes há derrame de sangue fetal na circulação materna (Silver, 2007).

É indiscutível que células fetais podem ser enxertadas na mãe durante a gestação e identificadas décadas mais tarde. Linfócitos fetais, células-tronco mesenquimais CD34+ e células precursoras endoteliais permanecem no sangue, na medula óssea ou na vasculatura uterina materna (Nguyen, 2006; Piper, 2007; Sipos, 2013). Nesse fenômeno, denominado *microquimerismo*, células-tronco residuais participam da regeneração do tecido materno e foram implicadas no disparate encontrado na relação de doenças autoimunes nos sexos masculino e feminino (Gleicher, 2007; Greer, 2011; Stevens, 2006). Como será discu-  
tido no Capítulo 59, essas células estão associadas à patogêne-  
se de doenças como tireoidite linfocítica, esclerodermia e lúpus eritematoso sistêmico.

### ■ Considerações imunológicas acerca da interface feto-mãe

A ausência de reação imune de transplante no útero é algo úni-  
co em comparação com outros tecidos, e foram feitas várias tentativas para explicar a sobrevida do enxerto semialogênico representado pelo feto. Alguns pesquisadores observaram a pecu-  
liaridade imunológica das células envolvidas na implantação e no desenvolvimento do conjunto fetal-placentário. Entre es-  
sas células, encontram-se as células dNK com sua ineficiência citotóxica, células do estroma decidual e trofoblastos invasores que povoam a decídua (Hanna, 2006; Santoni, 2007; Staun-  
-Ram, 2005). Os trofoblastos são as únicas células derivadas do feto em contato direto com os tecidos maternos. Estudos anteriores sugeriram que as células NK maternas atuariam para controlar a invasão das células trofoblásticas que estariam adaptadas para sobreviver em ambiente imunologicamente hostil (Thellin, 2000). Recentemente, Hanna e colaboradores (2006) relataram um modelo “pacífico” de invasão trofoblástica e remodelamento vascular materno. Nesse esquema, as células dNK trabalhavam em harmonia com as células do estroma. Elas mediarão a angiogênese por meio da produção de fatores pró-angiogênicos, como o VEGF, e controlariam a quimioatra-



ção dos trofoblastos para as artérias espiraladas com a produção de IL-8 e proteína 10 induzível por interferon.

### Imunogenicidade dos trofoblastos

Há mais de 50 anos, Sir Peter Medawar (1953) sugeriu que a sobrevida da enxertia semialográfica do feto poderia ser explicada pelo conceito de neutralidade imunológica. A placenta seria considerada imunologicamente inerte, portanto incapaz de desencadear uma resposta imune materna. Subsequentemente, as pesquisas voltaram-se para a tentativa de definir a expressão dos antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, de *major histocompatibility complex*) sobre os trofoblastos. Os antígenos leucocitários humanos (HLAs, de *human leukocyte antigens*) são os análogos humanos do MHC. E, de fato, os antígenos de classe I e II do MHC estão ausentes dos trofoblastos vilosos que parecem imunologicamente inertes em todos os estágios da gestação (Weetman, 1999). Contudo, os citotrofoblastos extravilosos invasivos expressam moléculas da classe I do MHC, que têm sido objeto de muitos estudos.

**Expressão do HLA de classe I nos trofoblastos.** Os genes do HLA são produtos de múltiplos *loci* genéticos do MHC localizados no braço curto do cromossomo 6 (Hunt, 1992). Há 17 genes da classe I do HLA, incluindo três genes clássicos: HLA-A, HLA-B e HLA-C, que codificam a principal classe de antígenos de histocompatibilidade (classe Ia). Três outros genes da classe I, designados HLA-E, HLA-F e HLA-G, codificam antígenos HLA da classe Ib.

Moffett-King (2002) argumentou que a implantação normal depende da invasão controlada de endométrio-decídua e das artérias espiraladas maternas pelos trofoblastos. Tal invasão deve prosseguir até um ponto distante o suficiente para permitir o crescimento e o desenvolvimento fetais normais, porém com um mecanismo que regule sua profundidade. Essa autora sugeriu que as células NK da decídua uterina (células uNK), combinadas à expressão singular de três genes HLA de classe I nos citotrofoblastos extravilosos, atuariam em conjunto para permitir e depois limitar a invasão pelos trofoblastos.

Os antígenos de classe I nos citotrofoblastos extravilosos são responsáveis pela expressão das moléculas HLA-C clássicas e das moléculas não clássicas da classe Ib de HLA-E e HLA-G. O antígeno HLA-G é expresso apenas em seres humanos, e sua expressão é restrita aos citotrofoblastos extravilosos contíguos aos tecidos maternos, ou seja, decídua e células uNK. De fato, identifica-se a expressão do antígeno HLA-G apenas nos citotrofoblastos extravilosos na decídua basal e no cório liso (McMaster, 1995). Durante a gravidez, uma isoforma principal solúvel – HLA-G2 – encontra-se aumentada (Hunt, 2000a,b). Os embriões usados para fertilização *in vitro* não são implantados caso não expressem essa isoforma solúvel do HLA-G (Fuzzi, 2002). Assim, o HLA-G talvez seja imunologicamente permissivo para a incompatibilidade antigênica materno-fetal (LeBouteiller, 1999). Foi sugerida a possibilidade de o HLA-G ter papel importante na proteção dos trofoblastos extravilosos contra a rejeição imune via modulação das funções das células uNK (Apps, 2011; Rajagopalan, 2012). Por fim, Goldman-Wohl e colaboradores (2000) obtiveram evidências da expressão anormal de HLA-G em trofoblastos extravilosos de mulheres com pré-eclâmpsia.

### Células *natural killer* uterinas

Acredita-se que esses linfócitos peculiares tenham origem na medula óssea e pertençam à linhagem das células NK. Elas re-

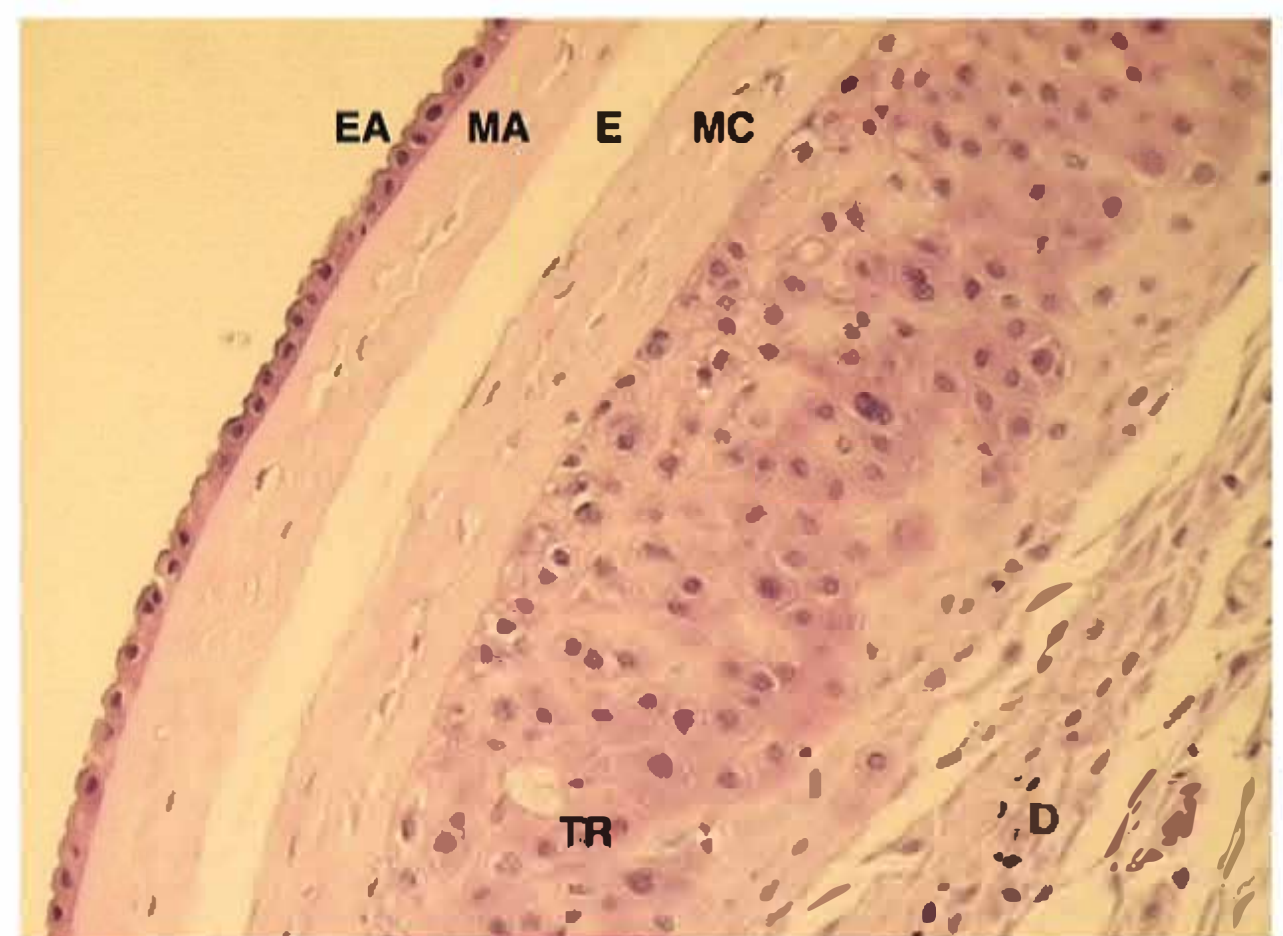
presentam a população predominante de leucócitos no endométrio, na fase lútea intermediária, no momento adequado à implantação (Johnson, 1999). Essas células uNK apresentam um fenótipo distintivo caracterizado por alta densidade de CD56 ou molécula de adesão da célula neural na superfície (Manaster, 2008; Moffett-King, 2002). Sua infiltração aumenta com a progesterona, com a produção de IL-15 pelas células do estroma e com a prolactina decidual (Dunn, 2002; Gubbay, 2002).

Próximo do final da fase lútea dos ciclos ovulatórios sem fecundação, os núcleos das células uNK começam a se desintegrar. No entanto, se tiver havido implantação, elas persistem em grande número dentro da decídua durante o início da gestação. Contudo, ao final da gravidez, há relativamente poucas células uNK na decídua. Na decídua do primeiro trimestre, há muitas células uNK próximas ao trofoblasto extraviloso, onde, especula-se, atuariam para regular a invasão trofoblástica. Essas células uNK secretam grandes quantidades do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), o que sugere que se encontram em estado ativo. Jokhi e colaboradores (1999) especularam que o GM-CSF talvez atue principalmente para evitar a apoptose trofoblástica e não para promover sua replicação. A expressão de fatores angiogênicos pelas células uNK também sugere que tenham um papel no remodelamento vascular da decídua (Li, 2001). Nesse caso, seriam as células uNK, e não os linfócitos T, as principais responsáveis pela imunovigilância decidual.

## O ÂMNIO

No final da gestação, o âmnio é uma membrana dura e resistente, porém flexível. Essa membrana fetal avascular mais interna é contígua ao líquido amniótico e tem papel extremamente importante na gestação humana. O âmnio fornece quase toda a resistência à tensão das membranas fetais. Assim, sua resiliência à ruptura é vital para o sucesso da gravidez. De fato, a ruptura das membranas fetais antes do termo da gestação é a principal causa de parto prematuro ([Capítulo 42](#)).

Bourne (1962) descreveu cinco camadas independentes do âmnio. A superfície interna, banhada por líquido amniótico, é uma camada única, ininterrupta, de epitélio cuboide ([Figura 5-19](#)).



**FIGURA 5-19** Microfotografia das membranas fetais. Da esquerda para a direita: EA, epitélio amniótico; MA, mesênquima amniótica; E, zona esponjosa; MC, mesênquima coriônica; TR, trofoblasto; D, decídua. (Fotografia cedida pela Dra. Judith J. Head.)



Esse epitélio é fixado de modo firme a uma membrana basal distinta, conectada a uma camada compacta acelular, composta principalmente de colágeno intersticial. Do outro lado dessa camada compacta, há uma fileira de células mesenquimais semelhantes a fibroblastos que, ao final da gravidez, encontram-se amplamente dispersas. Há também alguns poucos macrófagos fetais no âmnio. A camada mais externa do âmnio é a camada esponjosa, relativamente acelular, contígua à segunda membrana fetal, o cório liso. No âmnio humano, não há células musculares lisas, nervos, linfáticos e, o que é mais importante, vasos sanguíneos.

## Desenvolvimento do âmnio

No início da implantação, surge um espaço entre a massa de células embrionárias e o trofoblasto adjacente (ver [Figura 5-9](#)). As pequenas células que revestem esta superfície interna dos trofoblastos foram denominadas células amniogênicas – precursoras do epitélio amniótico. O âmnio passa a ser identificável ao redor de oito dias do desenvolvimento embrionário. Inicialmente é uma vesícula diminuta, que, em seguida, desenvolve-se em um pequeno saco que cobre a superfície dorsal do embrião. À medida que o âmnio aumenta, vai engolfando gradualmente o embrião em crescimento, que sofre prolapso para dentro de sua cavidade (Benirschke, 2012).

A distensão do saco amniótico finalmente o coloca em contato com a superfície interior do cório liso. A aposição entre cório liso e âmnio próximo ao final do primeiro trimestre produz a obliteração do celoma extraembrionário. O âmnio e o cório liso, ainda que ligeiramente aderentes, nunca estão intimamente conectados, podendo ser separados com facilidade. O âmnio placentário cobre a superfície da placenta e, por isso, mantém contato com a superfície adventícia dos vasos coriônicos. O âmnio umbilical cobre o cordão umbilical. Nas placentas diamniótico-monocoriônicas, não há tecido entre os âmnios fundidos. Na porção compartilhada das membranas das placentas diamniótico-dicoriônicas de gêmeos, os âmnios fundidos ficam separados pelo cório liso fundido.

## Histogênese da célula do âmnio

Supõe-se que as células epiteliais do âmnio sejam derivadas do ectoderma fetal do disco embrionário. Elas não surgem por delaminação dos trofoblastos. Essa observação é importante tanto do ponto de vista embriológico quanto do funcional. Por exemplo, a expressão do gene da classe I do HLA no âmnio está mais relacionada com as células do embrião do que com as do trofoblasto.

Por outro lado, é provável que a camada de células mesenquimais de tipo fibroblasto previamente descritas derivem do mesoderma embrionário. No início do desenvolvimento embrionário humano, as células mesenquimais amnióticas localizam-se imediatamente adjacentes à superfície basal do epitélio. Nesse momento, a superfície do âmnio apresenta uma estrutura em camadas com dois tipos celulares tendo número aproximadamente igual de células epiteliais e mesenquimais. Simultaneamente com o crescimento e o desenvolvimento, ocorre deposição de colágeno intersticial entre essas duas camadas celulares. Tal fato marca a formação da camada compacta do âmnio, que também separa as duas camadas de células do âmnio.

À medida que o saco amniótico se expande para revestir a placenta e, depois, o cório frondoso entre 10 e 14 semanas de gestação, há redução progressiva da compactação das células mesenquimais, que se tornam esparsamente distribuídas.

Desde o início da gestação, o epitélio amniótico sofre replicação em uma taxa muito maior do que a das células mesenquimais. Ao final da gravidez, essas células formam um contínuo sem interrupções sobre a superfície amniótica fetal. Por outro lado, as células do mesênquima ficam amplamente dispersas e, com o surgimento de longas fibrilas delgadas, mantêm-se conectadas por uma delicada rede de matriz extracelular entrelaçada.

**Células epiteliais amnióticas.** A superfície apical do epitélio amniótico é repleta de microvilosidades altamente desenvolvidas. Essa estrutura reflete sua função como principal sítio de transferência entre líquido amniótico e âmnio. O epitélio é metabolicamente ativo, e tais células sintetizam o inibidor tecidual da MMP-1, a prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e a fibronectina fetal (fFN, de *fetal fibronectin*) (Rowe, 1997). Nas gestações a termo, a expressão amniótica da sintase H da prostaglandina endoperoxídeo correlaciona-se com a elevação da fFN (Mijovic, 2000). Embora os epitélios produzam fFN, pesquisas recentes sugeriram que a fibronectina atue nas células mesenquimais subjacentes. Aqui, a fFN promove a síntese de MMPs que decompõe o colágeno e, como consequência, reduz a resistência, além de aumentar a síntese de prostaglandina para estimular a contração uterina e a maturação do colo (Mogami, 2013). Essa via é suprarregulada na ruptura prematura das membranas induzida por infecção.

As células epiteliais podem responder a sinais originados no feto ou na mãe, sendo responsivas a diversos moduladores endócrinos ou parácrinos. A ocitocina e a vasopressina são exemplos, ambas aumentando a produção de  $PGE_2$  *in vitro* (Moore, 1988). Elas também podem produzir citocinas, como a IL-8, na fase de iniciação do trabalho de parto (Elliott, 2001).

O epitélio amniótico igualmente sintetiza peptídeos vasoativos, incluindo endotelina e proteína relacionada com o paratormônio (Economos, 1992; Germain, 1992). O tecido produz peptídeo natriurético cerebral (BNP, de *brain natriuretic peptide*) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*), que são peptídeos com propriedades relaxantes da musculatura lisa (Riley, 1991; Warren, 1995). A produção de BNP é regulada positivamente por estiramento mecânico das membranas fetais, e sugeriu-se que possa atuar na quiescência uterina. O fator de crescimento epidérmico, um regulador negativo do BNP, encontra-se suprarregulado nas membranas a termo e leva à redução na quiescência uterina regulada por BNP (Carvajal, 2013). Parece razoável que os peptídeos vasoativos produzidos no âmnio tenham acesso à superfície adventícia dos vasos coriônicos. Assim, o âmnio pode estar envolvido na modulação coriônica do tônus dos vasos e do fluxo sanguíneo. Os peptídeos vasoativos derivados do âmnio atuam em tecidos maternos e fetais em diversos processos fisiológicos. Após sua secreção, esses agentes bioativos penetram o líquido amniótico, ficando, por isso, disponíveis para o feto por deglutição ou inalação.

**Células mesenquimais do âmnio.** As células mesenquimais da camada fibroblástica amniótica são responsáveis por outras funções importantes. A síntese do colágeno intersticial que compõe a camada compacta do âmnio – a principal fonte de sua resistência à tensão – ocorre nas células mesenquimais (Casey, 1996). Essas células também sintetizam citocinas, incluindo IL-6, IL-8 e a proteína 1 quimioatrativa de monócitos. A síntese de citocinas aumenta em resposta às toxinas bacterianas e à IL-1. Essa capacidade funcional das células mesenquimais do âmnio



é importante no estudo do líquido amniótico sobre o acúmulo de mediadores inflamatórios associado ao trabalho de parto (Garcia-Velasco, 1999). Finalmente, as células mesenquimais talvez sejam uma fonte mais importante de  $PGE_2$ , do que as células epiteliais, em particular em caso de ruptura prematura de membranas (Mogami, 2013; Whittle, 2000).

### ■ Resistência tênsil do âmnio

Durante os testes de resistência à tensão – resistência contra laceração e ruptura –, a decídua e, a seguir, o cório liso rompiam-se muito antes do âmnio. De fato, as membranas são muito elásticas, podendo expandir até duas vezes seu tamanho normal durante a gestação (Benirschke, 2012). A resistência tênsil do âmnio reside quase exclusivamente na camada compacta, composta pelos colágenos intersticiais I e III entrelaçados e por quantidades menores dos colágenos V e VI.

As macromoléculas de colágeno são o principal componente da maioria dos tecidos conectivos, representando as proteínas mais abundantes do corpo. O colágeno I é o principal colágeno intersticial nos tecidos caracterizados por grande resistência à tensão, como ossos e tendões. Em outros tecidos, acredita-se que o colágeno III tenha uma contribuição particular na integridade tecidual, aumentando sua capacidade de extensão e resistência à tensão. Por exemplo, a razão entre colágeno III e colágeno I nas paredes de diversos tecidos distensíveis – saco amniótico, vasos sanguíneos, bexiga urinária, ductos biliares, intestinos e útero gravídico – é maior do que a observada nos tecidos inelásticos (Jeffrey, 1991). Embora o colágeno III proporcione parte da distensibilidade dessa membrana, também foram identificadas microfibrilas de elastina (Bryant-Greenwood, 1998).

A resistência à tensão do âmnio é em parte regulada pela interação entre colágeno e proteoglicanos como a decorina, que confere força aos tecidos. Entre as alterações na composição por ocasião do trabalho de parto estão redução na decorina e aumento no ácido hialurônico. Tais mudanças produzem perda da resistência tênsil e serão discutidas em mais detalhes no **Capítulo 42** (Meinert, 2007). As membranas fetais sobrejacentes ao colo uterino apresentam declínio regional na expressão de proteínas da matriz, como as fibulinas. Essa alteração talvez contribua para o remodelamento tecidual e a perda da resistência tênsil (Moore, 2009).

### ■ Funções metabólicas do âmnio

Do que já se discutiu, é evidente que o âmnio é mais que uma simples membrana avascular que contém o líquido amniótico. Ele é metabolicamente ativo, está envolvido no transporte de solutos e água para a homeostasia do líquido amniótico, e produz um conjunto impressionante de compostos bioativos. O âmnio é responsivo, tanto aguda quanto cronicamente, ao estiramento mecânico que altera a expressão gênica amniótica (Carvajal, 2013; Nemeth, 2000). Por sua vez, isso pode desencadear respostas autócrinas e parácrinas, incluindo a produção de MMPs, IL-8 e colagenase (Bryant-Greenwood, 1998; Maradny, 1996; Mogami, 2013). Esses fatores talvez modulem alterações nas propriedades da membrana durante o trabalho de parto.

### ■ Líquido amniótico

Até cerca de 34 semanas de gestação, o líquido normalmente claro que se acumula da cavidade amniótica aumenta progressi-

vamente de volume à medida que a gravidez evolui. A partir de 34 semanas, o volume começa a declinar. Ao final da gravidez, o volume médio é de cerca de 1.000 mL, ainda que possa haver grande variação em condições normais e, em especial, anormais. A origem, a composição, a circulação e a função do líquido amniótico serão discutidas no **Capítulo 11**.

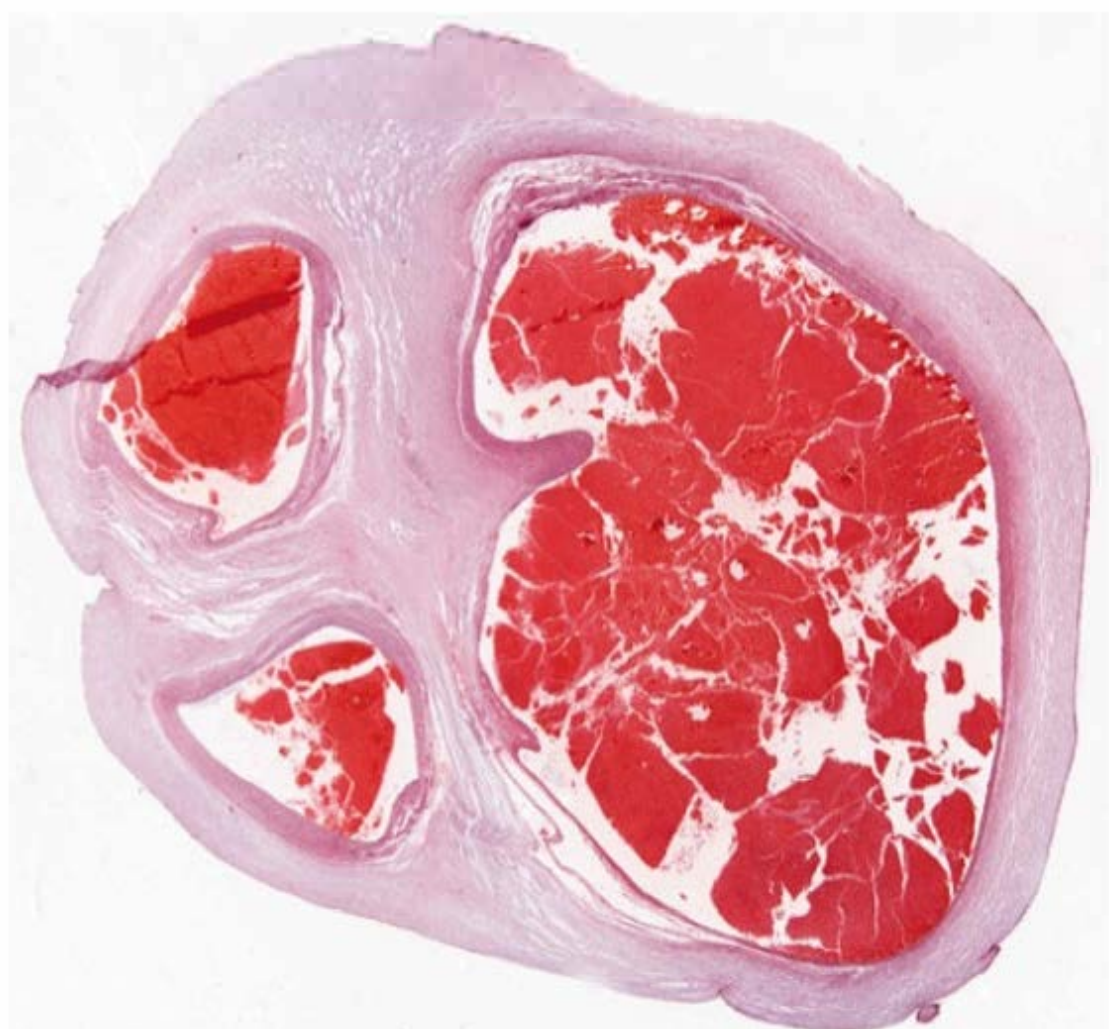
## O CORDÃO UMBILICAL

### ■ Desenvolvimento do cordão

O saco gestacional e a vesícula umbilical já são evidentes cedo na gestação. Inicialmente, o embrião é um disco achatado interposto entre o âmnio e o saco gestacional. Sua superfície dorsal cresce mais rápido que a ventral em associação ao alongamento do tubo neural. Assim, o embrião projeta-se para dentro do saco amniótico, e a parte dorsal do saco gestacional é incorporada ao corpo do embrião para formar o intestino primitivo. O alantoide projeta-se para a base do pedúnculo corporal a partir da parede caudal do saco gestacional e, mais tarde, a partir da parede anterior do intestino posterior.

À medida que a gestação evolui, o saco gestacional fica menor e seu pedículo fica relativamente mais longo. Em torno do meio do terceiro mês, o âmnio em expansão obstrui o exocoeloma, sofre fusão com o cório liso e cobre o disco placentário destacado e a superfície lateral do pedúnculo corporal. Este último passa a ser chamado de cordão umbilical. A descrição mais detalhada desse cordão e de possíveis anormalidades pode ser encontrada no **Capítulo 6**.

Ao final da gestação, o cordão normalmente tem duas artérias e uma veia (**Figura 5-20**). A veia umbilical direita em geral desaparece cedo no desenvolvimento fetal, deixando apenas a veia originalmente esquerda. Nas seções de qualquer segmento do cordão proximais, em geral é possível identificar o pequeno ducto da vesícula umbilical. A vesícula é revestida por uma única camada de epitélio cuboide ou plano. Nos cortes imediatamente além do umbigo, pode ser encontrado outro ducto



**FIGURA 5-20** Corte transversal do cordão umbilical. A grande veia umbilical leva sangue oxigenado para o feto (*à direita*). À esquerda, observam-se duas artérias umbilicais de menor calibre, que trazem sangue pobre em oxigênio do feto para a placenta. (Fotografia cedida pelo Dr. Mandolin S. Ziadie.)



que representa o remanescente do alantoide. A porção intra-abdominal do ducto da vesícula umbilical, que se estende do umbigo ao intestino, em geral sofre atrofia e desaparece, mas às vezes permanece patente, formando o divertículo de Meckel. A anomalia vascular mais comum é a ausência de uma das artérias umbilicais, que pode estar associada a anomalias fetais (Capítulo 6).

Função do cordão

O cordão umbilical estende-se desde o umbigo fetal até a superfície fetal da placenta, ou seja, a placa coriônica. O sangue flui da veia umbilical e toma o caminho de menor resistência em duas vias dentro do feto. A primeira é o ducto venoso, que drena diretamente na veia cava inferior (Figura 7-8). A outra via é formada por diversas aberturas menores para a circulação hepática. O sangue do fígado flui para a veia cava inferior via veia hepática. A resistência no ducto venoso é controlada por um esfíncter situado em sua origem no recesso umbilical, innervado por um ramo do nervo vago.

O sangue deixa o feto pelas duas artérias umbilicais, que são ramos da artéria ilíaca interna e que são obliteradas após o nascimento. Remanescentes podem ser encontrados como ligamentos umbilicais mediais.

HORMÔNIOS PLACENTÁRIOS

A produção de hormônios esteroidais e proteicos pelos trofoblastos humanos é maior, tanto em quantidade quanto em diversidade, do que a de qualquer tecido endócrino de mamíferos. A Tabela 5-1 apresenta um resumo das taxas médias de produção de diversos hormônios esteroides em não grávidas e em gestantes próximas do final da gravidez. Fica evidente como são impressionantes as alterações na produção de hormônios esteroides que acompanham a gestação normal humana. A placenta humana também sintetiza uma enorme quantidade de proteínas e peptídeos hormonais, conforme está resumido na Tabela 5-2. Portanto, é compreensível que outra característica notável da gestação humana seja a adaptação fisiológica da gestante a um meio ambiente endócrino tão particular, conforme discutido no Capítulo 4.

TABELA 5-1 Taxas de produção de esteroides em mulheres não grávidas e em gestantes próximas ao termo

Esteróide <sup>a</sup>	Taxas de produção (mg/24 h)	
	Não grávidas	Grávidas
17β-Estradiol	0,1-0,6	15-20
Estriol	0,02-0,1	50-150
Progesterona	0,1-40	250-600
Aldosterona	0,05-0,1	0,250-0,600
Desoxicorticosterona	0,05-0,5	1-12
Cortisol	10-30	10-20

<sup>a</sup>Os estrogênios e a progesterona são produzidos pela placenta. A aldosterona é produzida pela suprarrenal materna em resposta à estimulação pela angiotensina II. A desoxicorticosterona é produzida pelos tecidos extraglandulares por meio da hidroxilação da progesterona plasmática na posição 21. A produção de cortisol não aumenta durante a gestação, mesmo com os níveis sanguíneos elevados em razão da redução na depuração causada pela maior ligação do cortisol à globulina.

Gonadotrofina coriônica humana

O chamado hormônio da gestação é uma glicoproteína com atividade biológica semelhante à do LH. Ambos atuam ligando-se ao mesmo receptor LH-hCG na membrana plasmática. Embora a hCG seja produzida quase exclusivamente pela placenta, também é sintetizada nos rins fetais. Outros tecidos fetais produzem tanto a subunidade β quanto a molécula intacta de hCG (McGregor, 1981, 1983).

Diversos tumores malignos podem produzir hCG, algumas vezes em grandes quantidades – em especial as neoplasias trofoblásticas (Capítulo 20). A gonadotrofina coriônica é produzida em quantidades muito pequenas em tecidos dos homens e das mulheres não grávidas, talvez principalmente na hipófise anterior. De qualquer forma, a detecção de hCG no sangue ou na urina é quase sempre indicativa de gravidez (Capítulo 9).

Características químicas

A gonadotrofina coriônica é uma glicoproteína com peso molecular entre 36.000 e 40.000 Da. Ela possui o maior conteúdo de carboidratos entre todos os hormônios humanos – 30%. O conteúdo de carboidratos e, em especial, o ácido siálico terminal protegem a molécula do catabolismo. A meia-vida plasmática de 36 horas da hCG intacta é muito maior que as 2 horas do LH. A molécula de hCG é composta por duas subunidades distintas, α e β. Tais unidades são unidas por ligação não covalente, mantidas juntas pelas forças eletrostática e hidrofóbica. As subunidades isoladas não têm capacidade de ligação com o receptor de LH; por isso, não possuem atividade biológica.

Esse hormônio é estruturalmente relacionado com três outros hormônios glicoproteicos – LH, FSH e hormônio tireoestimulante (TSH). Essas quatro glicoproteínas compartilham uma subunidade α. As subunidades β, embora compartilhem algumas similaridades, são caracterizadas por sequências distintas de aminoácidos. A recombinação de uma subunidade α e uma subunidade β dos quatro hormônios glicoproteicos produz uma molécula com a atividade biológica característica daquele hormônio do qual é derivada a subunidade β.

Biossíntese

A síntese das cadeias α e β da hCG é regulada separadamente. O mesmo gene, localizado no cromossomo 6, codifica as subunidades α comuns a hCG, LH, FSH e TSH. Sete genes no cromossomo 19 codificam a família das subunidades β-hCG e β-LH. Seis genes codificam a β-hCG e um o β-LH (Miller-Lindholm, 1997). Ambas as subunidades são sintetizadas na forma de precursores maiores, que são, então, clivados por endopeptidases. Depois, a hCG intacta é acumulada e rapidamente liberada por exocitose pelos grânulos secretores (Morrish, 1987). Há múltiplas formas moleculares de hCG no plasma e na urina maternos que variam substancialmente em suas bioatividade e imunorreatividade. Algumas são produzidas por degradação enzimática e outras por modificações havidas durante sua síntese e seu processamento.

Antes de cinco semanas, a hCG é expressa tanto no sinciotrofoblasto quanto no citotrofoblasto (Maruo, 1992). Mais tarde, no primeiro trimestre, quando os níveis séricos maternos atingem o valor máximo, a hCG passa a ser produzida unicamente no sinciotrofoblasto (Beck, 1986; Kurman, 1984). Nesse momento, as concentrações de RNA mensageiro (mRNA) para as subunidades α e β no sinciotrofoblasto são maiores



TABELA 5-2 Hormônios proteicos produzidos pela placenta humana

Hormônios	Principais sítios não placentários de expressão	Semelhança estrutural ou funcional	Funções
Gonadotrofina coriônica humana (hCG)	—	LH, FSH, TSH	Mantém a função do corpo lúteo Regula a secreção de testosterona pelo testículo fetal Estimula a tireoide materna
Lactogênio placentário (PL)	—	GH, prolactina	Auxilia na adaptação materna às necessidades energéticas do feto
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Hipotálamo	—	
Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)	Hipotálamo	—	Relaxa a musculatura lisa; inicia o trabalho de parto? Estimula a produção fetal e materna de glicocorticoide
Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)	Hipotálamo	—	Regula a produção de hCG pelo trofoblasto
Tireotrofina (TRH)	Hipotálamo	—	Desconhecida
Hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH)	Hipotálamo	—	Desconhecida
Variante do hormônio do crescimento (hGH-V)	—	Variante do GH não encontrada na hipófise	Potencial mediação da resistência à insulina na gravidez
Neuropeptídeo Y	Cérebro	—	Potencial regulação da liberação de CRH pelo trofoblasto
Proteína liberadora de paratormônio (PTH-rP)	—	—	Regula a transferência de cálcio e outros solutos; regula a homeostasia mineral do feto
Inibina	Ovário/testículo	—	Potencialmente inibe a ovulação mediada por FSH; regula a síntese de hCG
Ativina	Ovário/testículo	—	Regula a síntese de GnRH pela placenta

GH, hormônio do crescimento, de *growth hormone*; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio tireoestimulante, de *thyroid-stimulating hormone*.

do que no final da gestação (Hoshina, 1982). Esse fato deve ser considerado quando se utiliza a hCG como teste de triagem para identificar fetos anormais.

Os níveis circulantes de subunidades β livres são baixos a indetectáveis ao longo da gravidez. Em parte, isso resulta de sua taxa limitada de síntese. Subunidades α livres que não se combinam com a subunidade β são encontradas no tecido placentário e no plasma materno. Tais níveis aumentam gradual e constantemente, até que atingem um platô em torno de 36 semanas. Nesse momento, representam 30 a 50% do hormônio (Cole, 1997). Assim, a secreção de α-hCG corresponde, *grosso modo*, à massa placentária, enquanto a secreção de moléculas completas de hCG atinge o máximo entre 8 e 10 semanas.

Concentrações de gonadotrofina coriônica humana no soro e na urina

A molécula intacta de hCG é detectável no plasma das gestantes 7 a 9 dias após o aumento do LH que precede a ovulação no meio do ciclo. Assim, é provável que a hCG entre na circulação materna no momento da implantação do blastocisto. Os níveis plasmáticos aumentam rapidamente, dobrando a cada dois dias no primeiro trimestre (Figura 5-21). Em uma mesma paciente é possível haver flutuações consideráveis em um único dia – evidência de que a secreção de hormônios proteicos pelo trofoblasto é episódica.

A hCG intacta circula em múltiplas isoformas altamente relacionadas com reação cruzada variável nos diversos ensaios comercializados. Assim, há variação considerável nos níveis

séricos calculados de hCG entre os mais de cem ensaios disponíveis. A concentração plasmática materna máxima atinge cerca de 100.000 UI/mL entre 60 e 80 dias após a data da última menstruação. Com 10 a 12 semanas, os níveis plasmáticos começam a cair, sendo atingido o nadir em torno de 16 semanas. A concentração plasmática é mantida nesse nível até o final da gravidez (ver Figura 5-21).

O padrão de surgimento da hCG no sangue fetal é semelhante ao descrito para a mãe. Todavia, os níveis plasmáticos

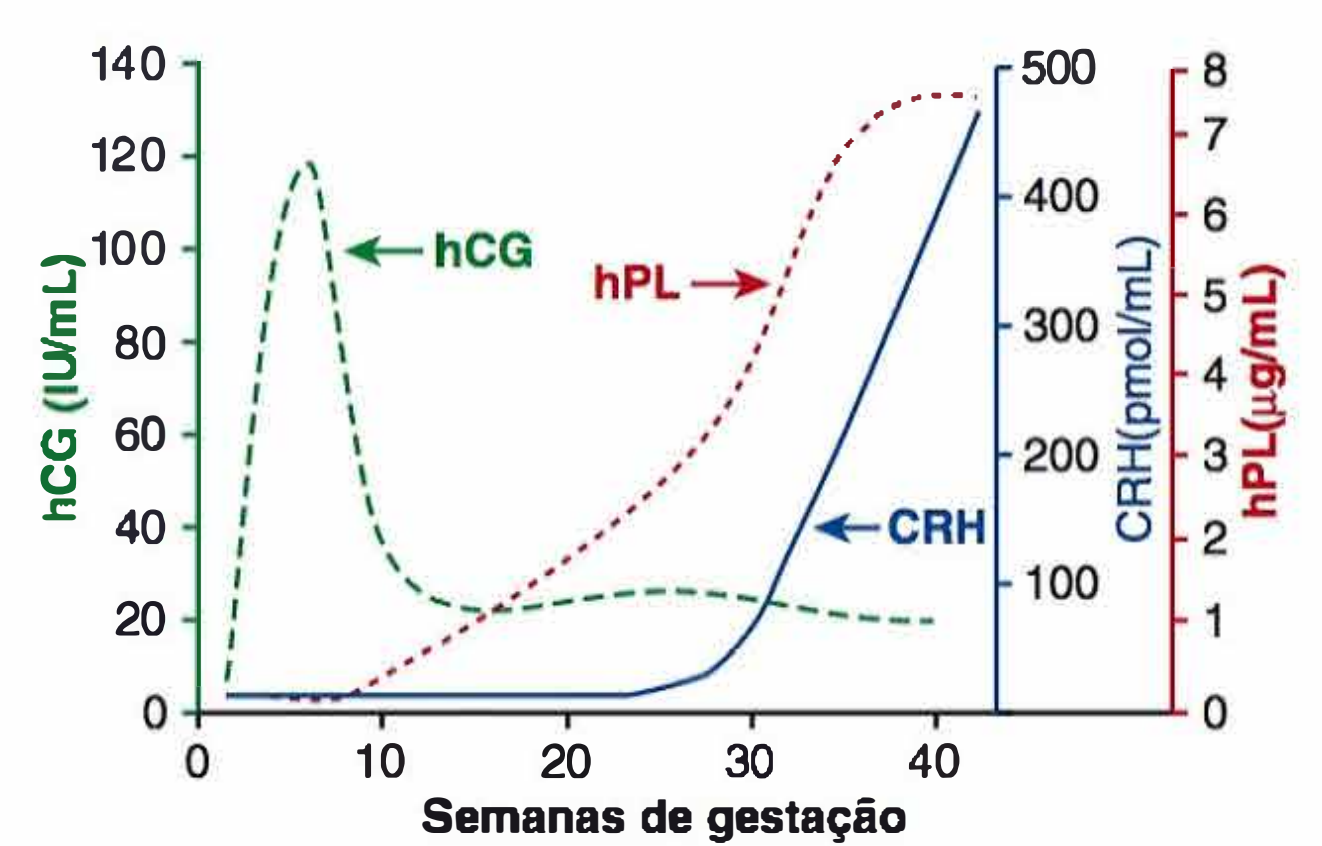


FIGURA 5-21 Perfis distintos para as concentrações de gonadotrofina coriônica humana (hCG), lactogênio placentário humano (hPL) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no soro de mulheres ao longo da gestação normal.



fetais alcançam apenas cerca de 3% dos valores encontrados no plasma materno. A concentração de hCG no líquido amniótico no início da gestação é semelhante à encontrada no plasma materno. À medida que a gravidez avança, a concentração de hCG no líquido amniótico reduz, e próximo do termo os níveis representam cerca de 20% daqueles do plasma materno.

A urina materna contém as mesmas variedades de produtos da degradação da hCG do plasma materno. A principal forma urinária é o produto final da degradação da hCG – o fragmento  $\beta$ -core. Suas concentrações seguem o mesmo padrão geral observado no plasma materno, atingindo o valor máximo em torno de 10 semanas. É importante assinalar que o chamado anticorpo antissubunidade  $\beta$  usado na maioria dos testes de gravidez reage tanto com a hCG intacta, a principal forma encontrada no plasma, quanto com fragmentos da hCG, a principal forma encontrada na urina.

### Regulação da síntese e da depuração da gonadotrofina coriônica humana

O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH, de *gonadotropin-releasing hormone*) placentário provavelmente está envolvido na regulação da produção de hCG. Tanto o GnRH quanto seu receptor são expressos nos citotrofoblastos e sinciotrofoblastos (Wolfahrt, 1998). Além disso, a administração de GnRH aumenta os níveis circulantes de hCG, e células de culturas de trofoblastos respondem ao tratamento com GnRH com aumento da secreção de hCG (Iwashita, 1993; Siler-Khodr, 1981). A produção de GnRH pela hipófise também é regulada pela inibina e pela ativina. Em células placentárias cultivadas, a ativina estimula e a inibina inibe a produção de GnRH e hCG (Petraglia, 1989; Steele, 1993).

A depuração renal da hCG responde por 30% da depuração metabólica. O restante provavelmente é depurado pelo fígado (Wehmann, 1980). As depurações das subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  são, respectivamente, 10 e 30 vezes maiores do que a da molécula intacta de hCG.

### Funções biológicas da gonadotrofina coriônica humana

Ambas as subunidades da hCG são necessárias à ligação com o receptor de LH-hCG no corpo lúteo e nas células intersticiais dos testículos. Os receptores de LH-hCG estão presentes em diversos outros tecidos, mas seu papel nesses locais não foi bem definido. A função mais conhecida da hCG é de resgate e manutenção da função do corpo lúteo – ou seja, a manutenção da produção de progesterona. Bradbury e colaboradores (1950) observaram que a vida útil do corpo lúteo para a produção de progesterona pode ser prolongada, talvez por duas semanas, com a administração de hCG. Essa é uma explicação apenas parcial para o papel fisiológico da hCG na gravidez. Por exemplo, as concentrações plasmáticas máximas de hCG são obtidas bem depois de ter cessado sua secreção pelo corpo lúteo. Especificamente, a síntese lútea da progesterona começa a diminuir em torno de seis semanas de gestação a despeito da produção contínua e crescente de hCG.

Um segundo papel da hCG é a estimulação da secreção de testosterona pelos testículos, que chega ao máximo aproximadamente quando se atinge o pico plasmático de hCG. Assim, em um momento fundamental para a diferenciação sexual no feto masculino, a hCG penetra o plasma fetal a partir do sinciotrofoblasto. No feto, atua como substituto do LH para estimular a replicação das células de Leydig e a síntese da testosterona, pro-

movendo a diferenciação sexual masculina (Capítulo 7). Antes de cerca de 110 dias, não há vascularização da hipófise anterior fetal desde o hipotálamo. Assim, ocorre pouca secreção de LH hipofisário, e a hCG atua como o LH até esse momento. Daí em diante, os níveis de hCG caem, e o LH hipofisário mantém um nível reduzido de estimulação testicular.

A glândula tireoide materna também é estimulada por grandes quantidades de hCG. Em algumas mulheres com doença trofoblástica gestacional, algumas vezes são identificadas evidências bioquímicas e clínicas de hipertireoidismo (Capítulo 20). Esse fato já foi atribuído à formação de tireotrofinas coriônicas por trofoblastos neoplásicos. Entretanto, mostrou-se subsequentemente que algumas formas de hCG ligam-se a receptores de TSH nos tireócitos (Hershman, 1999). O tratamento de homens com hCG exógena estimula a atividade tireoidiana. A atividade estimuladora da tireoide no plasma de mulheres no primeiro trimestre da gravidez varia de maneira considerável entre as amostras. É provável que modificações nos oligossacarídeos da hCG sejam importantes para definir sua capacidade de estimular a função tireoidiana. Por exemplo, as isoformas ácidas estimulam a atividade tireoidiana, e as isoformas mais básicas estimulam a recaptção de iodo (Kraiem, 1994; Tsuruta, 1995; Yoshimura, 1994). Por fim, o receptor de LH-hCG é expresso nos tireócitos, o que sugere que a hCG estimula a atividade tireoidiana via receptor de LH-hCG e por meio do receptor de TSH (Tomer, 1992).

Outra função da hCG é a promoção da secreção de relaxina pelo corpo lúteo (Duffy, 1996). Os receptores de LH-hCG são encontrados no miométrio e no tecido vascular uterino. Foi sugerido que a hCG talvez tenha ação promotora de vasodilatação uterina e de relaxamento da musculatura lisa do miométrio (Kurtzman, 2001). A gonadotrofina coriônica também regula a expansão do número de células NK no útero nos estágios iniciais da placentação, assegurando, assim, o estabelecimento apropriado da gravidez (Kane, 2009).

### Níveis anormalmente altos ou baixos de gonadotrofina coriônica humana

Há várias circunstâncias clínicas nas quais é possível encontrar níveis plasmáticos de hCG substancialmente altos no plasma materno. São exemplos gestação multifetal, anemia hemolítica e doença trofoblástica gestacional. Níveis relativamente mais altos de hCG podem ser encontrados no segundo trimestre da gestação de fetos com síndrome de Down, fato utilizado nos testes bioquímicos de triagem (Capítulo 14). A razão não foi explicada, mas especulou-se que o aumento seria causado pela menor maturidade placentária. Níveis plasmáticos relativamente baixos de hCG são encontrados nas mulheres com perda precoce da gestação, como na gravidez ectópica (Capítulo 19).

### Lactogênio placentário humano

A atividade semelhante à da prolactina na placenta humana foi inicialmente descrita por Ehrhardt (1936). Em razão de sua potente atividade biológica lactogênica e bioatividade semelhante à do hormônio do crescimento, assim como de sua semelhança imunoquímica com o hormônio do crescimento humano (hGH, de *human growth hormone*), foi denominada lactogênio placentário humano ou hormônio coriônico do crescimento. Atualmente, a denominação lactogênio placentário humano (hPL) é a mais utilizada.



Grumbach e Kaplan (1964) demonstraram que esse hormônio, assim como a hCG, concentra-se no sincitiotrofoblasto. Ele pode ser detectado na segunda ou terceira semana após a fecundação. Também semelhante à hCG, o hPL pode ser demonstrado nos citotrofoblastos antes de seis semanas (Maruo, 1992).

### Características químicas e síntese

O hPL é formado por uma cadeia simples de polipeptídeos não glicosilados com peso molecular de 22.279 Da. Ele é derivado de um precursor com 25.000 Da. A sequência de hPL e hGH é impressionantemente semelhante, com 96% de homologia. O hPL também é estruturalmente semelhante à prolactina humana (hPRL, de *human prolactin*), tendo 67% de similaridade na sequência de aminoácidos. Por essas razões, sugeriu-se que os genes de hPL, hPRL e hGH tenham evoluído de um gene ancestral comum – provavelmente o da prolactina – por duplicações genéticas repetidas (Ogren, 1994).

Há cinco genes no grupo para hormônio do crescimento-lactogênio placentário que são ligados e estão localizados no cromossomo 17. Dois deles – hPL2 e hPL3 – são responsáveis por codificar o hPL, e a quantidade de mRNA na placenta a termo é semelhante para os dois.

O hPL é detectável na placenta 5 a 10 dias após a concepção, podendo ser identificado no soro materno a partir de três semanas. A concentração no plasma materno está ligada à massa placentária e aumenta de maneira constante até 34 a 36 semanas de gestação. A produção de hPL no final da gestação – cerca de 1 g/dia – é muito maior do que a de todos os hormônios humanos conhecidos. A meia-vida do hPL no plasma materno é de 10 a 30 minutos (Walker, 1991). No final da gravidez, a concentração no soro materno alcança 5 a 15 µg/mL (ver [Figura 5-21](#)).

Detectam-se quantidades muito pequenas de hPL no sangue fetal ou na urina da mãe ou do recém-nato. Os níveis no líquido amniótico são um pouco menores do que os do plasma materno. Considerando que o hPL é secretado principalmente na circulação materna, com quantidades muito pequenas no sangue do cordão, parece que seu papel durante a gestação deve ser mediado por ações nos tecidos maternos e não nos tecidos fetais. De qualquer modo, continua a haver interesse na possibilidade de o hPL ter funções no crescimento fetal.

### Regulação da biossíntese do lactogênio placentário humano

Os níveis do mRNA para hPL no sincitiotrofoblasto se mantêm relativamente constantes ao longo da gravidez. Esse achado corrobora a ideia de que a taxa de secreção de hPL é proporcional à massa placentária. Observam-se níveis plasmáticos muito altos de hCG em mulheres com neoplasias trofoblásticas, mas nessas mesmas mulheres os níveis de hPL são baixos.

Períodos de jejum prolongados na primeira metade da gestação produzem aumento na concentração plasmática de hPL. Contudo, alterações em curto prazo na glicemia e na insulínia produzem relativamente pouco efeito sobre os níveis plasmáticos do hPL. Estudos do sincitiotrofoblasto *in vitro* sugerem que a síntese do hPL seja estimulada pela insulina e pelo fator 1 de crescimento semelhante à insulina, sendo inibida por PGE<sub>2</sub> e PGE<sub>2α</sub> (Bhaumick, 1987; Genbacev, 1977).

### Ações metabólicas

O lactogênio placentário supostamente tem ações em vários processos metabólicos importantes. Primeiro, o hPL promove

lipólise materna com aumento dos níveis de ácidos graxos livres circulantes. Esse fato representa uma fonte de energia para o metabolismo materno e a nutrição fetal. Estudos *in vitro* sugerem que o hPL inibe a secreção de leptina por trofoblastos no final da gestação (Coya, 2005).

Segundo, o hPL talvez tenha participação na adaptação materna às necessidades energéticas do feto. Por exemplo, o aumento da resistência à insulina na gestante assegura maior fluxo de nutrientes ao feto. Também favorece a síntese proteica e proporciona uma fonte imediata de aminoácidos para o feto. Para se contrapor ao aumento da resistência à insulina e evitar hiperglicemia na gestante, os níveis maternos de insulina aumentam. Tanto o hPL quanto a prolactina sinalizam por meio do receptor de prolactina para que haja aumento na secreção de insulina (Georgia, 2010). Estudos recentes com modelos usando animais produziram *insights* sobre o mecanismo por meio do qual os hormônios lactogênicos determinam a expansão de células β. Especificamente, a prolactina e o hPL suprarregulam a síntese de serotonina via regulação da enzima limitadora, triptofano-hidroxilase 1, que, por sua vez, aumenta a proliferação das células β (Kim, 2010).

Por último, o hPL é um potente angiogênico. Ele pode ter uma função importante na formação da vasculatura fetal (Corbacho, 2002).

### Outros hormônios proteicos placentários

A placenta tem uma capacidade impressionante de sintetizar numerosos peptídeos hormonais, incluindo alguns que são análogos ou relacionados com hormônios hipotalâmicos ou hipofisários. Diferentemente de suas contrapartes, os hormônios placentários peptídicos/proteicos não estão sujeitos à inibição por *feedback*. Exemplos incluem os peptídeos derivados de pro-opiomelanocortina, a variante V do hormônio do crescimento e o GnRH.

### Adrenocorticotrofina coriônica

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*), a lipoproteína e a β-endorfina – todos produtos proteolíticos da pro-opiomelanocortina – são encontrados em extratos placentários (Genazzani, 1975; Odagiri, 1979). O papel fisiológico do ACTH placentário não foi explicado. O CRH placentário estimula a síntese e a liberação do ACTH coriônico. A produção placentária de CRH é regulada positivamente pelo cortisol, produzindo um novo círculo de *feedback* positivo. Como discutido adiante, esse sistema talvez seja importante no controle da maturidade pulmonar fetal e da sequência do trabalho de parto.

### Variante do hormônio do crescimento

A placenta expressa uma variante do hormônio do crescimento humano (hGH-V, de *human growth hormone variant*) não expressa na hipófise. O gene que codifica a hGH-V está localizado no *cluster* gênico hGH-hPL no cromossomo 17. Algumas vezes denominada hormônio placentário do crescimento, a hGH-V é uma proteína com 191 aminoácidos cujo sequenciamento difere na posição de 15 aminoácidos em comparação com o hGH. Embora mantenha capacidade de promover o crescimento e funções antilipogênicas semelhantes às do hGH, a hGH-V apresenta atividades diabetogênica e lactogênica reduzidas em comparação com o hGH (Vickers, 2009). Presume-se que a hGH-V pla-



centária seja sintetizada no sincício. Contudo, seu padrão de síntese e secreção durante a gestação não é conhecido com precisão porque os anticorpos anti hGH-V apresentam reação cruzada com o hGH. Acredita-se que a hGH-V esteja presente no plasma materno em torno de 21 a 26 semanas, e que suas concentrações sejam crescentes até cerca de 36 semanas, mantendo-se relativamente constantes daí em diante. Observou-se correlação positiva entre níveis de hGH-V no plasma materno e níveis de fator 1 de crescimento semelhante à insulina. Além disso, a secreção de hGH-V por trofoblastos *in vitro* é inibida pela glicose de forma dose-dependente (Patel, 1995). A sobre-expressão de hGH-V em camundongos produz resistência grave à insulina, por isso tal hormônio é um provável candidato a mediador da resistência à insulina durante a gestação (Barbour, 2002).

### Hormônios liberadores semelhantes aos hipotalâmicos

Os hormônios hipotalâmicos liberadores ou inibidores de hormônios são GnRH, CRH, hormônio liberador de tireotrofina (TRH, de *thyrotropin-releasing hormone*), hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, de *growth hormone-releasing hormone*) e somatostatina. Para cada um deles, há um hormônio análogo produzido na placenta humana (Petraglia, 1992; Siler-Khodr, 1988). Muitos pesquisadores sugeriram que esse fato indique uma hierarquia no controle da síntese de agentes tróficos coriônicos.

**Hormônio liberador de gonadotrofina.** Há uma quantidade razoavelmente grande de GnRH imunorreativo na placenta (Siler-Khodr, 1978, 1988). É interessante que esse hormônio seja encontrado no citotrofoblasto, mas não no sinciotrofoblasto. Gibbons e colaboradores (1975), bem como Khodr e Siler-Khodr (1980), demonstraram que a placenta humana é capaz de sintetizar GnRH e TRH *in vitro*. O GnRH derivado da placenta atua regulando a produção da hCG trofoblástica, vindo daí a observação de que os níveis de GnRH são maiores no início da gestação. O GnRH derivado da placenta também é a provável causa da elevação nos níveis de GnRH maternos durante a gestação (Siler-Khodr, 1984).

**Hormônio liberador de corticotrofina.** Esse hormônio é membro de uma família de peptídeos relacionados com o CRH que inclui, além do CRH, a urocortina, a urocortina II e a urocortina III (Dautzenberg, 2002). Os níveis maternos de CRH aumentam de 5 a 10 pmol/L nas não grávidas para cerca de 100 pmol/L no início do terceiro trimestre, chegando abruptamente a quase 500 pmol/L nas últimas 5 a 6 semanas de gestação (ver [Figura 5-21](#)). A urocortina também é produzida pela placenta e secretada na circulação materna, mas em níveis muito inferiores aos do CRH (Florio, 2002). Após o início do trabalho de parto, os níveis plasmáticos maternos de CRH dobram ou triplicam (Petraglia, 1989, 1990).

A função biológica do CRH sintetizado na placenta, nas membranas e na decídua foi de certa forma explicada. Há receptores de CRH presentes em muitos tecidos: placenta, suprarrenal, gânglios simpáticos, linfócitos, trato gastrointestinal, pâncreas, gônadas e miométrio. Alguns dados sugerem que o CRH possa atuar por meio de duas famílias principais – os receptores 1 e 2 do CRH (CRH-R1 e CRH-R2). O trofoblasto, o cório amniótico e a decídua expressam os receptores CRH-R1 e CRH-R2, assim como diversos receptores variantes (Florio, 2000). O CRH e a urocortina aumentam a secreção de ACTH pelo trofoblasto, o que corrobora uma ação parácrina (Petraglia, 1999). Grandes

quantidades de CRH trofoblástico penetram o sangue materno. Assim, também há uma grande concentração de uma proteína específica de ligação do CRH no plasma materno, e o CRH ligado a essa proteína parece biologicamente inativo.

Foram propostos outros papéis biológicos, como o relaxamento da musculatura lisa nos vasos e no miométrio, além de imunossupressão. Entretanto, propôs-se uma ação inversa, a indução de contrações do miométrio, para os níveis elevados de CRH observados no final da gestação. Uma hipótese é que o CRH poderia estar envolvido com o início do trabalho de parto (Wadhwa, 1998). O tratamento com CRH aumenta a formação de prostaglandina na placenta, no âmnio, no cório liso e na decídua (Jones, 1989b). Essa última observação corrobora um possível papel no desencadeamento do trabalho de parto.

Os glicocorticoides atuam no hipotálamo inibindo a liberação de CRH; contudo, no trofoblasto, estimulam a expressão gênica do CRH (Jones, 1989a; Robinson, 1988). Assim, deve haver um novo arco de *feedback* positivo na placenta por meio do qual o CRH placentário estimula o ACTH placentário a estimular a produção de glicocorticoides das suprarrenais materna e fetal com subsequente estimulação da expressão de CRH na placenta (Nicholson, 2001; Riley, 1991).

**Hormônio liberador do hormônio do crescimento.** Não se conhece o papel do GHRH placentário (Berry, 1992). A grelina é outro regulador da secreção de hGH que é produzido pelo tecido placentário (Horvath, 2001). A expressão de grelina no trofoblasto atinge o máximo no meio da gestação e possivelmente atua como reguladora da produção de hGH-V ou como reguladora parácrina da diferenciação (Fuglsang, 2005; Gualillo, 2001).

## Outros hormônios proteicos placentários

### Relaxina

Demonstrou-se a expressão de relaxina no corpo lúteo, na decídua e na placenta dos seres humanos (Bogic, 1995). Esse peptídeo é sintetizado como uma molécula simples contendo 105 aminoácidos, denominada pré-pró-relaxina, clivada nas moléculas A e B. A relaxina é estruturalmente semelhante à insulina e ao fator de crescimento semelhante à insulina. Dois dos genes da relaxina – H2 e H3 – são transcritos no corpo lúteo (Bathgate, 2002; Hudson, 1983, 1984). Outros tecidos, como decídua, placenta e membranas fetais, expressam H1 e H2 (Hansell, 1991).

A elevação nos níveis circulantes maternos de relaxina, observada no início da gestação, é atribuída à secreção pelo corpo lúteo, e seus níveis são comparáveis aos observados para a hCG. Propôs-se que a relaxina, em conjunto com os níveis elevados de progesterona, atuaria sobre o miométrio para promover o relaxamento e a inércia observados no início da gestação ([Capítulo 21](#)). Além disso, acredita-se que a produção de relaxina e de fatores semelhantes à relaxina dentro da placenta e nas membranas fetais tenha um papel autócrino-parácrino na regulação da degradação da matriz extracelular no pós-parto (Qin, 1997a,b). Uma função importante da relaxina é aumentar a taxa de filtração glomerular ([Capítulo 4](#)).

### Proteína relacionada com o paratormônio

Os níveis circulantes da proteína relacionada com o paratormônio (PTH-rP, de *parathyroid hormone-related protein*) mostram-se significativamente aumentados na circulação materna, e não na fetal, durante a gestação (Bertelloni, 1994; Saxe, 1997). Foram propostas várias possíveis funções para esse hormô-



nio. A síntese da PTH-rP é encontrada em muitos tecidos de adultos, em especial nos órgãos reprodutivos, como miométrio, endométrio, corpo lúteo e tecido mamário de lactação. A PTH-rP não é produzida nas glândulas paratireoides de adultos normais. Com base em informações obtidas em experimentos com camundongos nulos para a PTH-rP, concluiu-se que a PTH-rP derivada da placenta talvez tenha uma função importante na regulação dos genes envolvidos na transferência de cálcio e de outros solutos. Ela também contribui para a homeostasia mineral nos ossos, no líquido amniótico e na circulação fetal (Simmonds, 2010).

### Leptina

Esse hormônio normalmente é secretado por adipócitos. Funciona como um hormônio antiobesidade que reduz a absorção de alimentos por meio de seu receptor hipotalâmico. Também regula o crescimento ósseo e a função imunológica (Cock, 2003; La Cava, 2004). Na placenta, a leptina também é sintetizada pelo citotrofoblasto e pelo sinciotrofoblasto (Henson, 2002). As contribuições relativas do tecido adiposo materno e da placenta à formação da leptina não foram elucidadas por completo. Os níveis séricos maternos são significativamente mais altos do que os observados nas mulheres não grávidas. Os níveis fetais de leptina estão diretamente relacionados com o peso ao nascer, sendo provável que tenham papel importante no desenvolvimento e no crescimento do feto. Há estudos sugerindo que a leptina inibiria a apoptose e promoveria a proliferação dos trofoblastos (Magarinos, 2007).

### Neuropeptídeo Y

Esse peptídeo de 36 aminoácidos é amplamente distribuído no cérebro. Também é encontrado em neurônios do sistema nervoso simpático que inervam os sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e geniturinário. O neuropeptídeo Y foi isolado da placenta e localizado nos citotrofoblastos (Petraglia, 1989). Há receptores de neuropeptídeo Y no trofoblasto, e o tratamento das células placentárias com o neuropeptídeo Y causa liberação de CRH (Robidoux, 2000).

### Inibina e ativina

A inibina é um hormônio glicoproteico que atua preferencialmente inibindo a liberação de FSH. Ela é produzida pelos testículos e pelas células da granulosa ovariana, incluindo o corpo lúteo. A inibina é um heterodímero formado por uma subunidade  $\alpha$  e por uma entre duas subunidades  $\beta$  distintas,  $\beta A$  e  $\beta B$ . As três são produzidas pelos trofoblastos, e seus níveis séricos maternos atingem o valor máximo no final da gravidez (Petraglia, 1991). Uma de suas funções talvez seja atuar em combinação com a grande quantidade de hormônios esteroidais sexuais para inibir a secreção de FSH e, como consequência, impedir a ovulação durante a gestação. A inibina pode atuar via GnRH para regular a síntese da hCG pela placenta (Petraglia, 1987).

A ativina está intimamente relacionada com a inibina, sendo formada pela combinação das duas subunidades  $\beta$ . Seu receptor é expresso na placenta e no âmnio. A ativina A não é detectada no sangue fetal, mas está presente no sangue do cordão umbilical depois que o trabalho de parto se inicia. Petraglia (1994) observou que os níveis séricos da ativina A caem rapidamente após o parto. Não está evidente se a ativina e a inibina coriônicas estão envolvidas nos processos metabólicos placentários além da síntese de GnRH.

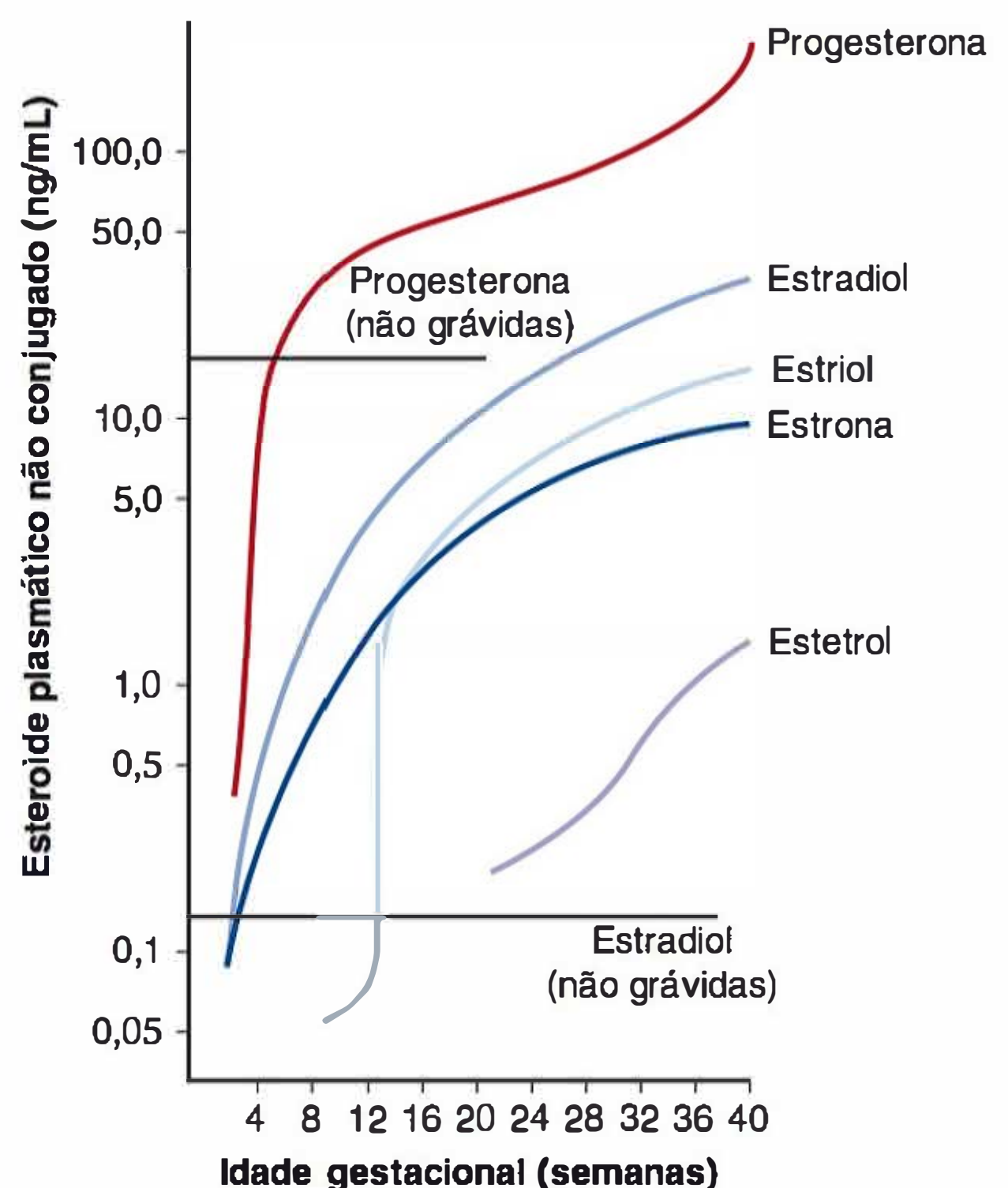
### Produção placentária de progesterona

Após 6 a 7 semanas de gestação, a produção ovariana de progesterona é pequena (Diczfalusy, 1961). A remoção cirúrgica do corpo lúteo ou a ooforectomia bilateral durante o período entre 7 e 10 semanas não causam redução na excreção urinária de pregnanediol, o principal metabólito urinário da progesterona. Entretanto, até esse período, a remoção do corpo lúteo resulta em aborto, a não ser que seja administrada progestina exógena (Capítulo 63). Após cerca de oito semanas, a placenta assume a secreção de progesterona, resultando em elevação gradual nos níveis séricos maternos ao longo da gestação (Figura 5-22). Ao final da gestação, esses níveis são 10 a 5.000 vezes maiores do que os encontrados nas mulheres não grávidas, dependendo da fase do ciclo ovariano.

### Taxas de produção de progesterona

A taxa de produção diária de progesterona no final de gestações normais de feto único é de cerca de 250 mg. Nas gestações de fetos múltiplos, a produção diária pode exceder 600 mg. A progesterona é sintetizada a partir do colesterol em uma reação enzimática realizada em duas etapas. Primeiro, o colesterol é convertido em pregnenolona dentro das mitocôndrias, em uma reação catalisada pela enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol do citocromo  $P_{450}$ . A pregnenolona deixa as mitocôndrias, sendo convertida em progesterona no retículo endoplasmático pela  $3\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase. A progesterona é imediatamente liberada por meio de processo de difusão.

Embora a placenta produza uma quantidade prodigiosa de progesterona, a capacidade de biossíntese do colesterol pelos trofoblastos é limitada. O acetato marcado com rádio é incorporado lentamente ao colesterol pelo tecido placentário. A enzima que



**FIGURA 5-22** Níveis plasmáticos de progesterona, estradiol, estrona, estriol e estetrol no curso da gestação. (Adaptada de Mesiano, 2009, com autorização.)



determina o limite na biossíntese do colesterol é a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. Por esse motivo, a placenta necessita de colesterol exógeno para a produção de progesterona. Bloch (1945) e Werbin e colaboradores (1957) observaram que, após a administração intravenosa de colesterol marcado com rádio a gestantes, a radioatividade medida do pregnanediol urinário foi semelhante à do colesterol plasmático. Hellig e colaboradores (1970) também observaram que o colesterol plasmático materno era o principal precursor – chegando a 90% – da biossíntese da progesterona. O trofoblasto utiliza preferencialmente o colesterol LDL para a biossíntese da progesterona (Simpson, 1979, 1980). Em estudos feitos com fêmeas de babuínos grávidas, quando se reduz o nível de LDL sérico, observa-se queda significativa na produção de progesterona (Henson, 1997). Assim, a progesterona placentária é formada a partir da captação e do uso do precursor materno circulante. Esse mecanismo difere do usado para a produção placentária de estrogênios, que tem como base principalmente precursores suprarrenais fetais.

### Síntese e relações fetais da progesterona

Embora haja uma relação entre bem-estar fetal e produção placentária de estrogênio, isso não ocorre com a progesterona placentária. Morte fetal, ligadura do cordão umbilical ao feto e placenta retida *in situ*, bem como anencefalia, são condições associadas a níveis plasmáticos maternos muito baixos e excreção urinária baixa de estrogênios. Nessas circunstâncias, não se observa queda concomitante nos níveis de progesterona durante um período indeterminado após a morte fetal. Assim, a função endócrina placentária, incluindo a formação de hormônios proteicos, como a hCG e a biossíntese da progesterona, talvez persista por um longo período (semanas) após a morte fetal.

### Metabolismo da progesterona durante a gravidez

A taxa de depuração metabólica da progesterona em gestantes é semelhante àquela encontrada nos homens e nas mulheres não grávidas. Durante a gestação, a concentração plasmática de  $5\alpha$ -di-hidroprogesterona aumenta de maneira desproporcional em razão da síntese no sinciotrofoblasto a partir da progesterona produzida na placenta e do precursor com origem fetal (Dombroski, 1997). Assim, a razão entre as concentrações desse metabólito da progesterona e da própria progesterona é maior durante a gestação. Os mecanismos envolvidos não foram completamente definidos. Nas gestantes e nos fetos, a progesterona também é convertida no potente mineralocorticoide desoxicorticosterona. A concentração de desoxicorticosterona aumenta intensamente em ambos os compartimentos, materno e fetal (ver Tabela 5-1). A produção extrassuprarrenal de desoxicorticosterona a partir da progesterona circulante responde pela maior parte da produção na gestação (Casey, 1982a,b).

### Produção placentária de estrogênio

A placenta produz quantidades enormes de estrogênios a partir de precursores esteroidais sanguíneos com origem nas suprarrenais materna e fetal. Próximo ao termo, a gestação humana normal é um estado hiperestrogênico. A quantidade de estrogênio produzida diariamente pelo sinciotrofoblasto durante as últimas semanas de gravidez equivale à produzida em um dia pelos ovários de nada menos que 1.000 mulheres na fase ovulatória. O estado hiperestrogênico da gestação humana tem magnitude crescente à medida que a gravidez evolui, e termina abruptamente com o parto.

Durante as primeiras 2 a 4 semanas de gestação, os níveis crescentes de hCG mantêm a produção de estradiol pelo corpo lúteo materno. A produção de progesterona e estrogênios nos ovários maternos é significativamente reduzida em torno de sete semanas de gestação. Nesse momento, ocorre a transição luteoplacentária. Em torno de sete semanas, mais da metade do estrogênio que entra na circulação materna é produzida pela placenta (MacDonald, 1965a; Siiteri, 1963, 1966). Esses estudos corroboram a transição da produção de esteroides que passa do corpo lúteo para a placenta em desenvolvimento.

### Biossíntese do estrogênio na placenta

As vias para a síntese do estrogênio na placenta diferem das observadas no ovário das mulheres que não estão grávidas. A produção de estrogênio no ovário ocorre durante as fases folicular e lútea, por meio da interação das células da teca e das células da granulosa que circundam os folículos. Especificamente, a androstenediona é sintetizada na teca ovariana para, em seguida, ser transferida às células da granulosa adjacentes para a síntese do estradiol. A produção de estradiol dentro do corpo lúteo de mulheres não grávidas, assim como no início da gestação, continua a requerer a interação entre a teca luteínica e as células da granulosa. Entretanto, no trofoblasto humano, nem o colesterol nem a progesterona servem como precursores à biossíntese do estrogênio. Uma enzima crucial à síntese do esteroide sexual – a esteroide- $17\alpha$ -hidroxilase/ $17,20$ -liase (CYP17) – não é expressa na placenta humana. Como consequência, não é possível a conversão de esteroides  $C_{21}$  em esteroides  $C_{19}$ , sendo este último o precursor imediato e obrigatório do estrogênio.

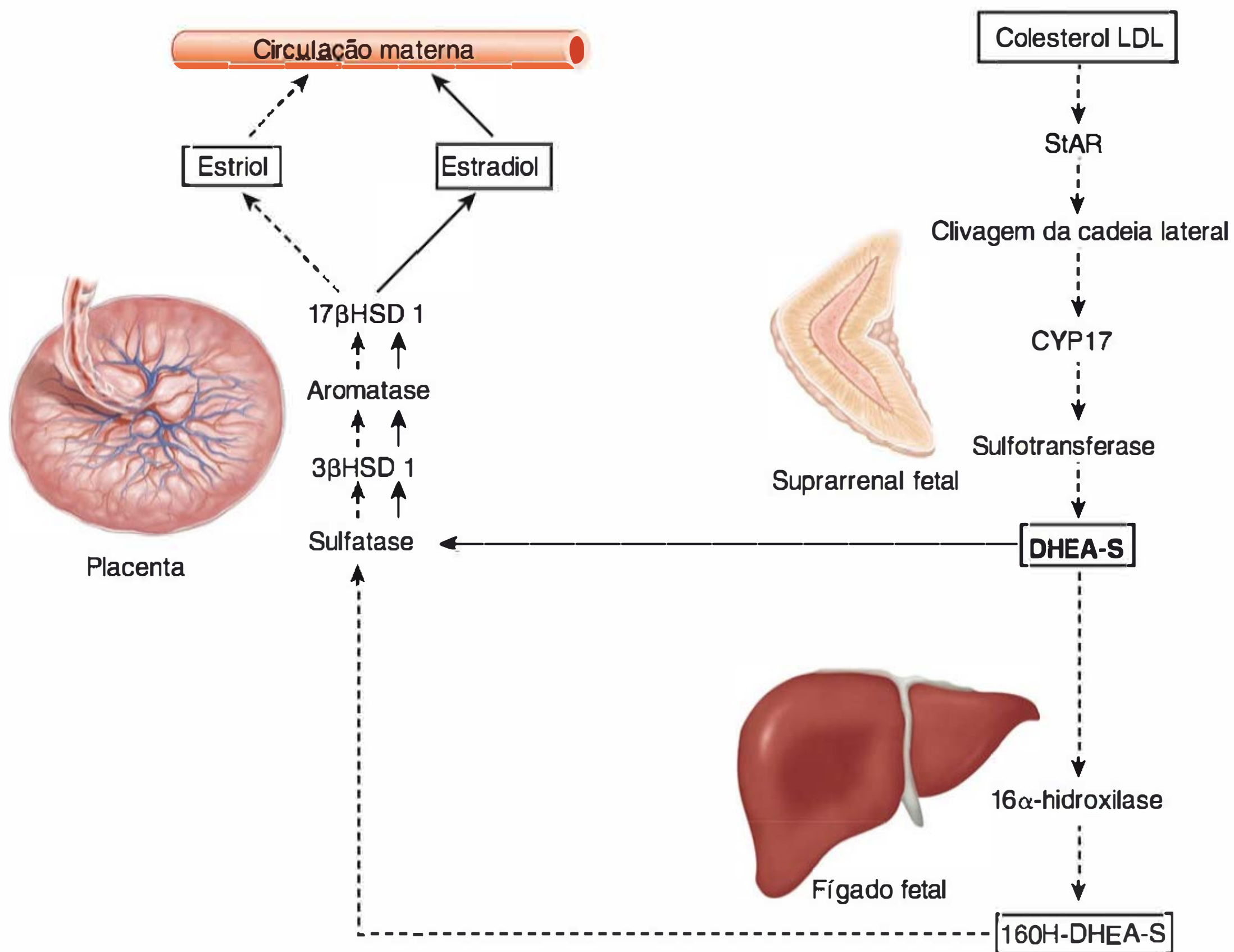
A desidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (DHEA-S) são esteroides  $C_{19}$ . Embora com frequência sejam denominados andrógenos suprarrenais, esses esteroides também servem como precursores de estrogênios (Figura 5-23). Ryan (1959a) observou que a placenta tinha uma capacidade excepcionalmente alta de converter esteroides  $C_{19}$  em estrona e estradiol. A conversão de DHEA-S em estradiol requer a expressão placentária de quatro enzimas-chave localizadas principalmente no sinciotrofoblasto (Bonenfant, 2000; Salido, 1990). Primeiro, a placenta expressa níveis elevados de sulfatase de esteroides (STS), enzima que converte o DHEA-S conjugado em DHEA. A DHEA reage então com a  $3\beta$ -hidroxisteroide-desidrogenase tipo 1 ( $3\beta$ HSD) para produzir androstenediona. A aromatase do citocromo  $P_{450}$  (CYP19) converte androstenediona em estrona, que, por sua vez, é convertida em estradiol pela  $17\beta$ -hidroxisteroide-desidrogenase tipo 1 ( $17\beta$ HSD1).

### Esteroides $C_{19}$ plasmáticos como precursores de estrogênios

Frandsen e Stakemann (1961) observaram que os níveis urinários de estrogênios nas gestantes com feto anencéfalo representavam cerca de 10% dos valores encontrados nas gestações normais. As suprarrenais dos fetos anencéfalos são atroficas em razão da inexistência da função hipotalâmico-hipofisária, o que impede a estimulação do ACTH. Assim, parece razoável presumir que as suprarrenais fetais forneçam substâncias usadas para a produção de estrogênio pela placenta.

Em estudos subsequentes, descobriu-se que o DHEA-S seria o principal precursor dos estrogênios durante a gestação (Baulieu, 1963; Siiteri, 1963). As grandes quantidades de DHEA-S no plasma e sua meia-vida muito mais longa o qualificam como o principal precursor para a síntese do estradiol





**FIGURA 5-23** Apresentação esquemática da biossíntese dos estrogênios na placenta humana. O sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S), secretado em quantidades impressionantes pelas suprarrenais fetais, é convertido em sulfato de 16 $\alpha$ -hidroxidesidroepiandrosterona (16 $\alpha$ OH-DHEA-S) no fígado fetal. Esses esteroides, DHEA-S e 16 $\alpha$ OH-DHEA-S, são convertidos na placenta em estrogênios, ou seja, 17 $\beta$ -estradiol ( $E_2$ ) e estriol ( $E_3$ ). Próximo do final da gestação, metade do  $E_2$  é derivada do DHEA-S da suprarrenal fetal e metade é derivada do DHEA-S materno. Por outro lado, 90% do  $E_3$  na placenta têm origem no 16 $\alpha$ OH-DHEA-S fetal e apenas 10% têm origem em outras fontes.

pela placenta. Observa-se aumento de 10 a 20 vezes na taxa de depuração metabólica do DHEA-S plasmático nas mulheres ao final da gestação quando comparadas aos homens e às mulheres não grávidas (Gant, 1971). Essa rápida utilização resulta em progressiva redução na concentração plasmática de DHEA-S à medida que a gravidez avança (Milewich, 1978). Contudo, a quantidade de DHEA-S produzida pelas suprarrenais maternas é apenas uma fração da quantidade total de estrogênio produzida pela placenta. As suprarrenais fetais são quantitativamente a fonte mais importante de precursores para a produção de estrogênio pela placenta durante a gestação humana. A **Figura 5-23** apresenta uma representação esquemática das vias de produção de estrogênios na placenta. Como mostra a figura, os estrogênios produzidos e liberados pela placenta dependem da disponibilidade do substrato. Assim, a produção de estrogênio durante a gestação reflete interações particulares entre a suprarrenal fetal, o fígado fetal e as suprarrenais maternas.

### Secreção direcional de esteroides a partir do sinciotrofoblasto

Como mostra a **Tabela 5-1**, mais de 90% do estradiol e do estriol produzidos no sinciotrofoblasto entram no plasma materno (Gurpide, 1966). E 85% ou mais da progesterona placentária entram no plasma materno, sendo que uma pequena quantidade da progesterona materna atravessa a placenta para o feto (Gurpide, 1972).

A principal razão para esse movimento direcionado à circulação materna dos esteroides recém-produzidos é a natureza da placentação corioendotelial. Em tal sistema, os esteroides secretados a partir do sinciotrofoblasto podem entrar diretamente no sangue materno. Os esteroides que deixam o sincício não entram diretamente no sangue fetal. Primeiro eles devem atravessar o sinciotrofoblasto, depois passar pelo estroma das vilosidades coriônicas para, em seguida, chegar aos capilares fetais. A partir de qualquer um desses espaços, os esteroides podem reentrar no sincício. O resultado dessa estrutura hemocorial é a entrada substancialmente maior de esteroides na circulação materna em comparação com a entrada no sangue fetal.

### INTERAÇÕES ENTRE SUPRARRENAIS FETAIS E PLACENTA

Morfológica, funcional e fisiologicamente, as suprarrenais fetais são órgãos notáveis. Ao final da gravidez, as suprarrenais fetais têm o mesmo peso que nos adultos. Mais de 85% da glândula fetal são compostos por uma única zona fetal, com grande capacidade de biossíntese de esteroides. No final da gravidez, a produção diária de esteroides pelas suprarrenais fetais chega a 100 a 200 mg. Para comparação, a secreção de esteroides em adultos em repouso é de 30 a 40 mg/dia.



A zona fetal desaparece no primeiro ano de vida e não existe nos adultos. Além do ACTH, o crescimento das suprarrenais fetais é influenciado por fatores secretados pela placenta. Isso é demonstrado pelo crescimento contínuo das glândulas fetais ao longo da gestação, com involução rápida imediatamente após o nascimento, quando deixam de circular os fatores derivados da placenta. Justifica-se a discussão sobre suprarrenais e fígado fetais, neste capítulo, dada a dependência do funcionamento normal da placenta sobre a suprarrenal fetal e vice-versa.

### ■ Síntese placentária do estriol

Os produtos do estrogênio liberados pela placenta dependem do substrato disponível para o feto em desenvolvimento. O estradiol é o principal produto secretado pela placenta ao final da gestação. Além disso, encontram-se níveis significativos de estriol e estetrol na circulação materna, e tais níveis aumentam, particularmente na parte final da gravidez (ver Figura 5-22). Essas formas hidroxiladas de estrogênio são produzidas na placenta utilizando substratos formados pelos esforços combinados da suprarrenal e do fígado fetais.

Há interações materno-fetais importantes que passam pelo fígado fetal (ver Figura 5-23). Níveis elevados de  $16\alpha$ -hidroxilase agem sobre os esteroides derivados da suprarrenal. Ryan (1959b), bem como MacDonald e Siiteri (1965b), observaram que os esteroides  $C_{19}$   $16\alpha$ -hidroxilados, em particular a  $16\alpha$ -hidroxidesidroepiandrosterona ( $16\alpha$ OHDHEA), eram convertidos em estriol pelo tecido placentário. Assim, o aumento desproporcional na formação de estriol durante a gravidez é explicado pela síntese placentária de estriol, principalmente a partir do sulfato de  $16\alpha$ OHDHEA plasmático. Próximo do final da gravidez, o feto é a fonte de 90% do precursor placentário de estriol e estetrol nas gestações humanas normais.

Assim, a placenta secreta vários estrogênios, como estradiol, estrona, estriol e estetrol. Em razão de sua natureza hemocorial, a maior parte dos estrogênios placentários é liberada na circulação materna. O estriol e o estetrol maternos são produzidos quase exclusivamente por precursores esteroidais fetais. Por isso, no passado, utilizavam-se os níveis de tais esteroides como indicadores de bem-estar fetal. Contudo, as baixas sensibilidade e especificidade dos referidos exames levaram a seu abandono.

### ■ Considerações sobre as enzimas

A expressão da enzima microssômica  $3\alpha$ -hidroxiesteroide-desidrogenase,  $\Delta^{5,4}$ -isomerase ( $3\beta$ HSD) é muito baixa nas células da zona fetal das suprarrenais (Doody, 1990; Rainey, 2001). Isso limita a conversão da pregnenolona a progesterona e de  $17\alpha$ -hidroxipregnenolona a  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona, etapas obrigatórias na biossíntese do cortisol. Contudo, ocorre intensa atividade da sulfotransferase de esteroides nas suprarrenais fetais. Como consequência, os principais produtos secretados pelas glândulas suprarrenais fetais são sulfato de pregnenolona e DHEA-S. De modo comparativo, o cortisol – provavelmente sintetizado principalmente no neocórtex e na camada de transição, e não na zona fetal das suprarrenais – é um produto pouco secretado até o final da gestação.

### ■ Precursor esteroidal na suprarrenal fetal

O precursor para a esteroidogênese fetal é o colesterol. A taxa de biossíntese dos esteroides na glândula fetal é tão alta que sua esteroidogênese isoladamente representa 25% do *turnover* diá-

rio do colesterol LDL dos adultos. As suprarrenais fetais sintetizam colesterol a partir do acetato. Todas as enzimas envolvidas na biossíntese do colesterol estão aumentadas em comparação com as da suprarrenal de adultos (Rainey, 2001). Desse modo, a taxa de síntese do colesterol novo pelo tecido suprarrenal fetal é extremamente alta. Mesmo assim, é insuficiente para dar conta da produção de esteroides por essas glândulas. Por isso, há necessidade de utilizar o colesterol originado na circulação fetal. O colesterol plasmático e seus ésteres estão presentes sob a forma de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, de *very-low-density lipoprotein*), de LDL e de HDL.

Simpson e colaboradores (1979) observaram que as glândulas fetais captam lipoproteínas como fonte de colesterol para esteroidogênese. A LDL mostrou-se a mais efetiva, a HDL muito menos efetiva, e a VLDL desprovida de atividade estimulante. Os autores também avaliaram as contribuições relativas do colesterol sintetizado de novo e daquele derivado da captação de LDL. Eles confirmaram que as suprarrenais fetais são altamente dependentes da LDL circulante como fonte de colesterol para a esteroidogênese ideal (Carr, 1980, 1981b, 1982).

A maior parte do colesterol plasmático do feto tem origem na síntese de novo no fígado fetal (Carr, 1984). O nível baixo de colesterol LDL no plasma fetal não é consequência de deficiência na síntese fetal, mas sim de sua rápida utilização pelas suprarrenais para a esteroidogênese (Parker, 1980, 1983). Como seria esperado, nos neonatos anencéfalos com suprarrenais atroficas, os níveis de colesterol LDL no plasma do cordão umbilical são altos.

### ■ Condições fetais capazes de afetar a produção de estrogênio

Diversos distúrbios podem alterar a disponibilidade do substrato para a síntese placentária dos esteroides e, como consequência, ressaltam a interdependência entre desenvolvimento fetal e funcionamento placentário.

#### Morte fetal

A morte fetal é seguida por redução acentuada nos níveis urinários de estrogênio. De forma semelhante, após a ligadura do cordão umbilical com feto e placenta mantidos *in situ*, a produção placentária de estrogênios declina acentuadamente (Cassmer, 1959). Entretanto, a produção placentária de progesterona foi mantida. Concluiu-se que, com a morte fetal, eliminou-se uma fonte importante de precursores da biossíntese placentários de estrogênios – mas não da progesterona.

#### Anencefalia fetal

Na falta da zona fetal do córtex suprarrenal, como ocorre nos casos de anencefalia, a taxa de formação de estrogênios placentários, em particular do estriol, é extremamente limitada em razão da redução na disponibilidade dos precursores de esteroides  $C_{19}$ . Assim, praticamente todo o estrogênio produzido nas gestantes de feto anencéfalo tem origem na utilização pela placenta do DHEA-S plasmático materno. Além disso, em tais gestações, a produção de estrogênios pode aumentar com a administração de ACTH à mãe, que estimula a secreção de DHEA-S pela suprarrenal materna. Como o ACTH não atravessa a barreira placentária, não há estimulação da suprarrenal fetal. Por fim, a produção de estrogênios pela placenta é reduzida nas gestantes de fetos anencéfalos quando se administra um glico-



corticoide potente à mãe. O medicamento suprime a secreção de ACTH e, assim, reduz a taxa de secreção de DHEA-S pelo córtex suprarrenal materno (MacDonald, 1965a).

### Hipoplasia da suprarrenal fetal

A hipoplasia congênita do córtex suprarrenal ocorre em 1 a cada 12.500 nascimentos (McCabe, 2001). Nessas gestações, a produção de estrogênios é limitada, o que sugere ausência dos precursores de  $C_{19}$ .

### Deficiência de sulfatase fetal-placentária

A produção de estrogênios pela placenta em geral é regulada pela disponibilidade de pró-hormônios esteroidais  $C_{19}$  no plasma fetal e no materno. Especificamente, não há qualquer reação enzimática que limite a taxa de biossíntese dos estrogênios a partir dos esteroides  $C_{19}$  na via placentária. Uma exceção a essa generalização é a deficiência de sulfatase placentária, associada a níveis muito baixos de estrogênio em gestações normais nos demais aspectos (France, 1969). A deficiência de sulfatase impede que haja hidrólise de sulfatos nos esteroides  $C_{19}$ , a primeira etapa enzimática para a utilização desses pré-hormônios circulantes para a biossíntese dos estrogênios pela placenta. Tal deficiência é ligada ao cromossomo X, e todos os fetos acometidos são do sexo masculino. A frequência foi estimada em 1 a cada 2.000 a 5.000 nascimentos, e o quadro está associado a atraso no início do trabalho de parto. Também está associado ao desenvolvimento de ictiose mais tarde nos indivíduos afetados (Bradshaw, 1986).

### Deficiência de aromatase fetal-placentária

Há alguns poucos exemplos bem documentados de deficiência de aromatase (Grumbach, 2011; Simpson, 2000). O DHEA-S da suprarrenal fetal, produzido em grandes quantidades, é convertido em androstenediona na placenta; contudo, nos casos com deficiência placentária de aromatase, a androstenediona não pode ser convertida em estradiol. Em vez disso, os metabólitos da DHEA produzidos na placenta, como a androstenediona e alguma quantidade de testosterona, são secretados na circulação materna ou na fetal, ou em ambas, causando a virilização da mãe e dos fetos do sexo feminino (Belgorosky, 2009; Harada, 1992; Shozu, 1991).

### Trissomia do 21 – síndrome de Down

A triagem do soro materno no segundo trimestre para níveis anormais de hCG,  $\alpha$ -fetoproteína e outras substâncias tornou-se universal (Capítulo 14). Como resultado, descobriu-se que os níveis séricos de estriol não conjugado eram baixos nas mulheres com fetos portadores da síndrome de Down (Benn, 2002). O provável motivo para isso é formação inadequada de esteroides  $C_{19}$  nas suprarrenais desses fetos trissômicos.

### Deficiência na síntese do colesterol lipoproteína de baixa densidade pelo feto

Foi descrita uma gestação bem-sucedida em uma mulher com deficiência de  $\beta$ -lipoproteína (Parker, 1986). A ausência de LDL no soro materno restringiu a produção de progesterona tanto no corpo lúteo quanto na placenta. Além disso, os níveis de estriol eram mais baixos que o normal. Presumivelmente, a menor produção de estrogênio foi resultado da menor produção de LDL pelo feto, que limitou a produção suprarrenal fetal do precursor de estrogênio.

### Eritroblastose fetal

Em alguns casos graves de isoimunização fetal pelo antígeno D, os níveis de estrogênio no plasma materno elevam-se acima do normal. A provável causa é o aumento da massa placentária por hipertrofia, fato observado nesses casos de anemia hemolítica fetal (Capítulo 15).

### Condições maternas que afetam a produção de estrogênio pela placenta

#### Tratamento com glicocorticoides

A administração a gestantes de glicocorticoides em doses moderadas a altas causa importante redução na produção placentária de estrogênios. Os glicocorticoides inibem a secreção de ACTH das hipófises materna e fetal. Com isso, ocorre redução na secreção suprarrenal materna e fetal do precursor dos estrogênios placentários DHEA-S.

#### Disfunção suprarrenal materna

Nas gestantes com doença de Addison, os níveis urinários de estrogênios ficam reduzidos (Baulieu, 1956). A redução afeta principalmente a produção de estrona e estradiol. A contribuição das suprarrenais fetais para a síntese de estriol, em particular na parte final da gravidez, é quantitativamente mais relevante.

### Tumores ovarianos maternos produtores de androgênios

A extraordinária eficiência da placenta na aromatização a esteroides  $C_{19}$  é exemplificada por dois fatos. Primeiro, Edman e colaboradores (1981) observaram que toda a androstenediona que entra no espaço intervilo é absorvida pelo sinciotrofoblasto e convertida em estradiol, e nenhuma quantidade desse esteroide  $C_{19}$  penetra a circulação fetal. Segundo, é relativamente raro que um feto do sexo feminino sofra virilização nos casos em que a gestante apresente um tumor ovariano secretor de androgênio. Esse dado também indica que a placenta é eficiente na conversão dos esteroides  $C_{19}$  aromatizáveis, como a testosterona, em estrogênios, evitando, assim, a passagem transplacentária. De fato, é possível que a virilização de fetos femininos de gestantes com tumor produtor de androgênio ocorra nos casos em que o tumor produza um androgênio esteroide  $C_{19}$  não aromatizável – por exemplo, a 5-di-hidrotestosterona. Outra explicação poderia ser a produção de testosterona muito precocemente na gestação em quantidades que excedam a capacidade das aromatases placentárias naquele período.

### Doença trofoblástica gestacional

Nos casos com mola hidatiforme completa ou coriocarcinoma, não há fonte suprarrenal fetal de esteroide  $C_{19}$ , precursor para a biossíntese trofoblástica dos estrogênios. Como consequência, a produção de estrogênios pela placenta é limitada à utilização dos esteroides  $C_{19}$  com origem no plasma materno e, portanto, o estrogênio produzido é principalmente o estradiol (MacDonald, 1964, 1966). Nas gestações molares, observam-se grandes variações tanto nas taxas de estradiol quanto nas de progesterona.

## REFERÊNCIAS

- Abel MH: Prostanoids and menstruation. In Baird DT, Michie EA (eds): *Mechanisms of Menstrual Bleeding*. New York, Raven, 2002, p 139
- Albrecht ED, Pepe GJ: Steroid hormone regulation of angiogenesis in the primate endometrium. *Front Biosci* 8:D416, 2003



- Ancelin M, Buteau-Lozano H, Meduri G, et al: A dynamic shift of VEGF isoforms with a transient and selective progesterone-induced expression of VEGF189 regulates angiogenesis and vascular permeability in human uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:6023, 2002
- Aplin JD: MUC-1 glycosylation in endometrium: possible roles of the apical glycocalyx at implantation. *Hum Reprod* 2:17, 2003
- Apps R, Sharkey A, Gardner L, et al: Ex vivo functional responses to HLA-G differ between blood and decidual NK cells. *Mol Hum Reprod* 17(9):577, 2011
- Arey LB: The degree of normal menstrual irregularity: an analysis of 20,000 calendar records from 1,500 individuals. *Am J Obstet Gynecol* 37:12, 1939
- Arici A, Head JR, MacDonald PC, et al: Regulation of interleukin-8 gene expression in human endometrial cells in culture. *Mol Cell Endocrinol* 94:195, 1993
- Arici A, MacDonald PC, Casey ML: Regulation of monocyte chemotactic protein-1 gene expression in human endometrial cells in cultures. *Mol Cell Endocrinol* 107:189, 1995
- Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, et al: Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 60:365, 1991
- Auletta F: The role of prostaglandin F2a in human luteolysis. *Contemp Obstet Gynecol* 30:119, 1987
- Baker T: A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 158:417, 1963
- Bao L, Tessier C, Prigent-Tessier A, et al: Decidual prolactin silences the expression of genes detrimental to pregnancy. *Endocrinology* 148:2326, 2007
- Barbour LA, Shao J, Qiao L, et al: Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol* 186:512, 2002
- Bathgate RA, Samuel CS, Burazin TC, et al: Human relaxin gene 3 (H3) and the equivalent mouse relaxin (M3) gene. Novel members of the relaxin peptide family. *J Biol Chem* 277:1148, 2002
- Baulieu EE, Bricaire H, Jayle MF: Lack of secretion of 17-hydroxycorticosteroids in a pregnant woman with Addison's disease. *J Clin Endocrinol* 16:690, 1956
- Baulieu EE, Dray F: Conversion of 3H-dehydroepiandrosterone (3b-hydroxy-D5-androstene-17-one) sulfate to 3H-estrogens in normal pregnant women. *J Clin Endocrinol* 23:1298, 1963
- Beck T, Schweikhart G, Stolz E: Immunohistochemical location of HPL, SP1 and beta-HCG in normal placentas of varying gestational age. *Arch Gynecol* 239:63, 1986
- Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, et al: Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res* 72(6):321, 2009
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN: *Pathology of the Human Placenta*, 6th ed. Heidelberg, Springer, 2012
- Benn PA: Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta* 323:1, 2002
- Berry SA, Srivastava CH, Rubin LR, et al: Growth hormone-releasing hormone-like messenger ribonucleic acid and immunoreactive peptide are present in human testis and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 75:281, 1992
- Bertelloni S, Baroncelli GI, Pelletti A, et al: Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women. *Calcif Tissue Int* 54:195, 1994
- Bhaumick B, Dawson EP, Bala RM: The effects of insulin-like growth factor-I and insulin on placental lactogen production by human term placental explants. *Biochem Biophys Res Commun* 144:674, 1987
- Billingham RE, Head JR: Recipient treatment to overcome the allograft reaction, with special reference to nature's own solution. *Prog Clin Biol Res* 224:159, 1986
- Bleker O, Kloostermans G, Mieras D, et al: Intervillous space during uterine contractions in human subjects: an ultrasonic study. *Am J Obstet Gynecol* 123:697, 1975
- Bloch K: The biological conversion of cholesterol to pregnanediol. *J Biol Chem* 157:661, 1945
- Bogic LV, Mandel M, Bryant-Greenwood GD: Relaxin gene expression in human reproductive tissues by in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab* 80:130, 1995
- Bombail V, MacPherson S, Critchley HO, et al: Estrogen receptor related beta is expressed in human endometrium throughout the normal menstrual cycle. *Hum Reprod* 23(12):2782, 2008
- Bonagura TW, Babischkin JS, Aberdeen GC, et al: Prematurely elevating estradiol in early baboon pregnancy suppresses uterine artery remodeling and expression of extravillous placental vascular endothelial growth factor and  $\alpha 1\beta 1$  integrins. *Endocrinology* 153(6):2897, 2012
- Bonenfant M, Provost PR, Drolet R, et al: Localization of type 1 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase mRNA and protein in syncytiotrophoblasts and invasive cytotrophoblasts in the human term villi. *J Endocrinol* 165:217, 2000
- Borell U, Fernstrom I, Westman A: An arteriographic study of the placental circulation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 18:1, 1958
- Bourne GL: *The Human Amnion and Chorion*. Chicago, Year Book, 1962
- Boyd JD, Hamilton WJ: *The Human Placenta*. Cambridge, England, Heffer, 1970
- Bradbury J, Brown W, Guay L: Maintenance of the corpus luteum and physiologic action of progesterone. *Recent Prog Horm Res* 5:151, 1950
- Bradshaw KD, Carr BR: Placental sulfatase deficiency: maternal and fetal expression of steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis. *Obstet Gynecol Surv* 41:401, 1986
- Brosens I, Dixon H: The anatomy of the maternal side of the placenta. *Eur J Endocrinol* 73:357, 1963
- Brosens J, Hayashi N, White J: Progesterone receptor regulates decidual prolactin expression in differentiating human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynaecol Surv* 142:269, 2000
- Bryant-Greenwood GD: The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta* 19:1, 1998
- Carr BR, Ohashi M, Simpson ER: Low density lipoprotein binding and de novo synthesis of cholesterol in the neocortex and fetal zones of the human fetal adrenal gland. *Endocrinology* 110:1994, 1982
- Carr BR, Porter JC, MacDonald PC, et al: Metabolism of low density lipoprotein by human fetal adrenal tissue. *Endocrinology* 107:1034, 1980
- Carr BR, Sadler RK, Rochelle DB, et al: Plasma lipoprotein regulation of progesterone biosynthesis by human corpus luteum tissue in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 52:875, 1981a
- Carr BR, Simpson ER: Cholesterol synthesis by human fetal hepatocytes: effect of lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 150:551, 1984
- Carr BR, Simpson ER: Lipoprotein utilization and cholesterol synthesis by the human fetal adrenal gland. *Endocr Rev* 2:306, 1981b
- Carson DD: The glycobiology of implantation. *Front Biosci* 7:d1535, 2002
- Carvajal JA, Delpiano AM, Cuellar MA, et al: Mechanical stretch increases brain natriuretic peptide production and secretion in the human fetal membranes. *Reprod Sci* 20(5):597, 2013
- Casey ML, Delgadillo M, Cox KA, et al: Inactivation of prostaglandins in human decidua vera (parietalis) tissue: Substrate specificity of prostaglandin dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 160:3, 1989
- Casey ML, Hemsell DL, MacDonald PC, et al: NAD<sup>+</sup>-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in human endometrium. *Prostaglandins* 19:115, 1980
- Casey ML, MacDonald PC: Extraadrenal formation of a mineralocorticosteroid: deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulfate biosynthesis and metabolism. *Endocr Rev* 3:396, 1982a
- Casey ML, MacDonald PC: Metabolism of deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulfate in men and women. *J Clin Invest* 70:312, 1982b
- Casey ML, MacDonald PC: The endothelin-parathyroid hormone-related protein vasoactive peptide system in human endometrium: modulation by transforming growth factor-beta. *Hum Reprod* 11 Suppl 2):62, 1996
- Cervar M, Blaschitz A, Dohr G, et al: Paracrine regulation of distinct trophoblast functions in vitro by placental macrophages. *Cell Tissue Res* 295:297, 1999
- Chao HS, Poisner AM, Poisner R, et al: Endothelin-1 modulates renin and prolactin release from human decidua by different mechanisms. *Am J Physiol* 267:E842, 1994
- Chennazhi, Nayak NR: Regulation of angiogenesis in the primate endometrium: vascular endothelial growth factor. *Semin Reprod Med* 27(1):80, 2009
- Christian M, Pohnke Y, Kempf R, et al: Functional association of PR and CCAAT/enhancer-binding protein beta isoforms: promoter-dependent cooperation between PR-B and liver-enriched inhibitory protein, or liver-enriched activatory protein and PR-A in human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol* 16:141, 2002a
- Christian M, Zhang XH, Schneider-Merck T, et al: Cyclic AMP-induced forkhead transcription factor, FKHR, cooperates with CCAAT/enhancer-binding protein beta in differentiating human endometrial stromal cells. *J Biol Chem* 277:20825, 2002b
- Co EC, Gormley M, Kapidzic M, et al: Maternal decidual macrophages inhibit NK cell killing invasive cytotrophoblasts during human pregnancy. *Biol Reprod* 88:155, 2013
- Cock T-A, Auwerx J: Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* 362:1572, 2003
- Cole LA: Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 43:2233, 1997



- Cole LA, Kardana A, Andrade-Gordon P, et al: The heterogeneity of human chorionic gonadotropin (hCG). III. The occurrence and biological and immunological activities of nicked hCG. *Endocrinology* 129:1559, 1991
- Conneely OM, Mulac-Jericevic B, DeMayo F, et al: Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res* 57:339, 2002
- Corbacho AM, Martinez DLE, Clapp C: Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 173:219, 2002
- Coya R, Martul P, Algorta J, et al: Progesterone and human placental lactogen inhibit leptin secretion on cultured trophoblast cells from human placentas at term. *Gynecol Endocrinol* 21:27, 2005
- Crawford J: A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis foetalis. *Br J Obstet Gynaecol* 66:855, 1959
- Critchley HO, Kelly RW, Baird DT, et al: Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding. *Reprod Biol Endocrinol* 4 Suppl 1:S5, 2006
- Curry TE Jr, Smith MF: Impact of extracellular matrix remodeling on ovulation and the folliculo-luteal transition. *Semin Reprod Med* 24(4):228, 2006
- Dautzenberg FM, Hauger RL: The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. *Trends Pharmacol Sci* 23:71, 2002
- Diczfalussy E, Troen P: Endocrine functions of the human placenta. *Vitam Horm* 19:229, 1961
- Dombroski RA, Casey ML, MacDonald PC: 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta/alpha-ol-20-ones and 5-pregnan-3beta-yl-20-one sulfate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 63:155, 1997
- Dong JC, Dong H, Campana A, et al: Matrix metalloproteinases and their specific tissue inhibitors in menstruation. *Reproduction* 123:621, 2002
- Doody KM, Carr BR, Rainey WE, et al: 3b-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase in the fetal zone and neocortex of the human fetal adrenal gland. *Endocrinology* 126:2487, 1990
- Duffy DM, Hutchison JS, Stewart DR, et al: Stimulation of primate luteal function by recombinant human chorionic gonadotropin and modulation of steroid, but not relaxin, production by an inhibitor of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase during simulated early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2307, 1996
- Duncan WC, McNeilly AS, Fraser HM, et al: Luteinizing hormone receptor in the human corpus luteum: lack of down-regulation during maternal recognition of pregnancy. *Hum Reprod* 11:2291, 1996
- Dunn CL, Critchley HO, Kelly RW: IL-15 regulation in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1898, 2002
- Economos K, MacDonald PC, Casey ML: Endothelin-1 gene expression and protein biosynthesis in human endometrium: potential modulator of endometrial blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 74:14, 1992
- Edman CD, Toofanian A, MacDonald PC, et al: Placental clearance rate of maternal plasma androstenedione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 141:1029, 1981
- Ehrhardt K: Forschung und Klinik. Ober das Lacttazionshormon des Hypophysenvorderlappens. *Muench Med Wochenschr* 83:1163, 1936
- Elliott CL, Allport VC, Loudon JA, et al: Nuclear factor-kappa B is essential for up-regulation of interleukin-8 expression in human amnion and cervical epithelial cells. *Mol Hum Reprod* 7:787, 2001
- Enders AC: A comparative study of the fine structure in several hemochorial placentas. *Am J Anat* 116:29, 1965
- Evans J, Salamonsen LA: Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord* 13(4):277, 2012
- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al: Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 7:1342, 1992
- Ferenczy A: Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration. I. Scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 124:64, 1976
- Filicori M, Santoro N, Merriam GR, et al: Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1136, 1986
- Fisk NM, MacLachlan N, Ellis C, et al: Absent end-diastolic flow in first trimester umbilical artery. *Lancet* 2:1256, 1988
- Florio P, Franchini A, Reis FM, et al: Human placenta, chorion, amnion and decidua express different variants of corticotropin-releasing factor receptor messenger RNA. *Placenta* 21:32, 2000
- Florio P, Mezzesimi A, Turchetti V, et al: High levels of human chromogranin A in umbilical cord plasma and amniotic fluid at parturition. *J Soc Gynecol Invest* 9:32, 2002
- France JT, Liggins GC: Placental sulfatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 29:138, 1969
- Frandsen VA, Stakemann G: The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy: hormone excretion in pregnancy with anencephalic foetus. *Acta Endocrinol* 38:383, 1961
- Frank GR, Brar AK, Jikihara H, et al: Interleukin-1 beta and the endometrium: an inhibitor of stromal cell differentiation and possible autoregulator of decidualization in humans. *Biol Reprod* 52:184, 1995
- Fraser HM, Wulff C: Angiogenesis in the primate ovary. *Reprod Fertil Dev* 13:557, 2001
- Fu B, Li X, Sun R, et al: Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(3):E231, 2013
- Fuglsang J, Skjaerbaek C, Espelund U, et al: Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(5):554, 2005
- Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L, et al: HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol* 32:311, 2002
- Gant NF, Hutchinson HT, Siiteri PK, et al: Study of the metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 111:555, 1971
- Garcia-Velasco JA, Arici A: Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril* 71:983, 1999
- Gargett CE, Rogers PA: Human endometrial angiogenesis. *Reproduction* 121:181, 2001
- Genazzani AR, Fraioli F, Hurlimann J, et al: Immunoreactive ACTH and cortisol plasma levels during pregnancy. Detection and partial purification of corticotrophin-like placental hormone: the human chorionic corticotrophin (HCC). *Clin Endocrinol (Oxf)* 4:1, 1975
- Genbacev O, Ratkovic M, Kraincanic M, et al: Effect of prostaglandin PGE-2alpha on the synthesis of placental proteins and human placental lactogen (HPL). *Prostaglandins* 13:723, 1977
- Georgia S, Bhushan A: Pregnancy hormones boost beta cells via serotonin. *Nat Med* 16(7):756, 2010
- Germain A, Attaroglu H, MacDonald PC, et al: Parathyroid hormone-related protein mRNA in avascular human amnion. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1173, 1992
- Gibbons JM Jr, Mitnick M, Chieffo V: In vitro biosynthesis of TSH- and LH-releasing factors by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 121:127, 1975
- Gleicher N, Barad DH: Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 28:1, 2007
- Golander A, Hurley T, Barrett J, et al: Prolactin synthesis by human chorion-decidual tissue: a possible source of prolactin in the amniotic fluid. *Science* 202:311, 1978
- Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, et al: HLA-G expression in extravillous trophoblasts is an intrinsic property of cell differentiation: a lesson learned from ectopic pregnancies. *Mol Hum Reprod* 6:535, 2000
- Gougeon A: Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17:121, 1996
- Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, et al: Antithyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *Am J Obstet Gynecol* 205(5):471.e1, 2011
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al: Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1401, 1996
- Grumbach MM: Aromatase deficiency and its consequences. *Adv Exp Med Biol* 707:19, 2011
- Grumbach MM, Kaplan SL: On placental origin and purification of chorionic growth hormone prolactin and its immunoassay in pregnancy. *Trans N Y Acad Sci* 27:167, 1964
- Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al: Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 142:788, 2001
- Gubbay O, Critchley HO, Bowen JM, et al: Prolactin induces ERK phosphorylation in epithelial and CD56(+) natural killer cells of the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2329, 2002
- Gurpide E, Schweser J, Welch MT, et al: Fetal and maternal metabolism of estradiol during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 26:1355, 1966
- Gurpide E, Tseng J, Escarcena L, et al: Fetomaternal production and transfer of progesterone and uridine in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 113:21, 1972
- Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Taylor HS: The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin Reprod Med* 27(1):62, 2009
- Hafez ES, Ludwig H, Metzger H: Human endometrial fluid kinetics as observed by scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 122:929, 1975
- Halvorson LM: Reproductive endocrinology. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. McGraw-Hill, 2012
- Hamilton W, Boyd J: Trophoblast in human utero-placental arteries. *Nature* 212:906, 1966
- Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al: Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 12:1065, 2006



- Hansell DJ, Bryant-Greenwood GD, Greenwood FC: Expression of the human relaxin H1 gene in the decidua, trophoblast, and prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 72:899, 1991
- Harada N, Ogawa H, Shozu M, et al: Biochemical and molecular genetic analyses on placental aromatase (P-450AROM) deficiency. *J Biol Chem* 267:4781, 1992
- Hellig H, Gattereau D, Lefebvre Y, et al: Steroid production from plasma cholesterol. I. Conversion of plasma cholesterol to placental progesterone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 30:624, 1970
- Henson MC, Castracane VD: Leptin: roles and regulation in primate pregnancy. *Semin Reprod Med* 20:113, 2002
- Henson MC, Greene SJ, Reggio BC, et al: Effects of reduced maternal lipoprotein-cholesterol availability on placental progesterone biosynthesis in the baboon. *Endocrinology* 138:1385, 1997
- Hershman JM: Human chorionic gonadotropin and the thyroid: Hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 9:653, 1999
- Hertig AT: The placenta: some new knowledge about an old organ. *Obstet Gynecol* 20:859, 1962
- Hillier SG: Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol* 179:39, 2001
- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, et al: Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 142:4163, 2001
- Hoshina M, Boothby M, Boime I: Cytological localization of chorionic gonadotropin alpha and placental lactogen mRNAs during development of the human placenta. *J Cell Biol* 93:190, 1982
- Hreinsson JG, Scott JE, Rasmussen C, et al: Growth differentiation factor-9 promotes the growth, development, and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 87:316, 2002
- Hudson P, Haley J, John M, et al: Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin. *Nature* 301:628, 1983
- Hudson P, John M, Crawford R, et al: Relaxin gene expression in human ovaries and the predicted structure of a human preprorelaxin by analysis of cDNA clones. *EMBO J* 3:2333, 1984
- Hunt JS, Jadhav L, Chu W, et al: Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:682, 2000a
- Hunt JS, Orr HT: HLA and maternal-fetal recognition. *FASEB J* 6:2344, 1992
- Hunt JS, Petroff MG, Morales P, et al: HLA-G in reproduction: studies on the maternal-fetal interface. *Hum Immunol* 61:1113, 2000b
- Illingworth DR, Corbin DK, Kemp ED, et al: Hormone changes during the menstrual cycle in abetalipoproteinemia: reduced luteal phase progesterone in a patient with homozygous hypobetalipoproteinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:6685, 1982
- Iwashita M, Kudo Y, Shinozaki Y, et al: Gonadotropin-releasing hormone increases serum human chorionic gonadotropin in pregnant women. *Endocr J* 40:539, 1993
- Jabbour HN, Critchley HOD: Potential roles of decidual prolactin in early pregnancy. *Reproduction* 121:197, 2001
- Jeffrey J: Collagen and collagenase: pregnancy and parturition. *Semin Perinatol* 15:118, 1991
- Jiang Y, Hu Y, Zhao J, et al: The orphan nuclear receptor Nur77 regulates decidual prolactin expression in human endometrial stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 404(2):628, 2011
- Johnson EL, Chakraborty R: Placental Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines. *Retrovirology* 9:101, 2012
- Johnson PM, Christmas SE, Vince GS: Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum Reprod* 14(suppl 2):26, 1999
- Jokhi P, King A, Loke Y: Production of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor by human trophoblast cells and by decidual large granular lymphocytes. *Hum Reprod* 9:1660, 1999
- Jones SA, Brooks AN, Challis JR: Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 68:825, 1989a
- Jones SA, Challis JR: Local stimulation of prostaglandin production by corticotropin-releasing hormone in human fetal membranes and placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 159:192, 1989b
- Kaipia A, Hsueh AJ: Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 59:349, 1997
- Kane N, Kelly R, Saunders PTK, et al: Proliferation of uterine natural killer cells is induced by hCG and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology* 150(6):2882, 2009
- Kaneko Y, Murphy CR, Day ML: Extracellular matrix proteins secreted from both the endometrium and the embryo are required for attachment: a study using a co-culture model of rat blastocysts and Ishikawa cells. *J Morphol* 274(1):63, 2013
- Katzenellenbogen BS, Sun J, Harrington WR, et al: Structure-function relationships in estrogen receptors and the characterization of novel selective estrogen receptor modulators with unique pharmacological profiles. *Ann NY Acad Sci* 949:6, 2001
- Kaufmann P, Black S, Huppertz B: Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 69:1, 2003
- Kaufmann P, Scheffen I: Placental development. In Polin R, Fox W (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992, p 47
- Khodr GS, Siler-Khodr TM: Placental luteinizing hormone-releasing factor and its synthesis. *Science* 207:315, 1980
- Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, et al: Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 16(7):804, 2010
- King BF, Menton DN: Scanning electron microscopy of human placental villi from early and late in gestation. *Am J Obstet Gynecol* 122:824, 1975
- Kraiem Z, Sadeh O, Blithe DL, et al: Human chorionic gonadotropin stimulates thyroid hormone secretion, iodide uptake, organification, and adenosine 3', 5'-monophosphate formation in cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 79:595, 1994
- Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, et al: Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 3:101, 1984
- Kurtzman JT, Wilson H, Rao CV: A proposed role for hCG in clinical obstetrics. *Semin Reprod Med* 19:63, 2001
- La Cava A, Alviggi C, Matarese G: Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 82:4, 2004
- Lala PK, Lee BP, Xu G, et al: Human placental trophoblast as an in vitro model for tumor progression. *Can J Physiol Pharmacol* 80:142, 2002
- LeBouteiller P, Solier C, Proll J, et al: Placental HLA-G protein expression in vivo: where and what for? *Hum Reprod Update* 5:223, 1999
- Lecce G, Meduri G, Ancelin M, et al: Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1379, 2001
- Lessey BA, Castelbaum AJ: Integrins and implantation in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 3:107, 2002
- Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al: Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 63:535, 1995
- Lessey BA, Ilesanmi AO, Lessey MA, et al: Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception, and infertility. *Am J Reprod Immunol* 35:195, 1996
- Li XF, Charnock-Jones DS, Zhang E, et al: Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1823, 2001
- Licht P, Russu V, Wildt L: On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med* 19:37, 2001
- Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, et al: Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 78:221, 2002
- Lobo SC, Srisuparp S, Peng X, et al: Uterine receptivity in the baboon: Modulation by chorionic gonadotropin. *Semin Reprod Med* 19:69, 2001
- Loke YM, King A: *Human Implantation. Cell Biology and Immunology*. Cambridge, Cambridge University Press, 1995
- Loquet P, Broughton-Pipkin F, Symonds E, et al: Blood velocity waveforms and placental vascular formation. *Lancet* 2:1252, 1988
- Lynch VJ, Brayer K, Gellersen B: HoxA-11 and FOXO1A cooperate to regulate decidual prolactin expression: towards inferring the core transcriptional regulators of decidual genes. *PLoS One* 4(9):e6845, 2009
- Maaskant RA, Bogic LV, Gilger S, et al: The human prolactin receptor in the fetal membranes, decidua, and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 81:396, 1996
- MacDonald PC: Placental steroidogenesis. In Wynn RM (ed): *Fetal Homeostasis, Vol. I*. New York, New York Academy of Sciences, 1965a, p 265
- MacDonald PC, Siiteri PK: Origin of estrogen in women pregnant with an anencephalic fetus. *J Clin Invest* 44:465, 1965b
- MacDonald PC, Siiteri PK: Study of estrogen production in women with hydatidiform mole. *J Clin Endocrinol Metab* 24:685, 1964
- MacDonald PC, Siiteri PK: The in vivo mechanisms of origin of estrogen in subjects with trophoblastic tumors. *Steroids* 8:589, 1966
- Macklon NS, Fauser BC: Follicle-stimulating hormone and advanced follicle development in the human. *Arch Med Res* 32:595, 2001
- Magarinos MP, Sanchez-Margalet V, Kotler M, et al: Leptin promotes cell proliferation and survival of trophoblastic cells. *Biol Reprod* 76:203, 2007
- Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, et al: Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol* 181:1869, 2008
- Maradny EE, Kanayama N, Halim A, et al: Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 174:843, 1996



- Markee J: Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey. *Contrib Embryol* 28:219, 1940
- Maruo T, Ladines-Llave CA, Matsuo H, et al: A novel change in cytologic localization of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen in first-trimester placenta in the course of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 167:217, 1992
- Maulik D: Doppler ultrasound in obstetrics. Williams Obstetrics, 20th ed. Stamford, Appleton & Lange, 1997, p 1
- McCabe ERB: Adrenal hypoplasias and aplasias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WE, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 2001, p 4263
- McCombs H, Craig M: Decidual necrosis in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 24:436, 1964
- McGregor WG, Kuhn RW, Jaffe RB: Biologically active chorionic gonadotropin: synthesis by the human fetus. *Science* 220:306, 1983
- McGregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, et al: Fetal tissue can synthesize a placental hormone. Evidence for chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis by human fetal kidney. *J Clin Invest* 68:306, 1981
- McMaster M, Librach C, Zhou Y, et al: Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *J Immunol* 154:3771, 1995
- Medawar PB: Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 44:1953
- Meinert M, Malmström E, Tufvesson E: Labour induces increased concentrations of biglycan and hyaluronan in human fetal membranes. *Placenta* 28:482, 2007
- Mesiano S: The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development. In Strauss JF, Barbieri RL (eds): *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2009, p 265
- Mijovic JE, Demianczuk N, Olson DM, et al: Prostaglandin endoperoxide H synthase mRNA expression in the fetal membranes correlates with fetal fibronectin concentration in the cervico-vaginal fluids at term: evidence of enzyme induction before the onset of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 107:267, 2000
- Milewich L, Gomez-Sanchez C, Madden JD, et al: Dehydroisoandrosterone sulfate in peripheral blood of premenopausal, pregnant and postmenopausal women and men. *J Steroid Biochem* 9:1159, 1978
- Miller-Lindholm AK, LaBenz CJ, Ramey J, et al: Human chorionic gonadotropin-beta gene expression in first trimester placenta. *Endocrinology* 138:5459, 1997
- Moffett-King A: Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2:656, 2002
- Mogami H, Kishore AH, Shi H, et al: Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. *J Biol Chem* 288(3):1953, 2013
- Moore JJ, Dubyak GR, Moore RM, et al: Oxytocin activates the inositol-phospholipid-protein kinase-C system and stimulates prostaglandin production in human amnion cells. *Endocrinology* 123:1771, 1988
- Moore RM, Redline RW, Kumar D, et al: Differential expression of fibulin family proteins in the para-cervical weak zone and other areas of human fetal membranes. *Placenta* 30(4):335, 2009
- Morrish DW, Marusyk H, Siy O: Demonstration of specific secretory granules for human chorionic gonadotropin in placenta. *J Histochem Cytochem* 35:93, 1987
- Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, et al: Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2963, 1999
- Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, et al: Heterogeneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma. *Hum Reprod* 15(suppl 3):48, 2000
- Navot D, Bergh P: Preparation of the human endometrium for implantation. *Ann NY Acad Sci* 622:212, 1991
- Nemeth E, Tashima LS, Yu Z, et al: Fetal membrane distention: I. Differentially expressed genes regulated by acute distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol* 182:50, 2000
- Nguyen H, Dubernard G, Aractingi S, et al: Feto-maternal cell trafficking: a transfer of pregnancy associated progenitor cells. *Stem Cell Rev* 2:111, 2006
- Nicholson RC, King BR: Regulation of CRH gene expression in the placenta. *Front Horm Res* 27:246, 2001
- Nikas G: Cell-surface morphological events relevant to human implantation. *Hum Reprod* 2:37, 2003
- Ny T, Wahlberg P, Brandstrom IJ: Matrix remodeling in the ovary: regulation and functional role of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems. *Mol Cell Endocrinol* 187:29, 2002
- Odagiri E, Sherrell BJ, Mount CD, et al: Human placental immunoreactive corticotropin, lipotropin, and beta-endorphin: evidence for a common precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:2027, 1979
- Ogren L, Talamantes F: The placenta as an endocrine organ: Polypeptides. In Knobil E, Neill JD (eds): *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven, 1994, p 875
- O'Sullivan CM, Liu SY, Karpinka JB, et al: Embryonic hatching enzyme strypsin/ISP1 is expressed with ISP2 in endometrial glands during implantation. *Mol Reprod Dev* 62:328, 2002
- Paria BC, Reese J, Das SK, et al: Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 296:2185, 2002
- Parker CR Jr, Carr BR, Simpson ER, et al: Decline in the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism* 32:919, 1983
- Parker CR Jr, Illingworth DR, Bissonnette J, et al: Endocrinology of pregnancy in abetalipoproteinemia: studies in a patient with homozygous familial hypobetalipoproteinemia. *N Engl J Med* 314:557, 1986
- Parker CR Jr, Simpson ER, Bilheimer DW, et al: Inverse relation between low-density lipoprotein-cholesterol and dehydroisoandrosterone sulfate in human fetal plasma. *Science* 208:512, 1980
- Patel N, Alsat E, Igout A, et al: Glucose inhibits human placental GH secretion, in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1743, 1995
- Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, et al: Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol* 6:1023, 1992
- Peluso JJ: Non-genomic actions of progesterone in the normal and neoplastic mammalian ovary. *Semin Reprod Med* 25:198, 2007
- Perrot-Appianat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, et al: Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 123:1511, 1988
- Petraglia F, Florio P, Benedetto C, et al: Urocortin stimulates placental adrenocorticotropin and prostaglandin release and myometrial contractility in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1420, 1999
- Petraglia F, Gallinelli A, De Vita D, et al: Activin at parturition: changes of maternal serum levels and evidence for binding sites in placenta and fetal membranes. *Obstet Gynecol* 84:278, 1994
- Petraglia F, Garuti GC, Calza L, et al: Inhibin subunits in human placenta: localization and messenger ribonucleic acid levels during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 165:750, 1991
- Petraglia F, Giardino L, Coukos G, et al: Corticotropin-releasing factor and parturition: plasma and amniotic fluid levels and placental binding sites. *Obstet Gynecol* 75:784, 1990
- Petraglia F, Sawchenko P, Lim AT, et al: Localization, secretion, and action of inhibin in human placenta. *Science* 237:187, 1987
- Petraglia F, Vaughan J, Vale W: Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone from cultured human placental cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:5114, 1989
- Petraglia F, Woodruff TK, Botticelli G, et al: Gonadotropin-releasing hormone, inhibin, and activin in human placenta: Evidence for a common cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1184, 1992
- Pijnenborg R: Trophoblast invasion. *Reprod Med Rev* 3:53, 1994
- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al: Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 4:397, 1983
- Piper KP, McLarnon A, Arrazi J, et al: Functional HY-specific CD8+ T cells are found in a high proportion of women following pregnancy with a male fetus. *Biol Reprod* 76:96, 2007
- Primakoff P, Myles DG: Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm-egg interaction. *Science* 296:2183, 2002
- Qin X, Chua PK, Ohira RH, et al: An autocrine/paracrine role of human decidual relaxin. II. Stromelysin-1 (MMP-3) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1). *Biol Reprod* 56:812, 1997a
- Qin X, Garibay-Tupas J, Chua PK, et al: An autocrine/paracrine role of human decidual relaxin. I. Interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) and tissue plasminogen activator. *Biol Reprod* 56:800, 1997b
- Ragoobir J, Abayasekara DR, Bruckdorfer KR, et al: Stimulation of progesterone production in human granulosa-lutein cells by lipoproteins: evidence for cholesterol-independent actions of high-density lipoproteins. *J Endocrinol* 173:103, 2002
- Rainey WE, Carr BR, Wang ZN, et al: Gene profiling of human fetal and adult adrenals. *J Endocrinol* 171:209, 2001
- Rajagopalan S, Long O: Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(50):20596, 2012
- Ramsey E, Davis R: A composite drawing of the placenta to show its structure and circulation. *Anat Rec* 145:366, 1963
- Ramsey E, Harris J: Comparison of uteroplacental vasculature and circulation in the rhesus monkey and man. *Contrib Embryol* 38:59, 1966
- Ramsey EM, Donner MW: *Placental Vasculature and Circulation*. Philadelphia, Saunders, 1980



- Red-Horse K, Rivera J, Schanz A, et al: Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation. *J Clin Invest* 116:2643, 2006
- Richards JS: Genetics of ovulation. *Semin Reprod Med* 25(4):235, 2007
- Riddick DH, Luciano AA, Kusmik WF, et al: Evidence for a nonpituitary source of amniotic fluid prolactin. *Fertil Steril* 31:35, 1979
- Riley S, Walton J, Herlick J, et al: The localization and distribution of corticotropin-releasing hormone in the human placenta and fetal membranes throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1001, 1991
- Robidoux J, Simoneau L, St Pierre S, et al: Characterization of neuropeptide Y-mediated corticotropin-releasing factor synthesis and release from human placental trophoblasts. *Endocrinology* 141:2795, 2000
- Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, et al: Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:5244, 1988
- Rock J, Bartlett M: Biopsy studies of human endometrium. *JAMA* 108:2022, 1937
- Rogers PA, Donoghue JF, Walter LM, et al: Endometrial angiogenesis, vascular maturation, and lymphangiogenesis. *Reprod Sci* 16(2):147, 2009
- Rowe T, King L, MacDonald PC, et al: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 176:915, 1997
- Ryan KJ: Biological aromatization of steroids. *J Biol Chem* 234:268, 1959a
- Ryan KJ: Metabolism of C-16-oxygenated steroids by human placenta: the formation of estriol. *J Biol Chem* 234:2006, 1959b
- Salido EC, Yen PH, Barajas L, et al: Steroid sulfatase expression in human placenta: immunocytochemistry and in situ hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1564, 1990
- Santoni S, Zingoni A, Cerboni C, et al: Natural killer (NK) cells from killers to regulators: distinct features between peripheral blood and decidual NK cells. *Am J Reprod Immunol* 58:280, 2007
- Saunders PTK: Does estrogen receptor  $\beta$  play a significant role in human reproduction? *Trends Endocrinol Metab* 16:222, 2005
- Saxe A, Dean S, Gibson G, et al: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in venous umbilical cord blood of healthy neonates. *J Perinat Med* 25:288, 1997
- Segaloff A, Sternberg W, Gaskill C: Effects of luteotrophic doses of chorionic gonadotropin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 11:936, 1951
- Short R: Steroids in the follicular fluid and the corpus luteum of the mare. A "two cell type" theory of ovarian steroid synthesis. *J Endocrinol* 24:59, 1962
- Shozu M, Akasofu K, Harada T, et al: A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 72:560, 1991
- Siiteri PK, MacDonald PC: Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 26:751, 1966
- Siiteri PK, MacDonald PC: The utilization of circulating dehydroisoandrosterone sulfate for estrogen synthesis during human pregnancy. *Steroids* 2:713, 1963
- Siler-Khodr TM: Chorionic peptides. In McNellis D, Challis JRG, MacDonald PC, et al (eds): *The Onset of Labor: Cellular and Integrative Mechanisms*. Ithaca, Perinatology Press, 1988, p 213
- Siler-Khodr TM, Khodr GS: Content of luteinizing hormone-releasing factor in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 130:216, 1978
- Siler-Khodr TM, Khodr GS: Dose response analysis of GnRH stimulation of hCG release from human term placenta. *Biol Reprod* 25:353, 1981
- Siler-Khodr TM, Khodr GS, Valenzuela G: Immunoreactive gonadotropin-releasing hormone level in maternal circulation throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150:376, 1984
- Silver RM, Varner MW, Reddy U, et al: Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 196:433, 2007
- Simmonds CS, Karsenty G, Karaplis AD, et al: Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis. *J Bone Miner Res* 25(3):594, 2010
- Simpson ER: Genetic mutations resulting in loss of aromatase activity in humans and mice. *J Soc Gynecol Investig* 7:S18, 2000
- Simpson ER, Burkhart MF: Acyl CoA:cholesterol acyl transferase activity in human placental microsomes: inhibition by progesterone. *Arch Biochem Biophys* 200:79, 1980
- Simpson ER, Carr BR, Parker CR, Jr, et al: The role of serum lipoproteins in steroidogenesis by the human fetal adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 49:146, 1979
- Sipos Pl, Rens W, Schlecht H, et al: Uterine vasculature remodeling in human pregnancy involves functional macrochimerism by endothelial colony forming cells of fetal origin. *Stem Cells* 31:1363, 2013
- Soares MJ, Chakraborty D, Renaud SJ, et al: Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell line. *J Reprod Dev* 58(3):283, 2012
- Staun-Ram E, Shalev E: Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod Biol Endocrinol* 3:56, 2005
- Steele GL, Currie WD, Yuen BH, et al: Acute stimulation of human chorionic gonadotropin secretion by recombinant human activin-A in first trimester human trophoblast. *Endocrinology* 133:297, 1993
- Stevens AM: Microchimeric cells in systemic lupus erythematosus: targets or innocent bystanders? *Lupus* 15:820, 2006
- Sugino N, Kashida S, Karube-Harada A, et al: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Reproduction* 123:379, 2002
- Telgmann R, Gellersen B: Marker genes of decidualization: Activation of the decidual prolactin gene. *Hum Reprod Update* 4:472, 1998
- Thellin O, Coumans B, Zorzi W, et al: Tolerance to the foeto-placental "graft": ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 12:731, 2000
- Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PTK, et al: The importance of the macrophage within the human endometrium. *J Leukoc Biol* 93(2):217, 2013
- Tomer Y, Huber GK, Davies TF: Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1477, 1992
- Trombly DJ, Woodruff TK, Mayo KE: Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Semin Reprod Med* 27(1):14, 2009
- Tsai SJ, Wu MH, Chen HM, et al: Fibroblast growth factor-9 is an endometrial stromal growth factor. *Endocrinology* 143:2715, 2002
- Tsuruta E, Tada H, Tamaki H, et al: Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 80:350, 1995
- Tyson JE, Hwang P, Guyda H, et al: Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 113:14, 1972
- Vande Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, et al: Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Horm Res* 26:63, 1970
- Vaskivuo TE, Ottander U, Oduwole O, et al: Role of apoptosis, apoptosis-related factors and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human corpus luteum regression. *Mol Cell Endocrinol* 194(1-2):191, 2002
- Vickers MH, Gilmour S, Gertler A, et al: 20-kDa placental hGH-V has diminished diabetogenic and lactogenic activities compared with 22-kDa hGH-N while retaining antilipogenic activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297(3):E629, 2009
- Vince GS, Johnson PM: Immunobiology of human uteroplacental macrophages—friend and foe? *Placenta* 17:191, 1996
- Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, et al: Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 179:1079, 1998
- Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldana HA, et al: The human placental lactogen genes: structure, function, evolution and transcriptional regulation. *Endocr Rev* 12:316, 1991
- Warren W, Silverman A: Cellular localization of corticotrophin releasing hormone in the human placenta, fetal membranes and decidua. *Placenta* 16:147, 1995
- Weetman AP: The immunology of pregnancy. *Thyroid* 9:643, 1999
- Wehmann RE, Nisula BC: Renal clearance rates of the subunits of human chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 50:674, 1980
- Wentz AC, Jones GS: Transient luteolytic effect of prostaglandin F2alpha in the human. *Obstet Gynecol* 42:172, 1973
- Werbin H, Plotz EJ, LeRoy GV, et al: Cholesterol: a precursor of estrone in vivo. *J Am Chem Soc* 79:1012, 1957
- Whittle WL, Gibb W, Challis JR: The characterization of human amnion epithelial and mesenchymal cells: the cellular expression, activity and glucocorticoid regulation of prostaglandin output. *Placenta* 21:394, 2000
- Winger EE, Reed JL: The multiple faces of the decidual natural killer cell. *Am J Reprod Immunol* 70:1, 2013
- Wislocki GB, Dempsey EW: Electron microscopy of the human placenta. *Anat Rec* 123:133, 1955
- Wolfahrt S, Kleine B, Rossmanith WG: Detection of gonadotrophin releasing hormone and its receptor mRNA in human placental trophoblasts using in situ reverse transcription-polymerase chain reaction. *Mol Hum Reprod* 4:999, 1998
- Yan C, Wang P, DeMayo J, et al: Synergistic roles of bone morphogenetic Protein 15 and growth differentiation Factor 9 in ovarian function. *Mol Endocrinol* 15:854, 2001
- Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, et al: Thyrotropic activity of basic isolectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 78:862, 1994



# Anormalidades Placentárias

**EXAME HISTOPATOLÓGICO**..... 116

**PLACENTA NORMAL** ..... 116

**ANORMALIDADES DA PLACENTA**..... 117

**TAMANHO E FORMA**..... 117

**PLACENTAÇÃO EXTRACORIAL** ..... 118

**DISTÚRBIOS CIRCULATÓRIOS**..... 118

**TUMORES PLACENTÁRIOS** ..... 120

**ANORMALIDADES DAS MEMBRANAS**..... 121

**ANORMALIDADES DO CORDÃO UMBILICAL**..... 121

Na prática obstétrica sempre se enfatizou a importância do exame macroscópico da placenta após o nascimento. Em alguns casos, os achados determinam ações complementares tomadas pelo obstetra ou pelo pediatra. Além disso, houve grande evolução no exame histopatológico do tecido placentário no que se refere à produção de informações clinicamente úteis. Entre os esforços pioneiros neste campo estão os de Benirschke, Driscoll, Fox, Naeye, Salafia e Faye-Petersen.

**EXAME HISTOPATOLÓGICO**

A maioria dos especialistas concorda que não há necessidade de submeter a placenta a exame patológico rotineiramente, ainda que continue sendo debatido que placentas devam ser examinadas. O College of American Pathologists recomenda que o exame de rotina seja feito em uma lista extensiva de indicações (Langston, 1997). Entretanto, os dados talvez sejam insuficientes para corroborar todas essas indicações. Certamente, todos concordam que a placenta e o cordão umbilical devam ser examinados na sala de parto. Como é possível fazer algumas correlações entre achados específicos na placenta e evoluções neonatais em curto e longo prazo, a decisão de solicitar exame patológico deve ser tomada com base em achados clínicos e placentários (Redline, 2008; Roberts, 2008). A [Tabela 6-1](#)

apresenta as indicações utilizadas no Hospital Parkland para o encaminhamento da placenta ao serviço de patologia.

**PLACENTA NORMAL**

As anormalidades da placenta são mais bem compreendidas quando se conhecem os detalhes sobre sua implantação, seu desenvolvimento e sua anatomia, apresentados no [Capítulo 5](#). Ao final da gravidez, a placenta “normal” pesa 470 g, é redonda ou oval, com um diâmetro de 22 cm, e tem espessura central de 2,5 cm (Benirschke, 2012). Ela é composta por disco placentário, membranas extraplacentárias e cordão umbilical com três vasos. A superfície materna é formada pela placa basal, que é dividida por sulcos em porções denominadas cotilédones. Esses sulcos marcam o local dos septos internos que se estendem até o espaço intervilo. A superfície fetal é a placa coriônica em que se insere o cordão umbilical, normalmente no centro. Os grandes vasos fetais que se originam dos vasos do cordão se espalham e ramificam, cruzando a placa coriônica antes de penetrarem no vilo do parênquima placentário. Em seu trajeto, as artérias fetais quase invariavelmente cruzam sobre veias. A placa coriônica e seus vasos são cobertos pelo âmnio delgado, facilmente destacado da peça após o nascimento.

Na ultrassonografia, a placenta normal é homogênea, tem espessura entre 2 e 4 cm, encontra-se apoiada no miométrio e apresenta indentação para o interior do saco amniótico. O espaço retroplacentário é uma região hipoeoica que separa o miométrio da placa basal da placenta e mede menos do que 1 ou 2 cm. Nos exames ultrassonográficos pré-natais, a localização da placenta e sua relação com o orifício interno do colo são registradas. O cordão umbilical também é examinado, assim como suas inserções fetal e placentária, e seus vasos são contados.

Muitas lesões placentárias podem ser identificadas a olho nu ou por exame ultrassonográfico, mas muitas também requerem exame histopatológico para esclarecimento. Uma descrição detalhada de tais lesões foge ao escopo deste capítulo, e os leitores interessados são incitados a consultar os livros-texto de Benirschke (2012), Fox (2007), Faye-Petersen (2006) e colaboradores.



**TABELA 6-1** Algumas indicações para exame patológico da placenta<sup>a</sup>

Indicações maternas
Aloimunização anti-CDE
Cesariana com histerotomia
Complicações inexplicadas ou recorrentes na gravidez
Descolamento
Distúrbios sistêmicos com efeitos conhecidos
Febre ou infecção periparto
Infecção anteparto com riscos para o feto
Mecônio espesso ou viscoso
Oligoídrâmnio ou polidrâmnio
Parto pós-termo
Parto prematuro
Sangramento inexplicado no final da gravidez
Suspeita de lesão placentária
Trauma grave
Indicações fetais e neonatais
Admissão em berçário de cuidados agudos
Anemia fetal
Anomalias maiores ou cariótipo anormal
Comprometimento fetal ou neonatal
Convulsão neonatal
Desaparecimento de gêmeo depois do primeiro trimestre
Gestação múltipla
Hidropsia fetal
Infecção ou sepse
Nascidos mortos ou morte fetal
Peso ao nascer ≤ 10 <sup>o</sup> ou ≥ 95 <sup>o</sup> percentil
Indicações placentárias
Cordão a termo < 32 cm ou > 100 cm
Formato ou tamanho evidentemente anormal
Inserção marginal ou velamentosa do cordão
Lesão de cordão umbilical
Lesões evidentes
Placenta acentuadamente aderida

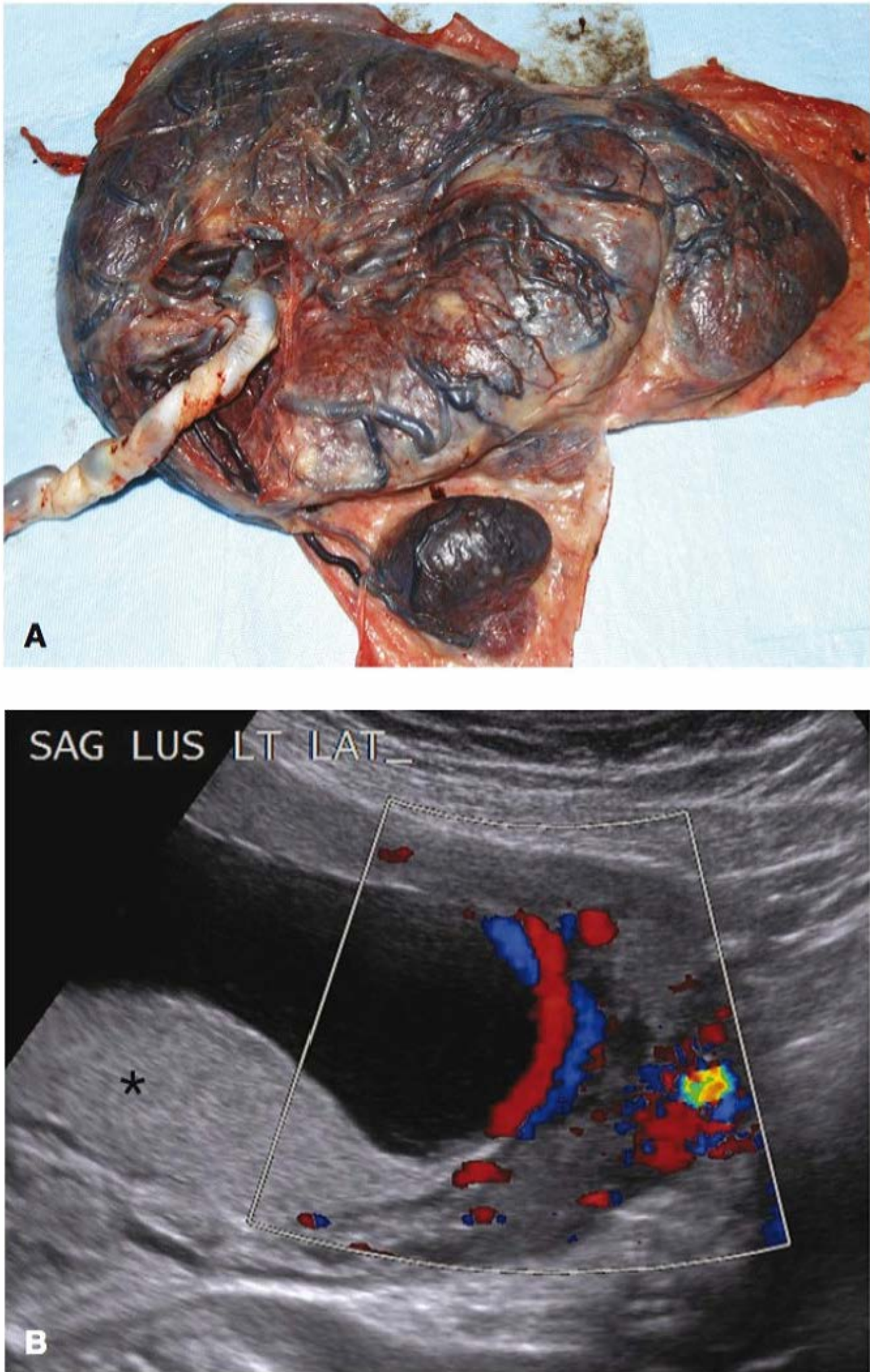
<sup>a</sup>As indicações estão dispostas em ordem alfabética.

**ANORMALIDADES DA PLACENTA**

**Tamanho e forma**

Contrastando com a estrutura normal já descrita, as placentas raramente podem se formar como discos independentes de tamanho quase igual. Trata-se da placenta bilobada, também conhecida como placenta bipartida ou dupla. Nessas placentas, o cordão insere-se entre os dois lobos placentários – no interior de uma ponte coriônica de ligação ou das membranas intervenientes.

A placenta contendo três ou mais lobos é rara e é denominada multilobada. Contudo, com maior frequência, é possível o desenvolvimento de um ou mais lobos acessórios – ou sucenturiados – nas membranas mantendo alguma distância da placenta principal (**Figura 6-1**). Esses lobos possuem vasos que cursam atravessando as membranas. Se esses vasos cobrirem o colo uterino criando a chamada vasa prévia, podem causar hemorragia fetal perigosa se houver laceração. O lobo acessório também pode ficar retido no útero após o nascimento e causar atonia uterina com hemorragia pós-parto.



**FIGURA 6-1** Lobo sucenturiado. **A.** Os vasos estendem-se desde o disco placentário principal para suprir o pequeno lobo redondo sucenturiado localizado abaixo dele. (Fotografia cedida pela Dra. Jaya George.) **B.** Imagem de ultrassonografia com Doppler colorido mostrando o disco placentário principal implantado em posição posterior (*asterisco*). O lobo sucenturiado está localizado sobre a parede anterior do útero cruzando a cavidade amniótica. Os vasos são identificados como as estruturas tubulares longas azul e vermelha cursando no interior das membranas e ligando essas duas porções da placenta.

Raramente, a porção das membranas fetais coberta por vilos funcionais difere do normal. Na placenta membranácea, todas ou quase todas as membranas estão cobertas por vilos. A placenta membranosa pode causar hemorragia grave em razão de associação à placenta prévia ou acreta (Greenberg, 1991). A placenta em forma de anel pode ser uma variação da placenta membranácea. A placenta é anelar e observa-se um anel total ou parcial de tecido placentário. Tais anormalidades parecem associadas a maior probabilidade de sangramento anteparto e pós-parto e restrição ao crescimento fetal (Faye-Petersen, 2006). Na placenta fenestrada, a porção central do disco placentário está ausente. Em alguns casos, há, de fato, um orifício na placenta, mas, na maioria das vezes, o defeito envolve apenas tecido viloso, e a placa coriônica mantém-se intacta. Clinicamente, sua ocorrência pode levar à busca infrutífera de um cotilédone placentário que se imagina estar retido.



Durante a gravidez, a placenta normal aumenta de espessura a uma velocidade de cerca de 1 mm por semana. Embora sua medição não faça parte da rotina do exame ultrassonográfico, essa espessura normalmente não excede 40 mm (Hoddick, 1985). Define-se que há placentomegalia quando a espessura está acima de 40 mm, o que em geral ocorre em razão de aumento acentuado das vilosidades. Tal aumento pode ser secundário a diabetes ou anemia grave da mãe, ou a hidropsia ou infecção fetal por sífilis, toxoplasmose ou citomegalovírus. Mais raramente, os vilos encontram-se aumentados e edemaciados, contendo partes fetais, como são os casos de mola parcial e mola completa coexistindo com um gêmeo normal (Capítulo 20). Também é possível encontrar vesículas císticas com displasia do mesênquima placentário. Nesse quadro raro, as vesículas correspondem às vilosidades tronco aumentadas; contudo, diferentemente da gravidez molar, não há proliferação excessiva de trofoblastos (Woo, 2011). Em alguns casos, em vez de aumento das vilosidades, a placentomegalia pode resultar de coleções de sangue e fibrina. Exemplos disso serão discutidos a seguir, incluindo o depósito massivo de fibrina no espaço periviloso, trombozes intervilosas ou subcoriônicas e grandes hematomas retroplacentários.

### ■ Placentação extracorial

A placa coriônica normalmente estende-se até a periferia da placenta e possui um diâmetro semelhante ao da placa basal. Entretanto, com a placentação extracorial, a placa coriônica deixa de se estender à periferia, o que a torna menor do que a placa basal (Figura 6-2). Na placenta circum-marginada, há fibrina e sangue hemorrágico antigo entre a placenta e o âmnio e o cório sobrejacentes. Por outro lado, com a placenta circunvalada, o cório periférico é uma crista espessa, opaca, branco-acinzentada circular composta por uma dobra dupla de cório e âmnio. Na ultrassonografia, essa dobra dupla pode ser identificada como uma banda espessa e linear de ecos que se estende entre as duas bordas placentárias. Ao corte transversal, seu aspecto é o de uma “prateleira”. Sua importância clínica reside no fato de sua localização ajudar a diferenciar essa prateleira das bandas e lâminas amnióticas, descritas subsequentemente.

Do ponto de vista clínico, a maioria das gestações com placenta extracorial tem evolução normal. Em estudos obser-

vacacionais em que o diagnóstico foi feito por meio de exame da placenta, a placenta circunvalada foi associada a aumento nos riscos de sangramento anteparto e de nascimento prematuro (Lademacher, 1981; Suzuki, 2008a). Contudo, em um estudo prospectivo utilizando ultrassonografia, Shen e colaboradores (2007a) encontraram placenta circunvalada – descrita como “prateleira” placentária – em mais de 10% das gestações no segundo trimestre. É importante ressaltar que os relatos são de que tais achados seriam transitórios e benignos.

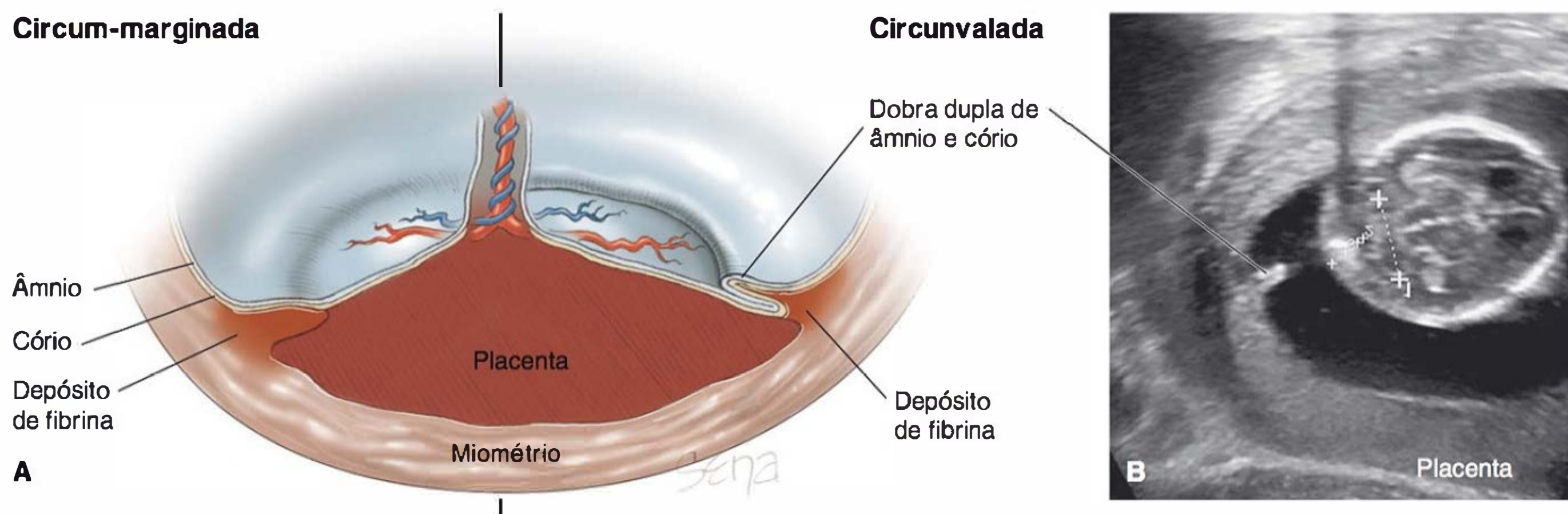
### ■ Placentas acreta, increta e percreta

Essas anormalidades placentárias clinicamente importantes ocorrem quando o trofoblasto invade o miométrio em profundidade variável causando adesão anormal. São muito mais prováveis em casos de placenta prévia ou implantada sobre incisão ou perfuração uterinas anteriores. Como será discutido em detalhes no Capítulo 41, a hemorragia torrencial é uma complicação frequente.

### ■ Distúrbios circulatórios

Esses distúrbios são síndromes clinicamente importantes e, na maioria dos casos, a placenta é o órgão-alvo da doença materna. Do ponto de vista funcional, os distúrbios da perfusão placentária podem ser assim agrupados: (1) aqueles nos quais há prejuízo do fluxo de sangue materno para o espaço interviloso ou em seu interior; e (2) aqueles nos quais o fluxo de sangue fetal para as vilosidades é afetado. Essas lesões com frequência são identificadas na placenta normal e madura. Embora elas possam reduzir o limite máximo de fluxo sanguíneo placentário, a reserva funcional da placenta evita que haja danos na maioria dos casos. De fato, alguns autores estimam que até 30% das vilosidades placentárias possam ser perdidas sem efeitos nocivos ao feto (Fox, 2007). Entretanto, se forem extensivas, essas lesões podem limitar gravemente o crescimento fetal.

As lesões placentárias causadoras de problemas de perfusão com frequência são identificadas a olho nu ou no exame ultrassonográfico, enquanto as lesões menores são identificadas apenas com exame microscópico. À ultrassonografia, muitas dessas lesões, como depósito subcoriônico de fibrina, depósito periviloso de fibrina e trombose intervilosa, podem aparecer



**FIGURA 6-2** A. Nesta ilustração estão apresentadas as variedades circum-marginada (à esquerda) e circunvalada (à direita) de placentação extracorial. A placenta circum-marginada é coberta por uma camada simples de âmnio e cório. B. Essa imagem de ultrassonografia transabdominal com escala em cinza mostra uma placenta circunvalada. A dobra dupla de âmnio e cório cria uma imagem ampla, branca e opaca em forma de anel e sulco sobre a superfície fetal.



como sonolucência no interior da placenta. É importante ressaltar que, na ausência de complicações maternas ou fetais, a descoberta de sonolucências placentárias isoladas é considerada um achado incidental.

### Impedimento ao fluxo sanguíneo materno

**Depósito subcoriônico de fibrina.** Esses depósitos são causados por atraso no fluxo sanguíneo materno pelo espaço intervilo, com subsequente depósito de fibrina. A estase sanguínea ocorre especificamente na região subcoriônica, e as lesões que se desenvolvem costumam ser visualizadas como placas brancas ou amarelas firmes sobre a superfície fetal.

**Depósito fibrinoide periviloso.** A estase do sangue materno ao redor de um vilos específico resulta em depósito de fibrina, que pode levar à redução da oxigenação do vilos e à necrose do sincitiotrofoblasto (**Figura 6-3**). Dentro de certos limites, esses pequenos nódulos placentários amarelos ou brancos, visíveis a olho nu, são considerados normais com o envelhecimento da placenta.

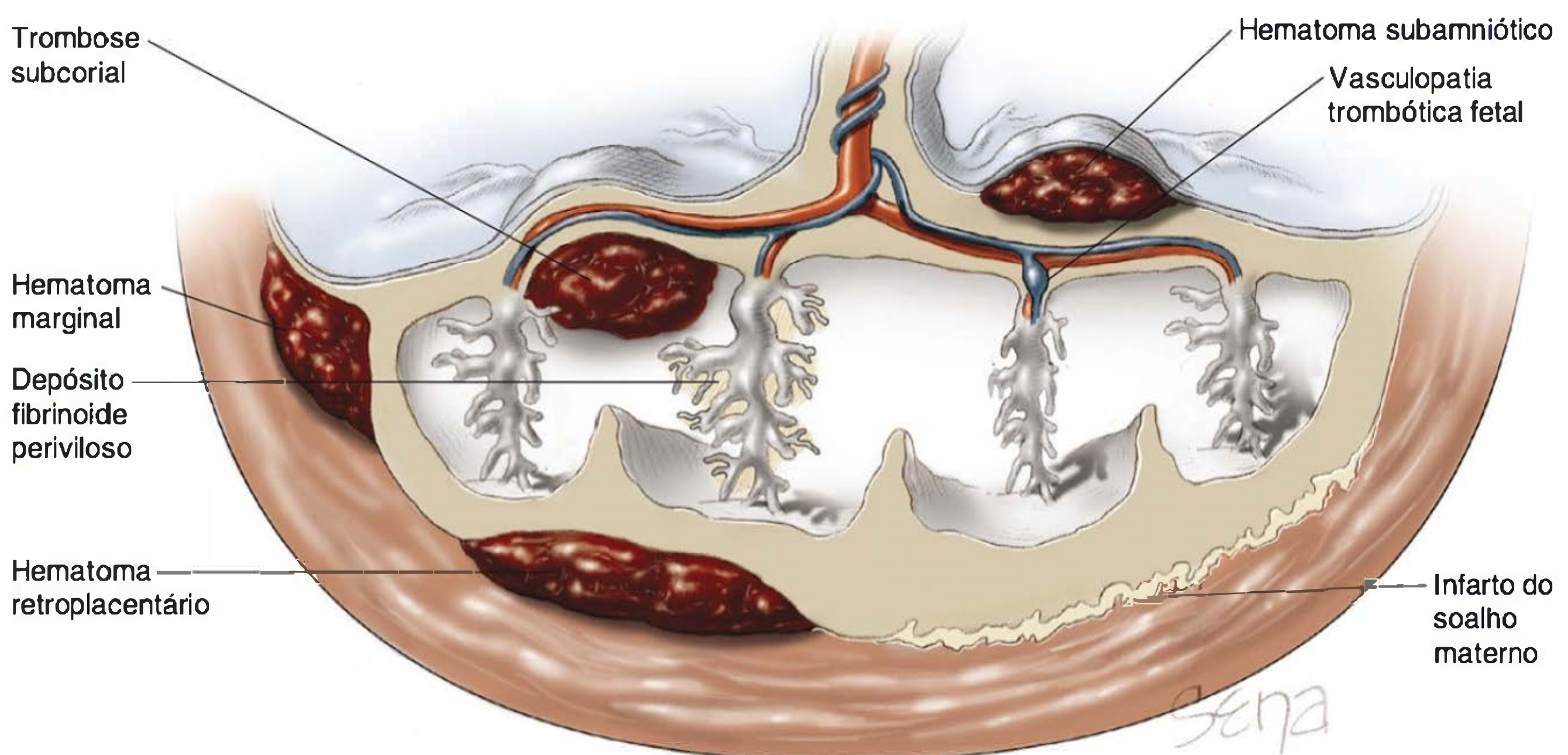
**Infarto do soalho materno da placenta.** Esta variante extrema de depósito fibrinoide periviloso é uma camada densa no interior da placa basal placentária, erroneamente denominada infarto. A lesão possui superfície espessa, branca, firme e corrugada que impede o fluxo sanguíneo materno normal no espaço intervilo. Essas lesões estão associadas à restrição ao crescimento fetal, ao aborto, ao parto prematuro e à natimortalidade (Andres, 1990; Mandsager, 1994). Esses eventos adversos por vezes ocorrem em gestações subsequentes. Sua etiopatogenia não está bem definida, mas alguns casos foram associados com a presença de anticoagulante lúpico (Sebire, 2002, 2003). Embora não se tenha estabelecido, outros casos podem estar associados com trombofilias maternas (Gogia, 2008; Katz, 2002). Essas lesões não produzem imagens confiáveis na ultrassonografia pré-natal, mas é possível que criem uma placa basal espessada.

**Trombo intervilo.** Trata-se de coleção de sangue materno coagulado em geral encontrada no espaço intervilo, misturado com sangue fetal em razão de ruptura em um vilos. Macroscopicamente, essas coleções redondas ou ovais têm tamanho variado, podendo chegar a vários centímetros. Quando recentes são vermelhas, enquanto as mais antigas são branco-amareladas, e podem ocorrer em qualquer profundidade placentária. Os trombos intervilosos são comuns e normalmente não estão associados a sequelas fetais. Como é possível haver comunicação entre as circulações materna e fetal, essas lesões podem causar elevação nos níveis séricos maternos de  $\alpha$ -fetoproteína (Salafia, 1988).

**Infarto.** As vilosidades coriônicas recebem oxigênio unicamente da circulação materna com suprimento feito pelo espaço intervilo. Qualquer doença uteroplacentária que reduza ou obstrua esse suprimento pode resultar em infarto de vilos específicos. Trata-se de lesões comuns nas placentas maduras e que são benignas quando ocorrem em pequeno número. Contudo, se forem numerosas, é possível haver insuficiência placentária. Quando os infartos são amplos, com localização central e distribuição aleatória, podem estar associados à pré-eclâmpsia ou ao anticoagulante lúpico.

**Hematoma.** A unidade materno-placentária pode desenvolver diversos tipos de hematoma, como ilustra a **Figura 6-3**. São eles: (1) hematoma retroplacentário – entre a placenta e sua decídua adjacente; (2) hematoma marginal – entre o cório e a decídua na periferia da placenta – conhecido na prática como hemorragia subcoriônica; (3) trombose subcorial – também conhecida como mola de Breus – ao longo do teto do espaço intervilo e abaixo da placa coriônica; e (4) hematoma subamniótico – com origem em vaso fetal e encontrado abaixo do âmnio, mas acima da placa coriônica.

À ultrassonografia, esses hematomas podem ter aspecto de coleção líquida em forma crescente, hiperecoica a isoecoica na primeira semana após a hemorragia, hipoecoica com 1 a 2



**FIGURA 6-3** Possíveis locais de distúrbios circulatórios placentários relacionados com a gestante e com o feto. (Adaptada de Faye-Peterson, 2006.)



semanas, e, finalmente, anecoica após duas semanas. A maioria dos hematomas subcoriais visíveis à ultrassonografia é bastante pequena e sem importância clínica. As grandes coleções retroplacentárias, marginais e subcoriônicas têm sido associadas a maiores taxas de abortos, descolamento de placenta, restrição ao crescimento fetal, ao parto prematuro e à placenta aderente (Ball, 1996; Madu, 2006; Nagy, 2003). Em essência, o descolamento da placenta é um grande hematoma retroplacentário com importância clínica significativa (**Capítulo 41**).

### Impedimento ao fluxo sanguíneo fetal

As lesões placentárias que surgem a partir de distúrbios na circulação fetal também estão representadas na **Figura 6-3**.

**Vasculopatia trombótica fetal.** O sangue fetal desoxigenado flui das duas artérias umbilicais para artérias localizadas no interior da placa coriônica, os quais se dividem enviando ramos que cruzam a superfície placentária. Tais artérias finalmente chegam a vilos específicos, e sua trombose causará obstrução do fluxo sanguíneo fetal. Distal à obstrução, as porções afetadas do vilo infartam e deixam de ser funcionais. Nas placentas normais maduras, encontram-se trombos em número limitado, o que pode se tornar clinicamente significativo quando há infarto de muitos vilos.

**Hematoma subamniótico.** Como indicado anteriormente, esses hematomas localizam-se entre a placenta e o âmnio. Na maioria das vezes, ocorrem como episódios agudos durante o terceiro estágio do trabalho de parto quando a tração do cordão produz rompimento de um vaso próximo à sua inserção. Lesões crônicas podem causar hemorragia materno-fetal ou restrição ao crescimento fetal (Deans, 1998). Além disso, os hematomas podem ser confundidos com outras massas placentárias potencialmente perigosas, como o corioangioma, que será discutido subsequentemente (Sepulveda, 2000; Van Den Bosch, 2000; Volpe, 2008). Na maioria dos casos, o estudo com Doppler revelará ausência de fluxo sanguíneo interno, o que permite diferenciar hematomas de outras massas placentárias.

### Calcificação placentária

É possível haver depósito de sais de cálcio ao longo de toda a placenta, mais comumente sobre a superfície materna da placa. A calcificação aumenta com o tempo de gestação, e sua ocorrência está associada a nuliparidade, tabagismo, nível socioeconômico crescente e níveis séricos maternos de cálcio elevados (Fox, 2007). As calcificações são facilmente visualizadas na ultrassonografia, e Grannum e colaboradores (1979) criaram uma escala de 0 a 3 que reflete calcificação crescente em função da elevação no valor numérico. Entretanto, esses critérios de graduação não se mostraram úteis para prever a evolução neonatal (Hill, 1983; McKenna, 2005; Montan, 1986; Sau, 2004).

### Tumores placentários

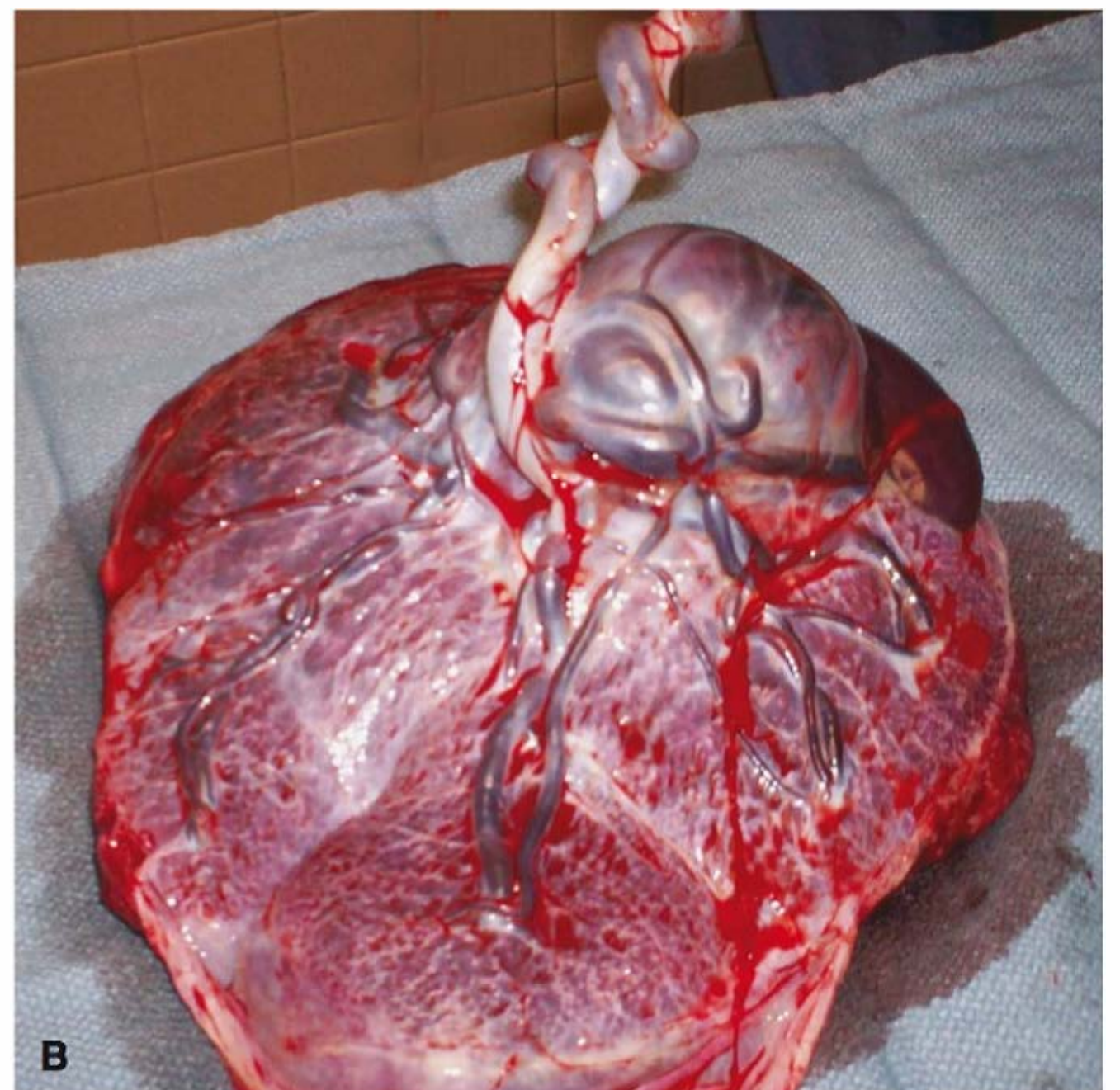
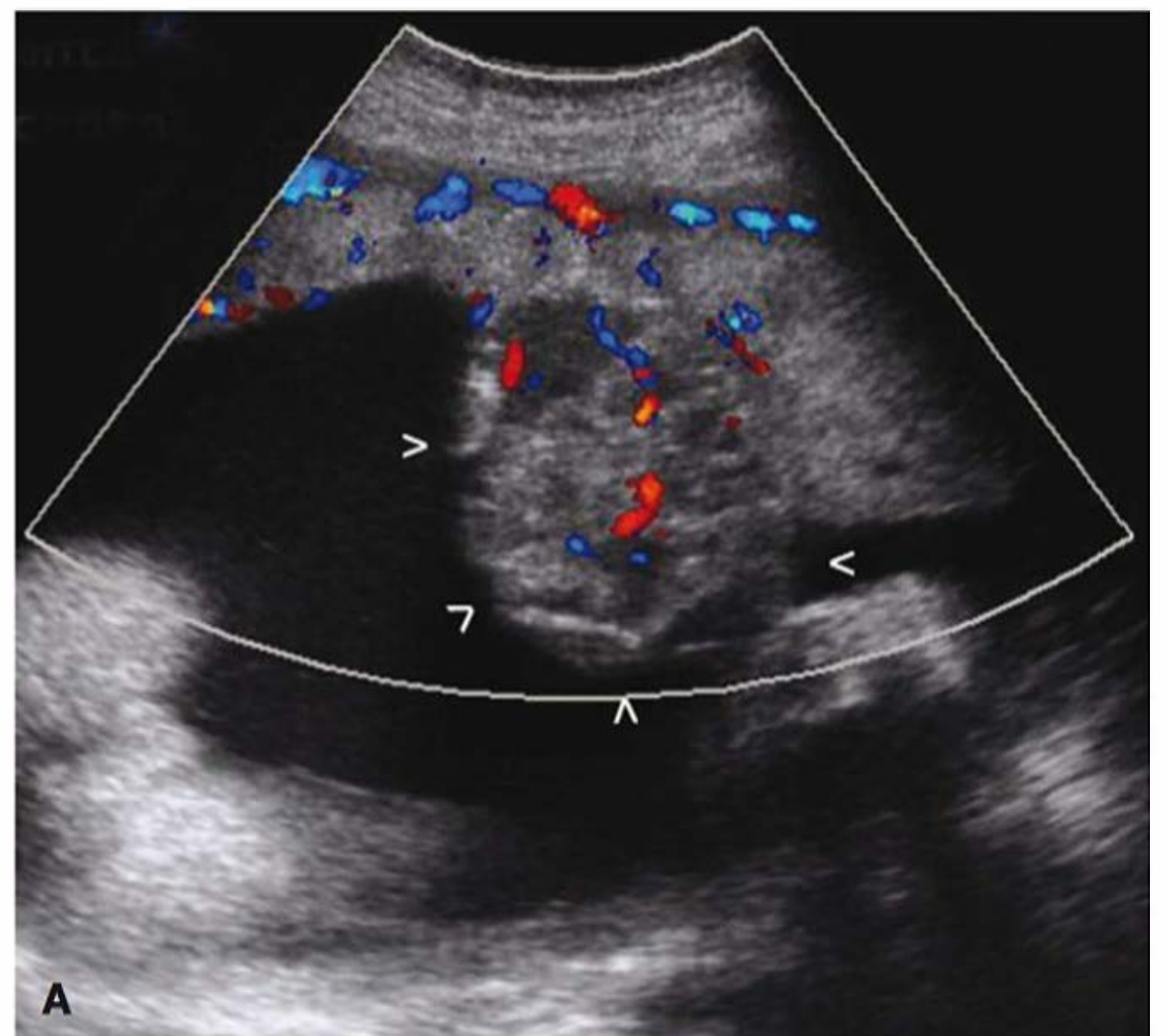
#### Doença trofoblástica gestacional

Essas anormalidades proliferativas trofoblásticas relacionadas com a gravidez serão discutidas no **Capítulo 20**.

#### Corioangioma

Esses tumores benignos têm componentes semelhantes aos de vasos sanguíneos e estroma dos vilos coriônicos. Também

denominados corangiomas, esses tumores placentários têm incidência de cerca de 1% (Guschmann, 2003). Em alguns casos, os níveis séricos maternos da  $\alpha$ -fetoproteína podem estar aumentados, um achado diagnóstico importante, como será discutido no **Capítulo 14**. Seu aspecto ultrassonográfico característico é o de uma lesão com limites bem definidos, arredondada, predominantemente hipoeicoica, localizada próxima da superfície coriônica com protrusão para dentro da cavidade amniótica. Como mostra a **Figura 6-4**, a comprovação de aumento do fluxo sanguíneo com Doppler colorido ajuda a diferenciar essas lesões de outras massas placentárias, como



**FIGURA 6-4** Corioangioma placentário. **A.** Imagem com Doppler colorido mostrando a presença de fluxo sanguíneo atravessando um grande corioangioma, cujos limites estão indicados por setas brancas. **B.** Macroscopicamente, o corioangioma é uma massa redonda com limites bem definidos que emerge da superfície fetal da placenta.



hematoma, mola hidatiforme parcial, teratoma, metástase e leiomioma (Prapas, 2000).

Os corioangiomas pequenos costumam ser assintomáticos. Os tumores maiores, em geral aqueles que medem  $> 5$  cm, podem estar associados a *shunting* arteriovenoso significativo no interior da placenta, capaz de causar anemia e hidropsia fetais. Hemorragia, parto prematuro, anormalidades no líquido amniótico e restrição ao crescimento fetal também podem complicar os tumores maiores (Sepulveda, 2003a; Zalel, 2002). Em razão disso, alguns autores preconizam o tratamento de tumores maiores por interdição do fluxo sanguíneo excessivo utilizando oclusão ou ablação do vaso (Lau, 2003; Nicolini, 1999; Quintero, 1996; Sepulveda, 2009).

### Tumores metastáticos à placenta

Tumores malignos raramente enviam metástases para a placenta. Entre aqueles que o fazem, melanomas, leucemias, linfomas e câncer de mama são os mais comuns (Al-Adnani, 2007a). As células tumorais em geral ficam restritas ao espaço intervilo-so. Como consequência, é incomum que haja metástase para o feto, sendo mais observada nos casos de melanoma (Alexander, 2003; Altman, 2003). A questão será discutida em detalhes no [Capítulo 63](#).

## ANORMALIDADES DAS MEMBRANAS

Há algumas anormalidades das membranas fetais que podem estar associadas a resultados adversos.

### Mecônio no líquido amniótico

A eliminação de mecônio pelo feto antes ou durante o trabalho de parto é comum, com incidências citadas que variam entre 12 e 20% (Ghidini, 2001; Oyelese, 2006; Tran, 2004). É importante ressaltar que a presença de mecônio no âmnio pode ser evidente no prazo de 1 a 3 horas, mas a hora e a data de sua eliminação não podem ser precisadas (Benirschke, 2012). Essa questão e suas implicações práticas serão discutidas em detalhes no [Capítulo 33](#).

### Corioamnionite

A flora normal do trato genital pode colonizar e infectar as membranas, o cordão umbilical e, eventualmente, o feto. As bactérias ascendem mais comumente após um tempo prolongado decorrido desde a ruptura das membranas e durante o trabalho de parto, causando infecção. Os microrganismos inicialmente infectam cório e decídua adjacente na área sobrejacente ao orifício interno do colo uterino. Depois, a evolução leva ao envolvimento de toda a espessura das membranas – a corioamnionite. Os microrganismos podem, então, disseminar-se ao longo da superfície corioamniótica para colonizar e se reproduzir no líquido amniótico. A seguir, é possível haver inflamação da placa coriônica e do cordão umbilical – a funisite (Al-Adnani, 2007b; Goldenberg, 2000; Redline, 2006).

A infecção do feto pode ocorrer por disseminação hematogênica se a gestante apresentar bacteremia, mas é mais provável que ocorra por aspiração, deglutição ou outro tipo de contato direto com o líquido amniótico infectado. Na maioria dos casos, ocorre corioamnionite microscópica ou oculta, causada por uma ampla variedade de microrganismos. Essa possibilida-

de com frequência é citada como uma explicação razoável para muitos casos de ruptura de membranas de causa indeterminada, parto prematuro, ou ambos, conforme será discutido no [Capítulo 42](#). Em alguns casos, a infecção é caracterizada por embaçamento da membrana, que algumas vezes é acompanhado por odor pútrido, dependendo da espécie bacteriana.

### Outras anormalidades das membranas

O âmnio nodoso é caracterizado por numerosos nódulos pequenos, de cor clara, localizados sobre o âmnio sobreposto à placa coriônica. Esses nódulos podem ser raspados na superfície fetal e contêm depósito de escamas fetais e fibrina que reflete oligo-ídrânio prolongado e grave (Adeniran, 2007).

Há no mínimo duas estruturas semelhantes a bandas que podem ser formadas pelas membranas fetais. A sequência de banda amniótica representa uma sequência de rupturas anatômicas fetais causadas por bandas de âmnio que enredam estruturas fetais e impedem seu crescimento e desenvolvimento. A teoria mais aceita sobre sua etiologia defende que a ruptura precoce do âmnio resulta em adesão de parte do feto ao cório “viscoso” subjacente (Torpin, 1965). As bandas amnióticas comumente envolvem as extremidades, causando defeitos como redução de membro e outras deformidades mais sutis. Outras estruturas fetais podem ser afetadas, como o crânio, causando encefalocele.

Por outro lado, uma lâmina amniótica pode ser formada por amniocório normal drapejado sobre sinequias uterinas preexistentes. Em geral, essas lâminas representam pouco risco ao feto, embora recentemente tenham sido descritas taxas ligeiramente mais altas de ruptura prematura das membranas e de descolamento de placenta (Tuuli, 2012).

## ANORMALIDADES DO CORDÃO UMBILICAL

### Comprimento

A maioria dos cordões tem 40 a 70 cm de comprimento, e muito poucos medem  $< 32$  cm ou  $> 100$  cm. O comprimento do cordão é positivamente influenciado pelo volume do líquido amniótico e pela mobilidade fetal. Os cordões curtos podem estar associados com restrição ao crescimento, malformações congênitas, sofrimento intraparto e risco dobrado de morte (Berg, 1995; Krakowiak, 2004). Os cordões excessivamente longos têm maior chance de prolapso ou entrelaçamento e, além disso, estão mais associados a anomalias, acidemia e morte fetais.

Como a determinação antenatal do comprimento do cordão é tecnicamente limitada, o diâmetro do cordão tem sido usado como marcador preditivo da evolução fetal. Alguns autores associaram cordões finos com crescimento fetal insuficiente, e diâmetros maiores com macrosomia. Entretanto, a utilidade clínica desse parâmetro ainda é desconhecida (Barbieri, 2008; Cromi, 2007; Raio, 1999, 2003).

### Espiração

Embora tenham sido descritas características da espiralação do cordão, elas atualmente não fazem parte do padrão de ultrassonografia (Predanic, 2005a). Em geral, os vasos umbilicais giram pelo cordão para o lado esquerdo (Lacro, 1987). O número de espirais completas por centímetro de cordão foi denominado

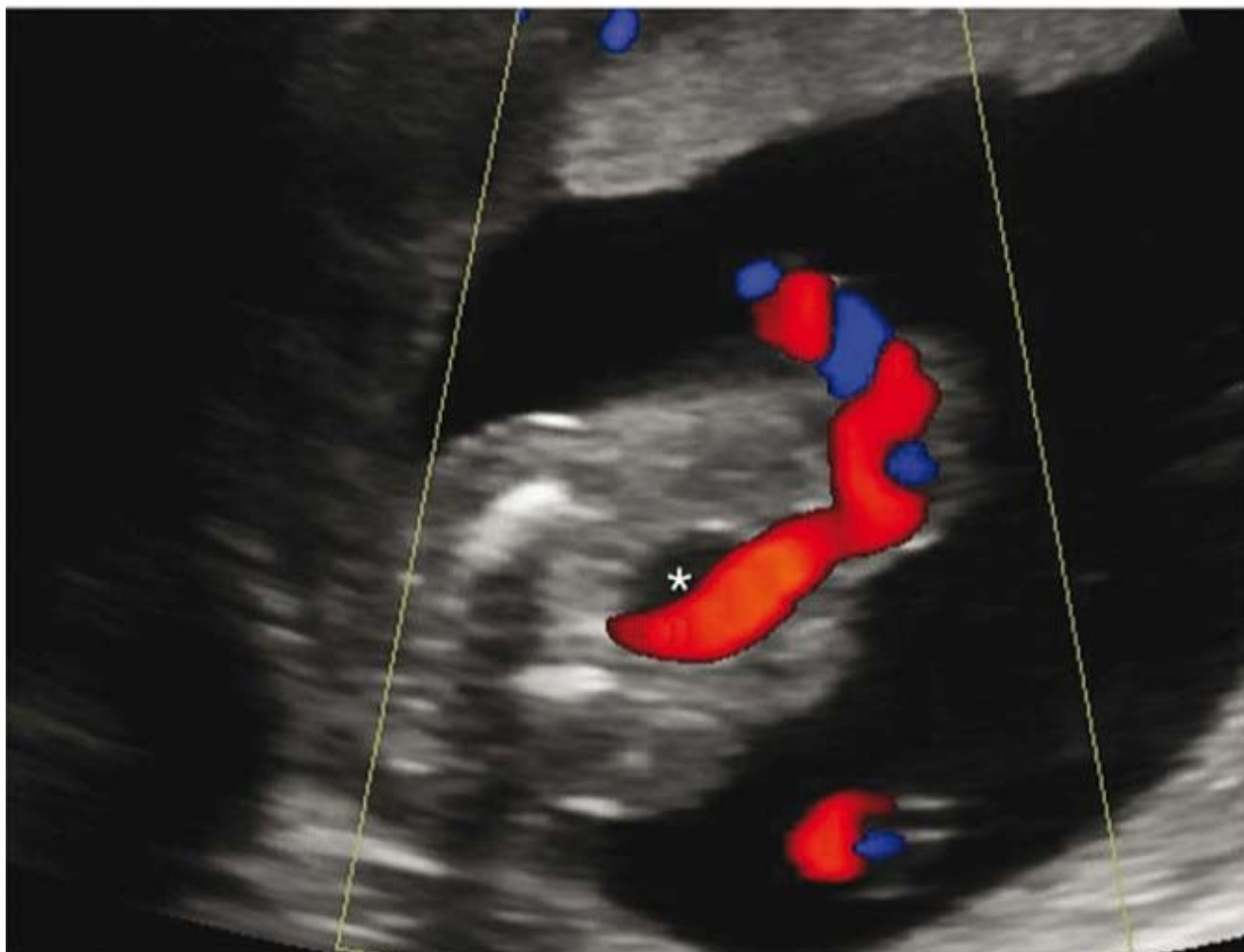


índice de espiralação umbilical (Strong, 1994). O índice anteparto normal obtido por ultrassonografia é 0,4, o que contrasta com o valor normal de 0,2 calculado por meio de medições reais realizadas após o parto (Sebire, 2007). Clinicamente, a hipoespiralação tem sido associada à morte fetal, enquanto a hiperespiralação tem sido relacionada com restrição ao crescimento fetal e acidose fetal intraparto. Ambas foram relatadas em cenários de fetos trissômicos e de artéria umbilical única (de Laat, 2006, 2007; Predanic, 2005b).

### ■ Número de vasos

Ocasionalmente, há alteração na estrutura usual formada por duas artérias de parede espessa e uma veia umbilical fina e de maior calibre. A aberração mais comum é a presença de apenas uma artéria umbilical, com incidências publicadas de 0,63% em neonatos nascidos vivos, 1,92% entre as mortes perinatais e 3% nos gemelares (Heifetz, 1984).

O número de vasos no cordão é um componente do exame ultrassonográfico pré-natal padrão (Figura 6-5). A identificação de uma única artéria umbilical determina que se considere a indicação de ultrassonografia específica e, possivelmente, de ecocardiograma fetal. Como achado isolado em uma gestação que seria de baixo risco, sem qualquer anomalia fetal evidente, essa alteração não aumenta de maneira significativa o risco de aneuploidia fetal. Contudo, os fetos com malformações maiores com frequência apresentam artéria umbilical única. E, quando encontrada em feto anômalo, o risco de aneuploidia aumenta muito, o que determina a indicação de amniocentese (Dagklis, 2010; Lubusky, 2007). As anomalias mais descritas são as cardiovasculares e as geniturinárias. A artéria umbilical única também foi associada à restrição do crescimento fetal em alguns, mas não em todos os estudos (Chetty-John, 2010; Hua, 2010; Murphy-Kaulbeck, 2010; Predanic, 2005c).



**FIGURA 6-5** Na ultrassonografia do segundo trimestre comprova-se a presença de duas artérias umbilicais. Elas circundam a bexiga fetal (*asterisco*) como extensões das artérias vesicais superiores. Nessa imagem com Doppler colorido, uma única artéria umbilical, apresentada em vermelho, corre ao longo da parede vesical antes de se unir à veia umbilical (*azul*) no cordão. Mais abaixo, os dois vasos do cordão, vistos como um círculo maior vermelho e um menor azul, também são observados flutuando em corte transversal de um segmento do cordão.

Uma anomalia rara é a fusão das artérias umbilicais com luz compartilhada. Isso ocorre por falha na divisão da artéria em duas durante o desenvolvimento embrionário. A luz comum pode se estender por todo o cordão, mas, se for parcial, em geral é encontrada próximo do local de inserção na placenta (Yamada, 2005). Em um trabalho publicado, a anomalia foi associada a maior incidência de inserção marginal ou velamentosa, mas não a anomalias fetais congênitas (Fujikura, 2003).

### ■ Remanescentes e cistos

Algumas estruturas ficam abrigadas no cordão umbilical durante o desenvolvimento fetal, e seus remanescentes podem ser vistos quando o cordão maduro é visualizado transversalmente. Deve-se lembrar que no início de seu desenvolvimento os embriões têm duas veias umbilicais e, assim, é possível encontrar remanescentes dessa segunda veia umbilical à inspeção meticolosa. De fato, Jauniaux e colaboradores (1989) seccionaram 1.000 cordões e em 25% das amostras encontraram remanescentes de ducto vitelino, alantoide e vasos embrionários. Esses achados não foram associados a malformações congênitas nem a complicações perinatais.

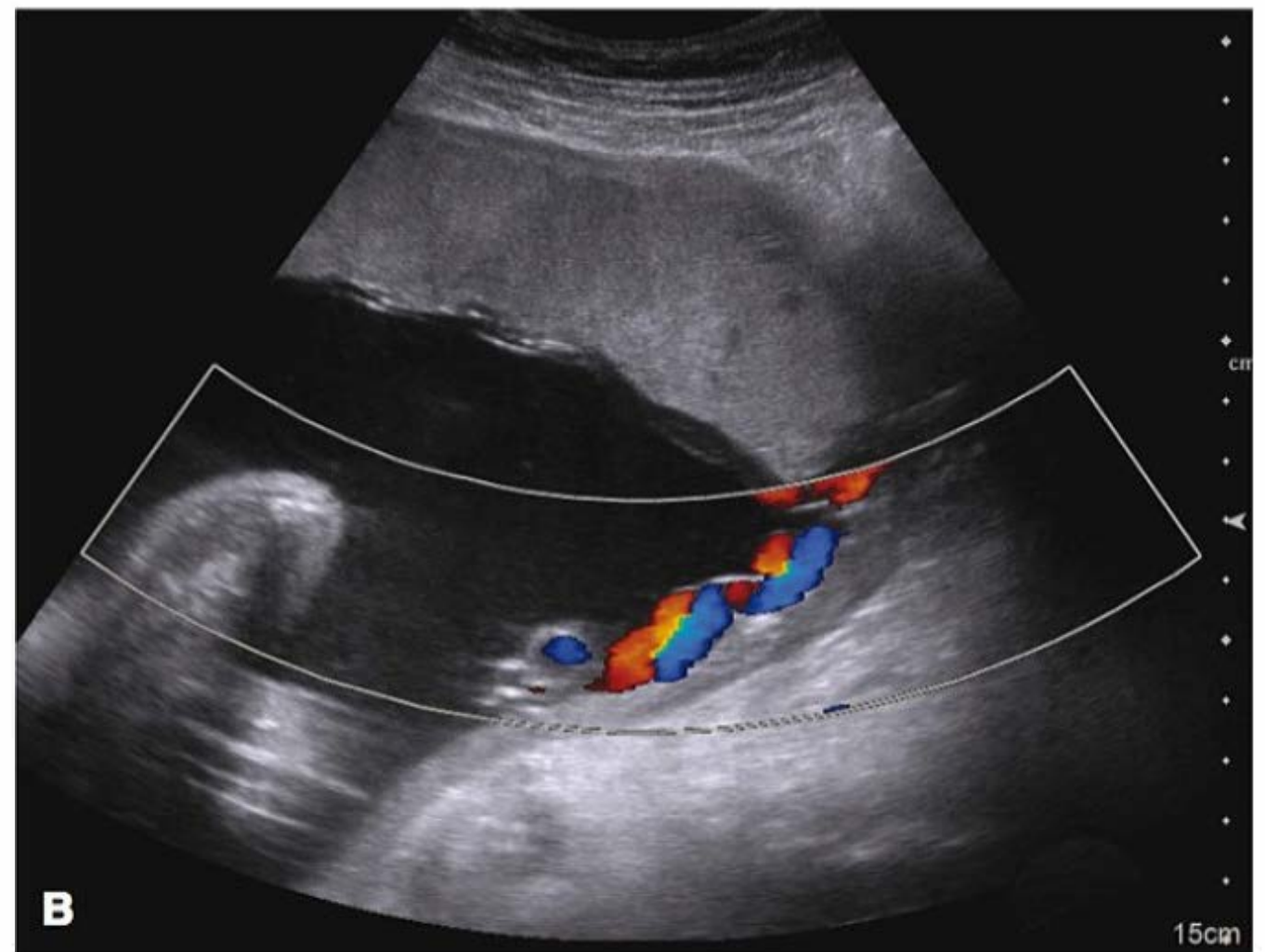
Por vezes encontram-se cistos ao longo do curso do cordão. Esses cistos são designados de acordo com sua origem. Os cistos verdadeiros são restos da alantoide ou do ducto vitelino, revestidos de epitélio, que tendem a se localizar mais próximos do local de inserção fetal. Por outro lado, os pseudocistos mais comuns formam-se por degeneração local da geleia de Wharton e ocorrem em qualquer local ao longo do cordão. Ambos apresentam aspecto ultrassonográfico semelhante. Os cistos umbilicais únicos encontrados no primeiro trimestre tendem a se resolver completamente, enquanto os cistos múltiplos indicam a possibilidade de aborto ou aneuploidia (Ghezzi, 2003; Gilboa, 2011). Os cistos que persistem além desse período estão associados a risco de defeitos estruturais e de anomalias cromossômicas (Bonilla, 2010; Zangen, 2010).

### ■ Inserção

O cordão normalmente insere-se em posição central no disco placentário, mas é possível haver variante excêntrica, marginal ou velamentosa. As duas últimas são clinicamente importantes, uma vez que o cordão ou seus vasos podem sofrer laceração durante o trabalho de parto ou o nascimento. Destas, a inserção marginal é uma variante comum – algumas vezes denominada placenta em raquete – na qual o cordão se insere na borda da placenta. Esse tipo de inserção é mais frequente em gestações multifetais, em especial aquelas resultantes de tecnologia de reprodução assistida, e pode estar associado a discordância no peso dos fetos (Delbaere, 2007; Kent, 2011). Essa variante de inserção comum raramente causa problemas, mas às vezes resulta em rompimento do cordão durante a retirada da placenta (Liu, 2002).

A inserção velamentosa é uma variante de grande importância clínica. Os vasos umbilicais caracteristicamente espalham-se dentro das membranas a certa distância da margem placentária, a qual eles alcançam circundados apenas por uma prega do âmnio (Figura 6-6). Como resultado, os vasos ficam vulneráveis à compressão, o que pode causar hipoperfusão fetal e acidemia. A incidência de inserção velamentosa é de cerca de 1%, mas é encontrada com maior frequência nos casos de placenta prévia ou de gestação multifetal (Feldman, 2002; Fox,





**FIGURA 6-6** Inserção velamentosa do cordão. **A.** O cordão umbilical insere-se nas membranas. Daí em diante, os vasos do cordão ramificam-se e são apoiados apenas pela membrana até alcançarem o disco placentário. **B.** Visualizados na ultrassonografia e utilizando Doppler colorido, os vasos do cordão parecem estar apoiados sobre o miométrio enquanto cursam para sua inserção marginal no disco placentário, encontrado no alto da imagem.

2007; Papinniemi, 2007). Quando encontrada em ultrassonografia pré-natal, os vasos do cordão com inserção velamentosa cursam ao longo da parede uterina antes de penetrar no disco placentário.

Finalmente, na muito incomum inserção bifurcada, a localização topográfica da conexão do cordão no disco placentário é central, mas os vasos umbilicais perdem a proteção da geleia de Wharton pouco antes da inserção. Como consequência, ficam cobertos apenas pela bainha do âmnio e suscetíveis a compressão, torção e trombose.

### Vasa prévia

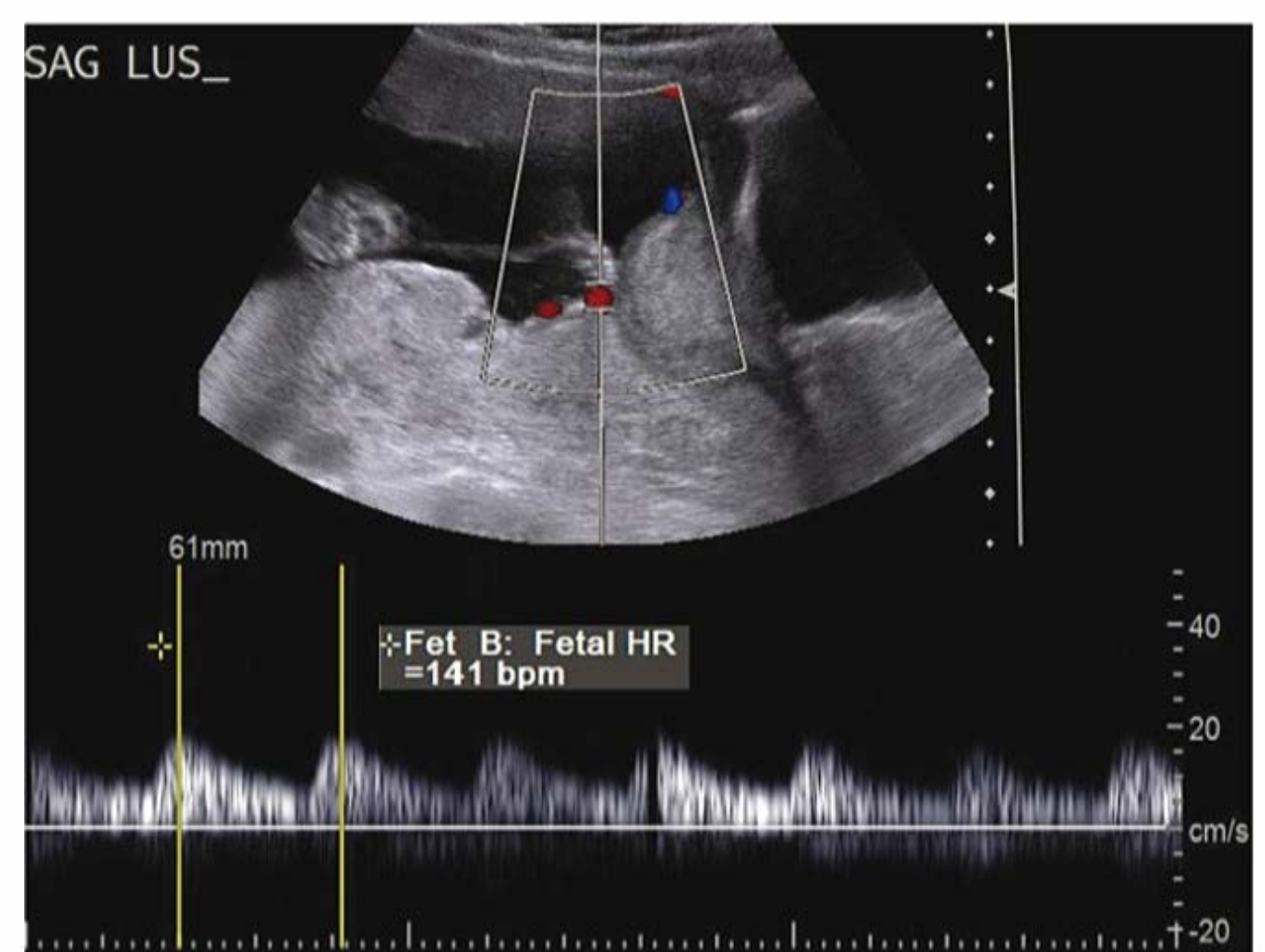
Trata-se de uma variação particularmente perigosa da inserção velamentosa, na qual os vasos no interior das membranas cobrem o orifício da cérvix uterina. Os vasos podem ficar interpostos entre o colo uterino e a apresentação fetal. Assim, estariam vulneráveis à compressão e à laceração ou avulsão com exsanguinação acelerada do feto. A vasa prévia é rara, e Lee e colaboradores (2000) identificaram-na em 1 a cada 5.200 gestações. Entre os fatores de risco estão placentas bilobadas ou sucenturiadas e placenta prévia do segundo trimestre, com ou sem migração tardia (Baulies, 2007; Suzuki, 2008b). Sua frequência também aumenta nas gestações concebidas com fertilização *in vitro* (Schachter, 2003).

Como o diagnóstico anteparto aumentou a sobrevivência perinatal em comparação com o diagnóstico intraparto, a vasa prévia de preferência deve ser identificada precocemente (Oyelese, 2004). Infelizmente isso nem sempre é possível. Do ponto de vista clínico, às vezes o examinador será capaz de palpar ou visualizar diretamente o vaso tubular fetal nas membranas sobrejacentes à apresentação. Na ultrassonografia transvaginal, os vasos do cordão podem ser visualizados inserindo-se nas membranas – e não diretamente na placenta – com os vasos cursando acima do orifício interno do colo (**Figura 6-7**). O exame de rotina com Doppler colorido do sítio de inserção do cordão na placenta, em particular em caso de placenta prévia ou placenta baixa, pode ajudar na detecção.

Uma vez identificada a vasa prévia, deve-se indicar cesariana precoce. O repouso no leito aparentemente não gera vanta-

gens. Robinson e Grobman (2011) realizaram uma análise de decisão e recomendaram cesariana eletiva com 34 a 35 semanas de gestação após ponderar os riscos de exsanguinação perinatal contra a morbidade do nascimento prematuro. Na hora do nascimento, o bebê deve ser rapidamente removido após a histerotomia caso haja laceração do vaso durante a penetração no útero.

Sempre que houver hemorragia anteparto ou intraparto sem outra explicação, a possibilidade de vasa prévia deve ser considerada. Em muitos casos, o sangramento é rapidamente fatal e é impossível salvar o bebê. Nos casos com hemorragia menos intensa, talvez seja possível distinguir entre sangramento fetal e materno. Diversos testes podem ser usados, e todos se baseiam no aumento característico na resistência da hemoglobina fetal à desnaturação da hemoglobina por reagentes alcalinos ou ácidos (Lindqvist, 2007; Oyelese, 1999).



**FIGURA 6-7** Vasa prévia. Utilizando Doppler colorido, visualiza-se um vaso umbilical (*círculo vermelho*) sobrejacente ao orifício interno do colo. Na parte de baixo da imagem, o formato de onda encontrado com essa vasa prévia tem aspecto típico da artéria umbilical, com frequência de pulso de 141 batimentos por minuto.



### Nó, estenose e circular

Diversas anormalidades mecânicas e vasculares podem impedir o fluxo sanguíneo nos vasos do cordão tanto na direção do feto quanto dele para a mãe, algumas vezes produzindo lesão fetal. Nós verdadeiros são causados pelo movimento fetal e são encontrados em cerca de 1% dos nascimentos. Eles são particularmente comuns e perigosos nos gêmeos monoamnióticos, como será descrito no **Capítulo 45**. Quando ocorre nó verdadeiro em feto único, o risco de natimortalidade aumenta entre 4 e 10 vezes (Airas, 2002; Sørnes, 2000). Os traçados anormais para os batimentos cardíacos fetais são mais encontrados durante o trabalho de parto. Entretanto, não há aumento da taxa de cesariana, e os valores acidobásicos no sangue do cordão em geral são normais (Airas, 2002; Maher, 1996). Os falsos nós não têm importância clínica e aparecem como botões salientes na superfície do cordão. Trata-se de redundância focal de um vaso ou da geleia de Wharton.

A estenose do cordão é um estreitamento focal de seu diâmetro que em geral se desenvolve próximo da inserção no feto (Peng, 2006). Ausência da geleia de Wharton e estenose ou obstrução dos vasos do cordão no segmento estreitado são os achados patológicos característicos (Sun, 1995). Na maioria dos casos, o feto é natimorto (French, 2005). Ainda mais rara é a estenose do cordão causada por banda amniótica.

A circular de cordão com frequência é encontrada e é causada por enrolamento do cordão em diversas partes do feto durante seu movimento. Como esperado, as circulares são mais comuns com os cordões mais longos. A circular ao redor do pescoço – circular cervical – é extremamente comum. Há relato de uma circular em 20 a 34% dos partos, duas circulares em 2,5 a 5%, e três circulares em 0,2 a 0,5% (Kan, 1957; Sørnes, 1995; Spellacy, 1966). Durante o trabalho de parto, essas circulares podem resultar em desaceleração dos batimentos cardíacos fetais que persiste durante a contração. Até 20% dos fetos com circular cervical apresentam desacelerações variando de moderadas a graves na frequência cardíaca, que estão associadas à redução do pH na artéria umbilical (Hankins, 1987). Apesar de sua frequência, as circulares cervicais são causas relativamente incomuns de resultados perinatais adversos (Mastrobattista, 2005; Sheiner, 2006).

Diz-se que a apresentação é funicular quando o cordão umbilical é a parte de apresentação no trabalho de parto. Trata-se de apresentação incomum, na maioria das vezes associada a má apresentação fetal. Algumas vezes, a apresentação funicular é identificada na ultrassonografia com Doppler colorido da placenta (Ezra, 2003). As anormalidades nos batimentos cardíacos fetais e o prolapso do cordão evidente ou oculto podem complicar o trabalho de parto e levar à indicação de cesariana.

### Vascular

Os hematomas de cordão são raros e têm sido associados com comprimento anormal do cordão, aneurisma de vaso umbilical, trauma, entrelaçamento, venopunção umbilical e funisite (Gualandri, 2008). Eles podem se seguir à ruptura de variz, que geralmente é da veia umbilical. Esses hematomas são identificados por ultrassonografia como massas hipoecoicas sem fluxo de sangue.

A trombose de vaso de cordão umbilical é um episódio *in utero*. Cerca de 70% têm origem venosa, 20% são venosos e arteriais, e 10% são apenas arteriais (Heifetz, 1988). Em com-

paração com as trombozes venosas, as arteriais têm maiores taxas de morbidade e mortalidade perinatais e estão associadas a restrição do crescimento fetal, acidose fetal e natimortalidade (Sato, 2006).

Outra anomalia rara é a variz de veia umbilical, com dilatação focal acentuada que pode ocorrer no interior das porções amniótica ou abdominal fetal da veia umbilical. As últimas anomalias estão associadas a taxas mais altas de anomalias estruturais e aneuploidias fetais (Byers, 2009; Mankuta, 2011). Entre as complicações estão ruptura ou trombose, compressão da artéria umbilical e insuficiência cardíaca fetal em razão de aumento da pré-carga (Mulch, 2006). Podem ser visualizadas durante ultrassonografia como dilatação cística da veia umbilical. A continuidade da variz com um segmento de calibre normal da veia umbilical pode ser confirmada com análise do fluxo com Doppler colorido.

O aneurisma da artéria umbilical nada mais é do que o adelgaçamento congênito e raro da parede do vaso com redução do suporte fornecido pela geleia de Wharton. De fato, a maioria se forma sobre ou próximo a inserção do cordão na placenta, local onde esse suporte está ausente. O aneurisma está associado a artéria umbilical única, trissomia do 18, anormalidades no volume do líquido amniótico, restrição ao crescimento fetal e natimortalidade (Hill, 2010; Weber, 2007). Ao menos em teoria, esses aneurismas podem comprometer o feto e causar sua morte por compressão da veia umbilical. Eles podem aparecer no exame ultrassonográfico na forma de cisto com um halo hiperecoico. No interior do aneurisma, a análise do fluxo com Doppler colorido e espectral revela baixa velocidade de fluxo ou fluxo turbulento e não pulsátil (Olog, 2011; Sepulveda, 2003b; Shen, 2007b).

## REFERÊNCIAS

- Adeniran AJ, Stanek J: Amnion nodosum revisited: clinicopathologic and placental correlations. *Arch Pathol Lab Med* 131:1829, 2007
- Airas U, Heinonen S: Clinical significance of true umbilical knots: a -population-based analysis. *Am J Perinatol* 19:127, 2002
- Al-Adnani M, Kiho L, Scheimberg I: Maternal pancreatic carcinoma metastatic to the placenta: a case report and literature review. *Pediatr Dev Pathol* 10:61, 2007a
- Al-Adnani M, Sebire NJ: The role of perinatal pathological examination in subclinical infection in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21:505, 2007b
- Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al: Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 21:2179, 2003
- Altman JF, Lowe L, Redman B, et al: Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 49:1150, 2003
- Andres RL, Kuyper W, Resnik R, et al: The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:935, 1990
- Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, et al: The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol* 174:996, 1996
- Barbieri C, Cecatti JG, Krupa F, et al: Validation study of the capacity of the reference curves of ultrasonographic measurements of the umbilical cord to identify deviations in estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87:286, 2008
- Baulies S, Maiz N, Muñoz A, et al: Prenatal ultrasound diagnosis of vasa praevia and analysis of risk factors. *Prenat Diagn* 27:595, 2007
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen R: *Pathology of the Human Placenta*, 6th ed. New York, Springer, 2012, p 908
- Berg TG, Rayburn WF: Umbilical cord length and acid-base balance at delivery. *J Reprod Med* 40:9, 1995
- Bonilla F Jr, Raga F, Villalaiz E, et al: Umbilical cord cysts: evaluation with different 3-dimensional sonographic modes. *J Ultrasound Med* 29(2):281, 2010



- Byers BD, Goharkhay N, Mateus J, et al: Pregnancy outcome after ultrasound diagnosis of fetal intra-abdominal umbilical vein varix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(3):282, 2009
- Chetty-John S, Zhang J, Chen Z, et al: Long-term physical and neurologic development in newborn infants with isolated single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):368.e1, 2010
- Cromi A, Ghezzi F, Di Naro E, et al: Large cross-sectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrosomia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:804, 2007
- Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, et al: Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(3):291, 2010
- Deans A, Jauniaux E: Prenatal diagnosis and outcome of subamniotic hematomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11:319, 1998
- de Laat MW, Franx A, Bots ML, et al: Umbilical coiling index in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 107:1049, 2006
- de Laat MW, van Alderen ED, Franx A, et al: The umbilical coiling index in complicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 130:66, 2007
- Delbaere I, Goetgeluk S, Derom C, et al: Umbilical cord anomalies are more frequent in twins after assisted reproduction. *Hum Reprod* 22(10):2763, 2007
- Ezra Y, Strasberg SR, Farine D: Does cord presentation on ultrasound predict cord prolapse? *Gynecol Obstet Invest* 56:6, 2003
- Faye-Petersen OM, Heller DS, Joshi VV: *Handbook of Placental Pathology*, 2nd ed. London, Taylor & Francis, 2006, pp 27, 83
- Feldman DM, Borgida AF, Trymbulak WP, et al: Clinical implications of velamentous cord insertion in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 186:809, 2002
- Fox H, Sebire NJ: *Pathology of the Placenta*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007, pp 99, 133, 484
- French AE, Gregg VH, Newberry Y, et al: Umbilical cord stricture: a cause of recurrent fetal death. *Obstet Gynecol* 105:1235, 2005
- Fujikura T: Fused umbilical arteries near placental cord insertion. *Am J Obstet Gynecol* 188:765, 2003
- Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, et al: Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:213, 2003
- Ghidini A, Spong CY: Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am J Obstet Gynecol* 185:931, 2001
- Gilboa Y, Kivilevitch Z, Katorza E, et al: Outcomes of fetuses with umbilical cord cysts diagnosed during nuchal translucency examination. *J Ultrasound Med* 30(11):1547, 2011
- Gogia N, Machin GA: Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol* 11(6):424, 2008
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 342:1500, 2000
- Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC: The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol* 133:915, 1979
- Greenberg JA, Sorem KA, Shifren JL, et al: Placenta membranacea with placenta increta: a case report and literature review. *Obstet Gynecol* 78:512, 1991
- Gualandri G, Rivasi F, Santunione AL, et al: Spontaneous umbilical cord hematoma: an unusual cause of fetal mortality: a report of 3 cases and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 29(2):185, 2008
- Guschmann M, Henrich W, Entezami M, et al: Chorioangioma—new insights into a well-known problem. I. Results of a clinical and morphological study of 136 cases. *J Perinat Med* 31:163, 2003
- Hankins GD, Snyder RR, Hauth JC, et al: Nuchal cords and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 70:687, 1987
- Heifetz SA: Single umbilical artery: a statistical analysis of 237 autopsy cases and a review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 8:345, 1984
- Heifetz SA: Thrombosis of the umbilical cord: analysis of 52 cases and literature review. *Pediatr Pathol* 8:37, 1988
- Hill AJ, Strong TH Jr, Elliott JP, et al: Umbilical artery aneurysm. *Obstet Gynecol* 116(Suppl 2):559, 2010
- Hill LM, Breckle R, Ragozzino MW, et al: Grade 3 placentation: incidence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 61:728, 1983
- Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, et al: Placental thickness. *J Ultrasound Med* 4(9):479, 1985
- Hua M, Odibo AO, Macones GA, et al: Single umbilical artery and its associated findings. *Obstet Gynecol* 115(5):930, 2010
- Jauniaux E, De Munter C, Vanesse M, et al: Embryonic remnants of the umbilical cord: morphologic and clinical aspects. *Hum Pathol* 20(5):458, 1989
- Kan PS, Eastman NJ: Coiling of the umbilical cord around the foetal neck. *Br J Obstet Gynaecol* 64:227, 1957
- Katz VL, DiTomasso J, Farmer R, et al: Activated protein C resistance associated with maternal floor infarction treated with low-molecular-weight heparin. *Am J Perinatol* 19:273, 2002
- Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE, et al: Placental cord insertion and birthweight discordance in twin pregnancies: results of the national prospective ESPRiT Study. *Am J Obstet Gynecol* 205(4):376.e1, 2011
- Krakowiak P, Smith EN, de Bruyn G, et al: Risk factors and outcomes associated with a short umbilical cord. *Obstet Gynecol* 103:119, 2004
- Lacro RV, Jones KL, Benirschke K: The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance. *Am J Obstet Gynecol* 157(4 Pt 1):833, 1987
- Lademacher DS, Vermeulen RCW, Harten JJVD, et al: Circumvallate placenta and congenital malformation. *Lancet* 1:732, 1981
- Langston C, Kaplan C, Macpherson T, et al: Practice guideline for examination of the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 121:449, 1997
- Lau TK, Leung TY, Yu SC, et al: Prenatal treatment of chorioangioma by microcoil embolisation. *BJOG* 110:70, 2003
- Lee W, Lee VL, Kirk JS, et al: Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 95:572, 2000
- Lindqvist PG, Gren P: An easy-to-use method for detecting fetal hemoglobin—a test to identify bleeding from vasa previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 131:151, 2007
- Liu CC, Pretorius DH, Scioscia AL, et al: Sonographic prenatal diagnosis of marginal placental cord insertion: clinical importance. *Ultrasound Med* 21:627, 2002
- Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, et al: Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. *Prenat Diagn* 27:327, 2007
- Madu AE: Breus' mole in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 26:815, 2006
- Maher JT, Conti JA: A comparison of umbilical cord blood gas values between newborns with and without true knots. *Obstet Gynecol* 88:863, 1996
- Mandsager NT, Bendon R, Mostello D, et al: Maternal floor infarction of the placenta: prenatal diagnosis and clinical significance. *Obstet Gynecol* 83:750, 1994
- Mankuta D, Nadjari M, Pomp G: Isolated fetal intra-abdominal umbilical vein varix: clinical importance and recommendations. *J Ultrasound Med* 30(2):273, 2011
- Mastrobattista JM, Hollier LM, Yeomans ER, et al: Effects of nuchal cord on birthweight and immediate neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 22:83, 2005
- McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, et al: Ultrasonic evidence of placental calcification at 36 weeks' gestation: maternal and fetal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:7, 2005
- Montan S, Jørgensen C, Svalenius E, et al: Placental grading with ultrasound in hypertensive and normotensive pregnancies: a prospective, consecutive study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:477, 1986
- Mulch AD, Stallings SP, Salafia CM: Elevated maternal serum alpha-fetoprotein, umbilical vein varix, and mesenchymal dysplasia: are they related? *Prenat Diagn* 26:659, 2006
- Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, et al: Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 116(4):843, 2010
- Nagy S, Bush M, Stone J, et al: Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:94, 2003
- Nicolini U, Zuliani G, Caravelli E, et al: Alcohol injection: a new method of treating placental chorioangiomas. *Lancet* 353(9165):1674, 1999
- Olog A, Thomas JT, Petersen S, et al: Large umbilical artery aneurysm with a live healthy baby delivered at 31 weeks. *Fetal Diagn Ther* 29(4):331, 2011
- Oyelese KO, Turner M, Lees C, et al: Vasa previa: an avoidable obstetric tragedy. *Obstet Gynecol Surv* 54:138, 1999
- Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, et al: Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol* 103:937, 2004
- Oyelese Y, Culin A, Ananth CV, et al: Meconium-stained amniotic fluid across gestation and neonatal acid-base status. *Obstet Gynecol* 108:345, 2006
- Papinniemi M, Keski-Nisula L, Heinonen S: Placental ratio and risk of velamentous umbilical cord insertion are increased in women with placenta previa. *Am J Perinatol* 24:353, 2007
- Peng HQ, Levitin-Smith M, Rochelson B, et al: Umbilical cord stricture and overcoiling are common causes of fetal demise. *Pediatr Dev Pathol* 9:14, 2006
- Prapas N, Liang RI, Hunter D, et al: Color Doppler imaging of placental masses: differential diagnosis and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:559, 2000
- Predanic M, Perni SC, Chasen ST, et al: Assessment of umbilical cord coiling during the routine fetal sonographic anatomic survey in the second trimester. *J Ultrasound Med* 24:185, 2005a



- Predanic M, Perni SC, Chasen ST, et al: Ultrasound evaluation of abnormal umbilical cord coiling in second trimester of gestation in association with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 193:387, 2005b
- Predanic M, Perni SC, Friedman A, et al: Fetal growth assessment and neonatal birth weight in fetuses with an isolated single umbilical artery. *Obstet Gynecol* 105:1093, 2005c
- Quintero RA, Reich H, Romero R, et al: In utero endoscopic devascularization of a large chorioangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 8:48, 1996
- Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, et al: Sonographic measurement of the umbilical cord and fetal anthropometric parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 83:131, 1999
- Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, et al: Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med* 22:1341, 2003
- Redline RW: Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med* 11:296, 2006
- Redline RW: Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 29 Suppl A:S86, 2008
- Roberts DJ: Placental pathology, a survival guide. *Arch Pathol Lab Med* 132(4):641, 2008
- Robinson BK, Grobman WA: Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with vasa previa. *Obstet Gynecol* 117(3):542, 2011
- Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, et al: Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 158(5):1064, 1988
- Sato Y, Benirschke K: Umbilical arterial thrombosis with vascular wall necrosis: clinicopathologic findings of 11 cases. *Placenta* 27:715, 2006
- Sau A, Seed P, Langford K: Intraobserver and interobserver variation in the sonographic grading of placental maturity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:374, 2004
- Schachter M, Tovbin Y, Arieli S, et al: In vitro fertilization is a risk factor for vasa previa. *Fertil Steril* 79:1254, 2003
- Sebire NJ: Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling index. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30(6):804, 2007
- Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, et al: Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 101:258, 2003
- Sebire NJ, Backos M, Goldin RD, et al: Placental massive perivillous fibrin deposition associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 109:570, 2002
- Sepulveda W, Alcalde JL, Schnapp C: Perinatal outcome after prenatal diagnosis of placental chorioangioma. *Obstet Gynecol* 102:1028, 2003a
- Sepulveda W, Aviles G, Carstens E, et al: Prenatal diagnosis of solid placental masses: the value of color flow imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:554, 2000
- Sepulveda W, Corral E, Kottmann C, et al: Umbilical artery aneurysm: prenatal identification in three fetuses with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:213, 2003b
- Sepulveda W, Wong AE, Herrera L, et al: Endoscopic laser coagulation of feeding vessels in large placental chorioangiomas: report of three cases and review of invasive treatment options. *Prenat Diagn* 29(3):201, 2009
- Sheiner E, Abramowicz JS, Levy A, et al: Nuchal cord is not associated with adverse perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 274:81, 2006
- Shen O, Golomb E, Lavie O, et al: Placental shelf—a common, typically transient and benign finding on early second-trimester sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:192, 2007a
- Shen O, Reinus C, Baranov A, et al: Prenatal diagnosis of umbilical artery aneurysm: a potentially lethal anomaly. *J Ultrasound Med* 26(2):251, 2007b
- Sørnes T: Umbilical cord encirclements and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 86:725, 1995
- Sørnes T: Umbilical cord knots. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:157, 2000
- Spellacy WN, Gravem H, Fisch RO: The umbilical cord complications of true knots, nuchal coils and cords around the body. Report from the collaborative study of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 94:1136, 1966
- Strong TH Jr, Jarles DL, Vega JS, et al: The umbilical coiling index. *Am J Obstet Gynecol* 170(1 Pt 1):29, 1994
- Sun Y, Arbuckle S, Hocking G, et al: Umbilical cord stricture and intrauterine fetal death. *Pediatr Pathol Lab Med* 15:723, 1995
- Suzuki S: Clinical significance of pregnancies with circumvallate placenta. *J Obstet Gynaecol Res* 34(1):51, 2008a
- Suzuki S, Igarashi M: Clinical significance of pregnancies with succenturiate lobes of placenta. *Arch Gynecol Obstet* 277:299, 2008b
- Torpin R: Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amnionic bands: associated constricting fetal malformations or fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 91:65, 1965
- Tran SH, Caughey AB, Musei TJ: Meconium-stained amniotic fluid is associated with puerperal infections. *Am J Obstet Gynecol* 191:2175, 2004
- Tuuli MG, Shanks A, Bernhard L, et al: Uterine synechiae and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 119(4):810, 2012
- Van Den Bosch T, Van Schoubroeck D, Cornelis A, et al: Prenatal diagnosis of a subamniotic hematoma. *Fetal Diagn Ther* 15:32, 2000
- Volpe G, Volpe N, Fucci L, et al: Subamniotic hematoma: 3D and color Doppler imaging in the differential diagnosis of placental masses and fetal outcome. *Minerva Ginecol* 60:255, 2008
- Weber MA, Sau A, Maxwell DJ, et al: Third trimester intrauterine fetal death caused by arterial aneurysm of the umbilical cord. *Pediatr Dev Pathol* 10:305, 2007
- Woo GW, Rocha FG, Gaspar-Oishi M, et al: Placental mesenchymal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):e3, 2011
- Yamada S, Hamanishi J, Tanada S, et al: Embryogenesis of fused umbilical arteries in human embryos. *Am J Obstet Gynecol* 193:1709, 2005
- Zalel Y, Weisz B, Gamzu R, et al: Chorioangiomas of the placenta: sonographic and Doppler flow characteristics. *Ultrasound Med* 21:909, 2002
- Zangen R, Boldes R, Yaffe H, et al: Umbilical cord cysts in the second and third trimesters: significance and prenatal approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(3):296, 2010



# Embriogênese e Desenvolvimento Morfológico Fetal

IDADE GESTACIONAL E SUAS DIVERSAS DEFINIÇÕES . . . . 127

CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E FETAL . . . . . 127

FISIOLOGIA DA PLACENTA E CRESCIMENTO DO FETO. . . . 131

NUTRIÇÃO FETAL . . . . . 133

DESENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS ORGÂNICOS FETAIS . . . 135

DESENVOLVIMENTO DA GENITÁLIA. . . . . 144

A pesquisa obstétrica contemporânea concentra-se na fisiologia e na fisiopatologia do feto, em seu desenvolvimento e no ambiente que o circunda. Um resultado relevante é a elevação do feto à condição de paciente a quem se pode proporcionar, em grande medida, o mesmo cuidado meticuloso que os obstetras garantem às gestantes. Neste capítulo, discutimos o desenvolvimento fetal normal. As anomalias, as lesões e as doenças que afetam o feto e o recém-nato serão abordadas no [Capítulo 33](#), entre outros.

IDADE GESTACIONAL E SUAS DIVERSAS DEFINIÇÕES

Diversos termos são usados para definir a duração da gestação e, conseqüentemente, a idade fetal ([Figura 7-1](#)). A idade gestacional, ou idade menstrual, é definida como o tempo decorrido desde o primeiro dia da última menstruação, momento que, na verdade, precede a concepção. Tradicionalmente, utiliza-se este ponto de referência, em geral cerca de duas semanas antes da ovulação e fecundação, e próximo de três semanas antes da implantação do blastocisto, considerando que a maioria das mulheres sabe a data da última menstruação. Os embriologistas descrevem o desenvolvimento fetal em termos de *idade ovulacional*, o período, em dias ou semanas, decorrido desde a ovulação. Outra forma de medição do tempo é a idade pós-fecundação, quase idêntica à idade ovulacional.

Os obstetras clínicos em geral calculam a idade gestacional a partir da data da última menstruação. Cerca de 280 dias, ou 40 semanas, se passam, em média, entre o primeiro dia da última menstruação e o nascimento da criança. Isso corresponde a 9 meses e um terço no calendário. Uma estimativa rápida da provável data do parto pode ser feita somando-se sete dias à data da última menstruação e subtraindo-se três meses. Por exemplo, se a data da última menstruação foi 5 de julho, a data provável para o parto será 5 de julho menos três meses mais sete dias = 12 de abril do ano seguinte. Esse cálculo foi denominado regra de Naegele. Muitas gestantes são submetidas à ultrassonografia no primeiro ou no início do segundo trimestre para confirmar a idade gestacional. Nesses casos, a estimativa ultrassonográfica em geral é poucos dias maior do que a determinada pela data da última menstruação. Para corrigir esta inconsistência – e reduzir o número de gestações diagnosticadas como pós-termo –, alguns autores sugerem que se assuma que a gestação média tem 283 dias e que sejam somados 10 dias à data da última menstruação em vez dos sete anteriormente propostos (Olsen, 1998). O período de gestação também pode ser dividido em três unidades formadas por 13 a 14 semanas. Esses três trimestres são marcos obstétricos importantes.

CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E FETAL

A complexidade do desenvolvimento embrionário e fetal beira o limite de nossa capacidade de compreensão. A [Figura 7-2](#) é um esquema que mostra a sequência de desenvolvimento dos diversos sistemas orgânicos. Novas informações acerca do desenvolvimento dos órgãos continuam a ser agregadas a partir do uso de tecnologias modernas. Por exemplo, técnicas de produção de imagens ajudam a avaliar o papel da regulação gênica e da interação dos tecidos na morfologia tridimensional do órgão (Mohun, 2011). Williams e colaboradores (2009) descreveram a sequência de ativação de genes por trás do desenvolvimento cardíaco.





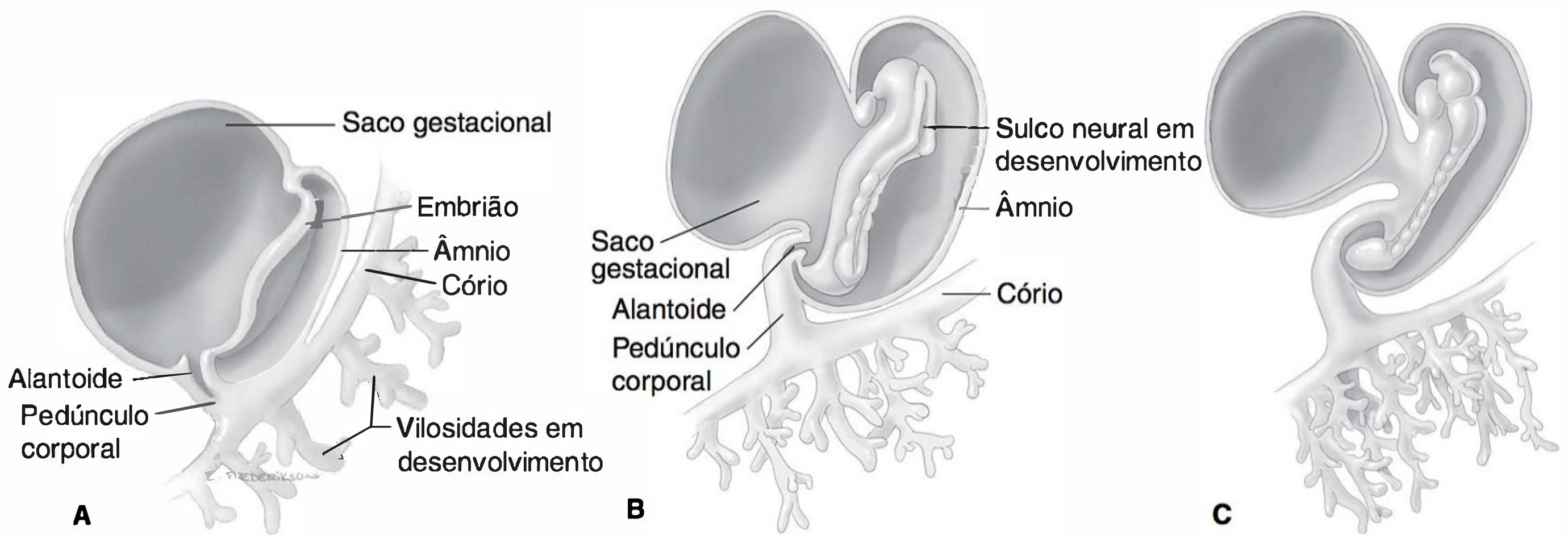
Nas duas primeiras semanas após a ovulação e a fertilização, o zigoto desenvolve-se até o estágio de blastocisto, que sofre nidação seis ou sete dias após a fecundação. O blastocisto de 58 células diferencia-se em cinco células que irão produzir o embrião – a *massa celular interna* –, enquanto as demais 53 células formam o trofoblasto placentário. Esses estágios iniciais do desenvolvimento pré-placentário e de formação da placenta foram descritos no **Capítulo 5**.

O conceito é denominado embrião no início da terceira semana após a ovulação e a fecundação. Forma-se o viló corial primitivo, o que coincide com a data esperada para a menstruação. O período embrionário tem oito semanas, durante as quais ocorre a

Ao final da sexta semana, o embrião tem de 22 a 24 mm de comprimento, e a cabeça é relativamente grande em comparação ao tronco. As primeiras sinapses na medula espinal desenvolvem-se com 6 a 7 semanas (Kadic, 2012). O coração encontra-se completamente formado. Os dedos dos pés e das mãos estão presentes, e os braços já se dobram nos cotovelos. O lábio superior está formado, e as orelhas externas apresentam-se como elevações bem definidas nas laterais da cabeça. Imagens tridimensionais e vídeos de embriões humanos do projeto *MultiDimensional Human Embryo* podem ser encontrados em: <http://embryo.soad.umich.edu/>.

**FIGURA 7-2** Desenvolvimento do embrião/feto em função da idade gestacional determinada pela data da última menstruação. Os períodos são aproximados.





**FIGURA 7-3** Embriões humanos em estágios iniciais. Idades ovulacionais: **A.** 19 dias (pré-somito). **B.** 21 dias (7 somitos). **C.** 22 dias (17 somitos). (Com base em desenhos e modelos do Carnegie Institute.)

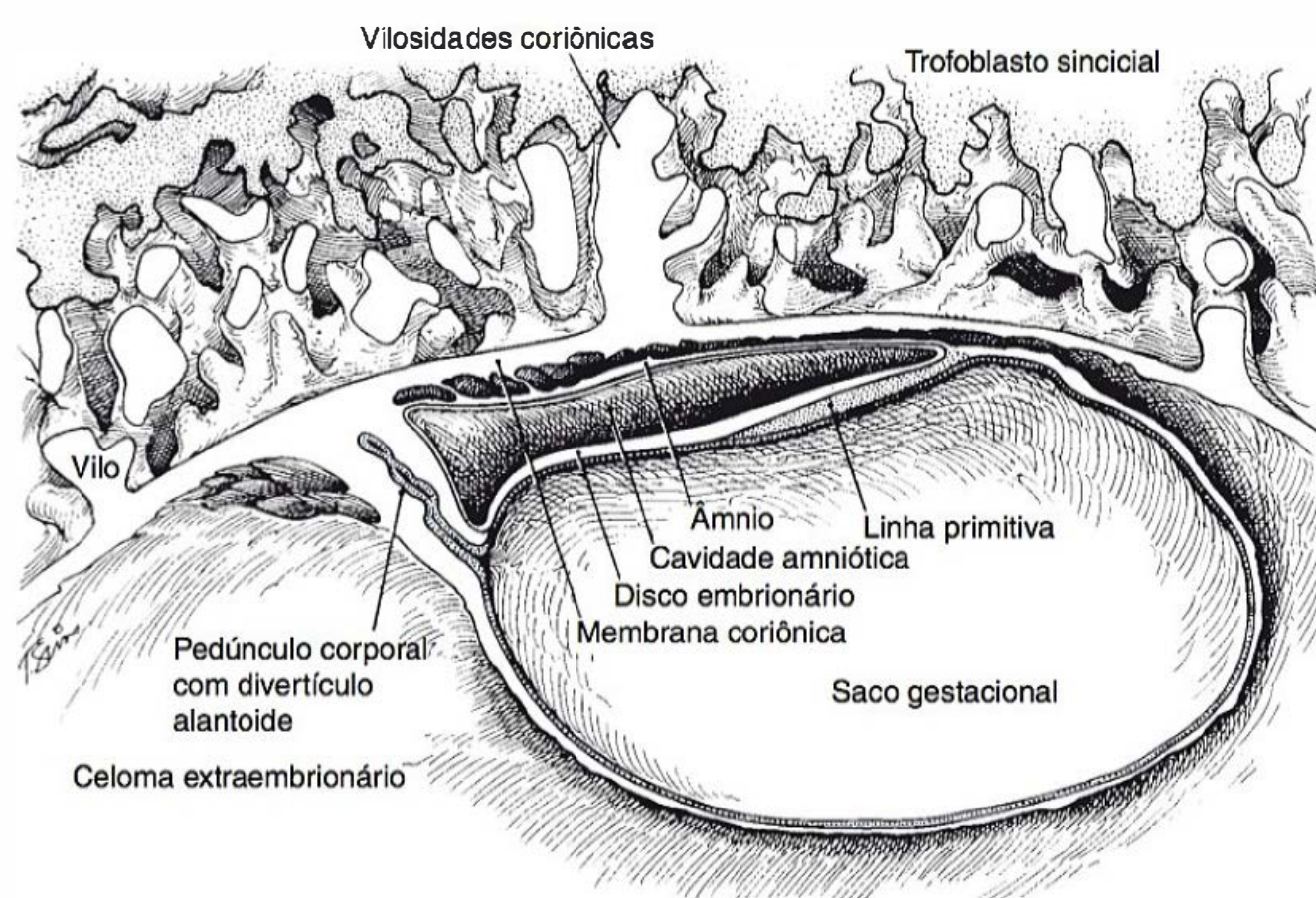
## Período fetal

A maioria dos embriologistas determina arbitrariamente que o final do período embrionário e o início do período fetal ocorrem no início da oitava semana após a fecundação – ou 10 semanas após a data da última menstruação. Nesse momento, o embrião-feto tem cerca de 4 cm de comprimento (ver Figura 7-6C).

O desenvolvimento durante o período fetal consiste em crescimento e maturação de estruturas formadas durante o período embrionário. As medições cabeça-nádega, que correspondem à estatura com o feto sentado, são mais precisas para datação (Tabela 7-1).

## 12 semanas de gestação

O útero costuma ser palpável imediatamente acima da sínfise pubiana, e o comprimento cabeça-nádega do feto é de 6 a 7 cm. Centros de ossificação já apareceram na maioria dos ossos fetais, e os dedos dos pés e das mãos já se diferenciaram. A pele e as unhas estão desenvolvidas e começam a surgir rudimentos esparsos de cabelo. A genitália externa começa a se diferenciar em sexo masculino ou feminino. O feto começa a fazer movimentos espontâneos.



**FIGURA 7-4** Ilustração de um embrião com 18 dias, segundo Mateer-Streeter, mostrando a cavidade amniótica e suas relações com o cório e o saco gestacional. (Redenhada de Streeter, 1920.)

## 16 semanas de gestação

O comprimento cabeça-nádega está em 12 cm, e o feto pesa 110 g. Em torno de 14 semanas, o sexo pode ser identificado por observadores experientes por meio de inspeção da genitália externa. Os movimentos oculares iniciam-se com 16 a 18 semanas, coincidindo com a maturação do mesencéfalo.

## 20 semanas de gestação

Trata-se do meio da gestação quando se está estimando a idade gestacional a partir da data da última menstruação. O feto pesa um pouco mais de 300 g e começa a ganhar peso de forma linear. A partir desse ponto, o feto move-se a cada minuto, permanecendo ativo 10 a 30% do tempo (DiPietro, 2005). A pele mostra-se menos transparente, uma lanugem cobre todo o corpo, e já se distingue um pouco de cabelo no couro cabeludo. A função coclear desenvolve-se entre 22 e 25 semanas, e sua maturação continua até seis meses após o nascimento.

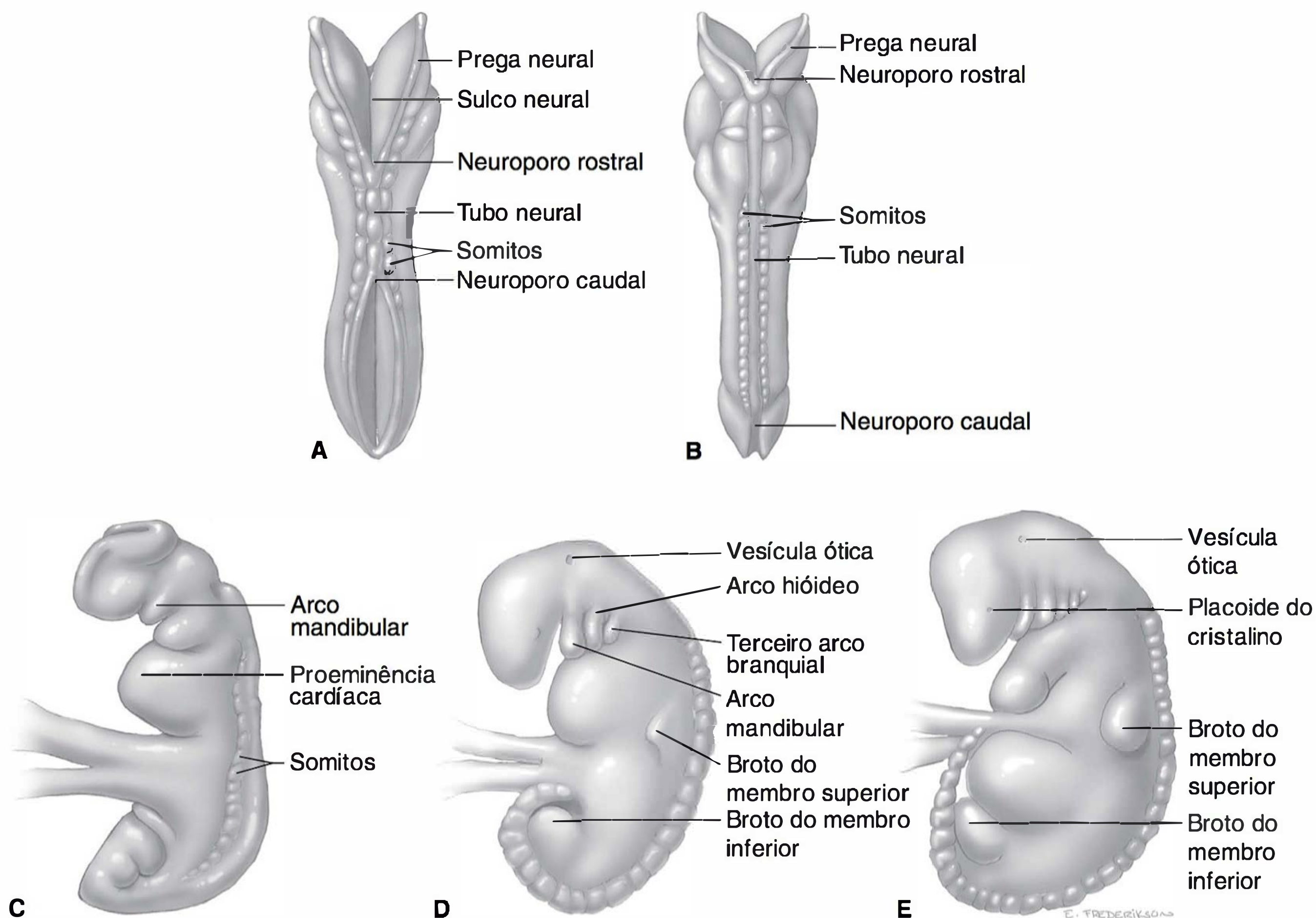
## 24 semanas de gestação

O feto agora pesa cerca de 630 g. A pele é caracteristicamente enrugada, e está se iniciando o acúmulo de gordura. A cabeça ainda é relativamente grande, e em geral já é possível identificar sobrancelhas e cílios. O período canalicular do desenvolvimento dos pulmões, durante o qual brônquios e bronquíolos crescem e ductos alveolares se desenvolvem, está quase completo. Um feto nascido nesse período tentará respirar, mas muitos morrerão porque os sacos terminais, necessários à troca de gases, ainda não se formaram. Em torno de 26 semanas há nociceptores em todo o corpo, e o sistema neural de dor está desenvolvido (Kadic, 2012).

## 28 semanas de gestação

O comprimento cabeça-nádega é de cerca de 25 cm, e o feto pesa cerca de 1.100 g. A pele é fina, vermelha e coberta por vernix caseosa. A membrana pupilar acabou de desaparecer dos olhos. O piscar de olhos isolados atingem o pico na semana 28. O neonato normal que eventualmente nascer neste período terá 90% de chance de sobreviver sem sequelas físicas ou neurológicas.





**FIGURA 7-5** Embriões com 3 a 4 semanas. **A, B.** Cortes dorsais de embriões com 22 a 23 dias de desenvolvimento, mostrando, respectivamente, 8 e 12 somitos. **C-E.** Cortes laterais de embriões com 24 a 28 dias, mostrando, respectivamente, 16, 27 e 33 somitos. (Redesenhada de Moore, 1988.)



**FIGURA 7-6** Fotografias de embrião. **A.** Visão dorsal de um embrião com 24 a 26 dias, correspondendo à Figura 7-5C. **B.** Visão lateral de um embrião com 28 dias, correspondendo à Figura 7-5E. **C.** Visão lateral de um embrião-feto com 56 dias, que marca o fim do período embrionário e início do período fetal. O fígado encontra-se dentro do círculo fino e branco. (De Werth, 2002, com autorização.)



TABELA 7-1 Critérios para estimar a idade gestacional durante o período fetal

Idade (semanas)		Comprimento cabeça-nádega (mm) <sup>a</sup>	Comprimento do pé (mm) <sup>a</sup>	Peso fetal (g) <sup>b</sup>	Principais características externas
Menstrual	Fecundação				
11	9	50	7	8	Olhos fechando ou fechados. Cabeça arredondada. Genitália externa ainda não distinguível como masculina ou feminina. Intestinos no cordão umbilical.
12	10	61	9	14	Intestinos no abdome. Desenvolvimento inicial das unhas das mãos.
14	12	87	14	45	Sexo distinguível externamente. Pescoço bem definido.
16	14	120	20	110	Cabeça ereta. Membros inferiores bem desenvolvidos.
18	16	140	27	200	Orelhas aparecendo fora da cabeça.
20	18	160	33	320	Presença de vernix caseosa. Desenvolvimento inicial das unhas dos pés.
22	20	190	39	460	Pelos (lanugem) visíveis no corpo e na cabeça.
24	22	210	45	630	Pele enrugada e vermelha.
26	24	230	50	820	Unhas das mãos presentes. Corpo magro.
28	26	250	55	1.000	Olhos parcialmente abertos. Cílios presentes.
30	28	270	59	1.300	Olhos abertos. Boa quantidade de cabelo na cabeça. Pele levemente enrugada.
32	30	280	63	1.700	Unhas dos pés presentes. Corpo crescendo. Testículos descendo.
34	32	300	68	2.100	As unhas alcançam a ponta dos dedos das mãos. Pele rosada e lisa.
38	36	340	79	2.900	Corpo geralmente roliço. Lanugem praticamente ausente. Unhas dos pés alcançando a ponta dos dedos.
40	38	360	83	3.400	Tórax proeminente; mamas protrusas. Testículos no saco escrotal ou palpáveis nos canais inguinais. Unhas das mãos estendendo-se além da ponta dos dedos.

<sup>a</sup>Essas medidas são médias, assim talvez não se apliquem a casos específicos; as variações aumentam com a idade.  
<sup>b</sup>Os pesos referem-se a fetos fixados em solução de formol a 10% por cerca de duas semanas. Os espécimes frescos em geral pesam cerca de 5% menos.  
Modificada de Moore, 2013.

32 e 36 semanas de gestação

Com 32 semanas, o feto atingiu comprimento cabeça-nádega de 28 cm e peso aproximado de 1.800 g. A superfície da pele ainda é vermelha e enrugada. Por outro lado, em torno de 36 semanas, o comprimento cabeça-nádega terá em média 32 cm, e o peso será de cerca de 2.500 g. Em razão de depósito subcutâneo de gordura, o corpo terá se tornado mais rotundo, e o feto terá perdido o aspecto de face enrugada.

40 semanas de gestação

Agora o feto é considerado a termo quando as semanas são contadas a partir da data da última menstruação. O feto está totalmente desenvolvido. O comprimento médio cabeça-nádega é de cerca de 36 cm, e o peso é de cerca de 3.400 g.

FISIOLOGIA DA PLACENTA E CRESCIMENTO DO FETO

A placenta é o órgão de transferência entre mãe e feto. Como interface materno-fetal, é por meio dela que ocorre a transferência de oxigênio e nutrientes da mãe para o feto, bem como de dióxido de carbono e excretas metabólicas do feto para a mãe.

Não há comunicação direta entre o sangue fetal, contido nos capilares fetais das vilosidades coriônicas, e o sangue materno, que se mantém no espaço interviloso. A transferência bidirecional depende de processos que permitem ou auxiliam o transporte pelo sinciotrofoblasto que reveste as vilosidades coriônicas.

Isto posto, há interrupções ocasionais nas vilosidades coriônicas que permitem a passagem de diversas células fetais para a circulação materna. Esse vazamento é o mecanismo por meio do qual algumas mulheres D-negativo são sensibilizadas por eritrócitos de seus fetos D-positivo (Capítulo 15). Tal mecanismo também explica o fenômeno denominado quimerismo, com passagem de células fetais alogênicas, incluindo trofoblastos, para o sangue materno (Sunami, 2010). Estima-se que, em torno do meio da gestação, essa passagem varie entre 1 e 6 células/mL, e algumas delas são “imortais” (Lissauer, 2007). Um corolário clínico é que algumas doenças autoimunes talvez sejam provocadas por esse tipo de quimerismo (Bloch, 2011; Boyon, 2011). Essa hipótese também será discutida no Capítulo 59.

O espaço interviloso

O sangue materno no espaço interviloso é a unidade primária de transferência materno-fetal. O sangue vindo pelas artérias



espiraladas maternas banha diretamente os trofoblastos. As substâncias transferidas da mãe para o feto entram primeiro no espaço interviloso para, em seguida, serem transportadas ao sinciotrofoblasto. Assim, as vilosidades coriônicas e o espaço interviloso funcionam em conjunto como o pulmão, o trato gastrointestinal e os rins do feto.

A circulação dentro do espaço interviloso foi descrita no **Capítulo 5**. O fluxo sanguíneo interviloso e uteroplacentário aumenta durante o primeiro trimestre das gestações normais (Mercé, 2009). Ao final da gestação, o volume residual do espaço interviloso é de cerca de 140 mL. Antes do parto, entretanto, o volume desse espaço pode dobrar esse valor (Aherne, 1966). Estima-se que o fluxo sanguíneo uteroplacentário próximo ao termo seja de 700 a 900 mL/min, com a maior parte do sangue aparentemente se dirigindo ao espaço interviloso.

As contrações do trabalho de parto ativo reduzem o fluxo de sangue no espaço interviloso. O grau de redução depende da intensidade da contração. A pressão sanguínea dentro do espaço interviloso é significativamente menor que a pressão arterial uterina, mas um pouco maior que a pressão venosa. Esta última varia em função de diversos fatores, incluindo a posição da mãe. Quando em posição supina, por exemplo, a pressão na região caudal da veia cava inferior é elevada, sendo, conseqüentemente, também maior a pressão nas veias uterinas e ovarianas, bem como no espaço interviloso.

**Transferência placentária**

As substâncias que passam do sangue materno para a circulação fetal devem primeiro atravessar o sinciotrofoblasto, então o estroma do espaço intraviloso e, finalmente, a parede dos capilares fetais. Não obstante essa barreira histológica separe as circulações materna e fetal, não se trata de uma simples barreira física. Primeiro, ao longo da gestação, o sinciotrofoblasto permite, facilita e regula, ativa ou passivamente, a quantidade e a velocidade de transferência de substâncias para o feto. A face voltada para o lado materno do sinciotrofoblasto caracteriza-se por uma estrutura complexa formada por microvilosidades. A membrana basal celular voltada para o feto é o local de transferência para o espaço intraviloso. Por fim, os capilares vilosos representam um local adicional para o transporte entre o espaço intraviloso e a circulação fetal, ou vice-versa. Para determinar a efetividade da placenta humana como órgão de transferência, pelo menos 10 variáveis são importantes, como mostrado na **Tabela 7-2** e descrito a seguir.

**Mecanismos de transferência**

A maior parte das substâncias com massa molecular inferior a 500 Da atravessa rapidamente o tecido placentário por difusão simples. Essas substâncias incluem oxigênio, dióxido de carbono, água, a maioria dos eletrólitos e os gases anestésicos (Carter, 2009). Alguns compostos de baixo peso molecular têm sua transferência facilitada pelo sinciotrofoblasto. Em geral são aqueles cujas concentrações no plasma materno são baixas, mas que são essenciais ao desenvolvimento normal do feto.

Insulina, hormônios esteroides e tireoidianos atravessam a placenta, mas com taxas muito baixas. Os hormônios sintetizados *in situ* no trofoblasto entram nas circulações materna e fetal, mas não igualmente (**Capítulo 5**). São exemplos as concentrações de gonadotrofina coriônica e lactogênio placentário, muito menores no plasma fetal do que no materno. Substâncias de alto peso molecular em geral não atravessam a placenta, mas

**TABELA 7-2** Variáveis para a transferência materno-fetal de substâncias

Concentração plasmática materna e ligação da substância à proteína transportadora
Taxa de fluxo sanguíneo materno pelo espaço interviloso
Área de superfície do trofoblasto disponível para troca
Propriedades físicas do trofoblasto para permitir difusão simples
Mecanismo bioquímico do trofoblasto para transporte ativo
Metabolismo da substância pela placenta durante a transferência
Área de superfície dos capilares intervilosos fetais para a troca
Concentração da substância no sangue fetal
Presença de proteínas transportadoras ou ligantes específicas na circulação fetal ou na materna
Taxa de fluxo sanguíneo nos capilares vilosos

há exceções importantes. Uma é a imunoglobulina G – peso molecular de 160.000 Da –, que é transferida por meio de um mecanismo mediado por receptor específico no trofoblasto.

**Transferência de oxigênio e dióxido de carbono**

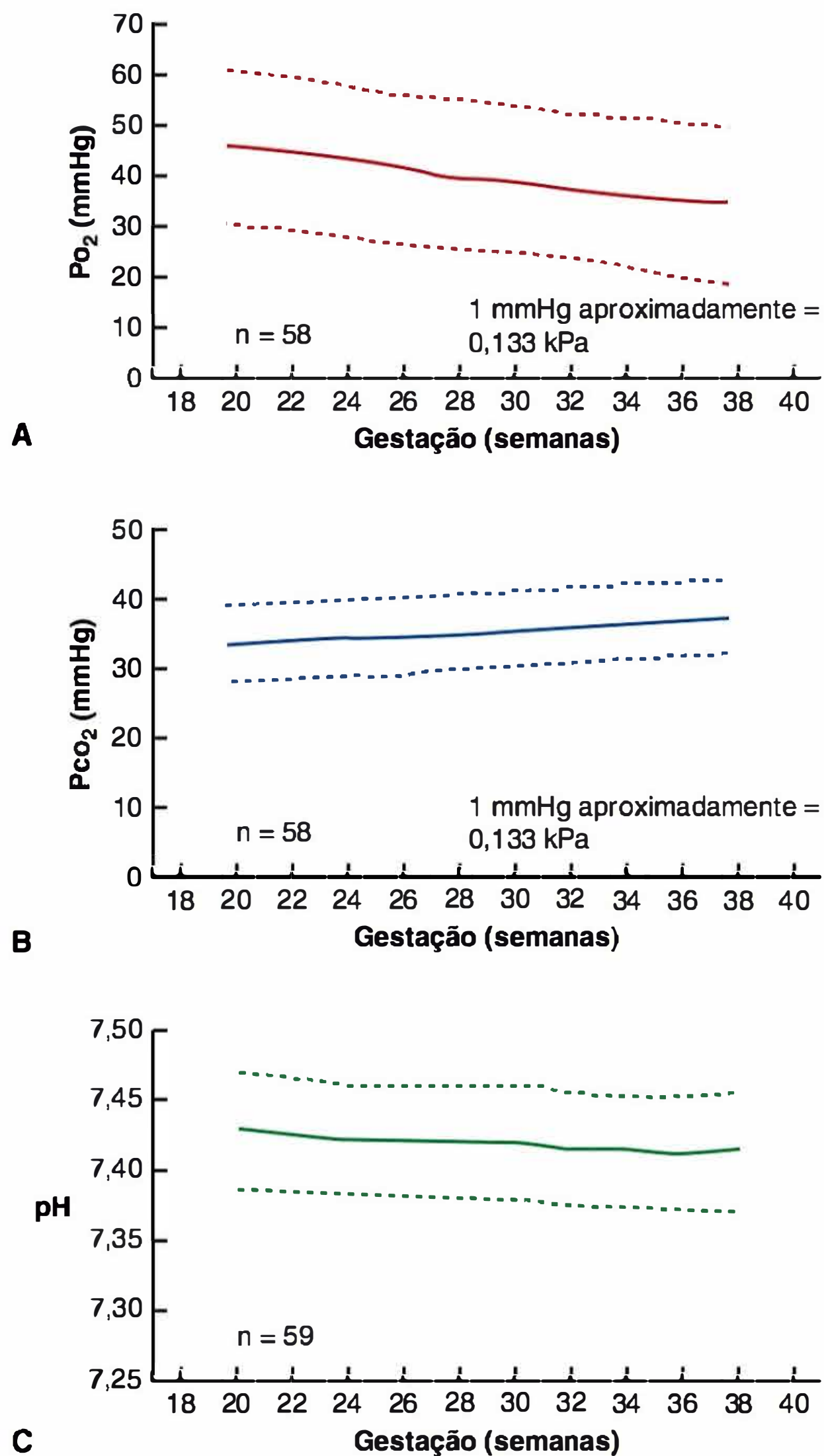
A transferência de oxigênio pela placenta é limitada pelo fluxo de sangue. Utilizando o valor estimado do fluxo sanguíneo uteroplacentário, Longo (1991) calculou que o transporte de oxigênio seria de cerca de 8 mL O<sub>2</sub>/min/kg do peso fetal. Os valores normais para oxigênio, dióxido de carbono e pH do sangue fetal estão representados na **Figura 7-7**. Em razão da passagem contínua de oxigênio do sangue materno para o feto no espaço interviloso, a saturação de oxigênio é semelhante àquela nos capilares maternos. Estima-se que a saturação média de oxigênio no sangue interviloso esteja entre 65 e 75%, com pressão parcial (PO<sub>2</sub>) de 30 a 35 mmHg. A saturação de oxigênio na veia umbilical é semelhante, mas com pressão parcial de oxigênio um pouco menor.

A placenta é altamente permeável ao dióxido de carbono, que atravessa as vilosidades coriônicas mais rapidamente do que o oxigênio. Próximo ao final da gravidez, a pressão parcial do dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>) nas artérias umbilicais gira em torno de 50 mmHg, ou cerca de 5 mmHg mais do que no sangue interviloso materno. O sangue fetal tem menor afinidade pelo dióxido de carbono do que o sangue materno, favorecendo, assim, a transferência do feto para a gestante. Além disso, uma pequena hiperventilação materna resulta em queda nos níveis da PCO<sub>2</sub>, o que favorece a transferência de dióxido de carbono do compartimento fetal para o sangue materno (**Capítulo 4**).

**Transferência seletiva e difusão facilitada**

Enquanto a difusão simples é um método importante de transferência placentária, o trofoblasto e as vilosidades coriônicas demonstram enorme seletividade nas transferências. Com isso, observam-se diferentes concentrações de metabólitos nos dois lados das vilosidades. É importante observar que as concentrações de muitas substâncias não sintetizadas pelo feto são muito superiores no sangue fetal em comparação ao sangue materno. O ácido ascórbico é um exemplo. Essa substância de peso molecular relativamente baixo deveria atravessar a placenta por difusão simples; entretanto, a concentração de ácido ascórbico é 2 a 4 vezes maior no plasma fetal do que no materno (Morris, 1994). Outro exemplo é a transferência unidirecional de ferro. A





**FIGURA 7-7** Pressão de oxigênio ( $PO_2$ ) na veia umbilical (**A**), pressão de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ) (**B**) e pH (**C**) a partir de cordocentese realizada em fetos sendo avaliados para possível infecção intrauterina ou hemólise, mas que nasceram saudáveis e com crescimento apropriado. (De Ramsay, 1996, com autorização.)

concentração plasmática de ferro na mãe é caracteristicamente muito menor do que no feto. Mesmo quando a mãe apresenta anemia ferropriva grave, a massa de hemoglobina fetal é normal.

## NUTRIÇÃO FETAL

Em razão da pequena quantidade de vitelo no ovo humano, o embrião/feto depende de nutrientes maternos para se desenvolver nos primeiros dois meses. Nos primeiros dias após a implantação, a nutrição do blastocisto provém do líquido intersticial do endométrio e dos tecidos maternos circundantes.

As adaptações maternas para acumular e transferir nutrientes ao feto foram discutidas no [Capítulo 4](#) e serão resumidas aqui. Três locais de armazenamento maternos principais – fígado, músculos e tecido adiposo –, em conjunto com o hormônio insulina, estão intimamente envolvidos com o metabolismo dos nutrientes absorvidos a partir do intestino materno.

A secreção de insulina é estimulada pelo aumento nos níveis séricos de glicose e aminoácidos. O efeito final é o armazenamento de glicose sob a forma de glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos, a retenção de alguns aminoácidos na forma de proteínas e o armazenamento do excesso na forma de gordura. O armazenamento de gordura atinge o máximo no segundo trimestre, para, em seguida, declinar à medida que aumentam as necessidades fetais no final da gravidez (Pipe, 1979). É interessante observar que a placenta parece atuar como um sensor nutricional, alterando o transporte em função do suprimento materno e de estímulos ambientais (Fowden, 2006; Jansson, 2006b).

Nos períodos de jejum, a glicose é liberada a partir das reservas de glicogênio, porém tais reservas maternas não são suficientes para produzir quantidades adequadas de glicose capazes de suprir as necessidades energéticas para a manutenção da mãe e o crescimento do feto. Observa-se, então, a clivagem de triacilgliceróis, armazenados no tecido adiposo, que resulta em ácidos graxos livres e na ativação da lipólise.

## Glicose e crescimento fetal

Embora dependa da mãe, o feto também participa ativamente de sua própria nutrição. No meio da gestação, a concentração de glicose fetal independe dos níveis maternos, podendo excedê-los (Bozzetti, 1988). A glicose é o principal nutriente e fonte energética para o crescimento fetal. É lógico que existem mecanismos durante a gravidez para reduzir a utilização de glicose pela mãe para que o suprimento limitado esteja disponível ao feto. Acredita-se que o lactogênio placentário humano (hPL, de *human placental lactogen*), um hormônio normalmente presente em abundância na mãe, mas não no feto, bloqueie a captação periférica de glicose, ao mesmo tempo em que promove a mobilização e a utilização de ácidos graxos livres pelos tecidos maternos ([Capítulo 5](#)).

## Transporte de glicose

A transferência de D-glicose, atravessando as membranas celulares, é feita por meio do processo conhecido como difusão facilitada, mediado por transportador, estereoespecífico e não concentrador. Há 14 proteínas transportadoras de glicose (GLUTs, de *glucose transport proteins*) codificadas pela família do gene *SLC2A* e caracterizadas por distribuição tecido-específica (Leonce, 2006). A GLUT-1 e a GLUT-3 facilitam principalmente a captação de glicose pela placenta e estão localizadas na membrana plasmática das microvilosidades do sincitiotrofoblasto (Korgun, 2005). A metilação do DNA regula a expressão dos genes GLUT placentários, com modificação epigenética ao longo da gestação (Novakovic, 2013). A expressão da GLUT-1 é essencial para a decidualização. Ela aumenta com a evolução da gestação, sendo induzida por quase todos os fatores do crescimento (Frolova, 2011; Sakata, 1995).

O lactato é um produto do metabolismo da glicose que também é transportado através da placenta por difusão facilitada. Por meio de cotransporte com íons hidrogênio, o lactato provavelmente é transportado sob a forma de ácido láctico.

## Papel da glicose e da insulina na macrosomia

Os eventos biomoleculares da fisiopatologia da macrosomia fetal não foram definidos com precisão. De qualquer forma, parece claro que a hiperinsulinemia fetal é um dos vetores da doença (Schwartz, 1994). Como discutiremos no [Capítulo 44](#), o fator de crescimento semelhante à insulina e o fator de crescimento de fibroblasto são reguladores importantes do desenvolvimento e



da função placentária (Forbes, 2010; Giudice, 1995). Além disso, em um trabalho recente, demonstrou-se que o hormônio liberador de corticotrofina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*) estimula a produção trofoblástica de GLUT-1 e inibe a expressão da GLUT-3 por meio da interação com o receptor CRH-R1. Isso sugere um papel para o CRH na regulação nutricional do crescimento e do desenvolvimento fetal (Gao, 2012).

### ■ Leptina

Esse polipeptídeo hormonal foi originalmente identificado como um produto de adipócitos e regulador da homeostasia energética. Entretanto, ele também contribui para angiogênese, hematopoiese, osteogênese e maturação pulmonar, além de participar das funções neuroendócrina, imune e reprodutiva (Henson, 2006; Maymó, 2009). A leptina é produzida por gestante, feto e placenta. É expressa no sinciciotrofoblasto e nas células do endotélio vascular fetal. Da produção placentária, 5% entram na circulação fetal, enquanto 95% são transferidos para a mãe (Hauguel-de Mouzon, 2006). Como consequência, a placenta contribui muito para os níveis maternos de leptina.

Os níveis fetais começam a aumentar com aproximadamente 34 semanas e estão correlacionados com o ganho de peso fetal. Níveis anormais foram associados a distúrbios do crescimento e pré-eclâmpsia. Após o parto, os níveis de leptina caem tanto no recém-nato quanto na mãe (Grisaru-Granovsky, 2008). A leptina perinatal está associada ao desenvolvimento de síndromes metabólicas mais tarde na vida (Granado, 2012).

### ■ Ácidos graxos livres e triglicerídeos

O neonato apresenta uma grande proporção de gordura, que representa em média 15% do peso corporal (Kimura, 1991). Assim, no final da gestação, uma parte substancial do substrato transferido ao feto é armazenada na forma de gordura. Embora afete a captação de ácidos graxos, a obesidade materna não parece ter qualquer efeito sobre o crescimento fetal (Dube, 2012). Gorduras neutras, na forma de triacilgliceróis, não atravessam a placenta, mas o glicerol sim. Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa têm preferência para serem transferidos da placenta para o feto (Gil-Sanchez, 2012). A lipoproteína lipase está presente no lado materno da placenta, mas não no lado fetal. Essa organização favorece a hidrólise de triacilgliceróis no espaço intervilloso, ao mesmo tempo em que preserva os lipídeos neutros no sangue fetal. Os ácidos graxos transferidos ao feto podem ser convertidos em triacilgliceróis no fígado fetal.

A captação e a utilização pela placenta de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs, de *low-density lipoproteins*) é um mecanismo alternativo para a assimilação de ácidos graxos e aminoácidos essenciais pelo feto (Capítulo 5). A LDL liga-se a receptores específicos na extremidade coberta das microvilosidades do sinciciotrofoblasto. A grande partícula de LDL – cerca de 250.000 Da – é assimilada por um processo de endocitose mediada por receptor. A apoproteína e os ésteres de colesterol são hidrolisados por enzimas lisossômicas no sincício para dar origem a: (1) colesterol para síntese de progesterona; (2) aminoácidos livres, incluindo aminoácidos essenciais; e (3) ácidos graxos essenciais, principalmente o ácido linoleico. De fato, a concentração de ácido araquidônico, sintetizado a partir do ácido linoleico no plasma fetal, é maior do que no plasma materno. Os ácidos linoleico e araquidônico, ou ambos, são absorvidos a partir da ingestão dietética materna.

### ■ Aminoácidos

A placenta concentra muitos aminoácidos no sinciciotrofoblasto, que são, então, transferidos para o lado fetal por difusão (Lemons, 1979). Com base em dados obtidos de amostras sanguíneas por cordocentese, a concentração plasmática de aminoácidos no cordão umbilical é maior do que no sangue venoso ou arterial materno (Morriss, 1994). A atividade do sistema de transporte é influenciada pela idade gestacional e por fatores ambientais. Entre eles estão estresse por calor, hipoxia, subnutrição e sobrenutrição, assim como hormônios como glicocorticoides, hormônio do crescimento e leptina (Fowden, 2006). O alvo da rapamicina em mamíferos complexo 1 (mTORC1, de *mammalian target of rapamycin complex 1*) no trofoblasto regula os transportadores placentários de aminoácidos e modula a transferência pela placenta (Jansson, 2012). Pesquisas recentes realizadas *in vivo* sugerem suprarregulação no transporte de alguns aminoácidos e aumento do fornecimento em mulheres com diabetes gestacional associado a crescimento excessivo do feto (Jansson, 2006a).

### ■ Proteínas

A transferência placentária de proteínas maiores é limitada, mas há exceções. A imunoglobulina (Ig)G atravessa a placenta em grande quantidade via endocitose e receptores Fc no trofoblasto. A transferência de IgG depende dos níveis maternos de IgG total, da idade gestacional, da integridade da placenta, da subclasse da IgG e da natureza do antígeno (Palmeira, 2012). A IgA e a IgM de origem materna são efetivamente excluídas do feto (Gitlin, 1972).

### ■ Íons e oligoelementos

O transporte de iodo é atribuído a um processo ativo mediado por transportador e dependente de energia. De fato, a placenta concentra iodo. A concentração de zinco no plasma fetal também é maior do que no plasma materno. Por outro lado, os níveis de cobre no plasma fetal são inferiores aos encontrados no plasma materno. Esse fato é particularmente relevante porque as enzimas que necessitam de cobre são importantes para o desenvolvimento fetal.

### ■ Sequestro placentário de metais pesados

A proteína ligadora de metais pesados metalotioneína 1 é expressa no sinciciotrofoblasto humano. Ela se liga a diversos metais pesados, como zinco, cobre, chumbo e cádmio, promovendo seu sequestro. O chumbo penetra o ambiente fetal na proporção de 90% da concentração materna, mas a transferência de cádmio é limitada (Kopp, 2012). A fonte mais comum de cádmio no ambiente é a fumaça de cigarro. Os níveis de cádmio no sangue materno e na placenta aumentam quando a mãe fuma, mas não há aumento do cádmio no feto. Dados obtidos com experimentos em ratos sugerem que o cádmio reduza o número de células do trofoblasto, levando a crescimento deficiente da placenta (Lee, 2009).

A metalotioneína também se liga ao cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ) e promove seu sequestro no tecido placentário; isso explica os baixos níveis de  $\text{Cu}^{2+}$  no sangue do cordão (Iyengar, 2001). Diversas enzimas necessitam de  $\text{Cu}^{2+}$ , e sua deficiência resulta em alterações nas ligações cruzadas (*cross-linking*) das cadeias do colágeno, o que determina redução na resistência tênsil dos tecidos. Esse fato talvez seja importante porque a concentração de cádmio no líquido amniótico é semelhante àquela presente no sangue materno. A incidência de ruptura pré-termo de



membrana é maior nas mulheres que fumam. É possível que o cádmio estimule a síntese de metalotioneína no âmnio. Isso talvez cause sequestro de  $\text{Cu}^{2+}$ , com pseudodeficiência de cobre e, conseqüentemente, enfraquecimento do âmnio.

### Cálcio e fósforo

Esses minerais também são ativamente transportados da mãe para o feto. O cálcio é transferido para mineralização do esqueleto fetal (Olausson, 2012). Há produção de uma proteína ligadora de cálcio na placenta. A proteína relacionada com o paratormônio (PTH-rP, de *parathyroid hormone-related protein*), como o nome indica, atua como substituta do PTH em muitos sistemas (Capítulo 5). Não há PTH no plasma fetal. Contudo, a PTH-rP está presente, o que sugere que essa proteína seja o PTH fetal. A expressão da PTH-rP nos citotrofoblastos é modulada pela concentração extracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  (Hellman, 1992). Assim, parece possível que a PTH-rP, sintetizada na decídua, na placenta e em outros tecidos fetais, seja importante para a transferência e a homeostasia do  $\text{Ca}^{2+}$ .

### Vitaminas

A *vitamina A (retinol)* tem maior concentração no plasma fetal do que no materno, sendo encontrada ligada à proteína ligadora de retinol e à pré-albumina. A proteína ligadora de retinol é transferida do compartimento materno através do sincitiotrofoblasto. O transporte de *vitamina C (ácido ascórbico)* da mãe para o feto é realizado por meio de um processo mediado por transportador e dependente de energia. Os níveis de metabólitos da principal *vitamina D (colecalfiferol)*, como o 1,25-di-hidroxicolecalciferol, são maiores no plasma materno do que no fetal. Sabe-se que a 1 $\beta$ -hidroxilação da 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> ocorre na placenta e na decídua.

## DESENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS ORGÂNICOS FETAIS

### Formação do líquido amniótico

No início da gestação, o líquido amniótico é um ultrafiltrado de plasma materno. No início do segundo trimestre, é formado em grande parte por líquido extracelular que se difunde através da pele fetal e assim reflete a composição do plasma fetal (Gilbert, 1993). Após 20 semanas, a cornificação da pele fetal evita essa difusão, e o líquido amniótico passa a ser composto principalmente por urina fetal. Os rins fetais começam a produzir urina com 12 semanas, e, por volta de 18 semanas, já produzem 7 a 14 mL por dia. A urina fetal contém mais ureia, creatinina e ácido úrico do que o plasma fetal. O líquido amniótico também contém células fetais descamativas, vernix, lanugem e diversas secreções. Considerando que todos são hipotônicos, o efeito final é que a osmolalidade do líquido amniótico é reduzida com a evolução da gestação. O líquido pulmonar contribui pouco com o volume amniótico, e o líquido filtrado pela placenta é responsável pelo restante. As aquaporinas 8 e 9 têm participação no fluxo de água via absorção intramembranosa e transferência placentária de água (Jiang, 2012).

O volume do líquido amniótico é muito variável a cada semana (Capítulo 11). Em geral, o volume aumenta 10 mL por semana até oito semanas, e 60 mL por semana até 21 semanas, chegando ao máximo com 34 semanas (Brace, 1989).

O líquido amniótico amortece o feto, permitindo o desenvolvimento musculoesquelético e protegendo-o de traumatismos. Também mantém a temperatura e possui pequena função nutritiva. O fator de crescimento epidérmico (EGF, de *epidermal growth factor*) e os fatores de crescimento semelhantes ao EGF, como o fator transformador de crescimento  $\beta$ , estão presentes no líquido amniótico. A ingestão de líquidos pelo trato gastrointestinal e sua inalação pelos pulmões talvez promovam o crescimento e a diferenciação desses tecidos. Os estudos realizados em animais mostraram que é possível produzir hipoplasia pulmonar drenando totalmente o líquido amniótico, drenando cronicamente o líquido pulmonar pela traqueia e evitando fisicamente as excursões torácicas pré-natais que se assemelham aos movimentos respiratórios (Adzick, 1984; Alcorn, 1977). Assim, a formação de líquido intrapulmonar e a alternância de entrada e retenção de líquido nos pulmões produzida pelos movimentos respiratórios são igualmente essenciais para o desenvolvimento normal dos pulmões.

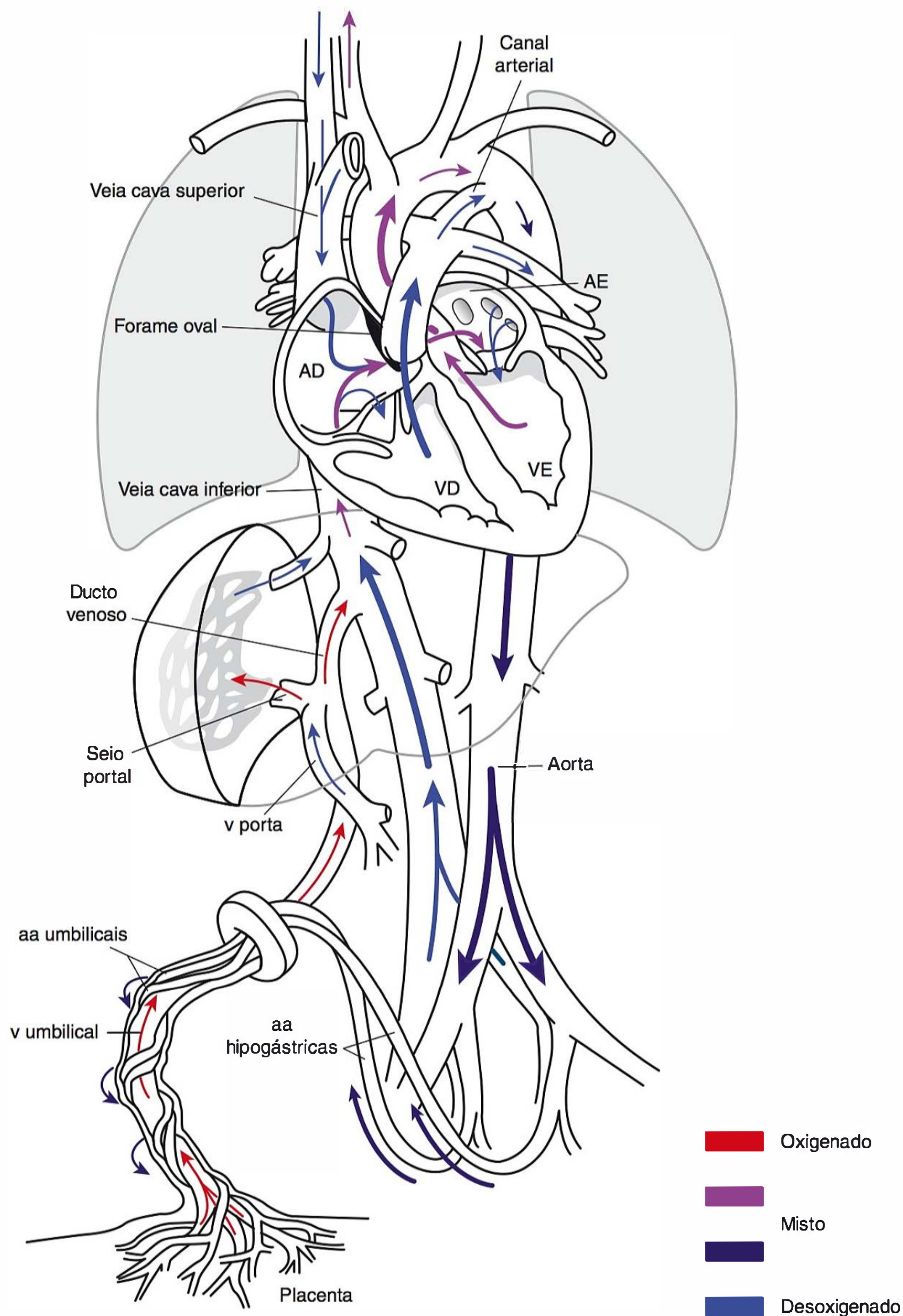
### Sistema cardiovascular

A circulação fetal é substancialmente diferente da do adulto e funciona assim até o momento do nascimento, quando há necessidade de uma mudança radical. Por exemplo, considerando que o sangue fetal não precisa entrar na vasculatura pulmonar para ser oxigenado, a maior parte do débito do ventrículo direito não passa pelos pulmões. Além disso, as câmaras cardíacas trabalham em paralelo, e não em série, e, com isso, efetivamente suprem o cérebro e o coração com sangue mais oxigenado do que o resto do corpo.

O oxigênio e os nutrientes necessários para o crescimento e a maturação fetais são fornecidos pela placenta pela única veia umbilical (Figura 7-8). A veia divide-se em ducto venoso e seio portal. O ducto venoso é o principal ramo da veia umbilical e atravessa o fígado para entrar diretamente na veia cava inferior. Como não supre oxigênio aos tecidos intervenientes, transporta sangue bem oxigenado diretamente ao coração. Por outro lado, o seio portal transporta sangue às veias hepáticas principalmente do lado esquerdo do fígado, onde o oxigênio é extraído. O sangue relativamente desoxigenado, originado no fígado, retorna à veia cava inferior, que também recebe sangue menos oxigenado, retornando da parte inferior do corpo. Portanto, o sangue fluindo para o coração fetal a partir da veia cava inferior é formado por uma mistura de sangue de tipo arterial, que passa diretamente através do ducto venoso, e de sangue menos oxigenado, que retorna da maioria das veias abaixo do diafragma. Assim, o conteúdo de oxigênio do sangue transportado ao coração com origem na veia cava inferior é menor do que o do sangue que deixa a placenta.

Diferente do que ocorre na vida pós-natal, os ventrículos do coração fetal trabalham em paralelo, e não em série. O sangue bem oxigenado entra no ventrículo esquerdo, nutrindo o coração e o cérebro, e o sangue menos oxigenado entra no ventrículo direito para nutrir o resto do corpo. As duas circulações são mantidas pela estrutura do átrio direito, que efetivamente direciona o sangue que nele penetra para o átrio esquerdo ou para o ventrículo direito, dependendo do conteúdo de oxigênio. Essa separação do sangue em função do conteúdo de oxigênio é auxiliada pelo padrão do fluxo sanguíneo na veia cava inferior. O sangue bem oxigenado tende a cursar no aspecto medial da veia cava inferior, e o sangue menos oxigenado flui ao longo da parede lateral do vaso. Isso





**FIGURA 7-8** A natureza intrincada da circulação fetal é evidente. O grau de oxigenação do sangue é diferente nos diversos vasos daquele observado após o nascimento. aa, artérias; AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; AD, átrio direito; VD, ventrículo direito; v, veia.

ajuda em seu desvio para os lados opostos do coração. Uma vez que o sangue penetre o átrio direito, a configuração do septo interatrial superior – a *crista dividens* – direciona o sangue bem oxigenado, oriundo da parte medial da veia cava inferior através do forame oval, para o coração esquerdo e daí ao coração e ao cérebro (Dawes, 1962). Depois que esses tecidos extraem o oxigênio necessário, o sangue menos oxigenado retorna ao átrio direito pela veia cava superior.

O sangue menos oxigenado que ocorre ao longo da parede lateral da veia cava inferior entra no átrio direito, sendo

direcionado através da valva atrioventricular direita para o ventrículo direito. A veia cava superior dirige-se inferior e anteriormente quando entra no átrio direito, assegurando que o sangue menos oxigenado, retornando do cérebro e da parte superior do corpo, também seja desviado diretamente ao ventrículo direito. De forma similar, o óstio do seio coronário localiza-se em posição imediatamente superior à valva atrioventricular direita, de modo que o sangue menos oxigenado vindo do coração também retorne ao ventrículo direito. Como resultado desse padrão de fluxo sanguíneo, o sangue no ven-



trículo direito é 15 a 20% menos saturado do que o sangue no ventrículo esquerdo.

Quase 90% do sangue que deixa o ventrículo direito são desviados pelo canal arterial para a aorta descendente. A resistência vascular elevada do pulmão e a resistência comparativamente menor no canal arterial e na vasculatura umbilical-placentária asseguram que cerca de 15% do débito ventricular direito – 8% do débito ventricular combinado – dirijam-se aos pulmões (Teitel, 1992). Assim, um terço do sangue que passa pelo canal arterial dirige-se ao corpo. O restante do débito ventricular direito retorna à placenta através das duas artérias hipogástricas que distalmente se tornam as artérias umbilicais. Na placenta, esse sangue recebe oxigênio e outros nutrientes para entrar novamente na circulação fetal através da veia umbilical.

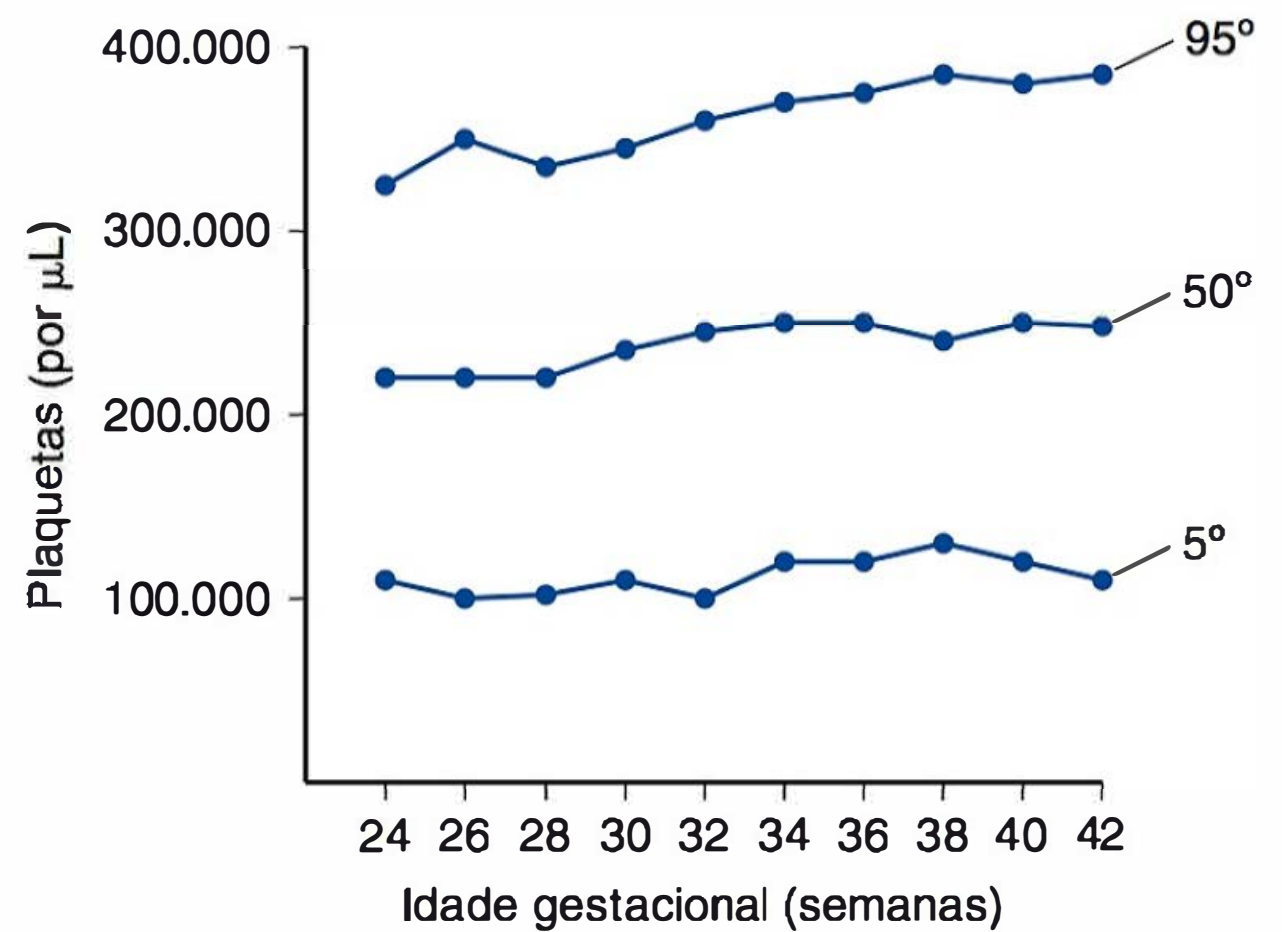
### Alterações circulatórias ao nascimento

Após o nascimento, vasos umbilicais, canal arterial, forame oval e ducto venoso normalmente sofrem constrição ou colapso. Com o fechamento funcional do canal arterial e a expansão dos pulmões, o sangue que deixa o ventrículo direito entra preferencialmente na vasculatura pulmonar para ser oxigenado antes de retornar ao coração esquerdo. De forma praticamente instantânea, os ventrículos, que ao longo da vida fetal trabalharam em paralelo, passam a trabalhar em série. As porções mais distais das artérias hipogástricas, que cursam a partir da altura da bexiga, acompanhando a parede abdominal até o anel umbilical e penetrando o cordão umbilical como artérias umbilicais, sofrem atrofia nos 3 a 4 dias que se seguem ao parto. Tornam-se os ligamentos umbilicais, e os remanescentes intra-abdominais da veia umbilical formam o ligamento redondo do fígado. O ducto venoso sofre constrição 10 a 96 horas após o nascimento, ficando anatomicamente fechado em torno de 2 a 3 semanas, resultando na formação do ligamento venoso (Clymann, 1981).

## Desenvolvimento hematológico

### Hematopoiese

Cedo no desenvolvimento embrionário é possível demonstrar hematopoiese primeiro no saco gestacional, depois no fígado e finalmente na medula óssea. Os primeiros eritrócitos liberados na circulação fetal são nucleados e macrocíticos. Os volumes celulares médios são expressos em fentolitros (fL), e 1 fentolitro equivale ao micrômetro cúbico. No embrião, o volume celular médio é de no mínimo 180 fL, caindo para 105 a 115 fL ao final da gestação. Os eritrócitos de fetos aneuploides em geral não sofrem esta maturação e se mantêm com maior volume – em média 130 fL (Sipes, 1991). À medida que se processa o desenvolvimento fetal, aumenta o número de eritrócitos circulantes anucleados de tamanho menor. Conforme o feto cresce, tanto o volume sanguíneo na circulação comum fetoplacentária quanto a concentração de hemoglobina aumentam. A concentração de hemoglobina no sangue fetal aumenta para cerca de 12 g/dL no meio da gestação, chegando a 18 g/dL no final (Walker, 1953). Em razão de seu maior tamanho, os eritrócitos fetais têm menor expectativa de vida, que progressivamente aumenta para cerca de 90 dias ao final da gravidez (Pearson, 1966). Como consequência, a produção de glóbulos vermelhos aumenta. Os reticulócitos inicialmente estão presentes em grande número, mas seu percentual cai para 4 a 5% do total no final da gestação. Os eritrócitos fetais são estrutural e metabolicamente diferen-



**FIGURA 7-9** Contagem de plaquetas em função da idade gestacional a partir do primeiro dia de vida. São apresentados os valores médios e para o 5º e o 95º percentil. (Dados de Christensen, 2012.)

tes dos encontrados nos adultos. Eles são mais maleáveis, o que serve para compensar sua maior viscosidade. Também contêm várias enzimas com atividades substancialmente diferentes (Smith, 1981).

A eritropoiese é controlada principalmente pela eritropoetina fetal, pois a materna não atravessa a placenta. A produção de eritropoetina fetal é influenciada por testosterona, estrogênio, prostaglandinas, hormônio tireoidiano e lipoproteínas (Stockman, 1992). Os níveis séricos de eritropoetina aumentam com a maturidade fetal. O local exato da produção de eritropoetina é objeto de discussão, mas parece que o fígado fetal é uma fonte importante até que se inicie a produção renal. Há correlação estreita entre a concentração de eritropoetina no líquido amniótico e a encontrada no sangue venoso umbilical por cordocentese. Após o nascimento, é normal que a eritropoetina se mantenha indetectável por até três meses.

Por outro lado, a produção de plaquetas alcança níveis estáveis no meio da gestação, embora seja possível haver alguma variação ao longo da gravidez (Figura 7-9). O número de plaquetas no feto e no neonato está sujeito a vários agentes, como será discutido no Capítulo 15.

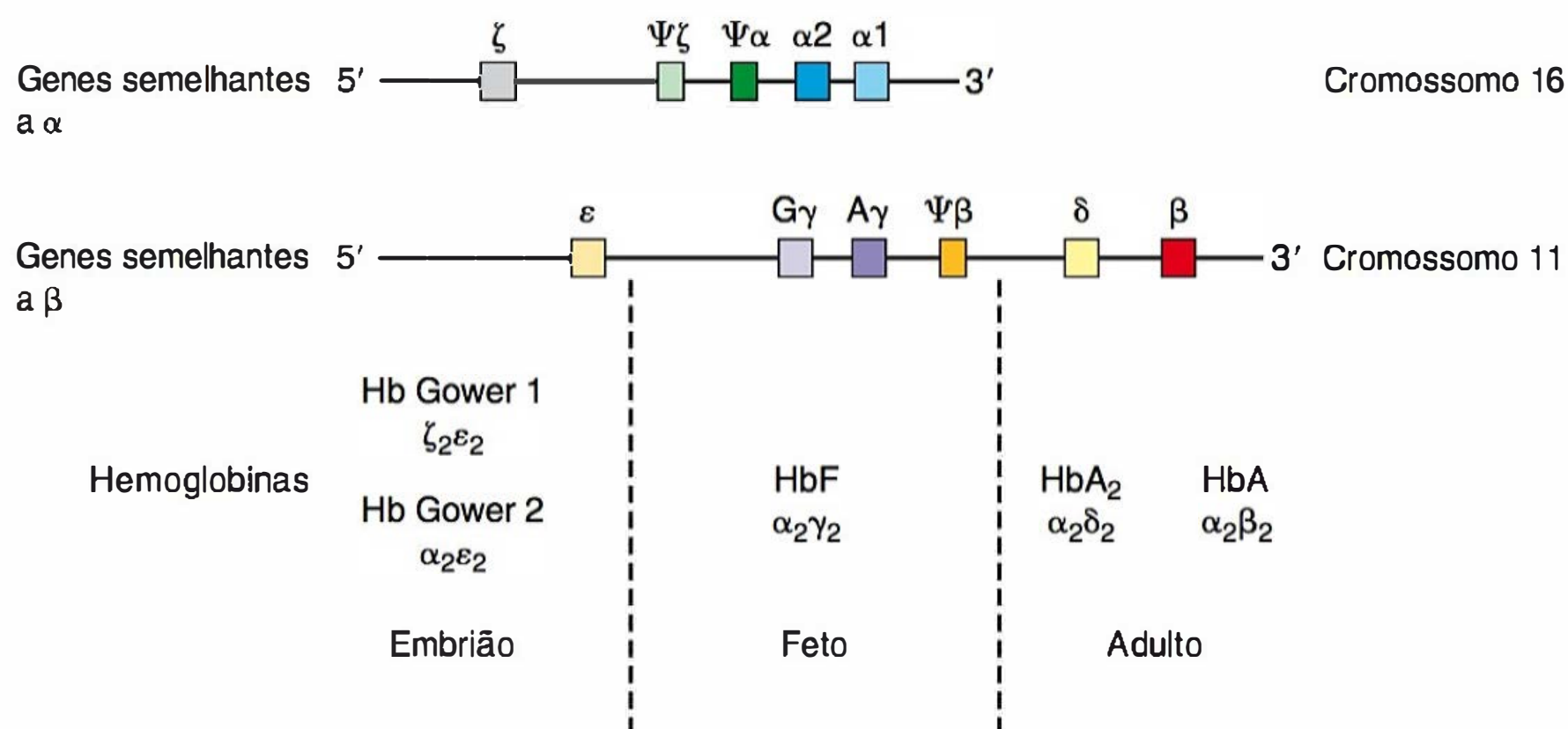
### Volume sanguíneo fetoplacentário

Embora não haja medições precisas do volume sanguíneo fetoplacentário humano, Usher e colaboradores (1963) relataram volumes médios de 78 mL/kg em neonatos normais nascidos a termo quando se procede ao pinçamento imediato do cordão umbilical. Gruenwald (1967) observou que o volume de sangue fetal contido na placenta após o pinçamento imediato do cordão seria em média 45 mL/kg do peso fetal. Assim, o volume sanguíneo fetoplacentário ao final da gravidez é de cerca de 125 mL/kg do peso fetal.

### Hemoglobina fetal

Essa proteína tetramérica é composta por duas cópias de duas cadeias distintas de peptídeos, o que determina o tipo de hemoglobina produzida. A hemoglobina A dos adultos normais é composta pelas cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . Durante a vida embrionária e fetal são produzidos diversos precursores das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . Com isso, há produção serial de diversos tipos diferentes de hemo-





**FIGURA 7-10** Ilustração esquemática da organização dos genes precursoros α e β nos cromossomos 11 e 16 e dos tipos de hemoglobina produzidos a partir deles. Hb, hemoglobina. (Modificada de Thompson, 1991.)

globina fetal. Os genes para as cadeias tipo β estão no cromossomo 11, e os genes para as cadeias tipo α estão no cromossomo 16. Essa sequência é apresentada na [Figura 7-10](#). Cada um desses genes é ligado e desligado durante a vida fetal, até que os genes α e β, que determinam a produção da hemoglobina A, sejam permanentemente ativados.

O período de produção de cada uma dessas versões iniciais de hemoglobina corresponde às alterações no local de produção de hemoglobina. O sangue fetal é produzido inicialmente no saco gestacional, onde são sintetizadas as hemoglobinas Gower 1, Gower 2 e Portland. A eritropoiese passa a ser feita no fígado, onde é produzida a hemoglobina F fetal. Quando a hemopoiese finalmente se muda para a medula óssea, a hemoglobina A do adulto aparece nos glóbulos vermelhos fetais, presente em quantidades progressivamente maiores à medida que o feto amadurece (Pataryas, 1972).

A versão adulta final da cadeia α é produzida exclusivamente até seis semanas. Depois disso, não há versões funcionais alternativas. Se houver mutação ou deleção no gene α, não haverá cadeia de tipo α alternativa que possa ser usada como substituta para formar hemoglobina funcional. Por outro lado, pelo menos duas versões da cadeia β – δ e γ – são mantidas em produção ao longo da vida fetal e além. No caso de haver mutação ou deleção no gene β, essas duas outras versões da cadeia β frequentemente continuam a ser produzidas, resultando na hemoglobina A<sub>2</sub> ou na hemoglobina F, que substituem a hemoglobina anormal ou ausente.

Os genes são desativados por metilação da região de controle, discutida no [Capítulo 13](#). Em algumas situações, a metilação não ocorre. Por exemplo, em neonatos de mães diabéticas, a hemoglobina F pode persistir em razão de hipometilação do gene γ (Perrine, 1988). Nos casos de anemia falciforme, o gene γ não sofre metilação, e grandes quantidades de hemoglobina fetal continuam sendo produzidas ([Capítulo 56](#)). Maiores níveis de hemoglobina F estão associados a menos sintomas de doença falciforme, e uma das abordagens terapêuticas é a modificação farmacológica desses níveis com o uso de medicamentos indutores da produção de hemoglobina F (Trompeter, 2009).

Há uma diferença funcional entre as hemoglobinas A e F. Dada qualquer pressão de oxigênio e sendo idêntico o pH, os eritrócitos fetais que contêm principalmente hemoglobina F fixam mais oxigênio do que os que contêm quase somente hemoglobina A ([Figura 47-2](#)). Isso ocorre porque a hemoglobina A se

liga mais avidamente ao 2,3-difosfoglicrato (2,3-DPG, de 2,3-diphosphoglycerate) do que a hemoglobina F, reduzindo, assim, sua afinidade por oxigênio (De Verdier, 1969). Durante a gestação, os níveis maternos de 2,3-DPG aumentam e, considerando que os eritrócitos fetais têm concentrações menores de 2,3-DPG, sua afinidade por oxigênio é maior.

A quantidade de hemoglobina F nos eritrócitos fetais começa a diminuir nas últimas semanas de gestação. No final da gravidez, cerca de 75% de toda a hemoglobina são do tipo F. Nos primeiros 6 a 12 meses de vida, a proporção de hemoglobina F continua a cair, até que finalmente alcança os menores níveis nos eritrócitos de adultos. Os glicocorticosteroides são os

mediadores da mudança da hemoglobina fetal para a adulta, e o efeito é irreversível (Zitnik, 1995).

### Fatores da coagulação

Não há formas embrionárias para as diversas proteínas hemostáticas. Com exceção do fibrinogênio, o feto inicia a produção de proteínas pró-coagulantes, fibrinolíticas e anticoagulantes normais, do tipo encontrado nos adultos, ao redor de 12 semanas. Considerando que não atravessam a placenta, suas concentrações no momento do nascimento são muito abaixo das observadas com algumas semanas de vida (Corrigan, 1992). Em neonatos normais, os níveis dos fatores II, VII, IX, X e XI, bem como de pré-caliceína, proteína S, proteína C, antitrombina e plasminogênio, representam cerca de 50% dos níveis encontrados em adultos. Por outro lado, os níveis dos fatores V, VIII, XIII e do fibrinogênio são mais próximos dos valores dos adultos (Saracco, 2009). Sem tratamento profilático, os fatores de coagulação dependentes de vitamina K geralmente reduzem-se ainda mais nos primeiros dias de vida extrauterina. Esse declínio é amplificado nas crianças em aleitamento materno, podendo levar a hemorragia no neonato ([Capítulo 33](#)).

O fibrinogênio fetal, que surge com cinco semanas de gestação, apresenta a mesma composição de aminoácidos daquele encontrado nos adultos, mas com propriedades distintas (Klagsbrun, 1988). O coágulo que ele forma é menos compressível, e seu monômero de fibrina apresenta menor grau de agregação (Heimark, 1988). Os níveis plasmáticos de fibrinogênio ao nascimento são inferiores aos de adultas não grávidas, entretanto a proteína é funcionalmente mais ativa do que o fibrinogênio dos adultos (Ignjatovic, 2011).

Os níveis do fator XIII fetal – fator estabilizador de fibrina – são significativamente menores em comparação com os de adultos (Henriksson, 1974). Nielsen (1969) observou níveis baixos de plasminogênio e aumento na atividade fibrinolítica no plasma do cordão quando comparado ao plasma materno. As contagens de plaquetas no sangue do cordão situam-se na faixa normal para adultas não grávidas (ver [Figura 7-9](#)).

A despeito dessa redução relativa nos pró-coagulantes, parece haver alguma forma de proteção contra hemorragia, já que sangramento fetal é um evento raro. Não costuma haver sangramento excessivo mesmo após procedimentos invasivos como cordocentese. Ney e colaboradores (1989) demonstraram que tromboplastinas do líquido amniótico e fatores encontra-



dos na geleia de Wharton se combinam para auxiliar no processo de coagulação no local de punção no cordão umbilical.

Diversas trombofilias podem causar trombose e complicações na gravidez em adultas (Capítulo 52). Se o feto herda uma dessas mutações, é possível haver trombose ou infarto na placenta ou em órgãos fetais. Essas complicações em geral são observadas em caso de herança homozigótica.

### Proteínas plasmáticas

Enzimas hepáticas e outras proteínas plasmáticas são produzidas pelo feto, e esses níveis não estão correlacionados com os maternos (Weiner, 1992). As concentrações plasmáticas de proteínas totais, albumina, lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase e alanino transferase aumentam, e os níveis de pré-albumina diminuem com a idade gestacional (Fryer, 1993). No momento do nascimento, as concentrações médias das proteínas totais e da albumina no sangue fetal são semelhantes àsquelas no sangue materno (Foley, 1978).

### Imunologia

As infecções intrauterinas nos deram a oportunidade de investigar alguns dos mecanismos da resposta imune fetal. Há relatos de competência imunológica desde 13 semanas (Kohler, 1973; Stabile, 1988). No sangue do cordão, no termo ou próximo dele, o nível médio da maioria dos componentes do sangue é cerca de metade dos valores encontrados nos adultos (Adinolfi, 1977).

Na ausência de estímulo antigênico direto, como uma infecção, as imunoglobulinas encontradas no plasma fetal são, em sua quase totalidade, imunoglobulinas G maternas. Assim, os anticorpos no neonato costumam refletir as experiências imunológicas maternas.

### Imunoglobulina G

O transporte de IgG materna para o feto inicia-se em torno de 16 semanas, aumentando daí em diante. A maior parte das IgGs é adquirida durante as últimas quatro semanas de gestação (Gitlin, 1971). Como consequência, os neonatos prematuros possuem relativamente pouca proteção de anticorpos maternos. Os recém-natos começam a produzir lentamente as IgGs, e seus valores não atingem os dos adultos antes de três anos de vida. Em algumas situações, a transferência de anticorpos IgG da mãe para o feto pode ser danosa. O exemplo clássico é a doença hemolítica do feto e do recém-nato causada por isoimunização pelo antígeno D (Capítulo 15).

### Imunoglobulinas M e A

Nos adultos, a produção de imunoglobulina M em resposta a um estímulo antigênico é seguida em uma semana ou pouco mais pela produção predominante de IgG. Já nos fetos saudáveis, a produção de IgM é muito pequena, podendo incluir anticorpos contra linfócitos T maternos (Hayward, 1983). Quando há infecção, a resposta dominante nos fetos é a produção de IgM, permanecendo assim por semanas ou meses no recém-nato. Considerando que a IgM não é transportada da mãe para o feto, qualquer IgM encontrada no feto, ou no recém-nato, é produzida por ele. Níveis elevados de IgM são encontrados nos recém-natos com alguma infecção congênita, como rubéola, citomegalovírus ou toxoplasmose. Os níveis séricos de IgM

no sangue do cordão umbilical e a identificação de anticorpos específicos podem ser úteis para diagnosticar uma infecção intrauterina. Normalmente, a criança atinge os níveis de IgM dos adultos ao redor do nono mês de vida.

A imunoglobulina A ingerida com o colostro garante proteção na mucosa contra infecções entéricas. Esse papel de barreira imune contra infecção pode explicar a pequena quantidade de IgA secretora fetal encontrada no líquido amniótico (Quan, 1999).

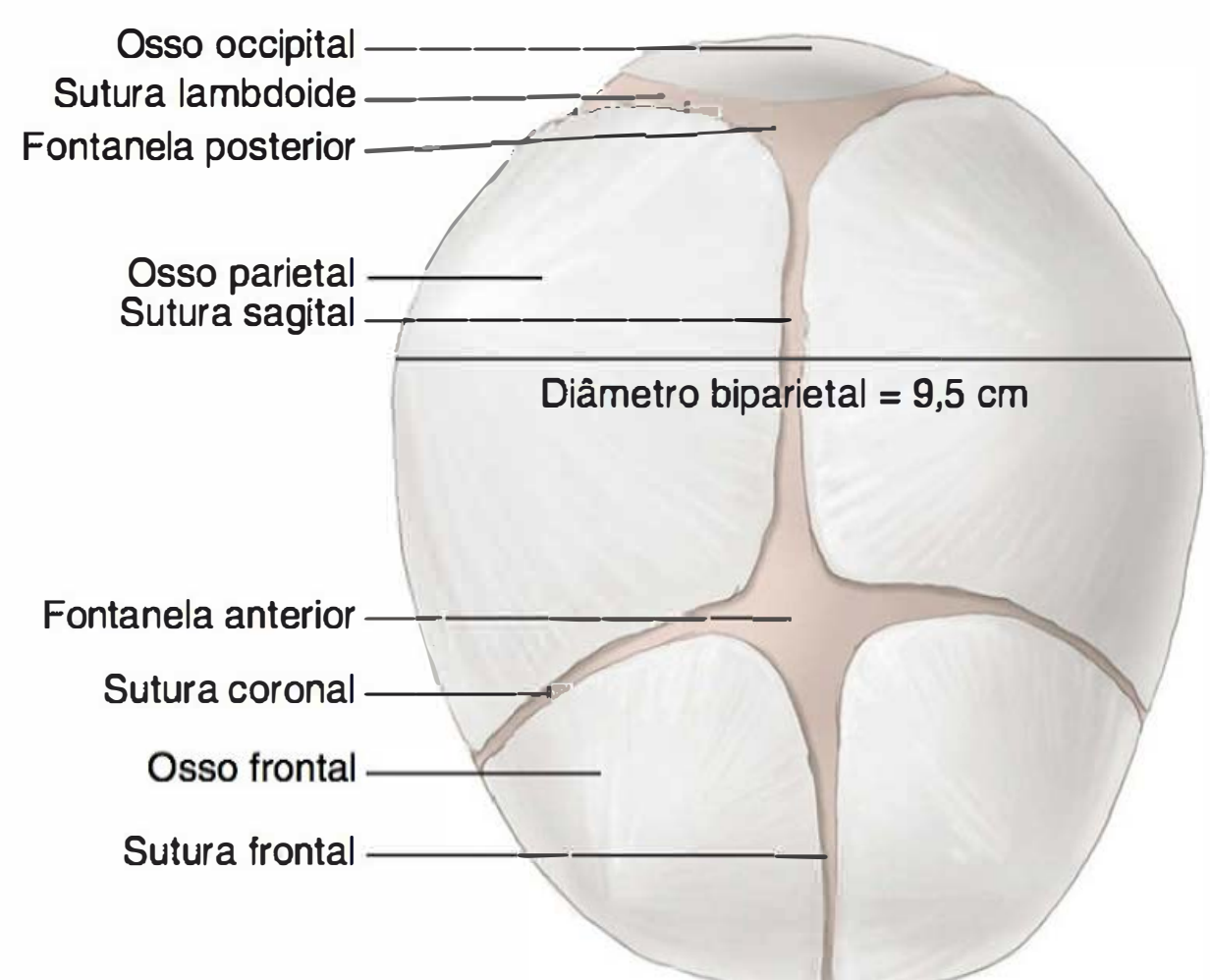
### Linfócitos e monócitos

O sistema imune desenvolve-se precocemente. Os linfócitos B surgem no fígado fetal em torno de nove semanas, e no sangue e no baço com 12 semanas. Os linfócitos T começam a deixar o timo em torno de 14 semanas. Apesar disso, o recém-nato responde mal à imunização, sendo sua resposta especialmente deficiente contra polissacarídeos capsulares bacterianos. Essa imaturidade na reação imune pode ser causada por resposta deficiente das células B do recém-nato aos ativadores policlonais ou por falta de proliferação de células T em resposta a estímulos específicos (Hayward, 1983). Nos recém-natos, os monócitos são capazes de processar e apresentar antígenos quando testados com células T maternas antígeno-específicas. Os padrões de metilação do DNA são regulados durante o desenvolvimento da diferenciação de monócitos-macrófagos e contribuem para o fenótipo anti-inflamatório nos macrófagos (Kim, 2012).

### Crânio

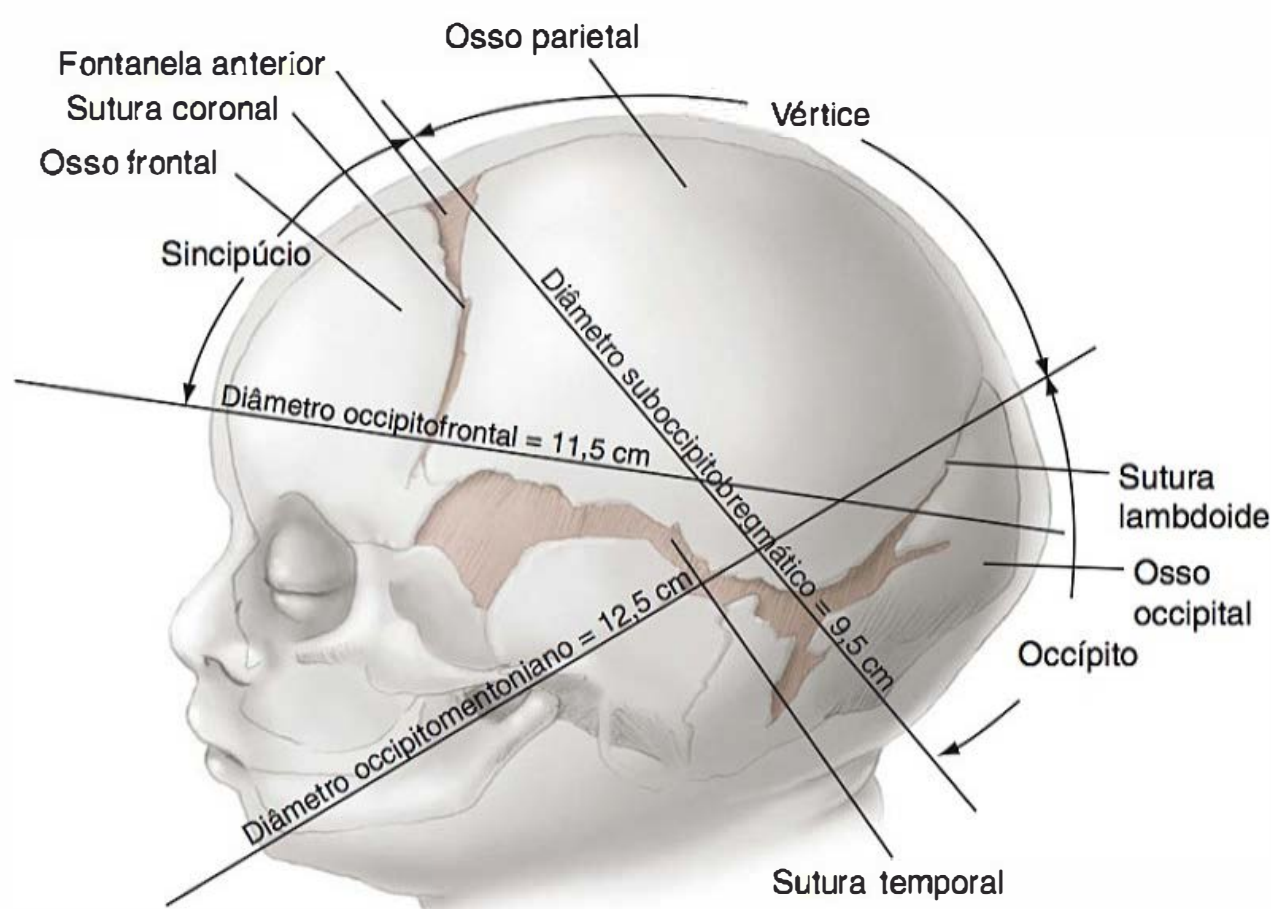
Do ponto de vista obstétrico, o tamanho da cabeça fetal é importante, pois um dos fatores essenciais para o parto é a adaptação entre a cabeça e a pelve óssea materna. O crânio firme é composto por dois ossos frontais, dois parietais e dois temporais, além da porção superior do osso occipital e as asas do esfenoide. Esses ossos são separados por espaços membranosos denominados suturas (Figura 7-11).

As suturas mais importantes são a frontal, entre os dois ossos frontais; a sagital, entre os dois ossos parietais; as duas coronais, entre os ossos frontais e parietais; e as duas lambdoides, entre os limites posteriores dos ossos parietais e o limite superior do osso occipital. O termo fontanela descreve o espaço irregular encerrado por uma membrana na junção entre várias



**FIGURA 7-11** Cabeça do feto a termo mostrando as fontanelas e as suturas.





**FIGURA 7-12** Diâmetros e circunferências importantes da cabeça do recém-nato.

suturas (ver [Figura 7-11](#)). A maior delas, denominada fontanela anterior, tem o formato de um losango e está situada na junção entre as suturas sagital e coronal. A menor, denominada fontanela posterior, é uma pequena área triangular na interseção entre as suturas sagital e lambdoide. A localização de tais fontanelas fornece informações importantes sobre a apresentação e a posição do feto durante o trabalho de parto.

É costume medir alguns diâmetros e circunferências importantes da cabeça do recém-nato ([Figura 7-12](#)). São eles:

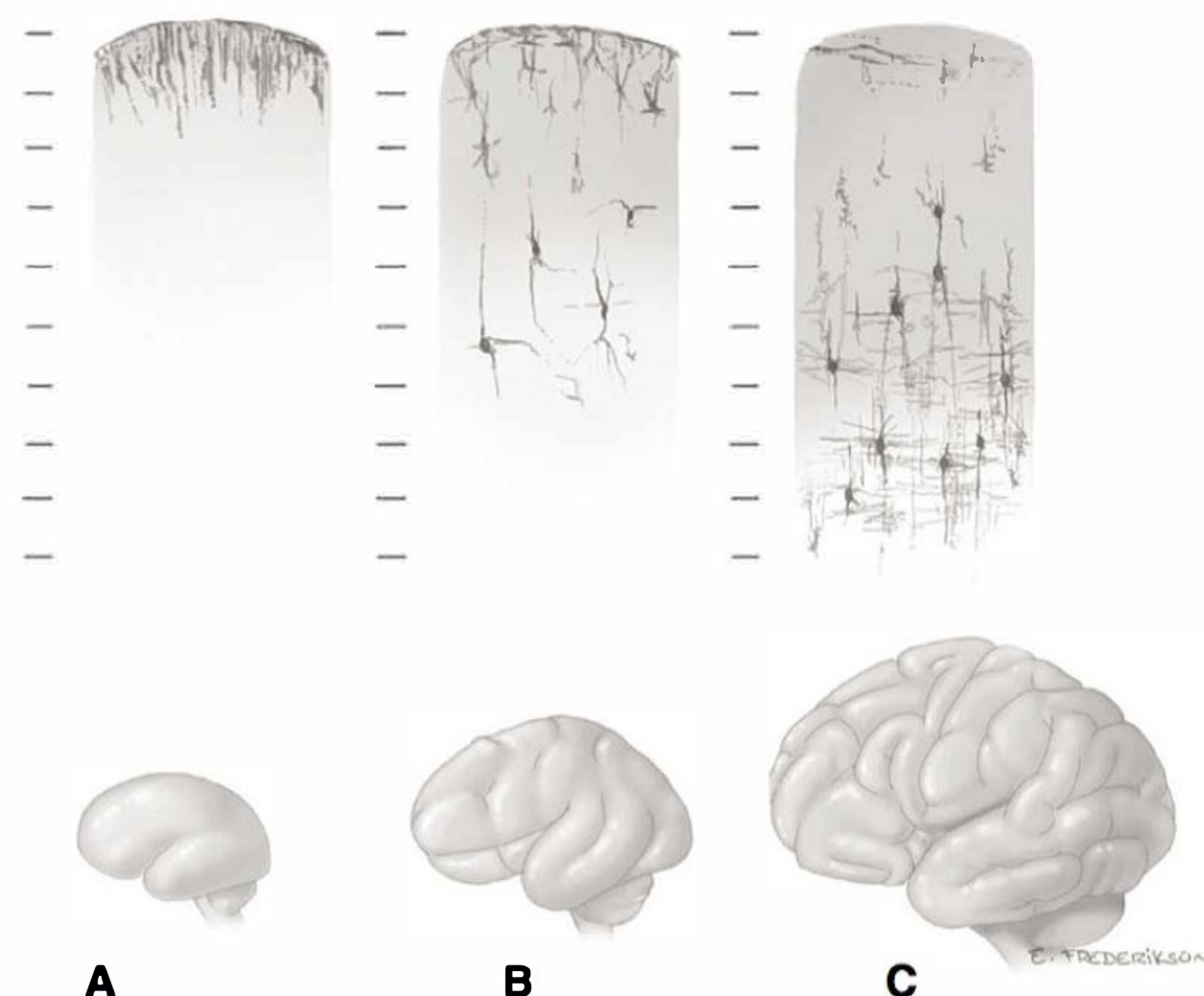
1. Occipitofrontal (11,5 cm), que segue uma linha imaginária entre um ponto imediatamente acima da base do nariz até a porção mais proeminente do osso occipital.
2. Biparietal (9,5 cm), o maior diâmetro transversal da cabeça, que se estende de um osso parietal ao outro.
3. Bitemporal (8,0 cm), a maior distância entre as duas suturas temporais.
4. Occipitomentoniano (12,5 cm), que se estende desde o mento até a porção mais proeminente do osso occipital.
5. Suboccipitobregmático (9,5 cm), que segue uma linha traçada desde o meio da grande fontanela frontal até a superfície inferior do osso occipital, exatamente onde se une ao pescoço.

A maior circunferência da cabeça, correspondente ao plano do diâmetro occipitofrontal, tem em média 34,5 cm, grande demais para passar pela pelve sem que haja flexão. A menor circunferência, que corresponde ao plano do diâmetro suboccipitobregmático, tem 32 cm. Os ossos do crânio normalmente estão conectados apenas por uma fina camada de tecido fibroso. Isso permite deslocamento ou deslizamento considerável de cada um desses ossos para que se acomodem ao tamanho ou ao formato da pelve materna. Esse processo é denominado moldagem. A posição da cabeça e o grau de ossificação do crânio resultam em um espectro de plasticidade craniana. Em alguns casos, isso indubitavelmente contribui para a desproporção fetopélvica, a principal entre as indicações para cesariana ([Capítulo 23](#)).

## ■ Sistema nervoso central e medula espinal

### Desenvolvimento do cérebro

As alterações na aparência do cérebro fetal mantêm uma relação constante com a idade gestacional, de forma que é possível iden-



**FIGURA 7-13** A proliferação e a migração neuronais estão completas entre 20 e 24 semanas. Durante a segunda metade da gestação, processam-se eventos organizacionais com a formação e a proliferação de giros, além da diferenciação e da migração de elementos celulares. As idades gestacionais aproximadas são as seguintes: **A**, 20 semanas. **B**, 35 semanas. **C**, 40 semanas.

tificar a idade do feto a partir de sua aparência externa (Dolman, 1977). A proliferação e a migração neuronais ocorrem em conjunto com o crescimento e a maturação dos giros ([Figura 7-13](#)). Estudos sobre a sequência de maturação caracterizaram as imagens do desenvolvimento cerebral fetal por meio de imageamento por ressonância magnética (RM) ([Figura 10-41](#)) (Manganaro, 2007). Estudos recentes nos quais também foram usadas imagens por RM quantificaram o desenvolvimento das estruturas cerebrais subcorticais entre 12 e 22 semanas de gestação (Meng, 2012). A mielinização das raízes ventrais dos nervos cerebrosplinais e do tronco encefálico inicia-se aproximadamente aos seis meses de gestação, mas a parte principal da mielinização ocorre após o nascimento. A falta de mielina e a ossificação incompleta do crânio permitem que se observe a estrutura do cérebro fetal com ultrassonografia ao longo da gestação.

## Medula espinal e órgãos sensitivos

No embrião, a medula espinal estende-se ao longo de toda a extensão da coluna vertebral, porém depois disso passa a crescer mais lentamente. Em torno de 24 semanas, a medula espinal estende-se até S1, no nascimento até L3, e nos adultos até L1. A mielinização da medula espinal inicia-se no meio da gestação e prossegue ao longo do primeiro ano de vida. Com oito semanas, a função sináptica está suficientemente desenvolvida para demonstrar a flexão do pescoço e do tronco (Temiras, 1968). Durante o terceiro trimestre, a integração das funções nervosa e muscular ocorre rapidamente.

Os componentes internos, médios e externos da orelha mostram-se bem-desenvolvidos no meio da gestação (ver [Figura 7-2](#)).

## ■ Sistema gastrointestinal

A deglutição inicia-se com 10 ou 12 semanas, coincidindo com a peristalse do intestino delgado e sua capacidade de transportar glicose ativamente (Koldovsky, 1965; Miller, 1982). A maior parte da água contida no líquido deglutido é absorvida, e a matéria não absorvida é propelida ao colo ([Figura 7-14](#)). Não está





**FIGURA 7-14** Radiografia de um feto com 115 g – cerca de 16 semanas de gestação – mostrando contraste radiopaco nos pulmões, no esôfago, no estômago e em todo o trato intestinal após injeção na cavidade amniótica 26 horas antes do exame. Esse contraste reflete a inalação, assim como a deglutição ativa do líquido amniótico. (De Davis, 1946, com autorização.)

claro o que estimula a deglutição, mas possíveis fatores envolvidos seriam sensação neural fetal análoga à sede, esvaziamento gástrico e alterações na composição do líquido amniótico (Boyle, 1992). É possível que os brotos fetais do paladar tenham um papel, uma vez que a injeção de sacarina no líquido amniótico estimula a deglutição, e a injeção de substâncias químicas nocivas a inibe (Liley, 1972).

Parece que a deglutição fetal produz pouco efeito sobre o volume do líquido amniótico no início da gestação porque o volume deglutido é pequeno em comparação com o total. Contudo, no final da gestação, a regulação do líquido amniótico é substancialmente afetada pela deglutição fetal. Por exemplo, quando a deglutição é inibida, o polidrâmnio é comum (Capítulo 11). Os fetos a termo deglutem entre 200 e 760 mL por dia – volume comparável ao consumido pelo neonato (Pritchard, 1966).

O ácido hidrolórico e algumas enzimas digestivas estão presentes no estômago e no intestino delgado em quantidades muito pequenas no início do período fetal. O fator intrínseco é detectável em torno de 11 semanas, e o pepsinogênio é detectável com 16 semanas. O neonato prematuro, dependendo da idade gestacional ao nascimento, pode apresentar deficiências transitórias dessas enzimas (Lebenthal, 1983).

Parece que o esvaziamento gástrico é estimulado principalmente por volume. O movimento do líquido amniótico pelo sistema gastrointestinal talvez estimule o crescimento e o desenvolvimento do canal alimentar. Entretanto, outros fatores reguladores provavelmente estão envolvidos, uma vez que os fetos anencefálicos, nos quais a deglutição é limitada, com frequência apresentam volumes normais de líquido amniótico e trato gastrointestinal de aparência normal. Gitlin (1974) mostrou que, no final da gestação, cerca de 800 mg de proteína solúvel são ingeridos diariamente pelo feto.

Diversas anomalias podem afetar a função gastrointestinal fetal. A doença de Hirschsprung – também conhecida como megacolo agangliônico congênito – impede que o intestino sofra relaxamento mediado pelo parassimpático e, como consequência, seja evacuado normalmente (Watkins, 1992). É possível reconhecer o problema antes do parto identificando a presença de intestinos de tamanho muito aumentado na ultrassonografia. Obstruções, como as causadas por atresia duodenal, síndrome megabexiga-microcolo ou ânus imperfurado, também podem impedir a evacuação normal do intestino. O íleo meconial, comumente encontrado na fibrose cística fetal, é a obstrução intestinal causada por mecônio espesso e viscoso que bloqueia o íleo distal.

### Mecônio

O conteúdo intestinal do feto é formado por diversos produtos de secreção, como glicerofosfolipídeos dos pulmões, células descamativas fetais, lanugem, cabelo e vérnix. Também contém restos não digeridos do líquido amniótico deglutido. A cor escura negro-esverdeada é causada por pigmentos, em especial a biliverdina. O mecônio é eliminado por peristalse intestinal normal no feto maduro ou por estimulação vagal. Também é eliminado quando a hipoxia estimula a liberação de arginina-vasopressina (AVP) pela hipófise fetal. A AVP estimula a contração da musculatura lisa colônica, resultando em defecação intra-amniótica (DeVane, 1982; Rosenfeld, 1985).

### Fígado

Os níveis séricos das enzimas hepáticas aumentam com a idade gestacional. O fígado fetal tem capacidade diminuída relacionada com a idade gestacional de converter bilirrubina não conjugada livre em bilirrubina conjugada (Capítulo 33). Considerando que a expectativa de vida dos eritrócitos macrocíticos fetais é menor que a dos eritrócitos adultos, a produção de bilirrubina não conjugada é maior. Como já observado, o fígado fetal é capaz de conjugar apenas uma pequena fração da bilirrubina, que é excretada no intestino e finalmente oxidada em biliverdina. A maior parte da bilirrubina não conjugada é excretada no líquido amniótico após 12 semanas e, em seguida, transportada através da placenta (Bashore, 1969).

É importante ressaltar que a transferência placentária é bidirecional. Assim, uma gestante com hemólise intensa por qualquer causa apresenta excesso de bilirrubina não conjugada rapidamente passada ao feto e, a seguir, ao líquido amniótico. Por outro lado, não há troca significativa de bilirrubina conjugada entre mãe e feto.

A maior parte do colesterol fetal é sintetizada no fígado, que satisfaz as grandes demandas por colesterol LDL das suprarrenais fetais. O glicogênio hepático está presente em baixas concentrações durante o segundo trimestre; contudo, próximo ao fim da gestação, há um aumento rápido e intenso em seus níveis, que chegam a ser o dobro ou o triplo dos encontrados no fígado dos adultos. Após o nascimento, a concentração de glicogênio cai rapidamente.

### Pâncreas

Grânulos contendo insulina podem ser identificados com 9 a 10 semanas, sendo possível detectar insulina no plasma fetal com 12 semanas (Adam, 1969). O pâncreas responde à hiperinsulinemia secretando insulina (Obenshain, 1970). Identificou-se glucagon no pâncreas fetal com oito semanas. Em macacas Rhesus adultas, hipoglicemia e infusão de alanina causaram aumento



nos níveis maternos de glucagon. Embora estímulos semelhantes em seres humanos não produzam resposta fetal, cerca de 12 horas após o nascimento o recém-nato é capaz de responder (Chez, 1975). Ao mesmo tempo, entretanto, as células pancreáticas fetais  $\alpha$  respondem à infusão de L-dopa (Epstein, 1977). Portanto, a não resposta à hipoglicemia provavelmente é consequência do fracasso na liberação de glucagon e não de produção inadequada. Esse fato é compatível com dados sobre a evolução na expressão de genes pancreáticos no feto (Mally, 1994).

A maioria das enzimas pancreáticas está presente com 16 semanas. Tripsina, quimiotripsina, fosfolipase A e lipase são encontradas nos fetos com 14 semanas, e suas concentrações aumentam com a gestação (Werlin, 1992). A amilase foi identificada no líquido amniótico com 14 semanas (Davis, 1986). A função exócrina do pâncreas fetal é limitada. Secreções fisiologicamente importantes ocorrem apenas após a estimulação de um secretagogo, como a acetilcolina, que é liberada localmente após estímulo vagal (Werlin, 1992). A colecistoquinina normalmente apenas é liberada após a ingestão de proteínas, por isso não é encontrada no feto.

### ■ Sistema urinário

Dois sistemas urinários primitivos – o pronefro e o mesonefro – precedem o desenvolvimento do metanefro, que forma o rim definitivo ([Capítulo 3](#)). O pronefro é detectado com duas semanas, e o mesonefro já produz urina com cinco semanas, sofrendo degeneração em torno de 11 a 12 semanas. Quando essas duas estruturas não se formam ou não regredem, ocorre desenvolvimento anômalo do sistema urinário definitivo. Entre 9 e 12 semanas, o broto ureteral e o blastema nefrogênico interagem para produzir o metanefro. O rim e o ureter desenvolvem-se a partir do mesoderma intermediário. A bexiga e a uretra desenvolvem-se do seio urogenital. A bexiga em parte também se desenvolve do alantoide.

Em torno de 14 semanas, a alça de Henle é funcional, e já ocorre reabsorção (Smith, 1992). Novos nefros continuam a ser formados até 36 semanas. Nos neonatos prematuros, sua formação continua após o nascimento. Embora os rins fetais produzam urina, sua capacidade de concentrar e modificar o pH é limitada mesmo no feto maduro. A urina fetal é hipotônica em relação ao plasma fetal e possui baixa concentração de eletrólitos.

A resistência vascular fetal é alta, e a fração de filtração é baixa quando comparada aos valores encontrados mais tarde na vida (Smith, 1992). O fluxo sanguíneo renal e, como consequência, a produção de urina são controlados ou influenciados pelo sistema renina-angiotensina, pelo sistema nervoso simpático e por prostaglandinas, calicreína e peptídeo natriurético atrial. A taxa de filtração glomerular aumenta com a idade gestacional, passando de menos de 0,1 mL/min com 12 semanas para 0,3 mL/min com 20 semanas. Mais tarde na gestação, a taxa mantém-se constante quando corrigida para o peso fetal (Smith, 1992). Hemorragia ou hipoxia em geral resultam em redução do fluxo sanguíneo renal, da taxa de filtração glomerular e do débito urinário.

Geralmente encontra-se urina na bexiga mesmo em fetos pequenos. Os rins fetais começam a produzir urina com 12 semanas. Em torno de 18 semanas, estão produzindo 7 a 14 mL/dia, e, ao final da gestação, esse valor aumenta para 27 mL/h ou 650 mL/dia (Wladimiroff, 1974). A administração de furosemina à mãe aumenta a formação de urina pelo feto, enquanto a insuficiência uteroplacentária, a restrição ao crescimento fetal e outras formas de sofrimento fetal a diminuem. A obstrução da uretra, da bexiga, dos ureteres ou da pelve renal pode produzir

danos ao parênquima renal e distorcer a anatomia fetal. Com a obstrução uretral, a bexiga pode se distender suficientemente para se romper ou produzir distocia. Os rins não são essenciais à sobrevivência na vida intrauterina, mas são importantes para controlar a composição e o volume do líquido amniótico. Além disso, anomalias que causam anúria crônica em geral são acompanhadas de oligoidrâmnio e hipoplasia pulmonar. As correlações patológicas e o tratamento pré-natal de obstruções no trato urinário serão discutidos no [Capítulo 16](#).

### ■ Desenvolvimento dos pulmões

A maturação pulmonar e os indicadores bioquímicos da maturidade da função pulmonar interessam muito à obstetrícia. As imaturidades morfológica e funcional ao nascimento levam ao desenvolvimento da síndrome de angústia respiratória ([Capítulo 34](#)). A presença em quantidade suficiente de materiais ativos de superfície – coletivamente conhecidos como surfactantes –, no líquido amniótico, é uma evidência de maturidade pulmonar. Entretanto, como enfatizado por Liggins (1994), a maturação estrutural e a morfológica do pulmão fetal também são extremamente importantes para seu funcionamento apropriado.

### Maturação anatômica

Semelhante à ramificação de uma árvore, o desenvolvimento pulmonar se processa de acordo com um calendário estabelecido que aparentemente não pode ser acelerado por terapias antes do nascimento ou após. Os limites para a viabilidade da criança parecem ser determinados pelo processo usual de crescimento pulmonar. Há quatro estágios essenciais no desenvolvimento dos pulmões, conforme descrito por Moore (2013). O primeiro é o estágio pseudoglandular, no qual ocorre crescimento da árvore brônquica intrassegmentar entre 6 e 16 semanas. Durante esse período, a aparência microscópica dos pulmões assemelha-se à de uma glândula. Segundo, durante o estágio canalicular entre 16 e 26 semanas, as placas cartilagosas brônquicas estendem-se à periferia. Cada bronquíolo terminal dá origem a diversos bronquíolos respiratórios, e cada um destes se divide em múltiplos ductos saculares. A seguir, inicia-se o estágio dos sacos terminais com 26 semanas. Nesse estágio, os bronquíolos respiratórios dão origem aos alvéolos primitivos – os sacos terminais. Finalmente, inicia-se o estágio alveolar, com 32 semanas, embora a transição exata entre os dois últimos estágios não tenha sido determinada. Durante o estágio alveolar, o revestimento epitelial dos alvéolos se adelgaça em benefício da troca de gases. Ao mesmo tempo, desenvolve-se a matriz extracelular a partir dos segmentos proximais pulmonares em direção aos distais até o final da gravidez. Constrói-se uma extensa rede capilar, forma-se o sistema linfático, e os pneumócitos tipo II iniciam a produção de surfactante. Ao nascimento, estão presentes cerca de 15% dos alvéolos da vida adulta. Assim, os pulmões continuam a crescer, acrescentando mais alvéolos até os 8 anos de idade.

Várias agressões podem atrapalhar esse processo, e o momento em que ocorrem determina as sequelas. Por exemplo, quando há agenesia renal, não existe líquido amniótico no início do crescimento pulmonar, e ocorrem problemas nos três estágios do desenvolvimento. Um feto com ruptura de membrana e subsequente oligoidrâmnio antes de 20 semanas em geral apresenta ramificação brônquica e desenvolvimento cartilaginoso próximos do normal, mas seus alvéolos são imaturos. A ruptura de membrana após 24 semanas possivelmente produz poucos efeitos em longo prazo sobre a estrutura pulmonar.

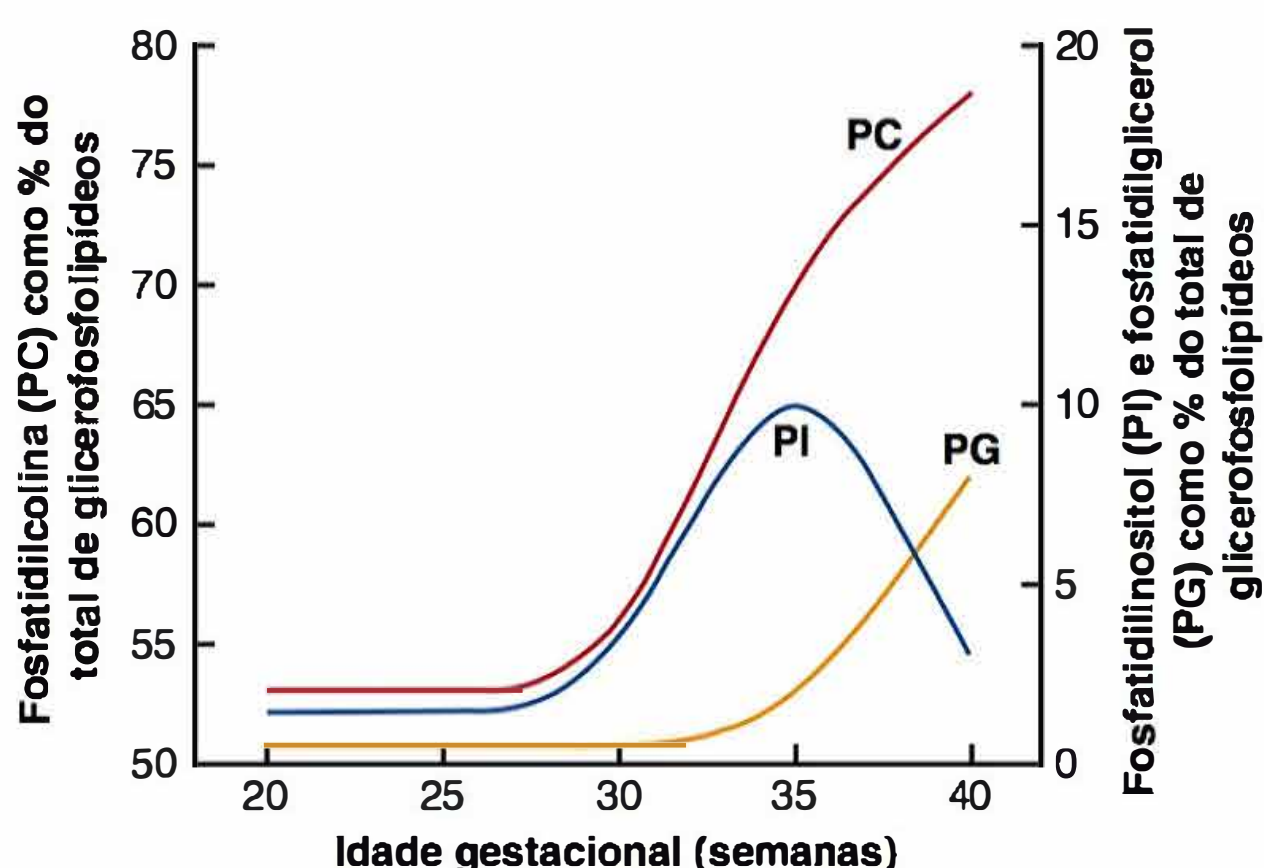


## Surfactante pulmonar

Após a primeira respiração, os sacos terminais devem ser mantidos expandidos a despeito da pressão exercida pela interface tecido-ar ambiente, e é o surfactante que impede seu colapso. O surfactante é produzido nos pneumócitos tipo II que revestem os alvéolos. Essas células caracterizam-se pela presença de corpúsculos multivesiculares que produzem os corpos laminares onde o surfactante é montado. No final da vida fetal, período em que o alvéolo é caracterizado pela interface água-tecido, corpos lamelares intactos são secretados pelos pulmões e entram no líquido amniótico durante os movimentos respiratórios denominados respiração fetal. Ao nascimento, com a primeira respiração, produz-se a interface tecido-ar nos alvéolos pulmonares. O surfactante deixa os corpos laminares e se espalha para revestir os alvéolos, prevenindo seu colapso durante a expiração. Assim, o que determina a maturidade pulmonar é a capacidade dos pulmões fetais de produzir surfactante, e não a deposição desse material nos pulmões na vida intrauterina.

**Composição do surfactante.** Gluck e colaboradores (1967, 1970 e 1972) e Hallman e colaboradores (1976) concluíram que cerca de 90% do peso seco do surfactante são formados por lipídeos. As proteínas respondem pelos 10% restantes. Cerca de 80% dos glicerofosfolipídeos são fosfatidilcolinas (lecitinas). O principal componente ativo do surfactante é uma lecitina específica – a dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, de *dipalmitoylphosphatidylcholine*, ou PC) –, que representa quase 50%. O fosfatidilglicerol (PG, de *phosphatidylglycerol*) responde por outros 8 a 15%. Seu papel preciso não foi esclarecido porque recém-natos sem PG em geral evoluem bem. O outro constituinte principal é o fosfatidilinositol (PI, de *phosphatidylinositol*). As contribuições relativas de cada componente são apresentadas na [Figura 7-15](#).

**Síntese do surfactante.** A biossíntese ocorre nos pneumócitos tipo II. As apoproteínas são produzidas no retículo endoplasmático, e os glicerofosfolipídeos são sintetizados por interações cooperativas entre diversas organelas celulares. O fosfolipídeo é o principal componente redutor de tensão do surfactante, e as apoproteínas ajudam a formar e reformar a película de superfície. As propriedades de superfície dos fosfolipídeos do surfactante são determinadas principalmente pela composição e pelo grau de saturação de suas cadeias longas de ácidos graxos.



**FIGURA 7-15** Relação entre níveis de lecitina, ou dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidilinositol e fosfatidilglicerol no líquido amniótico em função da idade gestacional.

A principal apoproteína é o surfactante A (SP-A), uma glicoproteína com peso molecular entre 28.000 e 35.000 Da (Whitsett, 1992). A molécula é sintetizada nas células tipo II, e sua presença no líquido amniótico aumenta com a idade gestacional e com a maturidade pulmonar. O SP-A talvez tenha participação no desencadeamento do trabalho de parto (Mendelson, 2005). A síntese do SP-A aumenta quando o tecido pulmonar fetal é tratado com análogos de adenosina monofosfato (AMP, de *adenosine monophosphate*) cíclico, fatores de crescimento epidérmicos e tri-iodotironina. O aumento na síntese das apoproteínas precede a síntese dos glicerofosfolipídeos do surfactante.

Com 29 semanas, é possível demonstrar a expressão do gene do SP-A (Snyder, 1988). Há dois genes distintos no cromossomo 10, *SP-A1* e *SP-A2*, e sua regulação é distintiva e diferente (McCormick, 1994). Especificamente, o AMP cíclico é mais importante na expressão do *SP-A2*, e a dexametasona reduz a expressão do *SP-A2*.

Há diversas outras apoproteínas menores, como SP-B e SP-C, provavelmente importantes para aperfeiçoar a ação do surfactante. Por exemplo, deleções do gene *SP-B* são incompatíveis com a sobrevivência a despeito da produção de grandes quantidades de surfactante.

**Corticosteroides e maturação pulmonar fetal.** Desde que Liggins (1969) observou a maturação pulmonar em fetos de ovelhas tratados com glicocorticoides antes de parto prematuro, muitos autores sugeriram que o cortisol fetal estimularia a maturação pulmonar fetal e a síntese do surfactante. É improvável que os corticosteroides sejam o único estímulo para o aumento na produção de surfactante; contudo, há evidências de que a administração de glicocorticosteroides em períodos críticos da gestação acelere a maturação pulmonar fetal. A utilização de betametasona e dexametasona para acelerar a maturação pulmonar fetal e a terapia neonatal substitutiva de surfactante serão discutidas no [Capítulo 34](#).

## Respiração

Nos minutos que se seguem ao nascimento, o sistema respiratório deve fornecer oxigênio e eliminar dióxido de carbono. Os músculos respiratórios desenvolvem-se precocemente e, à ultrassonografia, é possível detectar movimentos respiratórios da parede torácica com 11 semanas de gestação (Boddy, 1975). No início do quarto mês, o feto é capaz de produzir movimentos respiratórios suficientemente intensos para movimentar líquido amniótico para dentro e para fora do trato respiratório.

## Desenvolvimento das glândulas endócrinas

### Hipófise

O sistema endócrino fetal já se encontra funcionando algum tempo antes de o sistema nervoso central atingir a maturidade (Mulchahey, 1987). A adeno-hipófise desenvolve-se a partir do ectoderma oral – bolsa de Rathke, enquanto a neuro-hipófise deriva do neuroectoderma.

**Lobos anterior e médio.** A adeno-hipófise, ou hipófise anterior, diferencia-se em cinco tipos de células que secretam seis hormônios: (1) os lactotrofos produzem prolactina (PRL); (2) os somatotrofos produzem hormônio do crescimento (GH, de *growth hormone*); (3) os corticotrofos produzem corticotrofina (hormônio adrenocorticotrófico [ACTH, de *adrenocorticotrophic hormone*]); (4) os tirotrofos produzem tirotrofina ou hormônio



tireoestimulante (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*); e (5) os gonadotrofos produzem hormônio luteinizante (LH, de *luteinizing hormone*) e hormônio folículo-estimulante (FSH, de *follicle-stimulating hormone*).

O ACTH é detectado na hipófise fetal a partir de sete semanas, e o GH e o LH foram identificados com 13 semanas. Ao final de 17 semanas, a hipófise fetal é capaz de sintetizar e armazenar todos os hormônios hipofisários. Além disso, ela responde a hormônios, sendo capaz de secretar seus produtos precocemente na gestação (Grumbach, 1974). A hipófise fetal secreta  $\beta$ -endorfina, e os níveis de  $\beta$ -endorfina e de  $\beta$ -lipotropina aumentam com a  $PCO_2$  fetal (Browning, 1983).

A hipófise fetal apresenta um lobo médio bem-desenvolvido. As células dessa estrutura começam a desaparecer antes do final da gestação e estão ausentes na hipófise adulta. Os principais produtos secretados pelas células do lobo médio são o hormônio estimulador de  $\alpha$ -melanócito ( $\alpha$ -MSH, de  *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone*) e a  $\beta$ -endorfina.

**Neuro-hipófise.** A hipófise posterior encontra-se bem desenvolvida em torno de 10 a 12 semanas de gestação, sendo possível detectar ocitocina e arginina-vasopressina (AVP). Ambos os hormônios provavelmente atuam no feto para conservar água, com ação predominantemente nos pulmões e na placenta, e não nos rins. Os níveis plasmáticos de AVP no sangue do cordão umbilical são muito maiores que no sangue materno (Chard, 1971; Polin, 1977). Níveis elevados de AVP no sangue fetal parecem estar associados a sofrimento fetal (DeVane, 1982).

### Glândula tireoide

O sistema hipófise-tireoide é funcional no final do primeiro trimestre. A tireoide é capaz de sintetizar hormônios a partir de 10 ou 12 semanas, tendo sido detectados TSH, tiroxina e globulina ligadora de tiroxina (TBG, de *thyroxine-binding globulin*) no soro fetal a partir de 11 semanas (Ballabio, 1989). A placenta concentra ativamente iodo do lado fetal, e, a partir de 12 semanas e ao longo de toda a gestação, a tireoide fetal concentra iodo mais avidamente do que a tireoide materna. Por isso, a administração de iodo radioativo ou de quantidades apreciáveis de iodo comum é deletéria a partir desse período. Os níveis fetais de tiroxina livre ( $T_4$ ), tri-iodotironina livre ( $T_3$ ) e de globulina ligadora de tiroxina aumentam constantemente ao longo da gestação (Ballabio, 1989). Em comparação aos níveis encontrados em adultos, em torno de 36 semanas de gestação, as concentrações séricas fetais de TSH são maiores, as concentrações de  $T_3$  total e livre são mais baixas, e as de  $T_4$  são semelhantes. Esse fato sugere que a hipófise fetal talvez não seja sensível ao *feedback* até o final da gestação (Thorpe-Beeston, 1991; Wenstrom, 1990).

O hormônio tireoidiano fetal tem papel relevante no desenvolvimento normal de praticamente todos os tecidos fetais, em especial do cérebro. Sua influência pode ser ilustrada com os casos de hipertireoidismo congênito que ocorrem quando anticorpos estimulantes da tireoide maternos atravessam a placenta e estimulam a tireoide fetal. Esses fetos desenvolvem taquicardia, hepatoesplenomegalia, anormalidades hematológicas, craniossinostose e restrição ao crescimento. As crianças apresentam dificuldades motoras, hiperatividade e redução do crescimento (Wenstrom, 1990). Os efeitos do hipotireoidismo fetal sobre o neonato serão discutidos no [Capítulo 58](#).

A placenta impede a passagem substancial de hormônios tireoidianos maternos para o feto com deiodinação rápida da  $T_4$  e da  $T_3$  maternas para formar  $T_3$  reversa, um hormônio ti-

reoidiano relativamente inativo (Vulsma, 1989). Diversos anticorpos antitireoidianos atravessam a placenta quando presentes em altas concentrações. Entre eles, encontram-se os estimuladores tireoidianos de ação prolongada (LATS, de *long-acting thyroid stimulators*), o protetor LATS (LATS-P, de *LATS-protector*) e a imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI, de *thyroid-stimulating immunoglobulin*). Antigamente acreditava-se que o crescimento e o desenvolvimento fetais, que ocorrem a despeito do hipotireoidismo fetal, seriam evidência de que a  $T_4$  não seria essencial para o crescimento fetal. Sabe-se, agora, que o crescimento ocorre normalmente porque uma pequena quantidade da  $T_4$  materna evita que haja cretinismo intrauterino nos fetos com agenesia da tireoide (Vulsma, 1989). O feto com hipotireoidismo congênito caracteristicamente não desenvolve os estigmas do cretinismo até após o nascimento. Considerando que a administração de hormônio tireoidiano previne a doença, todos os recém-natos são testados para detectar níveis séricos elevados de TSH ([Capítulo 32](#)).

Imediatamente após o nascimento, observam-se grandes mudanças na função tireoidiana e no metabolismo. A queda na temperatura da sala produz aumento súbito e acentuado na secreção de TSH. Isso, por sua vez, produz aumento progressivo nos níveis séricos de  $T_4$ , que chegam ao máximo 24 a 36 horas após o nascimento. Há aumento quase simultâneo nos níveis séricos de  $T_3$ .

### Suprarrenais

As suprarrenais fetais são muito maiores do que as dos adultos quando se compara seu tamanho ao do corpo. A maior parte é formada pela zona fetal interna do córtex suprarrenal, que involui rapidamente após o nascimento. Essa zona é pouco desenvolvida ou está ausente nos raros casos em que a hipófise fetal está congenitamente ausente. A função da suprarrenal fetal foi discutida em detalhes no [Capítulo 5](#).

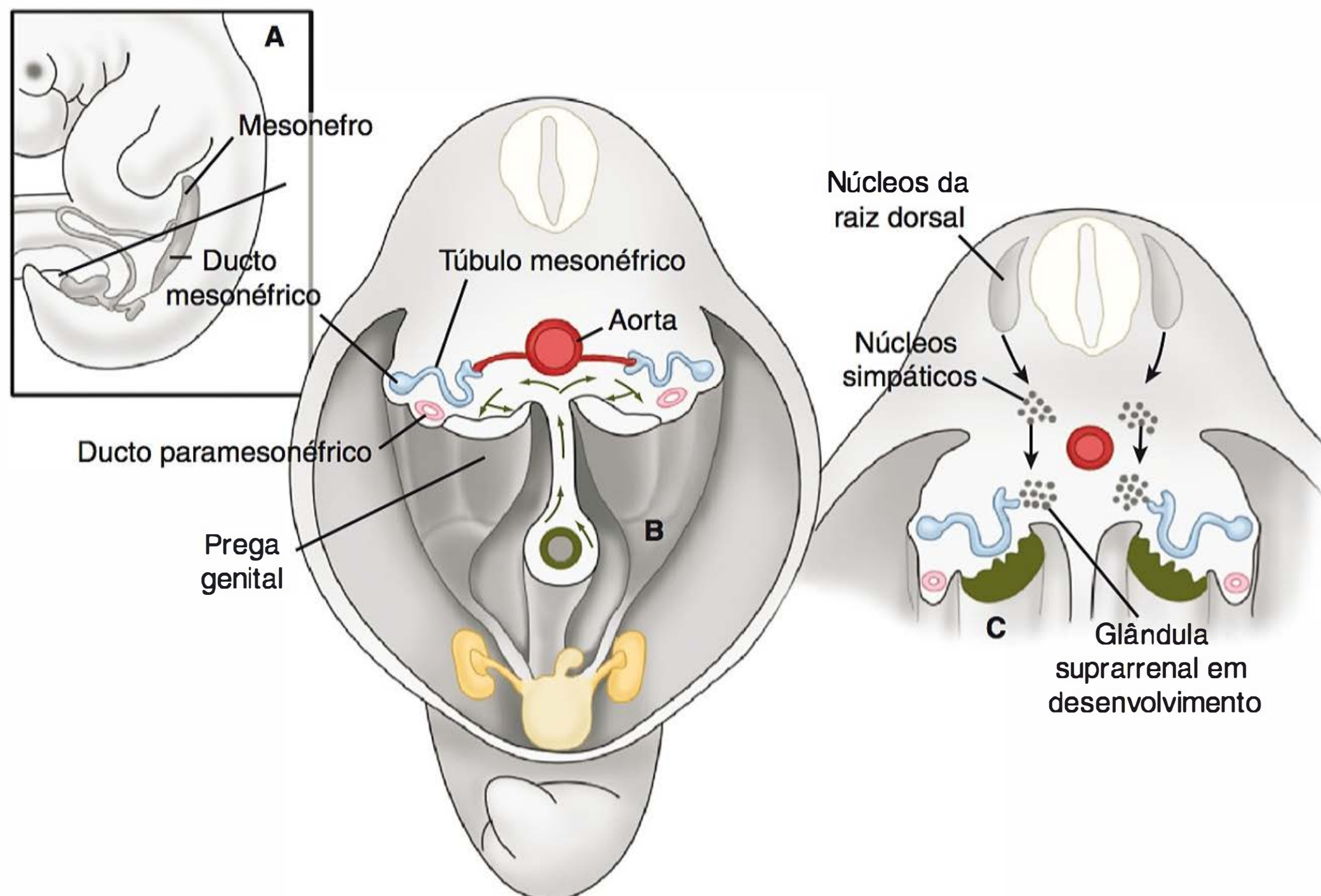
## DESENVOLVIMENTO DA GENITÁLIA

### Embriologia do útero e das trompas uterinas

O útero e as trompas originam-se dos ductos müllerianos que surgem na proximidade do polo superior da prega urogenital na quinta semana do desenvolvimento embrionário ([Figura 7-16](#)). Essa prega é formada por mesonefro, gônadas e ductos associados. A primeira indicação do desenvolvimento do ducto mülleriano é um espessamento do epitélio celômico aproximadamente no nível do quarto segmento torácico. Este virá a ser a extremidade fimbriada da trompa uterina que sofre invaginação e cresce no sentido caudal para formar um tubo delgado na borda lateral da prega urogenital. Com seis semanas, as extremidades crescentes dos dois ductos müllerianos aproximam-se uma da outra na linha média. Uma semana depois, elas alcançam o seio urogenital. Nesse momento, os dois ductos müllerianos sofrem fusão para formar um canal único ao nível da crista inguinal. Essa crista dá origem ao gubernáculo, que é o primórdio do ligamento redondo.

Assim, as extremidades superiores dos ductos müllerianos produzem as trompas uterinas, e as partes fundidas dão origem ao útero. O canal vaginal não se encontra patente ao longo de toda a sua extensão até seis meses (Koff, 1933). Em razão da importância clínica das anomalias surgidas a partir da fusão anormal e da disgenesia dessas estruturas, sua embriogênese foi discutida em detalhes no [Capítulo 3](#).





**FIGURA 7-16** **A.** Corte transversal de um embrião com 4 a 6 semanas. **B.** Grandes células germinativas primordiais ameboides que migram (*setas*) do saco gestacional para a área do epitélio germinativo, no interior da prega genital. **C.** Migração de células do sistema simpático dos gânglios espinais para uma região acima do rim em desenvolvimento. (Redesenhada de Moore, 1988.)

## ■ Embriologia dos ovários

Com cerca de quatro semanas, formam-se as gônadas na superfície ventral do rim embrionário em um local entre o oitavo segmento torácico e o quarto segmento lombar. O epitélio celômico sofre espessamento, e grupos de células brotam, invadindo o mesênquima subjacente. Essa área circunscrita é denominada *epitélio germinativo*. Entretanto, em torno de 4 a 6 semanas, encontram-se várias células ameboides nessa região que migraram para dentro do corpo do embrião a partir do saco gestacional (ver [Figura 7-16](#)). Tais células germinativas primordiais são identificadas por seu grande tamanho, bem como por determinadas características morfológicas e citoquímicas.

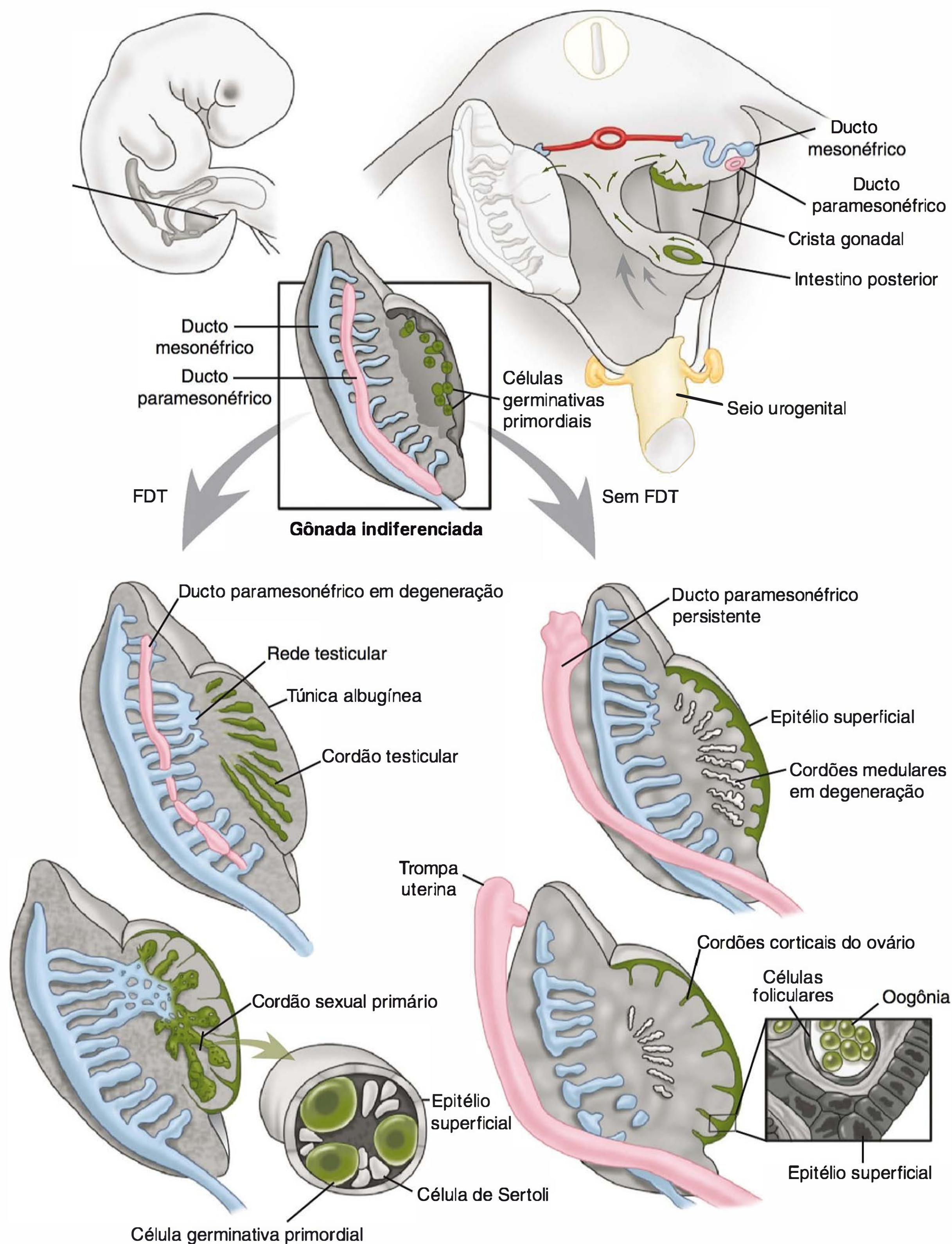
Quando as células germinativas primordiais alcançam a área genital, algumas penetram o epitélio germinativo e outras se misturam com grupos de células que proliferam a partir dele ou que se encontram no mesênquima. Ao final de cinco semanas, a rápida divisão de todos esses tipos celulares resulta no desenvolvimento de uma prega genital evidente. Essa prega projeta-se medialmente para a cavidade corporal até uma dobra na qual estão os ductos mesonéfrico (wolffiano) e paramesonéfrico (mülleriano) ([Figura 7-17](#)). Em torno de sete semanas, já se percebe a separação do mesonefro, exceto na zona estreita central, o futuro hilo, onde os vasos sanguíneos penetram. Nesse momento, é possível distinguir o sexo, pois já se distinguem os testículos por meio de feixes irradiantes bem definidos denominados cordões sexuais. Esses cordões estão separados do epitélio germinativo por mesênquima que virá a formar a túnica albugínea. Os cordões sexuais, formados por grandes células germinativas e células epitelioides menores derivadas do epitélio germinativo, se desenvolverão nos túbulos seminíferos e túbulos retos. Estes últimos estabelecem a conexão com os túbulos mesonéfricos que irão se desenvolver no epidídimo. Os ductos mesonéfricos se tornarão os canais deferentes.

No embrião feminino, o epitélio germinativo prolifera por mais tempo. Os grupos de células assim formados inicialmente ficam na região do hilo. À medida que se desenvolve tecido conectivo entre eles, o conjunto assume a forma de cordões sexuais. Esses cordões dão origem aos cordões medulares e persistem por período variável (Forbes, 1942). Em torno de três meses, medula e córtex estão definidos (ver [Figura 7-17](#)). A parte principal do ovário é formada de córtex, massa compacta de células germinativas e epitelioides que apresentam alguns sinais de agrupamento, mas sem que se possam distinguir cordões evidentes como nos testículos. Fileiras de células estendem-se desde o epitélio germinativo para dentro da massa cortical, sendo numerosas as mitoses. A sucessão rápida de mitoses em breve reduz o tamanho das células germinativas a ponto de não serem mais diferenciadas das células vizinhas. Essas células germinativas passam a ser chamadas de oogônias.

Em torno de quatro meses, algumas células germinativas na região medular começam a crescer. Elas são chamadas de oócitos primários no início da fase de crescimento que persiste até que seja alcançada a maturidade. Durante esse período de crescimento celular, muitos oócitos sofrem degeneração tanto antes quanto depois do nascimento. Uma camada simples de células foliculares planas, derivadas do epitélio germinativo, logo circunda os oócitos primários. Essas estruturas passam a ser chamadas de folículos primordiais, sendo identificadas inicialmente na medula e mais tarde no córtex. Há folículos que iniciam o crescimento antes mesmo do nascimento, acreditando-se que alguns persistam quase inalterados no córtex até a menopausa.

Em torno de oito meses, o ovário tornou-se uma estrutura lobulada, estreita e alongada, fixada à parede do corpo, acompanhando a linha do hilo na altura do mesovário. O epitélio germinativo encontra-se em grande parte separado do córtex por uma banda de tecido conectivo – a túnica albugínea. Essa





**FIGURA 7-17** Continuação da diferenciação sexual embrionária. FDT, fator determinante do testículo. (Redenhada de Moore, 1988.)

banda encontra-se ausente em muitas pequenas áreas em que feixes de células, em geral referidos como cordões de Pflüger, estão em contato com o epitélio germinativo. Nesse cordão, encontram-se células que muitos acreditam ser oogônias que se parecem com as outras células epiteliais em razão das mitoses repetidas. No córtex subjacente, há duas zonas distintas. Su-

perficialmente, encontram-se ninhos de células germinativas em sinapses meióticas, entremeadas por cordões de Pflüger e faixas de tecido conectivo. Na zona mais profunda, existem vários grupos de células germinativas em sinapses, assim como oócitos primários, células foliculares potenciais e poucos folículos primordiais.



## Sexo do feto

Teoricamente, a razão primária entre os sexos (no momento da fecundação) deveria ser de 1:1, uma vez que o número de espermatozoides com cromossomo X é igual ao número com cromossomo Y. Contudo, não é isso que ocorre, e demonstrou-se que muitos fatores contribuem para a razão entre os sexos na concepção. Entre esses fatores estão suscetibilidade diferenciada à exposição ambiental, assim como distúrbios clínicos. Além disso, casais com grande discrepância etária têm maior probabilidade de gerar descendentes do sexo masculino (Manning, 1997). Qualquer que seja a causa, é impossível determinar a razão sexual primária, pois isso implicaria atribuição de sexo a zigotos que não tivessem sofrido clivagem, a blastocistos não implantados, entre outras causas de perdas precoces de gestação.

A razão sexual secundária é aquela entre fetos viáveis e em geral é mantida na proporção de 106 masculinos para 100 femininos. O desequilíbrio na razão sexual secundária pode ser explicado pela maior perda de embriões/fetos femininos no início da gestação. Contudo, Davis e colaboradores (1998) relataram declínio significativo nos nascimentos masculinos a partir de 1950 em países como Dinamarca, Suécia, Países Baixos, Estados Unidos, Alemanha, Noruega e Finlândia. Allan e colaboradores (1997) relataram que, a partir de 1970, entre os nascidos vivos do Canadá, observou-se queda de 2,2 recém-natos do sexo masculino para cada 1.000 nascidos vivos.

## Atribuição do sexo no momento do nascimento

Na sala de parto, os pais querem saber primeiro o sexo de seu filho. Se a genitália do neonato for ambígua, o obstetra enfrenta um dilema profundo. Nesses casos, a atribuição do sexo requer conhecimento sobre cariótipo sexual, sexo gonadal, ambiente hormonal a que o feto esteve exposto, anatomia exata, além de todas as possibilidades de correção cirúrgica. No passado, a maioria dos recém-natos com falo pequeno ou provavelmente insuficiente era classificada como do sexo feminino. Com base no que atualmente se sabe sobre o papel da exposição do feto a hormônios para o estabelecimento do sexo e do comportamento sexual, é fácil perceber por que essa conduta pode ter causado transtorno de identidade sexual (Slijper, 1998). Assim, parece razoável informar aos pais que, ainda que seu filho pareça saudável, o sexo terá que ser determinado por uma série de exames. Para estabelecer um plano que possa auxiliar a determinar a causa da genitália ambígua, os mecanismos envolvidos na diferenciação sexual normal e anormal devem ser considerados.

## Diferenciação sexual

A diferenciação fenotípica do sexo é determinada pelo complemento cromossômico atuando em conjunto com o desenvolvimento gonadal.

### Sexo cromossômico

O sexo genético – XX ou XY – é estabelecido no momento da fecundação, mas nas primeiras seis semanas o desenvolvimento dos embriões masculinos e femininos é morfológicamente indistinguível. A diferenciação da gônada primordial em testículo ou ovário é a marca inicial do estabelecimento do sexo gonadal.

## Sexo gonadal

Como já descrito e mostrado na [Figura 7-16](#), as células germinativas primordiais originadas no endoderma do saco gestacional migram até a prega genital para formar a gônada indiferenciada. Se houver um cromossomo Y, cerca de seis semanas após a fecundação, a gônada iniciará o desenvolvimento para testículo (Simpson, 1997). O desenvolvimento testicular é determinado por um gene localizado no braço curto do Y – o *fator determinante de testículo* (FDT), também chamado de região determinante do sexo (SRY, de *sex-determining region*). Esse gene codifica um fator de transcrição que atua modulando a taxa de transcrição de vários genes envolvidos na diferenciação gonadal. O gene SRY é específico do cromossomo Y e está expresso no zigoto unicelular humano imediatamente após a fecundação do óvulo. Ele não está expresso no espermatozoide (Fiddler, 1995; Gustafson, 1994). Além disso, o desenvolvimento do testículo requer uma região de *reversão sexual dependente da dose* (DDS, de *dose-dependent sex reversal*) no cromossomo X, assim como outros genes autossômicos (Brown, 2005).

A participação do sexo cromossômico na determinação do sexo gonadal é ilustrada por várias condições paradoxais. Estima-se que a incidência de indivíduos 46,XX com fenótipo masculino seja de cerca de 1 em cada 20.000 nascidos masculinos (Page, 1985). Esses fetos aparentemente resultam da translocação do fragmento de Y contendo o FDT para o cromossomo X durante a meiose das células germinativas masculinas (George, 1988). De forma semelhante, os indivíduos com cromossomos XY poderão apresentar fenótipo feminino se forem portadores de mutação no gene FDT/SRY. Há evidências de que os genes no braço curto do cromossomo X sejam capazes de suprimir o desenvolvimento testicular, a despeito da presença do gene SRY. De fato, esse fenômeno é responsável por uma forma recessiva ligada ao X de disgenesia gonadal.

A existência de genes autossômicos determinantes do sexo é corroborada por várias síndromes genéticas nas quais a ruptura de um gene autossômico causa, entre outras alterações, disgenesia gonadal. Por exemplo, a displasia camptomélica, localizada no cromossomo 17, está associada à reversão fenotípica com genótipo XY. De modo semelhante, o pseudo-hermafroditismo masculino foi associado a uma mutação no gene supressor do tumor de Wilms no cromossomo 11.

## Sexo fenotípico

O desenvolvimento do trato urogenital em ambos os sexos é indistinguível antes de oito semanas de gestação. Daí em diante, o desenvolvimento e a diferenciação das genitálias interna e externa com fenótipo masculino dependem da função testicular. Na ausência de testículo, ocorre diferenciação feminina independentemente do sexo genético. Os experimentos fundamentais para determinar o papel do testículo na diferenciação sexual masculina foram conduzidos pelo anatomista francês Alfred Jost. Finalmente, ele estabeleceu que o fenótipo induzido é o masculino e que não há necessidade de secreções gonadais para a diferenciação sexual feminina. Especificamente, o ovário fetal não é necessário à diferenciação sexual feminina. Jost e colaboradores (1973) observaram que, quando a castração de fetos de coelhos era realizada antes da diferenciação da genitália primordial, todos os recém-natos apresentavam fenótipo feminino com genitálias interna e externa femininas. Assim, os ductos müllerianos desenvolviam-se para formar útero, trompas uterinas e porção superior da vagina.



Quando a castração era realizada antes da diferenciação da genitália primordial e, posteriormente, implantava-se um testículo em um dos lados no lugar da gônada removida, o fenótipo de todos os fetos passava a ser masculino. Assim, a genitália externa de tais fetos era masculinizada. No lado do implante testicular, os ductos wolffianos desenvolviam-se para formar epidídimo, canal deferente e vesícula seminal. Com a castração, no lado sem implante, o ducto mülleriano desenvolvia-se, mas o ducto wolffiano, não.

Wilson e Gloyna (1970) e Wilson e Lasnitzki (1971) demonstraram que a ação da testosterona era amplificada com sua conversão a 5 $\alpha$ -di-hidrotestosterona (5 $\alpha$ -DHT). Na maioria dos tecidos sensíveis aos androgênios, a testosterona é convertida a 5 $\alpha$ -DHT por ação da 5 $\alpha$ -redutase. Esse hormônio atua primária e quase exclusivamente no tubérculo genital, bem como nas dobras labioescrotais.

### Mecanismos de diferenciação sexual

A partir dessas observações, as bases fisiológicas da diferenciação sexual podem ser resumidas como se segue. O sexo genético é estabelecido na fecundação. O sexo gonadal é determinado principalmente por fatores codificados por genes no cromossomo Y, como o gene *SRY*. De modo ainda não compreendido, ocorre a diferenciação da gônada primitiva em testículo.

### Testículos fetais e diferenciação sexual masculina

O testículo fetal secreta uma substância proteinácea denominada substância inibidora mülleriana, uma glicoproteína dimérica com peso molecular de cerca de 140.000 Da. Ela atua localmente como fator parácrino produzindo regressão do ducto mülleriano. Com isso, impede o desenvolvimento do útero, das trompas uterinas e do segmento superior da vagina. A substância inibidora mülleriana é produzida pelas células de Sertoli dos túbulos seminíferos. É importante ressaltar que esses túbulos surgem nas gônadas fetais antes da diferenciação das células de Leydig, o local celular da síntese da testosterona. Assim, a substância inibidora mülleriana é produzida pelas células de Sertoli antes da diferenciação dos túbulos seminíferos, sendo secretada tão cedo quanto em sete semanas. A regressão do ducto mülleriano completa-se em torno de 9 a 10 semanas, ou seja, antes do início da secreção de testosterona. Considerando que atua localmente próximo a seu local de formação, se o testículo estiver ausente em um dos lados, o ducto mülleriano persistirá, e o útero e a trompa uterina se desenvolverão nesse lado. A diferenciação sexual feminina completa-se em torno de 11 semanas, e a masculina, com 14 semanas (Sobel, 2004).

### Secreção fetal de testosterona

Os testículos fetais secretam testosterona, aparentemente estimulados inicialmente pela hCG e mais tarde pelo LH hipofisário fetal. A testosterona atua de modo direto sobre o ducto wolffiano, determinando o desenvolvimento do canal deferente, do epidídimo e das vesículas seminais. A testosterona também entra no sangue fetal, atuando sobre a genitália externa primordial. Entretanto, nesses tecidos, a testosterona é convertida a 5 $\alpha$ -DHT para causar a virilização da genitália externa.

### Ambiguidade genital no recém-nato

A ambiguidade na genitália do recém-nato resulta de ação androgênica excessiva em um feto destinado a ser do sexo feminino ou de estimulação androgênica inadequada em um feto destinado a ser do sexo masculino. Raramente, a ambiguidade genital indica hermafroditismo verdadeiro. Diversos fatores de transcrição (*SOX9*, *SF1* e *WT1*) e rupturas de moléculas de sinalização (*hedgehog*, *WNT*, quinase ciclina-dependente e quinase *Ras/MAP*) causam distúrbios no desenvolvimento sexual. São exemplos a hiperplasia suprarrenal congênita e a síndrome de insensibilidade aos androgênios (Larson, 2012). As anormalidades na diferenciação sexual que causam ambiguidade genital podem ser classificadas em uma de quatro categorias clinicamente definidas: (1) pseudo-hermafroditismo feminino; (2) pseudo-hermafroditismo masculino; (3) gônadas disgenéticas, incluindo o hermafroditismo verdadeiro; e, raramente, (4) hermafroditismo verdadeiro (Low, 2003).

### Categoria 1: pseudo-hermafroditismo feminino

Nessa categoria, a substância inibidora mülleriana não é produzida. A exposição ao androgênio é excessiva, mas variável, em um feto geneticamente predestinado a ser do sexo feminino. O cariótipo é 46,XX e os ovários estão presentes. Por isso, o sexo tanto genético quanto gonadal é feminino, e a anormalidade básica consiste em excesso de androgênio. Considerando que a substância inibidora mülleriana não é produzida, desenvolvem-se o útero, as trompas uterinas e o segmento superior da vagina.

Se os fetos acometidos forem expostos a uma pequena quantidade de androgênio em excesso, em um período tardio do desenvolvimento fetal, a única anormalidade genital será uma pequena hipertrofia do clitóris, com o resto do fenótipo feminino normal.

Nos casos com exposição um tanto maior ao androgênio, a hipertrofia do clitóris será mais pronunciada, e os lábios posteriores sofrerão fusão. Se os níveis de androgênios aumentarem mais cedo no desenvolvimento embrionário, será observada maior virilização. Aqui estão incluídos formação de dobra labioescrotal; desenvolvimento de seio urogenital, no qual a vagina termina na uretra posterior, e desenvolvimento de uretra peniana com formação escrotal – a síndrome do escroto vazio (Figura 7-18A).

**Hiperplasia suprarrenal congênita.** Trata-se da causa mais comum do excesso androgênico em fetos com pseudo-hermafroditismo feminino. As glândulas hiperplásicas sintetizam enzimas defeituosas que atrapalham a síntese do cortisol. Com isso, ocorre estimulação excessiva pelo ACTH hipofisário das suprarrenais fetais com secreção de grandes quantidades de precursores do cortisol, como pré-hormônios androgênicos. Esses pré-hormônios, como a androstenediona, são convertidos em testosterona nos tecidos fetais extrassuprarrenais.

As mutações podem envolver qualquer uma de várias enzimas, sendo as mais comuns a esteroide-21-hidroxilase, a 11 $\beta$ -hidroxilase e a 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase. A deficiência desta última impede a síntese de praticamente todos os hormônios esteroidais. A deficiência de 17 $\beta$  ou de 11 $\beta$ -hidroxilase resulta em aumento da produção de desoxicorticosterona, causando hipertensão arterial e acidose hipopotassêmica. Por isso, tais formas de hiperplasia suprarrenal congênita representam emergências clínicas em neonatologia (Fritz, 2011). Atualmente, é possível diagnosticar a deficiência de 21-hidroxilase





**FIGURA 7-18** Genitália ambígua. **A.** Pseudo-hermafroditismo feminino causado por hiperplasia suprarrenal congênita. O feto era 46,XX e apresentava intensa virilização com a formação de saco escrotal sem testículos e uretra peniana. **B.** Pseudo-hermafroditismo masculino causado por síndrome de insensibilidade parcial aos androgênios. Lactente 46,XY com genitália externa apresentando hipertrofia do clitóris. **C.** Hermafroditismo verdadeiro em lactente 46,XX/46,XY. Observa-se hemiescroto com diferentes tons de pele de ambos os lados. (Fotografias cedidas pela Dra. Lisa Halvorson.)

na vida intrauterina por meio do exame molecular do DNA fetal. Embora seja controversa, a administração pré-natal de dexametasona à gestante tem sido usada para reduzir a virilização genital do feto (Miller, 2013; New, 2012). Essa terapia fetal será discutida no [Capítulo 16](#).

**Excesso de androgênio de origem materna.** A transferência de androgênio a partir do compartimento materno pode ocorrer a partir de ovários com hiper-reatividade luteínica ou cistos teca-luteínicos, ou a partir de tumores ovarianos de células de Leydig e de Sertoli-Leydig ([Capítulo 63](#)). Na maioria desses quadros, o feto feminino não é virilizado. Isso porque, durante a gravidez, o feto encontra-se protegido de eventual excesso de androgênios maternos pela extraordinária capacidade do sincitiotrofoblasto de converter a maior parte dos esteroides C<sub>19</sub>, incluindo a testosterona, a 17β-estradiol. A única exceção a essa generalização é a deficiência de aromatase fetal, que produz virilização fetal e materna ([Capítulo 5](#)). Alguns fármacos também podem causar excesso de estimulação androgênica em fetos femininos. Na maioria das vezes, os fármacos implicados são progestinas ou esteroides anabolizantes ([Capítulo 12](#)). É importante ressaltar que, com exceção dos casos com deficiência de aromatase, todas as crianças com pseudo-hermafroditismo feminino podem se tornar mulheres normais e férteis, desde que seja feito o diagnóstico correto e iniciado oportunamente o tratamento adequado.

## Categoria 2: pseudo-hermafroditismo masculino

Caracteriza-se pela exposição incompleta e variável aos andrógenos de fetos predestinados ao sexo masculino. O cariótipo é 46,XY, e o recém-nato apresenta testículos ou ausência de gônadas. Em alguns casos, observa-se masculinização incompleta seguindo-se à produção inadequada de testosterona pelo testículo fetal. Também pode ocorrer em consequência de menor responsividade da genitália primordial a quantidades normais de andrógenos – como insuficiência na formação *in situ* de 5α-DHT em tecidos reativos aos andrógenos. Em razão de haver testículos ao menos durante um período da vida embrionária, há produção da substância inibidora mülleriana. Assim, não se verifica o desenvolvimento de útero, trompas uterinas e segmento superior da vagina.

A produção testicular fetal de testosterona poderá não ocorrer se houver defeito enzimático na esteroidogênese en-

volvendo qualquer uma das quatro enzimas que atuam na biossíntese da testosterona. Também é possível haver deficiência na esteroidogênese testicular fetal causada por uma anormalidade no receptor de LH-hCG e por hipoplasia das células de Leydig.

Com a regressão dos testículos durante a vida embrionária ou fetal, deixa de haver produção de testosterona (Edman, 1977). Como consequência, é possível observar um espectro de fenótipos que varia desde aparência feminina normal com ausência de útero, trompas uterinas e segmento superior da vagina, até fenótipo masculino normal com anorquia.

A resistência aos andrógenos ou a deficiência na resposta aos andrógenos são causadas por receptores proteicos anormais ou ausentes, ou por insuficiência enzimática na conversão de testosterona em 5α-DHT nos tecidos apropriados (Wilson, 1978).

**Síndrome de insensibilidade aos andrógenos.** Anteriormente denominada feminilização testicular, trata-se da forma mais extrema de síndrome de resistência aos andrógenos, na qual não se verifica qualquer responsividade tecidual aos andrógenos. Foram descritas mais de 800 mutações causadoras dessa síndrome em um gene de oito éxons localizado no braço longo do cromossomo X (Hughes, 2012; The Lady Davis Institute for Medical Research, 2013).

Há um fenótipo feminino com canal vaginal curto e terminando em fundo cego, sem útero ou trompas uterinas e sem as estruturas do ducto wolffiano. No período em que se espera a puberdade, os níveis de testosterona aumentam para valores normais para o sexo masculino. Ainda assim, não ocorre virilização nem crescimento de pelos pubianos ou axilares em razão da resistência nos órgãos-alvo. Os níveis de LH também se elevam presumivelmente em razão de resistência aos andrógenos nos níveis cerebral e hipofisário. Em resposta às concentrações elevadas de LH, observa-se aumento da secreção testicular de 17β-estradiol quando comparada à de homens normais (MacDonald, 1979). A elevação na secreção de estrogênios e a ausência de resposta aos andrógenos atuam harmonicamente, causando feminilização sob a forma de desenvolvimento das mamas.

Indivíduos com insensibilidade incompleta aos andrógenos apresentam baixa resposta a esses hormônios. Em geral observa-se pequena hipertrofia do clitóris ao nascimento (ver [Figura 7-18B](#)). No período esperado da puberdade, há crescimento de pelos pubianos e axilares, porém sem virilização.



Esses indivíduos também desenvolvem mamas femininas presumivelmente por meio dos mesmos mecanismos endócrinos descritos para aqueles com a forma completa da doença (Madden, 1975). A insensibilidade também pode ser causada por mutação missense da linhagem germinativa no gene do receptor de androgênios ligado ao X na ultraestrutura do DNA e nos domínios de acoplamento de ligantes (Lagarde, 2012).

Outro grupo foi denominado pseudo-hermafroditismo masculino familiar tipo I (Walsh, 1974). Também denominada síndrome de Reifenstein, constitui-se como uma gama de quadros com virilização incompleta. Os fenótipos podem variar desde um fenótipo semelhante ao dos indivíduos com insensibilidade parcial aos andrógenos até um fenótipo masculino apenas com escroto bífido, infertilidade e ginecomastia.

O gene que codifica a proteína receptora de andrógenos está localizado no cromossomo X. Mais de 100 mutações foram descritas. Isso explica a ampla variedade de graus de responsividade aos andrógenos entre indivíduos com ausência ou anormalidade na proteína receptora de andrógenos e as diversas mutações associadas a um único distúrbio (McPhaul, 1991; Patterson, 1994).

Outra forma de resistência aos andrógenos é a causada pela deficiência de 5 $\alpha$ -redutase em tecidos sensíveis aos andrógenos. Considerando que a ação dos andrógenos na genitália primordial é mediada pela 5 $\alpha$ -DHT, os indivíduos com deficiência dessa enzima apresentam genitália externa feminina com discreta hipertrofia do clitóris. No entanto, considerando que a ação dos andrógenos sobre o ducto wolffiano é mediada diretamente pela testosterona, observam-se epidídimo, vesículas seminais e canais deferentes bem-desenvolvidos, e o ducto ejaculatório masculino desemboca na vagina (Walsh, 1974).

### Categoria 3: gônadas disgenéticas

Nos indivíduos afetados, o cariótipo varia e costuma ser anormal. Como o nome indica, a maioria apresenta gônadas com desenvolvimento anormal, sendo características as gônadas estriadas. Como resultado, a substância inibidora mülleriana não é produzida, e a exposição fetal aos andrógenos é variável. O útero, as trompas uterinas e o segmento superior da vagina estão presentes.

A forma mais comum de disgenesia gonadal é a síndrome de Turner (45,X). O fenótipo é feminino, mas não há desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários no período da puberdade, persistindo a genitália infantil. Em alguns indivíduos com gônadas disgenéticas, a genitália é ambígua, indicando que uma gônada anormal produziu androgênio, ainda que em pequena quantidade. Em geral, há disgenesia gonadal mista – sendo exemplo a presença de gônada disgenética de um lado e testículo anormal ou tumor disontogenético do outro. O hormônio do crescimento humano (hGH, de *human growth hormone*) recombinante foi aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento da baixa estatura dos indivíduos com síndrome de Turner (Chacko, 2012).

### Categoria 4: hermafroditismo verdadeiro

Na maioria dos casos, estão presentes os achados relatados na categoria 3. A genitália externa existente nesses casos é apresentada na [Figura 7-18C](#). Além disso, o hermafrodita verdadeiro possui tecidos ovariano e testicular com células germinativas tanto para óvulos quanto para espermatozoides nas gônadas anormais.

### Diagnóstico preliminar da causa de ambiguidade genital

É possível fazer um diagnóstico preliminar de ambiguidade genital no momento do nascimento de uma criança afetada. Pela história, colhida durante o exame físico e ultrassonográfico do neonato, um examinador experiente pode estabelecer alguns fatos importantes. Entre eles estão localização das gônadas, comprimento e diâmetro do falo, posição do meato urinário, grau de fusão da dobra labioescrotal e identificação de vagina, fundo de saco vaginal ou seio urogenital (Fritz, 2011). Se houver útero, o diagnóstico deverá ser pseudo-hermafroditismo feminino, disgenesia testicular ou gonadal, ou hermafroditismo verdadeiro. Uma história familiar de hiperplasia suprarrenal congênita ajuda a esclarecer o problema. Se o útero não estiver presente, o diagnóstico deverá ser pseudo-hermafroditismo masculino. A resistência aos andrógenos e os defeitos enzimáticos na biossíntese testicular da testosterona frequentemente têm origem familiar.

### REFERÊNCIAS

- Adam PAJ, Teramo K, Raiha N, et al: Human fetal insulin metabolism early in gestation: response to acute elevation of the fetal glucose concentration and placental transfer of human insulin-I-131. *Diabetes* 18:409, 1969
- Adinolfi M: Human complement: onset and site of synthesis during fetal life. *Am J Dis Child* 131:1015, 1977
- Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios: relative contributions of lung fluid and fetal breathing movements. *J Pediatr Surg* 19:658, 1984
- Aherne W, Dunnill MS: Morphometry of the human placenta. *Br Med Bull* 22:1, 1966
- Alcorn D, Adamson TM, Lambert TF, et al: Morphological effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lamb lung. *J Anat* 3:649, 1977
- Allan BB, Brant R, Seidel JE, et al: Declining sex ratios in Canada. *Can Med Assoc J* 156:37, 1997
- Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, et al: Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol* 31:565, 1989
- Bashore RA, Smith F, Schenker S: Placental transfer and disposition of bilirubin in the pregnant monkey. *Am J Obstet Gynecol* 103:950, 1969
- Bloch EM, Reed WF, Lee TH, et al: Male microchimerism in peripheral blood leukocytes from women with multiple sclerosis. *Chimerism* 2(1):6, 2011
- Boddy K, Dawes GS: Fetal breathing. *Br Med Bull* 31:3, 1975
- Boyle JT: Motility of the upper gastrointestinal tract in the fetus and neonate. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1028
- Boyon C, Collinet P, Bovlanger L, et al: Is fetal microchimerism beneficial for the fetus or the mother. *Gynecol Obstet Fertil* 39(4):224, 2011
- Bozzetti P, Ferrari MM, Marconi AM, et al: The relationship of maternal and fetal glucose concentrations in the human from midgestation until term. *Metabolism* 37:358, 1988
- Brace RA, Wolf EJ: Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am Obstet Gynecol* 161:382, 1989
- Brown J, Warne G: Practical management of the intersex infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:3, 2005
- BrowningAJF, Butt WR, Lynch SS, et al: Maternal plasma concentrations of  $\beta$ -lipotropin,  $\beta$ -endorphin and  $\alpha$ -lipotropin throughout pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 90:1147, 1983
- Carter AM: Evolution of factors affecting placental oxygen transfer. *Placenta* 30(Suppl A):19, 2009
- Chacko E, Graber E, Regelman MO: Update on Turner and Noonan syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 41(4):713, 2012
- Chard T, Hudson CN, Edwards CRW, et al: Release of oxytocin and vasopressin by the human foetus during labour. *Nature* 234:352, 1971
- Chez RA, Mintz DH, Reynolds WA, et al: Maternal-fetal plasma glucose relationships in late monkey pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 121:938, 1975
- Christensen RD, Henry E, Antonio DV: Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *J Matern Fetal Neonat Med* 25(54):15, 2012
- Clymann RI, Heymann MA: Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am* 28:77, 1981



- Corrigan JJ Jr: Normal hemostasis in the fetus and newborn: Coagulation. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1368
- Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR: Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator? *JAMA* 279:1018, 1998
- Davis ME, Potter EL: Intrauterine respiration of the human fetus. *JAMA* 131:1194, 1946
- Davis MM, Hodes ME, Munsick RA, et al: Pancreatic amylase expression in human pancreatic development. *Hybridoma* 5:137, 1986
- Dawes GS: The umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 84:1634, 1962
- DeVane GW, Naden RP, Porter JC, et al: Mechanism of arginine vasopressin release in the sheep fetus. *Pediatr Res* 16:504, 1982
- De Verdier CH, Garby L: Low binding of 2,3-diphosphoglycerate to hemoglobin F. *Scand J Clin Lab Invest* 23:149, 1969
- DiPietro JA: Neurobehavioral assessment before birth. *MRDD Res Rev* 11:4, 2005
- Dolman CL: Characteristic configuration of fetal brains from 22 to 40 weeks gestation at two week intervals. *Arch Pathol Lab Med* 101:193, 1977
- Dube E, Gravel A, Martin C, et al: Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod* 87(1):14, 2012
- Edman CD, Winters AJ, Porter JC, et al: Embryonic testicular regression. A clinical spectrum of XY gonadal individual. *Obstet Gynecol* 49:208, 1977
- Epstein M, Chez RA, Oakes GK, et al: Fetal pancreatic glucagon responses in glucose-intolerant nonhuman primate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 127:268, 1977
- Fiddler M, Abdel-Rahman B, Rappolee DA, et al: Expression of SRY transcripts in preimplantation human embryos. *Am J Med Genet* 55:80, 1995
- Foley ME, Isherwood DM, McNicol GP: Viscosity, hematocrit, fibrinogen and plasma proteins in maternal and cord blood. *Br J Obstet Gynaecol* 85:500, 1978
- Forbes K, Westwood M: Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol* 207(1):1, 2010
- Forbes TR: On the fate of the medullary cords of the human ovary. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 30:9, 1942
- Fowden AL, Ward JW, Wooding FPB, et al: Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol* 572(1):5, 2006
- Fritz MA, Speroff L (eds): Normal and abnormal sexual development. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p 331, 382
- Frolova AI, Moley KH: Quantitative analysis of glucose transporter mRNAs in endometrial stromal cells reveals critical role of GLUT1 in uterine receptivity. *Endocrinology* 152(5):2123, 2011
- Fryer AA, Jones P, Strange R, et al: Plasma protein levels in normal human fetuses: 13–41 weeks' gestation. *Br J Obstet Gynecol* 100:850, 1993
- Gao L, Lv C, Xu C, et al: Differential regulation of glucose transporters mediated by CRH receptor type 1 and type 2 in human placental trophoblasts. *Endocrinology* 153:1464, 2012
- George FW, Wilson JD: Sex determination and differentiation. In Knobil E, Neill J (eds): *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven, 1988, p 3
- Gilbert WM, Brace RA: Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity. *Semin Perinatol* 17:150, 1993
- Gil-Sanchez A, Koletzko B, Larque E: Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15(3):265, 2012
- Gitlin D: Development and metabolism of the immune globulins. In Kaga BM, Stiehm ER (eds): *Immunologic Incompetence*. Chicago, Year Book, 1971
- Gitlin D: Protein transport across the placenta and protein turnover between amniotic fluid, maternal and fetal circulation. In Moghissi KS, Hafez ESE (eds): *The Placenta*. Springfield, Thomas, 1974
- Gitlin D, Kumate J, Morales C, et al: The turnover of amniotic fluid protein in the human conceptus. *Am J Obstet Gynecol* 113:632, 1972
- Giudice LC, de-Zegher F, Gargosky SE, et al: Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1548, 1995
- Gluck L, Kulovich MV, Eidelman AI, et al: Biochemical development of surface activity in mammalian lung. 4. Pulmonary lecithin synthesis in the human fetus and newborn and etiology of the respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 6:81, 1972
- Gluck L, Landowne RA, Kulovich MV: Biochemical development of surface activity in mammalian lung. 3. Structural changes in lung lecithin during development of the rabbit fetus and newborn. *Pediatr Res* 4:352, 1970
- Gluck L, Motoyama EK, Smits HL, et al: The biochemical development of surface activity in mammalian lung. 1. The surface-active phospholipids; the separation and distribution of surface-active lecithin in the lung of the developing rabbit fetus. *Pediatr Res* 1:237, 1967
- Granado M, Fuente-Martín E, García-Cáceres C, et al: Leptin in early life: a key factor for the development of the adult metabolic profile. *Obes Facts* 5(1):138, 2012
- Grisaru-Granovsky S, Samueloff A, Elstein D: The role of leptin in fetal growth: a short review from conception to delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136(2):146, 2008
- Gruenewald P: Growth of the human foetus. In McLaren A (ed): *Advances in Reproductive Physiology*. New York, Academic Press, 1967
- Grumbach MM, Kaplan SL: Fetal pituitary hormones and the maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. In Gluck L (ed): *Modern Perinatal Medicine*. Chicago, Year Book, 1974
- Gustafson ML, Donahoe PK: Male sex determination: current concepts of male sexual differentiation. *Annu Rev Med* 45:505, 1994
- Hallman M, Kulovich MV, Kirkpatrick E, et al: Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 125:613, 1976
- Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P: The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 193(6):1537, 2006
- Hayward AR: The human fetus and newborn: development of the immune response. *Birth Defects* 19:289, 1983
- Heimark R, Schwartz S: Cellular organization of blood vessels in development and disease. In Ryan U (ed): *Endothelial Cells*, Vol II. Boca Raton, CRC Press, 1988, p 103
- Hellman P, Ridefelt P, Juhlin C, et al: Parathyroid-like regulation of parathyroid hormone related protein release and cytoplasmic calcium in cytotrophoblast cells of human placenta. *Arch Biochem Biophys* 293:174, 1992
- Henriksson P, Hedner V, Nilsson IM, et al: Fibrin-stabilization factor XIII in the fetus and the newborn infant. *Pediatr Res* 8:789, 1974
- Henson MC, Castracane VD: Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 74(2):218, 2006
- Hughes IA, Erner R, Bunch T: Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med* 30(5):432, 2012
- Ignjatovic V, Ilhan A, Monagle P: Evidence for age-related differences in human fibrinogen. *Blood Coagul Fibrinolysis* 22(2):110, 2011
- Iyengar GV, Rapp A: Human placenta as a "dual" biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: Toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *Sci Total Environ* 280:221, 2001
- Jansson T, Aye IL, Gberdhan DC: The emerging role of mTORC1 signaling in placental nutrient-sensing. *Placenta* 33(Suppl 2):e23, 2012
- Jansson T, Cetin I, Powell TL, et al: Placental transport and metabolism in fetal overgrowth—a workshop report. *Placenta* 27:109, 2006a
- Jansson T, Powell TL: Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? A review. *Placenta* 27:S91, 2006b
- Jiang SS, Zhu XJ, Ding SD, et al: Expression and localization of aquaporins 8 and 9 in term placenta with oligohydramnios. *Reprod Sci* 19(12):1276, 2012
- Jost A, Vigier B, Prepin J: Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Horm Res* 29:1, 1973
- Kadic AS, Predojevic M: Fetal neurophysiology according to gestational age. *Semin Fetal Neonatal Med* 17(5):256, 2012
- Kim ST, Romero R, Tarca AL: Methylation of fetal and maternal monocytes and macrophages at the feto-maternal interface. *Am J Reprod Immunol* 68(1):8, 2012
- Kimura RE: Lipid metabolism in the fetal-placental unit. In Cowett RM (ed): *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York, Springer, 1991, p 291
- Klagsbrun M: Angiogenesis factors. In Ryan U (ed): *Endothelial Cells*, Vol II. Boca Raton, CRC Press, 1988, p 37
- Koff AK: Development of the vagina in the human fetus. *Contr Embryol Carnegie Inst* 24:59, 1933
- Kohler PF: Maturation of the human complement system. *J Clin Invest* 52:671, 1973
- Koldovsky O, Heringova A, Jirsova U, et al: Transport of glucose against a concentration gradient in everted sacs of jejunum and ileum of human fetuses. *Gastroenterology* 48:185, 1965
- Kopp RS, Kumbartski M, Harth V, et al: Partition of metals in the maternal/fetal unit and lead-associated decreases of fetal iron and manganese: an observational biomonitoring approach. *Arch Toxicol* 86(10):1571, 2012
- Korgun ET, Celik-Ozenci C, Seval Y, et al: Do glucose transporters have other roles in addition to placental glucose transport during early pregnancy? *Histochem Cell Biol* 123:621, 2005



- Lagarde WH, Blackwelder AJ, Mingos JT: Androgen receptor exon 1 mutation causes androgen insensitivity by creating phosphorylation site and inhibiting melanoma antigen-A11 activation of  $\text{NH}_2$ - and carboxyl-terminal interaction-dependent transactivation. *J Biol Chem* 287(14):10905, 2012
- Larson A, Nokoff NJ, Travers S: Disorders of sex development: clinically relevant genes involved in gonadal differentiation. *Discov Med* 12(78):301, 2012
- Lebenthal E, Lee PC: Interactions of determinants of the ontogeny of the gastrointestinal tract: a unified concept. *Pediatr Res* 1:19, 1983
- Lee CK, Lee JT, Yu SJ, et al: Effects of cadmium on the expression of placental lactogens and Pit-1 genes in the rat placental trophoblast cells. *Mol Cell Endocrinol* 298(1-2):11, 2009
- Lemons JA: Fetal placental nitrogen metabolism. *Semin Perinatol* 3:177, 1979
- Leonce J, Brockton N, Robinson S, et al: Glucose production in the human placenta. *Placenta* 27:S103, 2006
- Liggins GC: Fetal lung maturation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 34:247, 1994
- Liggins GC: Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 45:515, 1969
- Liley AW: Disorders of amniotic fluid. In Assali NS (ed): *Pathophysiology of Gestation*. New York, Academic Press, 1972
- Lissauer D, Piper KP, Moss PA, et al: Persistence of fetal cells in the mother: friend or foe? *BJOG* 114:1321, 2007
- Longo LD: Respiration in the fetal-placental unit. In Cowett RM (ed): *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York, Springer, 1991, p 304
- Low Y, Hutson JM: Rules for clinical diagnosis in babies with ambiguous genitalia. *J Paediatr Child Health* 39:406, 2003
- MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, et al: Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 49:905, 1979
- Madden JD, Walsh PC, MacDonald PC, et al: Clinical and endocrinological characterization of a patient with syndrome of incomplete testicular feminization. *J Clin Endocrinol* 41:751, 1975
- Mally MI, Otonkoski T, Lopez AD, et al: Developmental gene expression in the human fetal pancreas. *Pediatr Res* 36:537, 1994
- Manganaro L, Perrone A, Savelli S, et al: Evaluation of normal brain development by prenatal MR imaging. *Radiol Med* 112:444, 2007
- Manning JT, Anderton RH, Shutt M: Parental age gap skews child sex ratio. *Nature* 389:344, 1997
- Maymó JL, Pérez Pérez A, Sánchez-Margalet V, et al: Up-regulation of placental leptin by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 150(1):304, 2009
- McCormick SM, Mendelson CR: Human SP-A1 and SP-A2 genes are differentially regulated during development and by cAMP and glucocorticoids. *Am J Physiol* 266:367, 1994
- McPhaul MJ, Marcelli M, Tilley WD, et al: Androgen resistance caused by mutations in the androgen receptor gene. *FASEB J* 5:2910, 1991
- Mendelson CR, Condon JC: New insights into the molecular endocrinology of parturition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 93:113, 2005
- Meng H, Zhang Z, Geng H, et al: Development of the subcortical brain structures in the second trimester: assessment with 7.0-T MRI. *Neuroradiology* 54(10):1153, 2012
- Mercé LT, Barco MJ, Alcázar JL, et al: Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):315.e1, 2009
- Miller AJ: Deglutition. *Physiol Rev* 62:129, 1982
- Miller WL, Witchel SF: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol* 208:354, 2013
- Mohun TJ, Weninger WJ: Imaging heart development using high resolution episcopic microscopy. *Curr Opin Genet Dev* 21(5):573, 2011
- Moore KL: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1988
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 9th ed. Philadelphia, Saunders, 2013, p 94
- Morriss FH Jr, Boyd RDH, Manhendren D: Placental transport. In Knobil E, Neill J (eds): *The Physiology of Reproduction*, Vol II. New York, Raven, 1994, p 813
- Mulchahey JJ, DiBlasio AM, Martin MC, et al: Hormone production and peptide regulation of the human fetal pituitary gland. *Endocr Rev* 8:406, 1987
- New MO, Abraham M, Yuen T, et al: An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med* 30(5):396, 2012
- Ney JA, Fee SC, Dooley SL, et al: Factors influencing hemostasis after umbilical vein puncture in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 160:424, 1989
- Nielsen NC: Coagulation and fibrinolysis in normal women immediately postpartum and in newborn infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 48:371, 1969
- Novakovic B, Gordon L, Robinson WP, et al: Glucose as a fetal nutrient: dynamic regulation of several glucose transporter genes by DNA methylation in the human placenta across gestation. *J Nutr Biochem* 24(1):282, 2013
- Obenshain SS, Adam PAJ, King KC, et al: Human fetal insulin response to sustained maternal hyperglycemia. *N Engl J Med* 283:566, 1970
- Olausson H, Goldberg GR, Laskey A, et al: Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr Res Rev* 25(1):40, 2012
- Olsen O, Clausen JA: Determination of the expected day of delivery—ultrasound has not been shown to be more accurate than the calendar method. *Ugeskr Laeger* 160:2088, 1998
- Page DC, de la Chapelle A, Weissenbach J: Chromosome Y-specific DNA in related human XX males. *Nature* 315:224, 1985
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al: IgG placental transfer in health and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012:985646, 2012
- Pataryas HA, Stamatoyannopoulos G: Hemoglobins in human fetuses: evidence for adult hemoglobin production after the 11th gestational week. *Blood* 39:688, 1972
- Patterson MN, McPhaul MJ, Hughes IA: Androgen insensitivity syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 8:379, 1994
- Pearson HA: Recent advances in hematology. *J Pediatr* 69:466, 1966
- Perrine SP, Greene MF, Cohen RA, et al: A physiological delay in human fetal hemoglobin switching is associated with specific globin DNA hypomethylation. *FEBS Lett* 228:139, 1988
- Pipe NGJ, Smith T, Halliday D, et al: Changes in fat, fat-free mass and body water in human normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 86:929, 1979
- Polin RA, Husain MK, James LS, et al: High vasopressin concentrations in human umbilical cord blood—lack of correlation with stress. *J Perinat Med* 5:114, 1977
- Pritchard JA: Fetal swallowing and amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol* 28:606, 1966
- Quan CP, Forestier F, Bouvet JP: Immunoglobulins of the human amniotic fluid. *Am J Reprod Immunol* 42:219, 1999
- Ramsay, MM: *Normal Values in Pregnancy*. Ramsay MM, James DK, Steer PJ, et al (eds). London, Elsevier, 1996, p 106
- Rosenfeld CR, Porter JC: Arginine vasopressin in the developing fetus. In Albrecht ED, Pepe GJ (eds): *Research in Perinatal Medicine*, Vol 4. Perinatal Endocrinology. Ithaca, Perinatology Press, 1985, p 91
- Sakata M, Kurachi H, Imai T, et al: Increase in human placental glucose transporter-1 during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 132:206, 1995
- Saracco P, Parodi E, Fabris C, et al: Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res* 123(6):805, 2009
- Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, et al: Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 17:640, 1994
- Simpson JL: Diseases of the gonads, genital tract, and genitalia. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, Vol I, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 1477
- Sipes SL, Weiner CP, Wenstrom KD, et al: The association between fetal karyotype and mean corpuscular volume. *Am J Obstet Gynecol* 165:1371, 1991
- Slijper FM, Drop SL, Molenaar JC, et al: Long-term psychological evaluation of intersex children. *Arch Sex Behav* 27:125, 1998
- Smith CM II, Tukey DP, Krivit W, et al: Fetal red cells (FC) differ in elasticity, viscosity, and adhesion from adult red cells (AC). *Pediatr Res* 15:588, 1981
- Smith FG, Nakamura KT, Segar JL, et al: Renal function in utero. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1187
- Snyder JM, Kwun JE, O'Brien JA, et al: The concentration of the 35 kDa surfactant apoprotein in amniotic fluid from normal and diabetic pregnancies. *Pediatr Res* 24:728, 1988
- Sobel V, Zhu YS, Imerato-McGinley J: Fetal hormones and sexual differentiation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:837, 2004
- Stabile I, Nicolaides KH, Bach A, et al: Complement factors in fetal and maternal blood and amniotic fluid during the second trimester of normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 95:281, 1988
- Stockman JA III, deAlarcon PA: Hematopoiesis and granulopoiesis. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1327



- Streeter GL: A human embryo (Mateer) of the presomite period. *Contrib Embryol* 9:389, 1920
- Sunami R, Komuro M, Tagaya H, et al: Migration of microchimeric fetal cells into maternal circulation before placenta formation. *Chimerism* 1(2):66 2010
- Teitel DF: Physiologic development of the cardiovascular system in the fetus. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*, Vol I. Philadelphia, Saunders, 1992, p 609
- Temiras PS, Vernadakis A, Sherwood NM: Development and plasticity of the nervous system. In Assali NS (ed): *Biology of Gestation*, Vol VII. The Fetus and Neonate. New York, Academic Press, 1968
- The Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, McGill University: The Androgen Receptor Gene Mutations Database World Wide Web Server. 2013. Available at: <http://androgendb.mcgill.ca/> Accessed April 18, 2013
- Thompson MW, McInnes RR, Willard HF: The hemoglobinopathies: models of molecular disease. In Thompson MW, McInnes RR, Huntington FW (eds): *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1991, p 247
- Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, et al: Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 324:532, 1991
- Trompeter S, Roberts I: Haemoglobin F modulation in childhood sickle cell disease. *Br J Haematol* 144(3):308, 2009
- Usher R, Shephard M, Lind J: The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediatr* 52:497, 1963
- Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJM: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 321:13, 1989
- Walker J, Turnbull EPN: Haemoglobin and red cells in the human foetus and their relation to the oxygen content of the blood in the vessels of the umbilical cord. *Lancet* 2:312, 1953
- Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, et al: Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2: decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med* 291:944, 1974
- Watkins JB: Physiology of the gastrointestinal tract in the fetus and neonate. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1015
- Weiner CP, Sipes SL, Wenstrom K: The effect of fetal age upon normal fetal laboratory values and venous pressure. *Obstet Gynecol* 79:713, 1992
- Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA, et al: Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 76:513, 1990
- Werlin SL: Exocrine pancreas. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1047
- Werth B, Tsiaras A: *From Conception to Birth: A Life Unfolds*. New York, Doubleday, 2002
- Whitsett JA: Composition of pulmonary surfactant lipids and proteins. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992, p 941
- Williams AH, Liu N, van Rooij E, et al: MicroRNA Control of muscle development and disease. *Curr Opin Cell Biol* 21(3):461, 2009
- Wilson JD, Gloyne RE: The intranuclear metabolism of testosterone in the accessory organs of reproduction. *Recent Prog Horm Res* 26:309, 1970
- Wilson JD, Lasnitzki I: Dihydrotestosterone formation in fetal tissues of the rabbit and rat. *Endocrinology* 89:659, 1971
- Wilson JD, MacDonald PC: Male pseudohermaphroditism due to androgen resistance: testicular feminization and related syndromes. In Stanbury JB, Wyngaarden JD, Frederickson DS (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 1978
- Wladimiroff JW, Campbell S: Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet* 1:151, 1974
- Zitnik G, Peterson K, Stamatoyannopoulos G, et al: Effects of butyrate and glucocorticoids on gamma- to beta-globin gene switching in somatic cell hybrids. *Mol Cell Biol* 15:790, 1995







SEÇÃO 4

# CUIDADOS PRÉ-CONCEPCIONAIS E PRÉ-NATAIS





# Aconselhamento Pré-concepcional

SESSÃO DE ACONSELHAMENTO.....	156
HISTÓRIA CLÍNICA.....	157
DOENÇAS GENÉTICAS.....	159
HISTÓRIA REPRODUTIVA.....	161
IDADE MATERNA/PATERNA.....	161
HISTÓRIA SOCIAL.....	162
TESTES DE TRIAGEM.....	163

Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definem cuidado pré-concepcional como “um conjunto de intervenções que visam identificar e modificar riscos biomédicos, comportamentais e sociais para a saúde ou o resultado da gestação por meio de intervenções profiláticas e terapêuticas ” (Johnson, 2006). As seguintes metas foram estabelecidas para melhorar os cuidados pré-concepcionais:

1. Melhorar o conhecimento, as atitudes e os comportamentos de homens e mulheres com relação à saúde pré-concepcional;
2. Garantir que todas as mulheres em idade reprodutiva recebam os serviços de cuidado pré-concepcional – como a triagem de risco baseada em evidências, a promoção da saúde e as intervenções – que lhes possibilitem entrar na gravidez com saúde ótima;
3. Reduzir os riscos indicados por uma gravidez pregressa com desfecho desfavorável por meio de intervenções interconcepcionais para evitar ou minimizar a repetição desses resultados;
4. Reduzir as disparidades dos resultados gestacionais adversos.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012c) também reforçou a importância dos cuidados pré-concepcional e intergestacional.

De forma a ilustrar algumas condições potencialmente modificáveis, alguns autores revisaram os dados que descrevem o estado de saúde das mulheres que deram à luz bebês vivos nos Estados Unidos em 2004. A [Tabela 8-1](#) mostra a alta prevalência

de muitas condições que podem ser passíveis de intervenção durante os períodos pré-concepcional e intergestacional (D’Angelo, 2007). Contudo, para que sejam bem-sucedidas, as estratégias profiláticas que atenuam esses riscos gestacionais potenciais devem ser adotadas antes da concepção. Quando a maioria das mulheres descobre que está grávida – em geral, 1 a 2 semanas depois do primeiro período menstrual falhado – o embrião já começou a formar-se. Desse modo, algumas estratégias profiláticas – por exemplo, ácido fólico para evitar defeitos do tubo neural – são ineficazes quando iniciadas nessa ocasião. É importante salientar que até 50% de todas as gestações não são planejadas e, em geral, estas são as que acarretam maiores riscos (Cheng, 2009).

Estudos randomizados que avaliaram a eficácia do aconselhamento pré-concepcional são escassos, em parte porque seria antiética a suspensão de tal aconselhamento. Além disso, como os desfechos gestacionais dependem da interação de vários fatores maternos, fetais e ambientais, costuma ser difícil atribuir resultados benéficos a uma intervenção específica (Moos, 2004). Entretanto, existem estudos prospectivos e estudos de controle de casos demonstrando o sucesso do aconselhamento pré-concepcional. Moos e colaboradores (1996) avaliaram a eficácia de um programa de aconselhamento pré-concepcional administrado durante as consultas de saúde rotineiras com o objetivo de reduzir gestações não planejadas. As 456 mulheres que receberam aconselhamento tiveram chances 50% maiores de ter gestações subsequentes que elas consideraram “planejadas”, em comparação com 309 gestantes que não receberam esse aconselhamento. Além disso, o grupo orientado teve um índice 65% maior de gestações planejadas, em comparação com as mulheres que não receberam cuidados de saúde antes de engravidar. Van der Zee e colaboradores (2013) revisaram alguns aspectos éticos interessantes quanto à modificação do estilo de vida materno/paterno.

SESSÃO DE ACONSELHAMENTO

Ginecologistas, internistas, médicos de família e pediatras têm a melhor oportunidade de prestar aconselhamento preventivo durante os exames periódicos de manutenção da saúde. A ocasião de um teste de gravidez negativo também constitui um ex-



**TABELA 8-1** Prevalência de comportamentos, experiências e condições de saúde materna pré-concepcionais e desfechos desfavoráveis de partos pregressos nos Estados Unidos, em 2004

Fator	Prevalência (%)
Tabagismo	23
Uso de álcool	50
Uso de polivitamínicos	35
Nenhum método anticoncepcional <sup>a</sup>	53
Consulta odontológica	78
Aconselhamento de saúde	30
Abuso físico	4
Estresse	19
Peso abaixo da média	13
Sobrepeso	13
Obesidade	22
Diabetes	2
Asma	7
Hipertensão	2
Doença cardíaca	1
Anemia	10
Feto com peso baixo ao nascer em gestação anterior	12
Feto prematuro em gestação anterior	12

<sup>a</sup>Entre mulheres que não estavam tentando engravidar.  
Dados de D'Angelo, 2007.

celente momento para o aconselhamento. Jack e colaboradores (1995) administraram um questionário abrangente sobre risco pré-concepcional a 136 dessas mulheres, e quase 95% relataram ao menos um problema que poderia afetar uma gestação futura. Isso incluía problemas clínicos ou reprodutivos (52%); história familiar de doença genética (50%); risco mais alto de adquirir infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (30%); riscos altos de adquirir hepatite B e usar drogas ilícitas (25%); uso de álcool (17%); e riscos nutricionais (54%). Os profissionais encarregados do aconselhamento devem estar instruídos a respeito de doenças clínicas relevantes, procedimentos cirúrgicos anteriores, distúrbios da reprodução ou anomalias genéticas, e devem ser capazes de interpretar os dados e as recomendações fornecidas por outros especialistas. Quando o profissional não se sente confortável em fornecer o aconselhamento, a mulher ou o casal deve ser referenciado a um conselheiro apropriado.

As mulheres que se apresentam especificamente para avaliação pré-concepcional devem ser avisadas de que a coleta de informações pode ser demorada, dependendo do número e da complexidade dos fatores que devem ser avaliados. A avaliação da ingestão nutricional inclui uma revisão detalhada das histórias clínica, obstétrica, social e familiar. A possibilidade de conseguir informações úteis é maior quando se propõem perguntas específicas acerca de cada um desses elementos da história e a cada membro da família, em vez de simplesmente fazer perguntas gerais e abertas. Algumas informações importantes podem ser obtidas por questionários que abordam esses tópicos. As respostas devem ser revistas com o casal para garantir o acompanhamento apropriado, incluindo a obtenção de prontuários médicos relevantes.

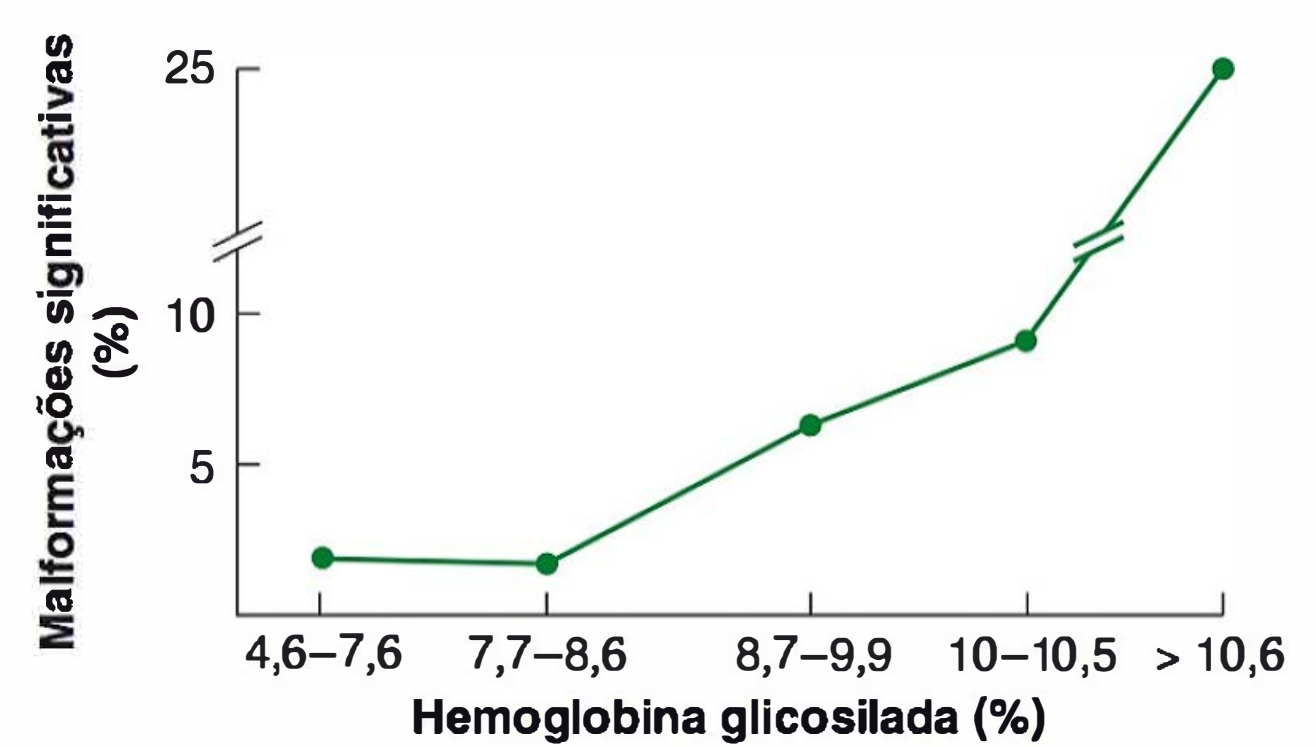
HISTÓRIA CLÍNICA

Quando há distúrbios clínicos específicos, os itens gerais incluem como a gestação afetará a saúde materna e como uma condição de alto risco poderia afetar o feto. Em seguida, deve-se fornecer o aconselhamento para melhorar o resultado. Nas seções seguintes, o leitor encontrará informações pré-concepcionais detalhadas acerca de alguns distúrbios, assim como nos outros capítulos do livro dedicados ao tema específico.

Diabetes melito

Como a patologia materno-fetal associada à hiperglicemia é bem conhecida, o diabetes é o protótipo das doenças para as quais o aconselhamento pré-concepcional é benéfico. Os riscos para a mãe e o feto associados ao diabetes estão descritos em detalhes no Capítulo 57. Muitas dessas complicações podem ser evitadas quando o controle da glicose é melhorado antes da concepção. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) concluiu que o aconselhamento pré-concepcional das mulheres com diabetes pré-gestacional é benéfico e tem relação de custo-eficácia favorável, razão pela qual deve ser incentivado. A American Diabetes Association publicou recomendações consensuais quanto ao cuidado pré-concepcional para mulheres diabéticas (Kitzmilller, 2008). Essas diretrizes recomendam que seja realizado um inventário detalhado da duração da doença e das complicações relacionadas e que sejam realizados exames clínicos e laboratoriais voltados para a detecção de lesões dos órgãos-alvo. Talvez o aspecto mais importante seja que essas recomendações reforçam a meta pré-concepcional do nível mais baixo possível de hemoglobina A<sub>1c</sub>, sem acarretar risco indevido de hipoglicemia materna. Além de avaliar o controle do diabetes durante as últimas seis semanas, o nível de hemoglobina A<sub>1c</sub> também pode ser utilizado para computar os riscos de anomalias importantes (Figura 8-1). Embora esses dados sejam originados de mulheres com diabetes grave, a incidência das anomalias fetais nas mulheres que tiveram diabetes gestacional e hipoglicemia em jejum é quatro vezes maior em comparação com a das mulheres normais (Sheffield, 2002).

Estudos demonstraram que esse tipo de aconselhamento é eficaz. Em uma revisão, Leguizamón e colaboradores (2007) encontraram 12 estudos incluindo mais de 3.200 gestações de mulheres com diabetes insulino-dependente. Entre 1.618 mulheres que não receberam aconselhamento pré-concepcional,



**FIGURA 8-1** Relação entre os níveis de hemoglobina glicosilada no primeiro trimestre de gravidez e o risco de malformações congênitas significativas em 320 mulheres com diabetes insulino-dependente. (Dados com base em Kitzmilller, 1991.)



8,3% tiveram conceitos com uma anomalia congênita significativa, em comparação com a incidência de 2,7% entre 1.599 gestantes que receberam aconselhamento. Tripathi e colaboradores (2010) compararam os desfechos gestacionais de 588 mulheres com diabetes pré-gestacional, das quais 50% receberam aconselhamento pré-concepcional. As pacientes que receberam aconselhamento conseguiram controle glicêmico mais rigoroso antes de engravidar e ao longo do primeiro trimestre, tiveram índices mais altos de utilização de folato antes da gravidez, e apresentaram índices mais baixos de desfechos desfavoráveis – definidos como morte perinatal ou anomalia congênita significativa. Esses benefícios citados acompanharam-se de reduções dos gastos com assistência à saúde das mulheres diabéticas. Com base em sua revisão, Reece e Homko (2007) demonstraram que cada dólar (US\$) gasto em um programa de cuidados pré-concepcionais economizou entre US\$ 1,86 e 5,19 por gastos médicos evitados. Apesar desses benefícios, a proporção de mulheres diabéticas que recebem cuidado pré-concepcional ainda está abaixo do ideal. Em um estudo com cerca de 300 mulheres diabéticas incluídas em um plano de cuidados gerenciados (*managed-care plan*), Kim e colaboradores (2005) mostraram que apenas cerca de 50% receberam aconselhamento pré-concepcional. Sem dúvida, os índices de aconselhamento são muito menores entre as mulheres indigentes e que não dispõem de seguro de saúde.

■ **Epilepsia**

As mulheres epiléticas inquestionavelmente têm risco 2 a 3 vezes maior de ter filhos com anomalias estruturais, quando comparadas com gestantes sem essa doença (Wide, 2004). Alguns estudos iniciais sugeriram que a epilepsia conferisse risco intrinsecamente maior de malformações congênitas, que não dependia de quaisquer efeitos adversos do tratamento anticonvulsivante. Embora a maioria dos estudos mais recentes não tenha conseguido confirmar esse risco aumentado entre as mulheres que não eram tratadas, é difícil refutar em definitivo essa hipótese, porque as mulheres utilizadas como controle (sem tratamento farmacológico) em geral têm doença mais branda (Cassina, 2013). Fried e colaboradores (2004) realizaram uma metanálise dos estudos que compararam mulheres epiléticas (tratadas ou não) com controles. Nesse estudo, os índices mais altos de malformações congênitas puderam ser demonstrados apenas entre os filhos das pacientes expostas ao tratamento anticonvulsivante. Veiby e colaboradores (2009) utilizaram o Registro Médico de Natalidade da Noruega para comparar os desfechos gestacionais de 2.861 mulheres epiléticas e 369.267 gestantes utilizadas como controle. Os autores detectaram risco mais alto de malformações apenas entre as gestantes que usaram ácido valproico (5,6%) e fizeram tratamento com mais de um fármaco (6,1%). As gestantes que não eram tratadas tiveram índices de anomalias semelhantes aos dos controles sem epilepsia.

Sempre que for possível, o controle da atividade epilética deve ser melhorado antes de engravidar. Vajda e colaboradores (2008) publicaram os dados do Registro Australiano de Fármacos Antiepiléticos na Gravidez. O risco de ter convulsões durante a gravidez diminuía em 50 a 70% quando não tinham ocorrido crises epiléticas no último ano antes de engravidar. Quando o período sem atividade convulsiva foi maior que um ano, não houve quaisquer vantagens adicionais.

Esforços devem ser feitos para conseguir o controle da epilepsia com um ou mais fármacos menos teratogênicos (Aguglia, 2009; Tomson, 2009). Como descrito em detalhes no **Capítu-**

**TABELA 8-2** Tratamento antiepilético com um único fármaco durante o primeiro trimestre e risco associado de malformações congênitas

Antiepilético (n)	Malformações congênitas significativas, n (%)	Risco relativo (IC, 95%) <sup>a</sup>
Controles não tratados (442)	5 (1,1)	Referência
Lamotrigina (1.562)	31 (2,0)	1,8 (0,7-4,6)
Carbamazepina (1.033)	31 (3,0)	2,7 (1,0-7,0)
Fenitoína (416)	12 (2,9)	2,6 (0,9-7,4)
Levetiracetam (450)	11 (2,4)	2,2 (0,8-6,4)
Topiramato (359)	15 (4,2)	3,8 (1,4-10,6)
Valproato (323)	30 (9,3)	9,0 (3,4-23,3)
Fenobarbital (199)	11 (5,5)	5,1 (1,8-14,9)
Oxcarbazepina (182)	4 (2,2)	2,0 (0,5-7,4)
Gabapentina (145)	1 (0,7)	0,6 (0,07-5,2)
Zonisamida (90)	0 (0)	NR
Clonazepam (64)	2 (3,1)	2,8 (0,5-14,8)

<sup>a</sup>Risco comparado com o da população de referência de mulheres não epiléticas que não foram expostas a esses fármacos.  
IC, intervalo de confiança; NR, não relatado.  
Dados de Hernández-Díaz, 2012.

**lo 60** e demonstrado na **Tabela 8-2**, alguns esquemas com um único fármaco são mais teratogênicos que outros. Se for possível, o ácido valproico deve ser especialmente evitado, pois esse fármaco foi associado repetidamente a um risco maior de malformações congênitas significativas, quando comparado aos outros antiepiléticos (Jentink, 2010). De acordo com Jeha e Morris (2005), a American Academy of Neurology recomenda que seja considerada a interrupção do(s) anticonvulsivante(s) antes da gestação de alguns grupos de pacientes. Isso inclui as gestantes que preenchem os seguintes critérios: ausência de atividade epilética nos últimos 2 a 5 anos; pacientes portadoras de apenas um tipo de epilepsia; mulheres com exame neurológico e inteligência normais, e eletroencefalograma com resultados normalizados pelo tratamento.

As mulheres epiléticas também devem ser aconselhadas a usar ácido fólico suplementar. Entretanto, ainda não está totalmente claro se a suplementação de ácido fólico reduz o risco de malformações fetais das gestantes tratadas com anticonvulsivantes. Em um estudo de caso-controle, Kjaer e colaboradores (2008) demonstraram que o risco de anomalia congênita entre os fetos expostos à carbamazepina, ao fenobarbital, à fenitoína e à primidona foi reduzido pela suplementação materna de folato. Por outro lado, com base no Registro de Epilepsia e Gravidez do Reino Unido, Morrow e colaboradores (2009) compararam as condições de saúde dos filhos das mulheres que usaram ácido fólico no período pré-concepcional com as dos filhos daquelas que não receberam esse fármaco antes de um estágio avançado da gravidez, ou que não fizeram qualquer tipo de suplementação. Nesse estudo, os autores observaram um aumento paradoxal do número de malformações congênitas significativas no grupo que usou folato no período pré-concepcional. Esses pesquisadores concluíram que o metabolismo do folato pode ser apenas uma parte do mecanismo pelo qual as malformações são induzidas nas gestantes que utilizam esses fármacos.



Imunizações

O aconselhamento pré-concepcional inclui a avaliação da imunidade aos agentes patogênicos comuns. Além disso, dependendo do estado de saúde, dos planos de viagem e da época do ano, outras imunizações podem ser indicadas conforme discutido no Capítulo 9 (Tabela 9-9). As vacinas que contêm toxoides (p. ex., antitetânica) ou que incluem bactérias ou vírus inativados (p. ex., vacinas contra *influenza*, pneumococos, vírus da hepatite B, meningococos e vírus da raiva) não foram associadas a consequências fetais adversas e não estão contraindicadas antes de engravidar ou durante a gestação. Por outro lado, as vacinas com vírus vivos (p. ex., vacinas contra varicela-zóster, sarampo, caxumba, rubéola, pólio, varicela e febre amarela) não são recomendadas durante a gravidez. Além disso, em condições ideais, deve-se esperar um mês ou mais entre a vacinação e as tentativas de engravidar. Apesar disso, a administração inadvertida das vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR, de *measles, mumps, rubella*) ou varicela durante a gestação em geral não deve ser considerada indicação para interromper a gravidez. A maioria dos estudos sugere que o risco fetal seja apenas teórico. A imunização contra varíola, antraz e outras doenças causadas por bioterrorismo deve ser considerada no contexto clínico apropriado (Capítulo 64). Com base em seu estudo com cerca de 300 mulheres que receberam a vacina contra varíola pouco antes de engravidar, Ryan e colaboradores (2008) demonstraram que os índices de interrupção da gravidez, nascimento prematuro e anomalias congênitas não eram maiores que os esperados.

DOENÇAS GENÉTICAS

Os CDC (2013) estimam que 3% dos nascidos a cada ano nos Estados Unidos tenham no mínimo uma anomalia congênita. É importante ressaltar que essas anomalias são as causas principais de mortalidade infantil, contribuindo com 20% das mortes. Os benefícios do aconselhamento pré-gestacional costumam ser medidos comparando a incidência de novos casos antes e depois do início de um programa de aconselhamento. Alguns exemplos de distúrbios congênitos que visivelmente são atenuados por aconselhamento são defeitos do tubo neural, fenilcetonúria, talassemias, e outras doenças genéticas mais comuns nos indivíduos com descendência judaica do leste europeu.

História familiar

A elaboração de genealogias utilizando os símbolos demonstrados na Figura 8-2 é o método mais completo para obter a história familiar como parte da triagem genética. O estado de saúde e a função reprodutiva de cada “parente sanguíneo” devem ser revisados individualmente quanto à ocorrência de doenças clínicas, deficiência intelectual, anomalias congênitas, infertilidade e abortamento. Algumas constituições raciais, étnicas ou religiosas podem indicar maior risco de distúrbios recessivos específicos. Embora a maioria das mulheres possa fornecer alguma informação acerca de sua história, sua compreensão pode ser limitada. Por exemplo, diversos estudos mostraram que as mulheres grávidas com frequência deixam de relatar uma anomalia congênita na família, ou a descrevem de maneira incorreta. Por essa razão, qualquer malformação ou doença genética referida deve ser confirmada por uma revisão dos prontuários médicos pertinentes, ou pelo contato com os parentes afetados, de modo a obter informações adicionais.

Defeitos do tubo neural

A incidência dos defeitos do tubo neural (DTN) é de 0,9 por 1.000 nascimentos, e elas são superadas apenas pelas malformações cardíacas como anomalia fetal estrutural mais comum (Capítulo 14). Como também ocorre com as cardiopatias congênitas, alguns DTN estão associados a mutações específicas. Um exemplo é a substituição 677C→T no gene que codifica a metileno-tetraidrofolato-redutase. Para essa e outras anomalias genéticas semelhantes, o estudo realizado pelo Medical Research Council Vitamin Study Research Group (1991) demonstrou que a reposição pré-concepcional de ácido fólico reduziu de modo significativo (72%) o risco de ter DTN recorrente. O mais importante é que, como mais de 90% dos fetos com DTNs nascem de gestantes de baixo risco, Czeizel e Dudas (1992) demonstraram que a suplementação reduziu o risco primário de ter uma anomalia desse tipo na primeira gestação. Por essa razão, hoje se recomenda que todas as mulheres que pretendem engravidar usem 400 a 800 µg de ácido fólico oral por dia antes de conceber e durante o primeiro trimestre da gestação (U.S Preventive Services Task Force, 2009). O enriquecimento dos grãos de cereais com folato tornou-se obrigatório nos Estados Unidos a partir de 1998, e essa prática também reduziu a incidência de DTNs (Mills, 2004). Apesar dos efeitos benéficos comprovados da suplementação de folato, apenas 50% das mulheres fizeram suplementação com ácido fólico no período periconcepcional (de Jong-van den Berg, 2005; Goldberg, 2006). O previsor mais confiável do uso desse suplemento é uma ou mais consultas com um médico antes de conceber.

Fenilcetonúria

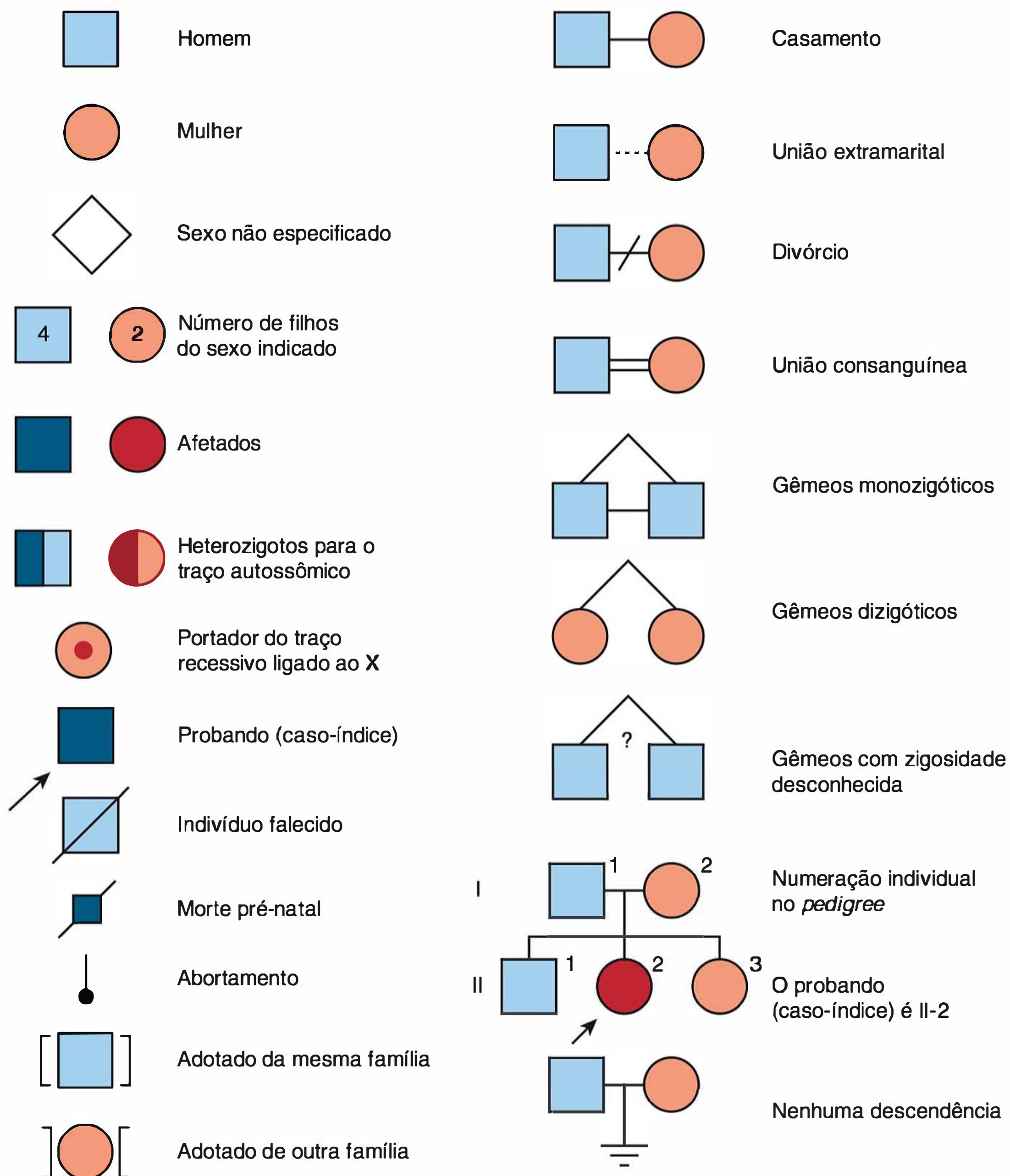
O distúrbio hereditário do metabolismo da fenilalanina é um exemplo de doença na qual o feto pode não estar em risco de herdar a anomalia, mas pode ser lesado pela doença materna. Em termos mais específicos, as mães portadoras de fenilcetonúria (PKU, de *phenylketonuria*) que ingerem dietas sem restrições têm níveis sanguíneos anormalmente altos de fenilalanina. Esse aminoácido atravessa facilmente a placenta e pode lesionar os órgãos fetais em desenvolvimento, em especial os tecidos neurais e cardíacos (Tabela 8-3). Com o aconselhamento pré-concepcional apropriado e a adesão à dieta restrita em fenilalanina antes de engravidar, a incidência de malformações fetais é significativamente reduzida (Guttler, 1990; Hoeks, 2009; Koch, 1990). Por essa razão, recomenda-se que a concentração de fenilalanina seja normalizada três meses antes de engravidar e que esses níveis sejam mantidos durante toda a gestação (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009b).

TABELA 8-3 Frequência de complicações na prole de mulheres com fenilcetonúria não tratada (fenilalanina sanguínea > 1.200 µmol/L)

Complicação	Frequência nas gestações afetadas (%)
Abortamento espontâneo	24
Deficiência intelectual	92
Microcefalia	73
Cardiopatía congênita	12
Restrição do crescimento fetal	40

Adaptada com base em Maillot, 2007.





**FIGURA 8-2** Símbolos usados na elaboração da árvore genealógica. (Reproduzida de Thompson, 1991.)

## Talassemias

Esses distúrbios da síntese da cadeia de globina são as doenças de gene único mais comuns em todo o mundo. Cerca 200 milhões de pessoas são portadoras de um gene para uma destas hemoglobinopatias, e existem centenas de mutações que reconhecidamente causam síndromes talassêmicas ([Capítulo 56](#)). Nas regiões endêmicas (p. ex., países do Mediterrâneo e do sudeste da Ásia), aconselhamento e outras medidas profiláticas reduziram a incidência de casos novos em até 80% (Angastiniotis, 1998). Por exemplo, mais de 25.000 estudantes de origem mediterrânea foram aconselhados e testados quanto à existência de  $\beta$ -talassemia durante um período de 20 anos (Mitchell, 1996). Dentro de poucos anos depois de iniciar o programa, todos os casais de alto risco que solicitaram diagnóstico pré-natal concluíram as etapas do programa

e, surpreendentemente, não nasceram crianças talassêmicas nesse período.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomenda que os indivíduos com essa ancestralidade de alto risco tenham opção de fazer uma triagem para o estado de portador, de forma que possam tomar uma decisão instruída quanto à reprodução e ao diagnóstico pré-natal. Existe um método – *diagnóstico genético pré-implantação*, descrito no [Capítulo 14](#) – para pacientes em risco de desenvolver algumas síndromes talassêmicas (Chen, 2008; Kuliev, 2011).

## Descendentes de judeus da Europa oriental

A maioria dos judeus que vivem nos Estados Unidos descende das comunidades judaicas *ashkenazi* e tem risco mais alto de ter filhos com um entre vários distúrbios autossômicos recessivos.



Isso inclui doença de Tay-Sachs, doença de Gaucher, fibrose cística, doença de Canavan, disautonomia familiar, mucopolidose IV, doença de Niemann-Pick tipo A, anemia de Fanconi grupo C e síndrome de Bloom. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009c) recomenda aconselhamento e triagem pré-concepcionais para os indivíduos dessa população. A frequência do estado de portador e as manifestações clínicas dessas doenças estão descritas no [Capítulo 14 \(Tabela 14-11\)](#).

## HISTÓRIA REPRODUTIVA

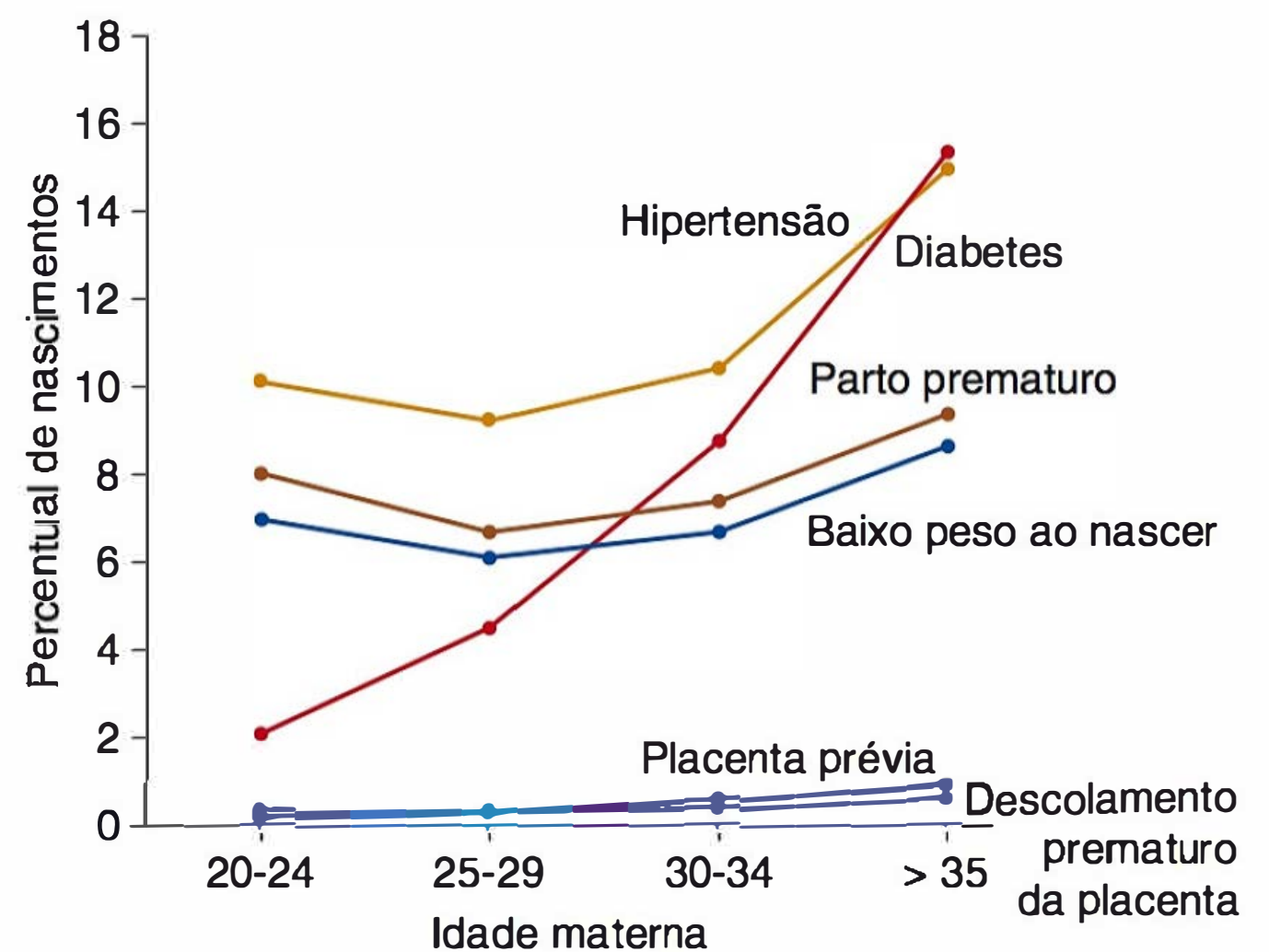
Durante a triagem pré-concepcional, o médico deve obter informações sobre infertilidade; desfechos gestacionais anormais, inclusive abortamento, gestação ectópica e perdas gestacionais repetidas, e complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta e nascimento prematuro (Stubblefield, 2008). Como está descrito no [Capítulo 35](#), os detalhes relacionados com a natimortalidade em uma gestação anterior são especialmente importantes. Por exemplo, Korteweg e colaboradores (2008) detectaram anomalias cromossômicas em 13% dos natimortos que foram submetidos a cariotipagem. Mais recentemente, Reddy e colaboradores (2012) confirmaram que a análise de *microarray* cromossômico (*chromosomal microarray analysis*) possibilitou a detecção mais confiável de anomalias genéticas que o cariótipo tradicional, principalmente porque é possível usar tecidos inviáveis nesse exame. A detecção de uma anomalia genética nos natimortos pode ajudar a determinar o risco e facilitar a abordagem pré-concepcional ou pré-natal às gestações subsequentes.

## IDADE MATERNA/PATERNA

### Idade materna

As mulheres com idades nos dois extremos do espectro da faixa reprodutiva têm resultados gestacionais singulares que devem ser considerados. Em primeiro lugar, de acordo com os CDC, em 2010, 3,4% dos nascimentos que ocorreram nos Estados Unidos tinham mães com idades entre 15 e 19 anos (Martin, 2012). Esse índice representa uma redução história das gestações entre adolescentes (declínio de 45% em comparação com 1991). Com isso em mente, as adolescentes têm risco mais alto de anemia, nascimento prematuro e pré-eclâmpsia quando comparadas com as mulheres de 20 a 35 anos (Usta, 2008). A incidência de doenças sexualmente transmissíveis – comuns nos adolescentes – é ainda mais elevada durante a gravidez (Niccolai, 2003). Infelizmente, como a maioria de suas gestações não é planejada, as adolescentes raramente buscam aconselhamento pré-concepcional.

Por outro lado, hoje as gestações que ocorrem depois dos 35 anos representam cerca de 15% do total nos Estados Unidos (Martin, 2012). As mulheres de mais idade têm mais chances de solicitar aconselhamento pré-concepcional, seja porque elas postergaram a gestação e agora desejam assegurar um prognóstico favorável, ou porque elas planejam fazer tratamento para infertilidade. Alguns estudos – inclusive os dados do Parkland Hospital apresentados na [Figura 8-3](#) – indicam que, depois dos 35 anos, o risco de complicações obstétricas é maior, como também a morbidade e a mortalidade perinatais (Cunningham, 1995; Huang, 2008). A mulher de mais idade portadora de alguma doença crônica ou que se encontra em condição física precária



**FIGURA 8-3** Incidência de algumas complicações gestacionais em relação à idade materna entre 295.667 mulheres que foram submetidas a partos no Parkland Hospital de 1988 a 2012. (Cortesia do Dr. Donald McIntire.)

ria em geral tem riscos facilmente percebidos. No entanto, para a mulher com aptidão física e sem problemas clínicos, os riscos são muito menores que os citados antes.

Em termos gerais, a taxa de mortalidade materna é mais alta entre as mulheres de 35 anos ou mais ([Capítulo 1](#)). Em comparação com as mulheres na faixa dos 20 anos, as gestantes de 35 a 39 anos e as gestantes de 40 anos ou mais têm, respectivamente, chances 2,5 vezes e 5,3 vezes maiores de morrer em consequência da gravidez (Geller, 2006). De acordo com Buehler e colaboradores (1986), a melhora da assistência médica pode atenuar esses riscos. Esses autores revisaram os óbitos maternos ocorridos nos Estados Unidos entre 1974 e 1982. Até 1978, as mulheres de mais idade tinham risco relativo cinco vezes maior de morte materna, em comparação com as gestantes mais jovens. Em 1982, contudo, as taxas de mortalidade das gestantes de mais idade diminuíram 50%.

Quanto ao feto, os riscos relacionados com a idade materna estão associados principalmente aos seguintes fatores: (1) nascimento prematuro indicado por complicações maternas como hipertensão e diabetes; (2) nascimento prematuro espontâneo; (3) distúrbios do crescimento fetal relacionados com doença materna crônica ou gestação multifetal; (4) aneuploidia fetal; e (5) gestações resultantes de tecnologia de reprodução assistida.

### Tecnologias de reprodução assistida

É importante lembrar que as mulheres de mais idade têm problemas de baixa fertilidade. Embora a incidência de gemelalidade dizigótica aumente com a idade materna, a causa mais importante da gestação multifetal nas mulheres com mais idade é o uso da *tecnologia de reprodução assistida (TRA)* e da *indução da ovulação*. Na verdade, de acordo com os CDC, 40% de todas as gestações multifetais ocorridas nos Estados Unidos em 2005 foram iniciadas com o uso da TRA (Martin, 2010). As gestações multifetais são responsáveis por grande parte da morbimortalidade associada ao nascimento prematuro. Outras morbidades obstétricas, como placenta prévia e descolamento prematuro da placenta, também são riscos associados à TRA (Fong, 2014).



### Violência do parceiro íntimo

A gravidez pode exacerbar problemas interpessoais e é um período de maior risco em decorrência de um parceiro que pratique abuso. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a), cerca de 324.000 gestantes sofrem abuso anualmente. Conforme descrito no [Capítulo 47](#), a violência do parceiro íntimo foi associada a um risco mais elevado de várias complicações gestacionais, inclusive hipertensão, sangramento vaginal, hiperêmese, nascimento prematuro e bebês de baixo peso ao nascer (Silverman, 2006). Como a violência doméstica pode se agravar na gravidez, mesmo a ponto de chegar ao homicídio, o período pré-concepcional oferece a melhor oportunidade de realizar a triagem para esse problema e a intervenção, se houver necessidade (Cheng, 2010). Como se pode observar no [Capítulo 9](#), o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) propôs recomendações e recursos de triagem para violência doméstica envolvendo mulheres grávidas ou não.

### TESTES DE TRIAGEM

Alguns exames laboratoriais podem ajudar a avaliar o risco e evitar determinadas complicações da gestação. Isso inclui exames básicos, que em geral são realizados durante o pré-natal e estão descritos no [Capítulo 9](#). Exames mais específicos podem ajudar a avaliar pacientes com algumas doenças clínicas crônicas. Embora não seja uma lista completa, a [Tabela 8-4](#) fornece alguns exemplos de doenças crônicas que poderiam ser avaliadas preferencialmente antes de engravidar. Com várias delas, a melhoria das condições maternas pré-concepcionais assegura evolução gestacional mais favorável. Cox e colaboradores (1992) revisaram os desfechos gestacionais de 1.075 mulheres de alto risco que foram submetidas a esse tipo de avaliação. Os autores relataram que 240 gestantes com hipertensão, asma ou doença renal, tireóidea ou cardíaca tiveram desfechos mais favoráveis, em comparação com suas gestações anteriores.

TABELA 8-4 Alguns temas do aconselhamento pré-concepcional

Tema	Capítulo de referência	Recomendações do aconselhamento pré-concepcional
Exposição ambiental	Capítulo 9 Capítulo 12	<i>Metilmercúrio</i> : evitar peixes como tubarão, espadarte, cavala e lofotálito. Comer no máximo 360 g ou duas porções de atum enlatado e no máximo 180 g de atum-voador por semana. <i>Chumbo</i> : fazer dosagem sanguínea do chumbo se houver algum dos fatores de risco relacionados na Tabela 9-9; tratar se houver necessidade, de acordo com as recomendações.
Peso anormal	Capítulo 48	Calcular o IMC anualmente com base na Figura 48-1. $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ : aconselhamento dietético. Realizar testes para diabetes e síndrome metabólica se houver necessidade. Considerar redução do peso antes de engravidar. $IMC \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ : avaliar transtorno alimentar.
Doença cardiovascular	Capítulo 49 Capítulo 12	Instruir quanto aos riscos cardíacos durante a gestação; conversar sobre situações nas quais a gestação está contraindicada. Melhorar a função cardíaca. Conversar sobre os efeitos teratogênicos dos fármacos (varfarina, inibidor da ECA, BRA) e, se possível, substituir por compostos menos perigosos quando a mulher planeja engravidar. Oferecer aconselhamento genético às pacientes com malformações cardíacas congênitas (Tabela 49-4).
Hipertensão crônica	Capítulo 50	Orientar quanto aos riscos específicos durante a gravidez. Avaliar as pacientes com hipertensão de longa duração quanto à existência de hipertrofia ventricular, retinopatia e doença renal. Melhorar o controle da pressão arterial. Se houver necessidade de usar fármacos, escolher ou substituir por um composto apropriado à gestação.
Asma	Capítulo 51	Orientar quanto aos riscos da asma durante a gravidez. Se possível, melhorar a função pulmonar antes de engravidar. Tratar as mulheres com esquema farmacológico progressivo para asma crônica, de acordo com as recomendações da ACOG-ACAAI (2000).
Trombofilia	Capítulo 52	Perguntar se há história pessoal ou familiar de fenômenos trombóticos ou desfechos gestacionais desfavoráveis repetidos. Se houver suspeita ou trombofilia confirmada, instruir e oferecer o esquema anticoagulante apropriado menos teratogênico.
Doença renal	Capítulo 53 Capítulo 12	Orientar quanto aos riscos específicos durante a gravidez. Melhorar o controle da pressão arterial antes de engravidar. Instruir as pacientes que usam inibidores da ECA e BRA quanto aos efeitos teratogênicos desses fármacos e, se possível, quanto à necessidade de substituí-los por outros.
Doença gastrointestinal	Capítulo 54 Capítulo 12	<i>Doença intestinal inflamatória</i> : instruir as pacientes afetadas quanto aos riscos de baixa fertilidade e de desfechos gestacionais desfavoráveis. Conversar sobre a teratogenicidade do metotrexato e de outros imunomoduladores. Oferecer um método anticoncepcional eficaz durante o uso desses fármacos e, se possível, substituí-los por outros antes de engravidar.
Doença hepatobiliar	Capítulo 55	<i>Hepatite B</i> : vacinar todas as mulheres de alto risco antes de engravidar (Tabela 9-9). Orientar os portadores crônicos quanto à profilaxia da transmissão aos parceiros e ao feto. <i>Hepatite C</i> : realizar triagem das mulheres de alto risco. Orientar as mulheres infectadas quanto aos riscos da doença e sua transmissão. Se houver indicação para tratamento, conversar sobre as consequências e a conveniência da gravidez.

(continua)



TABELA 8-4 Alguns temas do aconselhamento pré-concepcional (continuação)

Tema	Capítulo de referência	Recomendações do aconselhamento pré-concepcional
Doença hematológica	Capítulo 56	<i>Anemia ferropriva</i> : fazer suplementação de ferro, se for detectada. <i>Doença falciforme</i> : realizar triagem em todas as mulheres negras. Instruir as mulheres com traço ou doença falciforme. Testar o parceiro, se ele quiser. <i>Talassemias</i> : realizar triagem em todas as mulheres originadas do Mediterrâneo e do sudeste asiático.
Diabetes	Capítulo 57	Melhorar o controle glicêmico para atenuar os efeitos teratogênicos da hiperglicemia. Avaliar lesão dos órgãos-alvo, inclusive retinopatia, nefropatia, hipertensão e outras.
Doença da tireoide	Capítulo 58	Realizar triagem quando há sintomas de doença da tireoide. Assegurar uma dieta com iodo suficiente. Tratar hipotireoidismo ou hipertireoidismo clínico antes de engravidar. Orientar quanto aos riscos à evolução gestacional.
Doenças do tecido conectivo	Capítulo 59 Capítulo 12	<i>AR</i> : orientar quanto ao risco de agravação depois da gravidez. Conversar sobre os efeitos teratogênicos do metotrexato e da leflunomida, bem como sobre os efeitos potenciais de outros imunomoduladores. Substituir esses fármacos antes de engravidar. Suspender o uso de AINEs em torno de 27 semanas de gestação. <i>LES</i> : orientar quanto aos riscos durante a gravidez. Melhorar o controle da doença antes de engravidar. Conversar sobre os efeitos teratogênicos do micofenolato de mofetila e da ciclofosfamida, bem como sobre os efeitos potenciais dos imunomoduladores mais novos. Substituir esses fármacos antes de engravidar.
Transtornos psiquiátricos	Capítulo 61	<i>Depressão</i> : realizar triagem para sintomas de depressão. Nas gestantes deprimidas, orientar quanto aos riscos do tratamento e de o transtorno ficar sem tratamento, assim como quanto ao risco alto de exacerbação durante a gravidez e o puerpério.
Distúrbios neurológicos	Capítulo 60	<i>Distúrbio convulsivo</i> : melhorar o controle da atividade convulsiva utilizando um único fármaco, se for possível (Tabela 8-2).
Doença dermatológica	Capítulo 12	Conversar sobre os efeitos teratogênicos da isotretinoína e do etretinato e sobre os métodos anticoncepcionais eficazes essenciais durante seu uso; substituir esses fármacos antes de engravidar.
Câncer	Capítulo 63	Orientar quanto às opções de conservação da fertilidade antes do tratamento do câncer e quanto à redução da fertilidade depois do uso de alguns fármacos. Conversar sobre a conveniência de engravidar em contraposição à necessidade de manter o tratamento do câncer e o prognóstico da doença.
Doenças infecciosas	Capítulo 64	<i>Influenza</i> : vacinar todas as gestantes durante a estação da <i>influenza</i> . Vacinar as gestantes de alto risco antes da estação da <i>influenza</i> . <i>Malária</i> : orientar quanto à importância de evitar viajar para áreas endêmicas durante a gravidez. Se não for possível, oferecer método anticoncepcional eficaz durante a viagem ou fornecer fármacos quimioproláticos para as mulheres que planejam engravidar. <i>Rubéola</i> : realizar triagem para rubéola de forma a determinar o grau de imunidade. Se a gestante não estiver imune, vacinar e orientar quanto à necessidade de usar um método contraceptivo eficaz durante o mês seguinte. <i>Tétano</i> : se for necessário, atualizar a vacinação de todas as mulheres em idade reprodutiva. <i>Varicela</i> : perguntar se a gestante é imune; se não for, vacinar.
DSTs	Capítulo 65	<i>Gonorréia, sífilis e infecção por clamídia</i> : realizar triagem das mulheres de alto risco e tratar conforme a necessidade. <i>HIV</i> : realizar triagem das mulheres de alto risco. Orientar as mulheres infectadas quanto aos riscos durante a gravidez e à transmissão perinatal. Conversar sobre a conveniência de iniciar o tratamento antes de engravidar para diminuir o risco de transmissão. <i>HPV</i> : realizar triagem por esfregaço de Papanicolaou conforme as diretrizes preconizadas. Vacinar as mulheres apropriadas. <i>HSV</i> : realizar triagem sorológica das mulheres assintomáticas com parceiros infectados. Orientar as mulheres infectadas quanto aos riscos de transmissão perinatal e às medidas profiláticas recomendadas no segundo trimestre e durante o trabalho de parto.

ACAAI, American College of Allergy, Asthma and Immunology; ECA, enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; IMC, índice de massa corporal; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HPV, papilomavírus humano; HSV, vírus herpes simples; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; AR, artrite reumatoide; LES, lúpus eritematoso sistêmico; DSTs, doenças sexualmente transmissíveis.  
Adaptada segundo Jack, 2008.



## REFERÊNCIAS

- Aguglia U, Barboni G, Battino D, et al: Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* 50:7, 2009
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion No. 267, January 2002, Reaffirmed 2009a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Maternal phenylketonuria. Committee Opinion No. 449, December 2009b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. Committee Opinion No. 442, October 2009c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Intimate partner violence. Committee Opinion No. 518, 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Pregestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 60, March 2005, Reaffirmed 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: The importance of preconception care in the continuum of women's health care. Committee Opinion No. 313, September 2005, Reaffirmed 2012c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. Committee Opinion No. 496, August 2011, Reaffirmed 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hemoglobinopathies in pregnancy. Practice Bulletin No. 78, January 2007, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obesity in pregnancy. Committee Opinion No. 549, January 2013c
- Angastiniotis M, Modell B: Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann NY Acad Sci* 850:251, 1998
- Bailey JA, Hill KG, Hawkins JD, et al: Men's and women's patterns of substance use around pregnancy. *Birth* 35:1, 2008
- Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, et al: Eating disorders. *N Engl J Med* 340:14, 1999
- Buehler JW, Kaunitz AM, Hogue CJR, et al: Maternal mortality in women aged 35 years or older: United States. *JAMA* 255:53, 1986
- Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, et al: Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol* 39:50, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Birth defects. 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html>. Accessed June 16, 2013
- Chen SU, Su YN, Fang MY, et al: PGD of beta-thalassaemia and HLA haplotypes using OminiPlex whole genome amplification. *Reprod Biomed Online* 17:699, 2008
- Cheng D, Horon IL: Intimate-partner homicide among pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 115(6):1181, 2010
- Cheng D, Schwarz EB, Douglas E, et al: Unintended pregnancy and associated maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. *Contraception* 79:194, 2009
- Cox M, Whittle MJ, Byrne A, et al: Prepregnancy counseling: experience from 1075 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 99:873, 1992
- Cunningham FG, Leveno KJ: Childbearing among older women—the message is cautiously optimistic. *N Engl J Med* 333:953, 1995
- Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327:1832, 1992
- D'Angelo D, Williams L, Morrow B, et al: Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant—Pregnancy RiskAssessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004. *MMWR* 56(10):1, 2007
- Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al: Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 366(19):1803, 2012
- de Jong-van den Berg LTW, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al: Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 192:121, 2005
- Federman DG, Kirsner RS, Federman GS: Pica: are you hungry for the facts? *Conn Med* 61:207, 1997
- Fong A, Lovell S, Rad, S, et al: Obstetrical complications of deliveries conceived by assisted reproductive technology in California. Abstract No. 433. Presented at the 34th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. February 3-8, 2014
- Fried S, Kozier E, Nulman I, et al: Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 27(3):197, 2004
- Geller SE, Cox SM, Callaghan WM, et al: Morbidity and mortality in pregnancy: laying the groundwork for safe motherhood. *Womens Health Issues* 16:176, 2006
- Goldberg BB, Alvarado S, Chavez C, et al: Prevalence of periconceptional folic acid use and perceived barriers to the postgestation continuance of supplemental folic acid: survey results from a Teratogen Information Service. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 76:193, 2006
- Guttler F, Lou H, Andresen J, et al: Cognitive development in offspring of untreated and preconceptionally treated maternal phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 13:665, 1990
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 78:1692, 2012
- Hoeks MP, den Heijer M, Janssen MC: Adult issues in phenylketonuria. *J Med* 67:2, 2009
- Huang L, Sauve R, Birkett N, et al: Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ* 178:165, 2008
- Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, et al: The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. *Am J Obstet Gynecol* 199(6 Suppl 2):S266, 2008
- Jack BW, Campanile C, McQuade W, et al: The negative pregnancy test. An opportunity for preconception care. *Arch Fam Med* 4:340, 1995
- Jeha LE, Morris HH: Optimizing outcomes in pregnant women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 72:928, 2005
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al: Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 362(23): 2185, 2010
- Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al: Recommendations to improve preconception health and health care—United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep* 55(6):1, 2006
- Kim C, Ferrara A, McEwen LN, et al: Preconception care in managed care: the translating research into action for diabetes study. *Am J Obstet Gynecol* 192:227, 2005
- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FH, et al: Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31(5):1060, 2008
- Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al: Preconception care of diabetics. *JAMA* 265:731, 1991
- Kjær D, Horvath-Puhó E, Christensen J, et al: Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG* 115:98, 2008
- Koch R, Hanley W, Levy H, et al: A preliminary report of the collaborative study of maternal phenylketonuria in the United States and Canada. *J Inher Metab Dis* 13:641, 1990
- Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, et al: Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol* 111(4):865, 2008
- Kouba S, Hällström T, Lindholm C, et al: Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol* 105:255, 2005
- Kuliev A, Pakhalchuk T, Verlinsky O, et al: Preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies. *Hemoglobin* 35(5-6):547, 2011
- Leguizamón G, Igarzabal ML, Reece EA: Periconceptional care of women with diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34:225, 2007
- Maillot F, Cook P, Lilburn M, et al: A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inher Metab Dis* 30:198, 2007
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1, 2012
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep* 58(24):1, 2010
- Medical Research Council Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 338:131, 1991
- Mills JL, Signore C: Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70(11):844, 2004
- Mitchell JJ, Capua A, Clow C, et al: Twenty-year outcome analysis of genetic screening programs for Tay-Sachs and beta-thalassemia disease carriers in high schools. *Am J Hum Genet* 59:793, 1996
- Moos MK: Preconceptional health promotion: progress in changing a prevention paradigm. *J Perinat Neonatal Nurs* 18:2, 2004
- Moos MK, Bangdiwala SI, Meibohm AR, et al: The impact of a preconceptional health promotion program on intendedness of pregnancy. *Am J Perinatol* 13:103, 1996
- Morrow JL, Hunt SJ, Russell AJ, et al: Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(5):506, 2009



- Niccolai LM, Ethier KA, Kershaw TS, et al: Pregnant adolescents at risk: sexual behaviors and sexually transmitted disease prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 188:63, 2003
- O'Connor ME: Intrauterine effects in animals exposed to radiofrequency and microwave fields. *Teratology* 59:287, 1999
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al: Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 367(23):2185, 2012
- Reece EA, Hornko CJ: Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 50:990, 2007
- Robert E: Intrauterine effects of electromagnetic fields (low frequency, mid-frequency RF, and microwave): review of epidemiologic studies. *Teratology* 59:292, 1999
- Ryan MA, Seward JF, for the Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry Team: Pregnancy, birth, and infant health outcomes from the National Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry, 2003–2006. *Clin Infect Dis* 46:S221, 2008
- Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, et al: Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 100:925, 2002
- Silverman JG, Decker MR, Reed E, et al: Intimate partner violence victimization prior to and during pregnancy among women residing in 26 U.S. States: associations with maternal and neonatal health. *Am J Obstet Gynecol* 195:140, 2006
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al: Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 301:636, 2009
- Stubblefield PG, Coonrod DV, Reddy UM, et al: The clinical content of preconception care: reproductive history. *Am J Obstet Gynecol* 199(6 Suppl 2):S373, 2008
- Thompson MW, McInnes RR, Huntington FW (eds): *Genetics in Medicine*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1991
- Tomson T, Battino D: Pregnancy and epilepsy: what should we tell our patients? *J Neurol* 256(6):856, 2009
- Tong VT, Jones JR, Dietz PM, et al: Trends in smoking before, during, and after pregnancy-Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 31 sites, 2000–2005. *MMWR* 58(4):1, 2009
- Tough S, Tofflemire K, Clarke M, et al: Do women change their drinking behaviors while trying to conceive? An opportunity for preconception counseling. *Clin Med Res* 4:97, 2006
- Tripathi A, Rankin J, Aarvold J, et al: Preconception counseling in women with diabetes: a population-based study in the North of England. *Diabetes Care* 33(3):586, 2010
- U.S. Preventative Services Task Force: Recommendation statement: folic acid for the prevention of neural tube defects. *Ann Intern Med* 150:629, 2009
- Usta IM, Zoorob D, Abu-Musa A, et al: Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta Obstet Gynecol* 87:178, 2008
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al: Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 49:172, 2008
- van der Zee B, de Wert G, Steegers EA, et al: Ethical aspects of paternal preconception lifestyle modification. *Am J Obstet Gynecol* 209(1):11, 2013
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al: Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 50(9):2130, 2009
- Villamor E, Cnattingius S: Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 368:1164, 2006
- Wide K, Winbladh B, Kallen B: Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide population-based register study. *Acta Paediatr* 93:174, 2004
- Windham G, Fenster L: Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 89:e111, 2008



# Cuidado Pré-natal

CUIDADO PRÉ-NATAL NOS ESTADOS UNIDOS ..... 167

DIAGNÓSTICO DE GRAVIDEZ ..... 168

AValiação PRÉ-NATAL INICIAL..... 170

CONSULTAS SUBSEQUENTES DO PRÉ-NATAL ..... 175

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL..... 177

PREOCUPAÇÕES COMUNS ..... 182

Conforme descrito pela American Academy of Pediatrics e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), “Um programa anteparto abrangente envolve a abordagem coordenada de cuidados médicos, avaliação permanente de risco e apoio psicológico com início idealmente antes da concepção, estendendo-se até o período de pós-parto e interconcepção”. A melhora da saúde e do bem-estar da mulher antes da gestação deve ser parte integrante do cuidado pré-natal. Conforme discutimos em detalhes no [Capítulo 8](#), um programa abrangente de atenção pré-concepção potencialmente dá assistência às mulheres, reduzindo riscos, promovendo hábitos saudáveis e melhorando o preparo para a gravidez.

## CUIDADO PRÉ-NATAL NOS ESTADOS UNIDOS

Quase um século após sua introdução, o cuidado pré-natal tornou-se um dos serviços de saúde mais usados nos Estados Unidos. Em 2001, foram realizadas cerca de 50 milhões de consultas de pré-natal. A média foi de 12,3 consultas por gestação, e muitas gestantes tiveram 17 ou mais consultas. Essa informação foi obtida a partir de certidões de nascimento, e o formulário padrão revisado foi introduzido em 2003. Atualmente esse formulário é usado por 27 estados e em Porto Rico, enquanto os demais 23 estados continuam a usar o formulário de 1989. Infelizmente, os dados acerca do período de acompanhamento pré-natal originados nesses dois sistemas não são comparáveis (Osterman, 2011).

Desde o início da década de 1990, os maiores ganhos, no que se refere ao cuidado pré-natal oportuno, foram obtidos

pelas minorias. Entretanto, como mostra a [Figura 9-1](#), as disparidades continuam. Dos 27 estados que utilizam a certidão de nascimento revisada, as porcentagens de brancas não hispânicas, hispânicas e afrodescendentes que não receberam cuidado pré-natal em 2008 foram, respectivamente, de 1,1, 2,7 e 3,3 (Osterman, 2011). Alguns dos fatores de risco obstétricos e clínicos e complicações identificáveis no decorrer do cuidado pré-natal estão resumidos na [Tabela 9-1](#). É importante ressaltar que muitas dessas complicações são tratáveis.

## ■ Avaliação da adequação do cuidado pré-natal

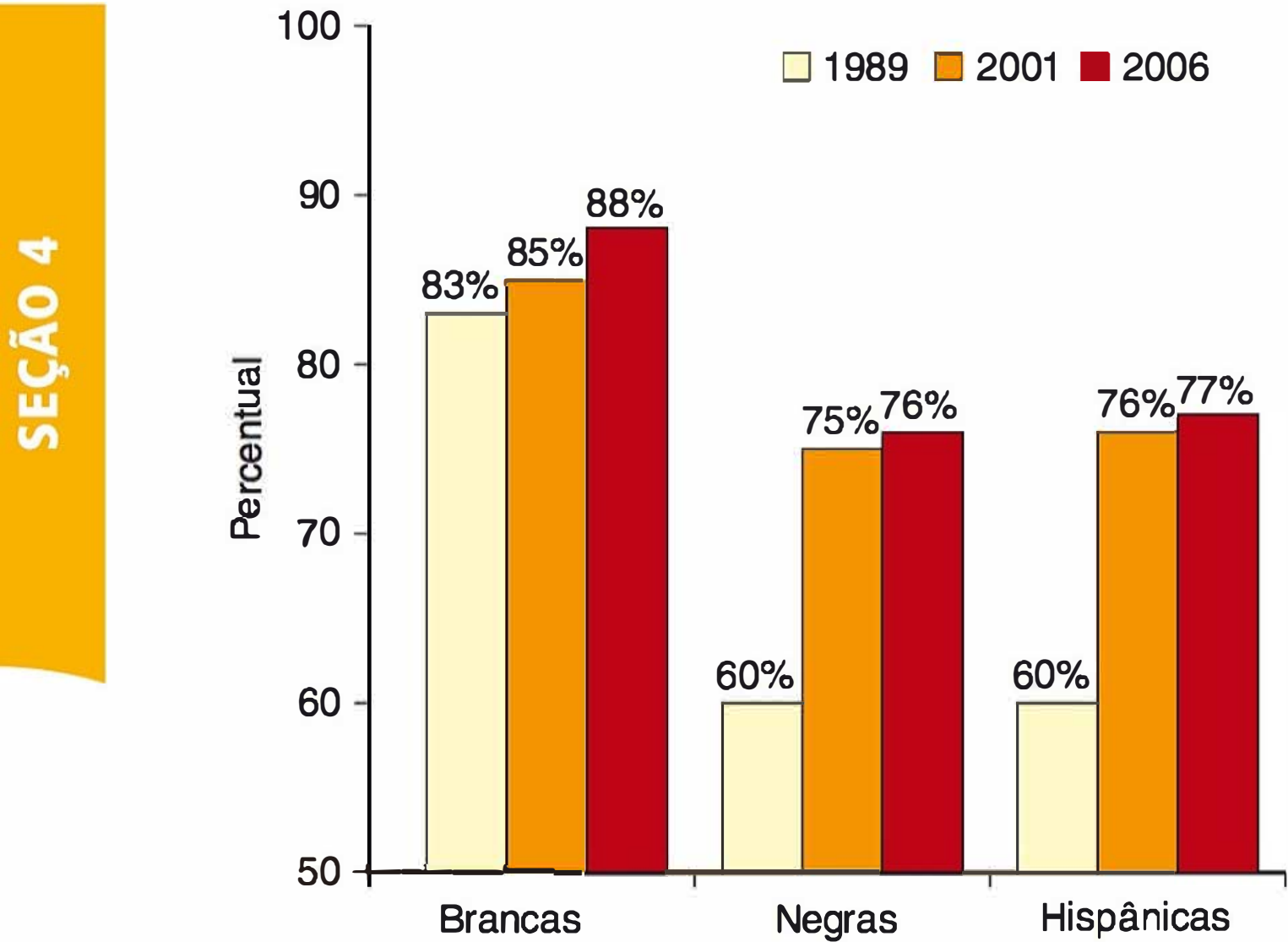
Um sistema comumente empregado para medir a adequação do cuidado pré-natal é o índice de Kessner e colaboradores (1973). Esse índice de *Kessner* incorpora três itens obtidos da certidão de nascimento: duração da gestação, data da primeira consulta de pré-natal e número de consultas. Embora não sirva para medir a qualidade da atenção prestada, o índice continua sendo considerado um indicador útil da adequação do cuidado. Usando esse índice, o National Center for Health Statistics concluiu que 12% das mulheres norte-americanas que deram à luz em 2000 receberam cuidado pré-natal inadequado (Martin, 2002a).

Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2000) analisaram dados obtidos das certidões de nascimento entre 1989 e 1997, concluindo que 50% das mulheres que iniciaram as consultas de pré-natal tardiamente ou não foram acompanhadas desejariam ter iniciado o cuidado mais cedo. Os obstáculos ao cuidado variaram em função de grupo social e étnico, faixa etária e método de pagamento. A razão mais citada foi identificação tardia da gravidez pela paciente. O segundo obstáculo mais citado foi dificuldade financeira ou ausência de seguro de saúde. A terceira causa foi impossibilidade de conseguir agenda para consulta.

## ■ Efetividade do cuidado pré-natal

O cuidado pré-natal foi concebido no início do século XX com o objetivo de reduzir a taxa de mortalidade materna extremamente alta. Esse cuidado indubitavelmente contribuiu para a expressiva redução na taxa de mortalidade materna, que pas-





**FIGURA 9-1** Porcentagem de mulheres com cuidado pré-natal iniciado no primeiro trimestre, por etnia, nos anos de 1989, 2001 e 2006, nos Estados Unidos. (Adaptada de Martin, 2002b, 2009.)

sou de 690 a cada 100.000 nascimentos em 1920 para 50 a cada 100.000 nascimentos em 1955 (Loudon, 1992). Conforme discutimos no [Capítulo 1](#), a atual taxa de mortalidade materna relativamente baixa, de cerca de 10 a 15 por 100.000, provavelmente está associada à maior utilização da atenção pré-natal (Xu, 2010). De fato, na análise que fizeram dos dados do Pregnancy Mortality Surveillance System (PMSS) do período entre 1998 e 2005, Berg e colaboradores (2010) identificaram aumento de cinco vezes no risco de morte maternal em mulheres que não receberam cuidado pré-natal.

Há outros trabalhos atestando a eficácia do cuidado pré-natal. Herbst e colaboradores (2003) concluíram que a ausência de cuidado pré-natal esteve associada a aumento de duas vezes do risco de nascimento prematuro. Os dados do National Center for Health Statistics revelaram que as mulheres com cuidado pré-natal tiveram taxa global de natimortalidade de 2,7 em 1.000, comparados com 14,1 por 1.000 entre aquelas sem cuidado pré-natal (Vintzileos, 2002a). Os mesmos pesquisadores relataram, posteriormente, que o cuidado pré-natal esteve associado a taxas significativamente menores

**TABELA 9-1** Fatores de risco obstétricos e clínicos detectados durante cuidado pré-natal nos EUA em 2001

	Nascimentos	Percentual
Total de nascidos vivos	4.025.933	100
Fatores de risco		
Hipertensão gestacional	150.329	3,7
Diabetes	124.242	3,1
Anemia	99.558	2,5
Polidrâmnio/oligoidrâmnio	54.694	1,4
Doença pulmonar	48.246	1,2
Outros	139.860	< 1 cada
Total	616.929	15,3

Dados de Martin, 2002b.

de nascimentos prematuros, assim como de morte neonatal associada a várias condições de alto risco, como placenta pré-via, restrição do crescimento fetal e gestação pós-termo (Vintzileos, 2002b, 2003). Para avaliar a forma de cuidado, Ickovics e colaboradores (2007) compararam cuidado pré-natal individual e cuidado pré-natal em grupo. Nesse último tipo foi proporcionada vigilância tradicional da gravidez em ambiente de grupo com atenção especial em apoio, educação e participação ativa do profissional de saúde. As mulheres incluídas no grupo de cuidado pré-natal tiveram taxa significativamente menor de parto prematuro em comparação com aquelas que tiveram atenção individual.

DIAGNÓSTICO DE GRAVIDEZ

A gravidez em geral é identificada quando uma mulher apresenta os sintomas e, algumas vezes, com teste urinário de gravidez positivo realizado em casa. Normalmente, a gravidez é confirmada com exame de urina ou de sangue para gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*). Ao exame é possível encontrar sinais presuntivos ou diagnósticos de gravidez. A ultrassonografia é utilizada com frequência, em particular se houver preocupação com abortamento espontâneo ou gravidez ectópica.

Sinais e sintomas

Amenorreia

A cessação abrupta da menstruação em mulheres saudáveis em idade fértil que antes apresentaram menstruações espontâneas, cíclicas e previsíveis é altamente sugestiva de gravidez. Conforme discutido no [Capítulo 5](#), os ciclos menstruais variam muito de duração entre mulheres e até em uma mesma mulher. Assim, o atraso menstrual de menos de 10 dias não é um indicador confiável de gravidez. Às vezes, ocorre sangramento uterino após a concepção, o que pode ser confundido com menstruação. Durante o primeiro mês de gravidez, esses episódios provavelmente são consequência da implantação do blastocisto. Ainda assim, qualquer sangramento de primeiro trimestre deve determinar avaliação imediata para alguma anormalidade na gestação.

Alterações no trato reprodutivo inferior

Durante a gravidez, a mucosa vaginal em geral apresenta-se congestionada e com coloração azul-escuro – o  *sinal de Chadwick*, popularizado por ele em 1886. Embora considerado evidência presuntiva de gravidez, esse sinal não é conclusivo. Ocorre amolecimento crescente do colo à medida que a gravidez evolui. Contudo, outras situações, como uso de contraceptivo contendo estrogênio e progesterona, também podem causar esse tipo de amolecimento. À medida que a gravidez avança, o orifício externo do colo e o canal do colo podem se tornar abertos o suficiente para admitir a passagem da ponta de um dedo, mas o orifício interno deve se manter fechado.

O aumento substancial na secreção de progesterona associado à gravidez afeta a consistência e o aspecto microscópico do muco cervical. Especificamente, a observação microscópica do muco com aspecto semelhante ao da samambaia, em geral encontrado no período médio do ciclo menstrual, torna improvável a gravidez ([Figura 4-2](#)).



## Alterações uterinas

Nas primeiras semanas de gestação, o tamanho do útero aumenta principalmente no diâmetro anteroposterior. Ao exame bimanual, o útero tem consistência mole ou elástica. Com 6 a 8 semanas a partir da data da última menstruação, é possível palpar o colo firme que contrasta com o amolecimento do fundo e do istmo interposto – *senal de Hegar*. O amolecimento do istmo pode ser tão acentuado que o colo e o corpo do útero parecem órgãos independentes. Em torno de 12 semanas, o corpo uterino assume forma quase globular, com diâmetro médio de 8 cm.

Mais tarde, na gravidez, é possível auscultar com estetoscópio o *sopro uterino*. Trata-se de sopro suave sincrônico com o pulso materno. É produzido pela passagem de sangue pelos vasos uterinos dilatados, sendo audível especialmente próximo do segmento inferior do útero. Por outro lado, o *sopro funicular* tem sonoridade aguda em assóvio sincrônica com o pulso fetal. É produzido pela passagem de sangue pelas artérias umbilicais e nem sempre é auscultado. Os batimentos cardíacos fetais também são audíveis e serão descritos adiante.

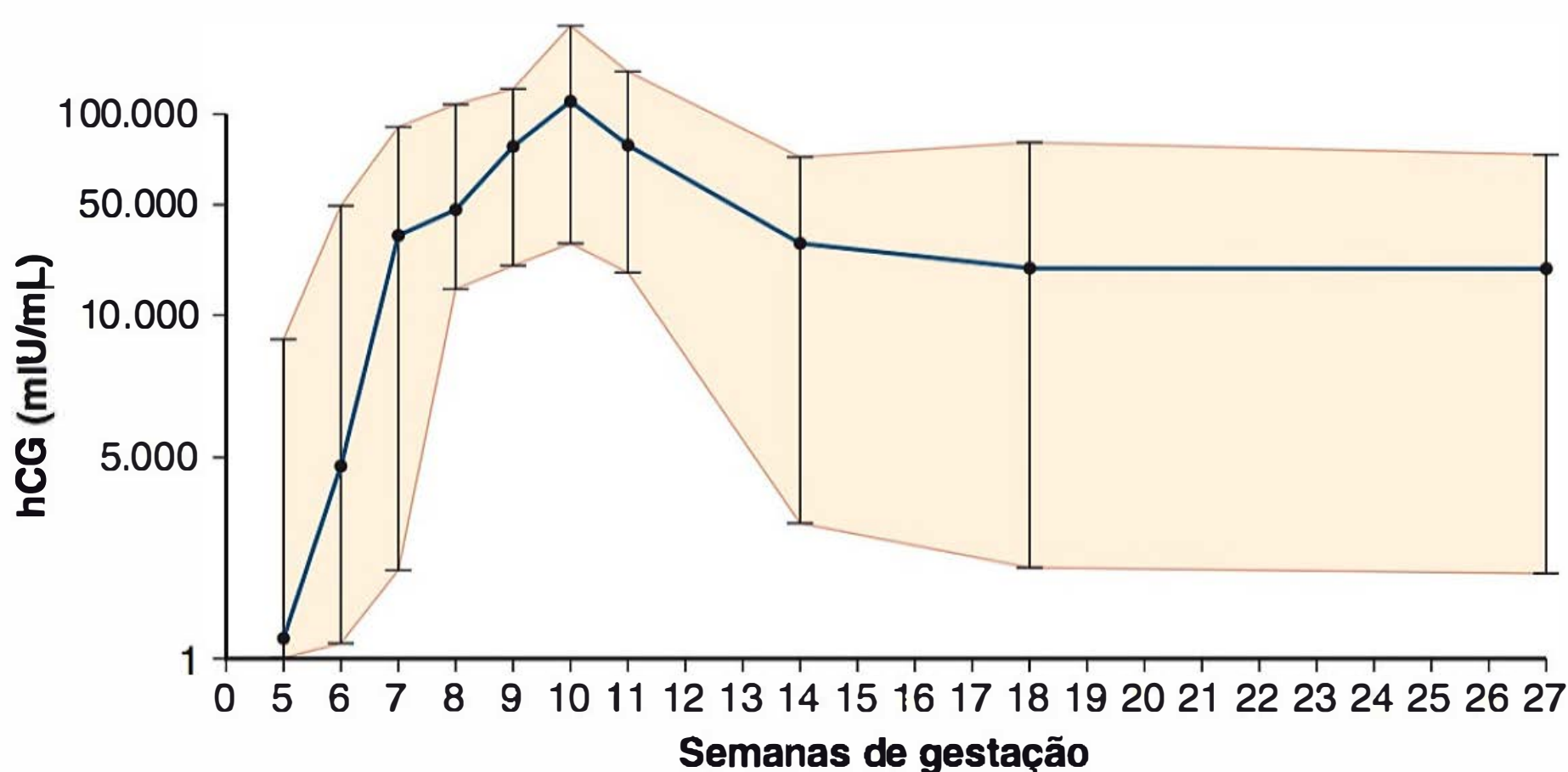
## Alterações nas mamas e na pele

As alterações anatômicas nas mamas que acompanham a gestação são características durante a primeira gravidez (Capítulo 4). Tais mudanças são menos evidentes em múltiparas, cujas mamas podem conter uma pequena quantidade de leite ou colostro durante meses ou mesmo anos após o nascimento do último filho, em especial se este tiver sido amamentado.

O aumento da pigmentação e as alterações no aspecto das estrias abdominais costumam ocorrer na gravidez, mas não são sinais diagnósticos. Podem estar ausentes durante a gravidez e também podem ocorrer em mulheres que estejam fazendo uso de contraceptivos contendo estrogênio.

## Movimentos fetais

A percepção materna dos movimentos fetais pode depender de fatores como número de gestações e compleição física. De modo geral, após uma primeira gestação bem-sucedida, a mulher é capaz de começar a perceber movimentos fetais entre 16 e 18 semanas. A primigrávida talvez não identifique movimentos fetais até cerca de duas semanas mais tarde. Conforme a compleição física da gestante, o examinador pode começar a detectar movimentos fetais com cerca de 20 semanas.



**FIGURA 9-2** Concentração média de hCG no soro de mulheres durante a evolução de gestação normal. hCG, gonadotrofina coriônica humana.

## Testes de gravidez

A detecção da hCG no sangue ou na urina maternos é a base dos testes endócrinos para o diagnóstico de gravidez. Esse hormônio é uma glicoproteína com alto conteúdo de carboidratos. Há variações sutis na hCG, que diferem em função do conteúdo de carboidratos. A estrutura geral da hCG é a de heterodímero composto por duas subunidades distintas, designadas  $\alpha$  e  $\beta$ , com ligação não covalente. Conforme descrito no Capítulo 5, a subunidade  $\alpha$  é idêntica àquela dos hormônios luteinizante (LH, de *luteinizing hormone*), folículo-estimulante (FSH, de *follicle-stimulating hormone*) e tireoestimulante (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*). A hCG evita a involução do corpo lúteo, o principal local de síntese da progesterona nas primeiras seis semanas de gestação.

O sinciotrofoblasto produz hCG em quantidades exponencialmente crescentes no primeiro trimestre após a implantação. Com exames sensíveis, o hormônio pode ser detectado no plasma e na urina maternos 8 ou 9 dias após a ovulação. O período para dobrar a concentração plasmática de hCG é de 1,4 a 2 dias. Como mostra a Figura 9-2, os níveis séricos de hCG aumentam desde o dia da implantação, atingindo o valor máximo em 60 a 70 dias. Daí em diante, a concentração declina lentamente até atingir o valor mínimo em torno de 16 semanas.

## Dosagem da hCG

Como já mencionado, a hCG é composta das unidades  $\alpha$  e  $\beta$ , mas a subunidade  $\beta$  é estruturalmente distinta daquela observada em LH, FSH e TSH. Com sua identificação, foram desenvolvidos anticorpos com alta especificidade para a subunidade  $\beta$  da hCG. Essa especificidade é a base para sua detecção, estando disponíveis diversos imunoenaios para a dosagem dos níveis de hCG no soro e na urina. Ainda que cada imunoensaio detecte uma mistura ligeiramente diferente do hormônio, suas unidades livres ou seus metabólitos são apropriados para diagnosticar gravidez (Cole, 1998).

Uma técnica comumente empregada é o *imunoensaio tipo sanduíche*. Com esse teste, um anticorpo monoclonal contra a subunidade  $\beta$  é fixado a um suporte de fase sólida. O anticorpo fixado é então exposto à hCG e a ela se liga na amostra de soro ou de urina. Um segundo anticorpo é então adicionado e se liga a outro sítio da molécula de hCG, formando o “sanduíche” de hCG entre os dois anticorpos. Em alguns ensaios, o segundo anticorpo é ligado a uma enzima, como a fosfatase alcalina. Quando o

substrato para a enzima é adicionado, surge uma cor. A intensidade da cor é proporcional à quantidade de enzima e, como consequência, à quantidade do segundo anticorpo ligado, que, por sua vez, varia em função da concentração de hCG na amostra testada. Com essa técnica, a sensibilidade para a detecção laboratorial da hCG no soro chega a 1,0 mUI/mL. Usando ensaios imunorradiométricos extremamente sensíveis, o limite de detecção é ainda menor (Wilcox, 2001).

Nos testes de hCG, resultados falso-positivos são raros (Braunstein, 2002). Raras mulheres têm fatores séricos circulantes capazes de se ligar erroneamente com o anticorpo teste anti-hCG em um dado ensaio. Os fatores



mais comuns são anticorpos heterofílicos. Esses anticorpos são produzidos pelo indivíduo e se ligam aos anticorpos teste utilizados no ensaio, que são derivados de animais. Assim, mulheres que tenham trabalhado com animais têm maior probabilidade de desenvolver tais anticorpos, e, para esses casos, há técnicas laboratoriais alternativas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Níveis elevados de hCG também podem ocorrer em caso de gravidez molar com associação com câncer (**Capítulo 20**). Outras causas raras de exame positivo sem gravidez são: (1) injeção exógena de hCG usada para perda de peso; (2) insuficiência renal com prejuízo na depuração da hCG; (3) hCG hipofisária fisiológica; e (4) tumores produtores de hCG que, na maioria dos casos, originam-se de sítios gastrintestinais, ovários, bexiga ou pulmão (Montagnana, 2011).

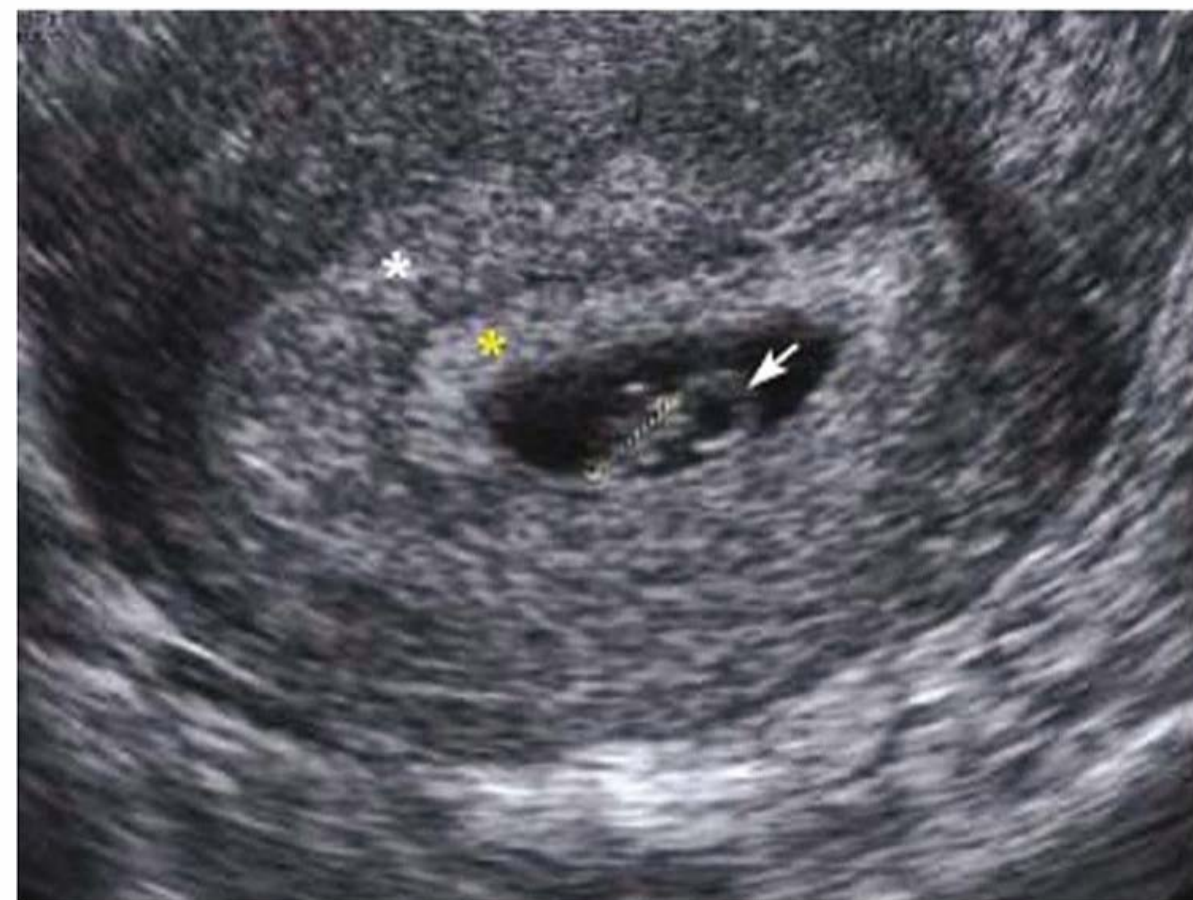
### Testes de gravidez domiciliares

Anualmente são comercializados milhões de testes de gravidez nos Estados Unidos. Em um estudo publicado, Cole e colaboradores (2011) concluíram que haveria necessidade de um limite de 12,5 mUI/mL para que fossem diagnosticados 95% das gestações no momento do atraso menstrual. Os autores observaram que apenas uma marca tinha esse grau de sensibilidade. Duas outras marcas apresentaram resultados falso-positivos ou inválidos. De fato, resultados claramente positivos foram dados apenas por 44% das marcas com concentrações de hCG de 100 mUI/mL. Dessa forma, apenas cerca de 15% das gestações seriam diagnosticadas no momento do atraso menstrual. Alguns fabricantes de testes de urina mais recentes proclamam acurácia > 99% no dia esperado para a menstruação – e alguns até quatro dias antes. Contudo, uma análise cuidadosa sugere que tais ensaios com frequência não são tão sensíveis como anunciado (Cole, 2011).

### Reconhecimento ultrassonográfico da gravidez

A ultrassonografia transvaginal revolucionou o imageamento do início da gestação e costuma ser usada para definir com precisão a idade gestacional e confirmar a localização da gravidez. O *saco gestacional* – uma pequena coleção líquida anecoica no interior da cavidade endometrial – é a primeira evidência ultrassonográfica da gravidez. Ele pode ser visualizado na ultrassonografia transvaginal com 4 a 5 semanas de gestação. No entanto, em casos de gravidez ectópica, também é possível visualizar uma coleção líquida no interior da cavidade endometrial denominada *saco pseudogestacional* ou *pseudossaco* (**Figura 19-5**). Assim, há necessidade de investigação complementar caso esse seja o único achado ultrassonográfico, em particular em paciente com dor ou sangramento. O saco gestacional normal implanta-se excentricamente no endométrio, enquanto o pseudossaco é visualizado na linha média da cavidade endometrial. Outros possíveis indicadores de gestação intrauterina inicial são um centro anecoico circundado por anel ecogênico único – o *signal intradecidual* – e dois anéis ecogênicos concêntricos circundados pelo saco gestacional – o *signal de dupla decídua* (**Figura 9-3**) (Chiang, 2004). Se os resultados da ultrassonografia forem duvidosos, a chamada *gestação de localização desconhecida*, a dosagem seriada de hCG ajuda a diferenciar entre gravidez intrauterina normal e gestação extrauterina ou abortamento espontâneo em fase inicial (**Capítulo 19**).

A visualização do *saco gestacional* – um anel ecogênico brilhante com centro anecoico – confirma com certeza a localização intrauterina da gravidez, e ele normalmente pode ser



**FIGURA 9-3** Ultrassonografia transvaginal de gravidez intrauterina no primeiro trimestre. O sinal de dupla decídua é observado ao redor do saco gestacional, sendo definido pela decídua parietal (*asterisco branco*) e a decídua capsular (*asterisco amarelo*). A seta aponta o saco gestacional, e o comprimento cabeça-nádega do embrião está assinalado com marcadores. (Imagem cedida pela Dra. Elysia Moschos.)

visto no meio da quinta semana. Como mostra a **Figura 9-3**, após seis semanas o embrião pode ser visualizado como uma estrutura linear imediatamente adjacente ao saco gestacional, e os movimentos cardíacos normalmente são observados nesse ponto. Até 12 semanas, o comprimento nádega é preditivo da idade gestacional com erro de quatro dias (**Capítulo 10**).

### AValiação Pré-natal Inicial

O cuidado pré-natal deverá se iniciar assim que houver razoável probabilidade de gravidez. Os principais objetivos são: (1) definir o estado de saúde da mãe e do feto; (2) estimar a idade gestacional; e (3) iniciar o plano de cuidado obstétrico contínuo. Os componentes típicos da consulta inicial estão resumidos na **Tabela 9-2**. O plano inicial para os cuidados subsequentes pode variar desde consultas relativamente infrequentes até hospitalização imediata em razão de problemas maternos ou fetais graves.

### Registro do pré-natal

A utilização de registro padronizado em um sistema de atenção à saúde perinatal ajuda muito a condução ante e intraparto. A padronização dos registros permite que haja comunicação e continuidade nos cuidados proporcionados, além de avaliações objetivas da qualidade da atenção ao longo do tempo e comparação entre diferentes instituições (Gregory, 2006). A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) apresentam um modelo na sétima edição de suas Diretrizes ao Cuidado Pré-natal (*Guidelines for Perinatal Care*).

### Definições

Há várias definições a serem feitas para que haja precisão nos registros pré-natais.

1. *Nuligrávida*: mulher que não esteja nem jamais tenha estado grávida.
2. *Grávida*: mulher que esteja grávida ou que tenha estado no passado, independentemente da evolução da gestação. Quando se trata da primeira gestação, a gestante recebe a



TABELA 9-2 Componentes mais comuns da consulta pré-natal rotineira

	Referência no livro	Primeira consulta	Semanas		
			15-20	24-28	29-41
Anamnese					
Completa	Capítulo 9	•			
Atualizada			•	•	•
Exame físico					
Completo	Capítulo 9	•			
Pressão arterial	Capítulo 40	•	•	•	•
Peso da mãe	Capítulo 9	•	•	•	•
Exame da pelve/colo	Capítulo 9	•			
Altura do fundo do útero	Capítulo 9	•	•	•	•
Batimentos cardíacos fetais/posição do feto	Capítulo 9	•	•	•	•
Testes de laboratório					
Hematócrito ou hemoglobina	Capítulo 56	•		•	
Tipo sanguíneo e fator Rh	Capítulo 15	•			
Triagem de anticorpos	Capítulo 15	•		A	
Triagem com histopatológico cervicovaginal	Capítulo 63	•			
Teste de tolerância à glicose	Capítulo 57			•	
Triagem para aneuploidia fetal	Capítulo 14	B <sup>a</sup> e/ou	B		
Triagem para defeito no tubo neural	Capítulo 14		B		
Triagem para fibrose cística	Capítulo 14	B ou	B		
Detecção de proteína na urina	Capítulo 4	•			
Cultura de urina	Capítulo 53	•			
Sorologia para rubéola	Capítulo 64	•			
Sorologia para sífilis	Capítulo 65	•			C
Triagem para gonococos	Capítulo 65	D			D
Triagem para clamídia	Capítulo 65	•			C
Sorologia para hepatite B	Capítulo 55	•			D
Sorologia para HIV	Capítulo 65	B			D
Cultura para estreptococos do grupo B	Capítulo 64				E
Triagem para tuberculose <sup>b</sup>	Capítulo 51				

<sup>a</sup>A triagem para aneuploidia pode ser feita entre 11 e 14 semanas.  
<sup>b</sup>A triagem pode ser feita com derivado proteico purificado ou com teste sanguíneo para tuberculose de acordo com a indicação clínica em qualquer consulta.  
A – realizado com 28 semanas, se houver indicação.  
B – o exame deve ser solicitado.  
C – as mulheres consideradas de alto risco devem ter o exame novamente realizado no início do terceiro trimestre.  
D – as mulheres consideradas de alto risco devem ter o exame realizado na primeira consulta de pré-natal e novamente no terceiro trimestre.  
E – a cultura retovaginal deve ser feita entre 35 e 37 semanas.  
HIV, vírus da imunodeficiência humana.

- denominação de *primigrávida*, e com as sucessivas gestações, *multigrávida*.
3. *Nulípara*: mulher que nunca tenha tido mais de 20 semanas de gestação. Ela pode não ter estado grávida, ter sofrido abortos espontâneos ou provocados, ou ter passado por gravidez ectópica.
  4. *Primípara*: mulher que tenha parido uma única vez feto(s) nascido(s) vivo(s) ou morto(s) com idade gestacional estimada de 20 semanas ou mais. No passado, utilizava-se como limite para a definição de parto o peso de 500 g para o feto. Como discutido no [Capítulo 1](#), esse limite atualmente é controverso, e muitos estados norte-americanos

- ainda usam o peso para diferenciar um feto natimorto de um aborto. Entretanto, a sobrevida de neonatos com peso ao nascer < 500 g já não é incomum.
5. *Multípara*: mulher que tenha completado duas ou mais gestações com 20 semanas ou mais. A paridade é determinada pelo número de gestações que tenham atingido 20 semanas. O número não é acrescido caso a gravidez produza fetos múltiplos, e natimortos não reduzem esse número. Em alguns locais, a história obstétrica é resumida por uma sequência de dígitos conectados por travessões. Esses dígitos se referem ao número de fetos a termo, prematuros, abortados com menos de 20 semanas e crianças ainda vi-



vas. Por exemplo, uma mulher dita para 2-1-0-3 teve dois partos a termo, um prematuro, nenhum aborto e possui três filhos vivos. Contudo, considerando que tal representação não está convencionalizada, é aconselhável especificar o resultado de qualquer gravidez que não tenha terminado normalmente.

### Duração normal da gravidez

A duração média da gestação, calculada desde o primeiro dia do último período menstrual normal, aproxima-se muito de 280 dias ou 40 semanas. Em seu trabalho estudando 427.581 gestações de feto único registradas no Serviço de Registro de Nascimento da Suécia, Bergsjø e colaboradores (1990) observaram que a duração média das gestações foi de 281 dias, com desvio-padrão de 13 dias.

Costuma-se estimar a data provável do parto adicionando sete dias à data da última menstruação e subtraindo três meses – *regra de Naegele*. Por exemplo, se o último período menstrual tiver se iniciado no dia 10 de setembro, a data esperada para o parto será 17 de junho. Contudo, a *idade gestacional* ou *idade menstrual* assim calculada presume que a gravidez tenha se iniciado cerca de duas semanas antes da ovulação, o que não é sempre o caso.

Os obstetras utilizam essa idade gestacional para assinalar eventos temporais durante a gestação. Por outro lado, os embriologistas e outros biólogos que estudam a reprodução costumam empregar a *idade ovulatória* ou idade a partir da fecundação, ambas com duas semanas menos. Bracken e Belanger (1989) estudaram a precisão de diversos “discos para o cálculo do tempo de gestação”, fornecidos por três laboratórios farmacêuticos, concluindo que tais dispositivos previam datas do parto incorretas em 40 a 60% das estimativas, em geral com erro de cinco dias. Entretanto, à medida que médicos e hospitais migrem para registros médicos eletrônicos, esses erros deverão ser em grande parte evitados por estimativas mais precisas da idade gestacional produzidas por aplicativos com programas de cálculo.

### Trimestres

É costume dividir a gestação em três períodos de cerca de três meses do calendário. Tradicionalmente, o primeiro trimestre estende-se até o final de 14 semanas, o segundo até 28 semanas, e o terceiro começa com 29 semanas e vai até 42 semanas de gestação. Assim, cada um é formado por 14 semanas. Determinados problemas obstétricos tendem a se acumular em cada um desses períodos. Por exemplo, a maioria dos abortos espontâneos ocorre durante o primeiro trimestre, e a maior parte das mulheres com distúrbio hipertensivo causado pela gravidez é diagnosticada durante o terceiro trimestre.

Na obstetria moderna, o uso dos trimestres na prática clínica para descrever uma gravidez é impreciso demais. Por exemplo, nos casos de hemorragia uterina, não é apropriado classificar o problema, em termos temporais, como “sangramento do terceiro trimestre”. A condução do caso para a mãe e o feto varia muito conforme o sangramento comece no início ou no final do terceiro trimestre ([Capítulo 41](#)). Considerando que o conhecimento preciso sobre a idade gestacional é determinante para a condução obstétrica, a unidade clinicamente apropriada é *semanas completas de gestação*. Mais recentemente, os médicos passaram a designar a idade gestacional usando semanas completas e dias, como 33<sup>4/7</sup> semanas ou 33 + 4, para 33 semanas completas e 4 dias.

### Estado de saúde atual e progresso

De modo geral, os mesmos princípios essenciais valem para a gestante, assim como em qualquer outra especialidade médica. Além do questionamento sobre distúrbios clínicos ou cirúrgicos, é fundamental obter informações detalhadas sobre as gestações anteriores, considerando que muitas complicações obstétricas tendem a recorrer em uma gravidez subsequente.

A *história menstrual* é extremamente importante. A mulher que menstrua espontânea e regularmente a cada 28 dias ou período semelhante possui maior probabilidade de ter ovulado no meio do ciclo. Assim, nesses casos, a idade gestacional, ou idade menstrual, é calculada pelo número de semanas desde o início do último período menstrual. Se os ciclos menstruais forem significativamente superiores a 28 a 30 dias, a ovulação provavelmente ocorrerá bem além de 14 dias. Se os intervalos forem muito longos e irregulares, será provável que ciclos anovulatórios crônicos tenham precedido alguns dos episódios identificados como menstruação. Assim, sem um histórico de menstruações regulares, previsíveis, cíclicas e espontâneas a sugerir ciclos ovulatórios, é difícil estimar a idade gestacional com base em anamnese e exame físico.

Também é importante esclarecer se houve uso de contraceptivos hormonais antes da gravidez. Como nessas circunstâncias a ovulação pode não ter ocorrido duas semanas após o início da última menstruação, e sim bem mais tarde, em uma data altamente variável, a utilização da data da ovulação para prever o período da concepção pode ser um equívoco. A utilização da ultrassonografia no início da gestação esclarece a idade gestacional em tais situações.

### Rastreamento psicossocial

A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) definem as questões psicossociais como fatores não biológicos que afetam o bem-estar mental e físico. As parturientes devem ser rastreadas independentemente de condição social, nível educacional ou raça e etnia. Nessa triagem, deve-se procurar e investigar obstáculos aos cuidados, barreiras de comunicação, estado nutricional, instabilidade domiciliar, se a gravidez foi desejada, preocupações sobre segurança, que incluem violência conjugal, depressão, estresse e uso de substâncias como tabaco, álcool e drogas ilícitas. Essa triagem deve ser realizada regularmente, pelo menos uma vez por trimestre, a fim de identificar problemas importantes e reduzir o risco de resultados adversos da gravidez. Coker e colaboradores (2012) compararam os resultados das gestações em mulheres antes e após a implementação de um programa de triagem psicossocial universal e concluíram que as gestantes submetidas à triagem tiveram menor probabilidade de apresentar parto prematuro ou recém-natos de baixo peso. Embora esse estudo tenha sido observacional, os pesquisadores também relataram redução nas taxas de diabetes gestacional, ruptura prematura das membranas e sangramento vaginal nas mulheres submetidas à triagem universal.

### Tabagismo

Não há dúvida sobre os efeitos adversos perinatais do tabagismo (United States Department of Health and Human Services, 2000). Essa informação foi adicionada à certidão de nascimento desde 1989. O número de gestantes fumantes continua a declinar. Entre 2000 e 2010, as prevalências variaram entre 12 e 13% (Tong, 2013). Com base no Pregnancy Risk Assessment



Monitoring System (PRAMS), 13% das mulheres admitiram que fumaram. Essas mulheres tiveram maior probabilidade de ser mais jovens, ter menor escolaridade e ser nativas do Alasca ou indígenas norte-americanas (Centers for Disease Control and Prevention, 2012b).

Diversos eventos adversos foram associados ao tabagismo durante a gravidez. Os possíveis efeitos teratogênicos serão revisados no **Capítulo 12**. Há risco duas vezes maior de haver placenta prévia, descolamento de placenta e ruptura prematura de membranas em comparação com as não fumantes. Além disso, os neonatos de gestantes fumantes têm maior probabilidade de ser prematuros, apresentar menor peso ao nascer e morrer em razão da síndrome da morte súbita de lactentes (SMSL) em comparação com os filhos de não fumantes (Tong, 2009). Em 2005, a incidência de lactentes com baixo peso ao nascer de mulheres fumantes durante a gestação foi de 11,9% em comparação aos 7,3% observados entre não fumantes (Martin, 2007). Os riscos de abortamento espontâneo, morte fetal e anomalias nos dedos dos fetos também são maiores (Man, 2006). Finalmente, os fetos expostos ao tabaco na vida intrauterina têm maior risco de asma, cólica do lactente e obesidade na infância (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013i).

Diversos mecanismos fisiopatológicos foram propostos para explicar esses resultados adversos. Entre eles estão hipoxia fetal por aumento da carboxiemoglobina, redução no fluxo sanguíneo uteroplacentário e efeitos tóxicos diretos da nicotina e de outros componentes da fumaça (Jazayeri, 1998). A transferência de nicotina é tão eficiente que a exposição do feto é maior do que a da mãe (Luck, 1985). Os fetos expostos têm menor variabilidade na frequência cardíaca causada por déficit na regulação autonômica (Zeskind, 2006).

**Abandono do tabagismo.** O United States Department of Health and Human Services recomenda que os médicos orientem e ofereçam intervenções efetivas às gestantes tabagistas na primeira consulta e em todas as demais do pré-natal. Embora os benefícios sejam máximos se a paciente deixar de fumar precocemente na gravidez ou, preferencialmente, antes de engravidar, a cessação do hábito em qualquer etapa da gestação pode melhorar os resultados perinatais (England, 2001; Fiore, 2008).

Intervenções psicossociais interpessoais são significativamente mais bem-sucedidas na obtenção de abstinência do hábito de fumar do que a simples advertência sobre os malefícios (Fiore, 2008). Um exemplo é a sessão breve de orientação cobrindo os “5 As” da cessação do tabagismo (**Tabela 9-3**). Essa abordagem leva 15 minutos ou menos e tem se mostrado efetiva quando iniciada por profissionais de saúde (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013i).

A reposição de produtos de nicotina não foi suficientemente avaliada para que se possa determinar sua efetividade e segurança durante a gravidez. Os ensaios que avaliaram essa terapia produziram evidências conflitantes. Wisborg e colaboradores (2000) recrutaram aleatoriamente 250 mulheres fumantes de pelo menos 10 cigarros por dia para que recebessem nicotina ou placebo sob a forma de adesivos com início após o primeiro trimestre. Não houve diferenças significativas no peso ao nascer, no índice de cessação do tabagismo ou na taxa de nascimentos prematuros entre os dois grupos. Pollak e colaboradores (2007) randomizaram 181 gestantes fumantes para receber terapia cognitivo-comportamental ou essa mesma terapia mais substituição de nicotina. Os autores identificaram melhora significativa na taxa de cessação do tabagismo nas mulheres

**TABELA 9-3** Os 5 As da cessação do tabagismo

<b>PERGUNTE (ASK)</b> sobre tabagismo na primeira consulta pré-natal, assim como nas demais. Para aumentar a precisão da avaliação, a paciente deve optar por uma das seguintes afirmativas como aquela que melhor descreve seu estado atual de tabagismo: Atualmente fumo regularmente, da mesma forma que fumava antes de engravidar. Atualmente fumo regularmente, mas reduzi em comparação com antes de engravidar. Fumo de vez em quando. Deixei de fumar desde que engravidei. Não estava fumando antes de engravidar, e atualmente não estou fumando. Se a gestante já tiver iniciado a abstinência do tabaco, reforce sua decisão de parar de fumar, cumprimente-a pelo sucesso e estimule-a a manter a abstinência. Para aquelas que continuam fumando, prossiga para as etapas a seguir:
<b>AVISE</b> com afirmativas claras e fortes que expliquem os riscos relacionados com a manutenção do hábito de fumar para ela própria, para o feto e para o recém-nato.
<b>AVALIE</b> a força de vontade da paciente para tentar parar de fumar.
<b>AUXILIE</b> com material de autoajuda específico para parar de fumar durante a gravidez. Ofereça encaminhamento direto ao serviço telefônico* para orientações e apoio permanentes.
<b>ACOMPANHE</b> o progresso da abstinência do cigarro nas consultas subsequentes.

\*Serviço somente disponível nos Estados Unidos.

Adaptada de Fiore (2008).

com terapia substitutiva de nicotina em sete semanas após a randomização e em 38 semanas de gestação. O ensaio foi interrompido precocemente em razão de um aumento na taxa de resultados adversos no grupo com terapia substitutiva de nicotina. Entre os desfechos avaliados estão admissão em unidade de tratamento intensivo neonatal, neonato pequeno para a idade gestacional e descolamento de placenta. Em razão de poucas evidências disponíveis para dar suporte à farmacoterapia para cessação do tabagismo durante a gravidez, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013i) recomendou que, se for usada a terapia substitutiva de nicotina, deve haver supervisão próxima, com avaliação criteriosa dos riscos do tabagismo contra aqueles da substituição de nicotina.

## Álcool

O etil álcool, ou etanol, é um teratôgeno potente que causa uma síndrome fetal caracterizada por restrição do crescimento, anormalidades faciais e disfunção do sistema nervoso central (**Capítulo 12**). As mulheres grávidas ou que pretendam engravidar devem se abster de qualquer bebida alcoólica. Os Centers for Disease Control and Prevention (2012a) analisaram dados do Behavioral Risk Factor Surveillance System entre 2006 e 2010 e estimaram que 7,6% das gestantes usaram álcool e 1,4% relatou consumo excessivo. Para comparação, em 1999, as taxas de uso de álcool e de consumo excessivo foram, respectivamente, de 12,8 e 2,7% (Centers for Disease Control and Prevention, 2002). Entre as gestantes, aquelas com maior probabilidade de consumir álcool foram as com idade entre 35 e 44 anos, brancas, com ensino superior ou empregadas. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2008), por meio de seu comitê consultor sobre o tópico, revisou os métodos de rastreamento de gestantes para uso abusivo de bebidas alcoólicas e de drogas ilícitas.



## Drogas ilícitas

Estima-se que 10% dos fetos sejam expostos a uma ou mais drogas ilícitas (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Tais agentes são heroína e outros opioides, cocaína, anfetaminas, barbitúricos e maconha. O uso crônico de grandes quantidades é prejudicial ao feto (**Capítulo 12**). As sequelas bem documentadas são sofrimento fetal, baixo peso ao nascer e síndrome de abstinência logo após o nascimento. As mulheres que consomem essas drogas em geral não procuram atendimento pré-natal ou, se o fazem, não admitem que utilizam tais substâncias. El-Mohandes e colaboradores (2003) relataram que, quando mulheres que usam drogas ilícitas recebem atenção pré-natal, os riscos de prematuridade e baixo peso ao nascer são reduzidos.

Para as mulheres que consomem heroína, pode-se iniciar manutenção com metadona em um programa registrado para reduzir as complicações do uso ilícito de opioide e a síndrome de abstinência de narcótico, para estimular o cuidado pré-natal e para evitar os riscos relacionados com a cultura das drogas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012c). Os programas disponíveis podem ser encontrados por meio da Substance Abuse and Mental Health Services Administration em [www.samhsa.gov](http://www.samhsa.gov). As doses usuais iniciais de metadona variam de 10 a 30 mg diariamente, a serem tituladas de acordo com a necessidade. Embora menos empregada, a buprenorfina, isoladamente ou em associação com a naloxona, também pode ser oferecida, com administração acompanhada por médicos com credenciais específicas.

## Violência conjugal

Esta denominação refere-se a um padrão de comportamento violento e coercivo que pode incluir lesão física, abuso psicológico, violência sexual, isolamento progressivo, dominação, privação, intimidação e coerção reprodutiva (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). Esse tipo de violência foi reconhecido como um grande problema de saúde pública. Infelizmente, a maioria das mulheres que sofre abuso continua a ser vitimada durante a gravidez. Com a possível exceção da pré-eclâmpsia, a violência doméstica é mais prevalente do que qualquer outra condição médica detectável nas triagens rotineiras feitas nas consultas de pré-natal (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Estima-se que a prevalência durante a gravidez esteja entre 4 e 8%. Conforme discutiremos no **Capítulo 47**, a violência praticada pelo parceiro está associada a aumento no risco de diversos eventos adversos perinatais, como parto pré-termo, restrição do crescimento fetal e morte perinatal.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) desenvolveu métodos para triagem de violência doméstica, recomendando sua utilização na primeira consulta de pré-natal e, a seguir, pelo menos uma vez a cada trimestre, bem como novamente na consulta de pós-parto. Esse rastreamento deve ser realizado de forma privada, sem a presença de familiares e amigos. Parece que os rastreamentos realizados por questionário autoadministrados ou por meios eletrônicos são tão efetivos quanto as entrevistas conduzidas por médicos (Ahmad, 2009; Chen, 2007). Os médicos devem estar familiarizados com as leis estaduais que podem determinar a notificação de violência doméstica às autoridades. Nesses casos, o trabalho deve ser coordenado com os serviços sociais. A linha exclusiva National Domestic Violence Hotline (1-800-799-SAFE [7233]) é um serviço sem fins lucrativos que fornece informações indi-

vidualizadas sobre abrigos para mulheres em cada localidade, orientações sobre como proceder e acompanhamento legal.\*

## Avaliação clínica

Na primeira consulta de pré-natal, deve-se proceder a um exame físico completo. Muitas das alterações esperadas em uma gravidez normal foram abordadas no **Capítulo 4**.

O exame da pelve faz parte da avaliação física. O colo uterino pode ser visualizado empregando um espéculo lubrificado com água morna ou gel lubrificante à base de água. A presença de hiperemia passiva vermelho-azulada é característica, sem, no entanto, ser diagnóstica de gravidez. Os *cistos de Naboth* – glândulas do colo uterino obstruídas proeminentes sob a mucosa ectocervical – podem estar proeminentes. Normalmente, o colo uterino não se mostra dilatado, exceto em seu orifício externo. Para identificar anormalidades citológicas, procede-se ao exame do esfregaço de Papanicolaou, de acordo com as diretrizes atuais descritas no **Capítulo 63**. Amostras para identificação de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* também devem ser colhidas, quando houver indicação.

O exame bimanual é realizado por palpação, com atenção especial à consistência, ao comprimento e à dilatação do colo; às dimensões do útero e dos anexos; à arquitetura óssea da pelve; e a quaisquer anomalias vaginais ou perineais. Mais tarde, na gestação, também será possível avaliar a apresentação fetal. Lesões no colo, na vagina ou na vulva devem ser complementarmente avaliadas por colposcopia, biópsia, cultura, ou exame de campo escuro, de acordo com a indicação. A região perianal deve ser visualizada, e deve-se proceder ao toque retal quando houver queixa de dor, sangramento ou massa no reto.

## Avaliação da idade gestacional

A determinação precisa da idade gestacional é importante porque diversas complicações podem ocorrer, para as quais o tratamento ideal depende da idade fetal. A idade gestacional pode ser estimada com precisão considerável por meio de exame clínico cuidadoso e oportuno do útero associado ao conhecimento sobre a data da última menstruação. O útero com tamanho aproximado de uma pequena laranja está correlacionado com gestação de seis semanas; de uma laranja grande, com gestação de oito semanas, e de uma toranja, com gestação de 12 semanas (Margulies, 2001). Assim, o comprimento cabeça-nádega no primeiro trimestre de gestação é o meio mais preciso de determinar a idade gestacional, devendo ser realizado de acordo com a indicação clínica. Conforme descreveremos no **Capítulo 10**, o exame ultrassonográfico realizado após o primeiro trimestre também pode estimar a idade gestacional, porém com menor acurácia.

## Exames de laboratório

Os testes recomendados como rotina para a primeira consulta de pré-natal estão listados na **Tabela 9-2**. Entre os exames de sangue iniciais estão hemograma completo, determinação do tipo sanguíneo e fator Rh, além de painel de anticorpos. O Institute of Medicine recomenda a inclusão do exame para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), com notificação à paciente e direito a recusa, na rotina de pré-natal. Os Centers for Disease Control and Prevention (2006), assim como a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecolo-

\* N. de R.T. Disponível somente nos EUA.



gists (2012), continuam a apoiar essa prática. Se uma gestante se recusa a fazer o exame, tal fato deve ser registrado no prontuário do pré-natal. Todas as gestantes devem ser rastreadas para vírus da hepatite B e sífilis, assim como devem ter sua imunidade para rubéola avaliada na consulta inicial. Com base em investigação prospectiva realizada em 1.000 mulheres, Murray e colaboradores (2002) concluíram que, na ausência de hipertensão arterial, não há necessidade de exame de urina na consulta inicial de pré-natal. Há indicação para cultura de urina uma vez que o tratamento de bacteriúria assintomática reduz de modo significativo a probabilidade de evolução com infecção urinária sintomática ao longo da gestação (Capítulo 53).

Infecções do colo

Isola-se *Chlamydia trachomatis* no colo uterino de 2 a 13% das gestantes. A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam que todas as mulheres sejam triadas para a presença de clamídia na primeira consulta de pré-natal, com exame adicional no terceiro trimestre para aquelas consideradas sob maior risco. Entre os fatores de risco estão mulheres não casadas, mudança recente de parceiro sexual ou parceiros múltiplos concomitantes, idade inferior a 25 anos, moradia em regiões pobres da cidade, história prévia ou atual de outra doença sexualmente transmissível e cuidados pré-natais ausentes ou insuficientes. Em 3 a 4 semanas após o fim do tratamento, recomenda-se um segundo exame – o assim chamado *controle de cura* – nas gestantes (Capítulo 65).

A *Neisseria gonorrhoeae* é o diplococo gram-negativo causador da gonorreia. Os fatores de risco para gonorreia são semelhantes aos descritos para a infecção por clamídia. A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam que as gestantes com fatores de risco ou aquelas que vivem em regiões de alta prevalência sejam testadas para *N. gonorrhoeae* nas primeiras consultas do pré-natal e novamente no terceiro trimestre. O tratamento para gonorreia, assim como para a possivelmente coexistente infecção por clamídia, é feito conforme será apresentado no Capítulo 65. Também se recomenda controle de cura após o tratamento.

Avaliação do risco da gravidez

Há muitos fatores que podem afetar adversamente o bem-estar materno e/ou fetal. Alguns são evidentes no momento da concepção, mas muitos aparecem no curso da gestação. A designação de “gravidez de alto risco” é muito vaga para cada paciente e provavelmente deve ser evitada quando se chega a um diagnóstico mais específico. Alguns fatores de risco comuns a serem avaliados de acordo com a recomendação da American Academy of Pediatrics e do American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) são apresentados na Tabela 9-4. Alguns quadros talvez requeiram o envolvimento de especialista em medicina materno-fetal, geneticista, pediatra, anesthesiologista e outros médicos especialistas para avaliar, orientar e cuidar da gestante e de seu feto.

CONSULTAS SUBSEQUENTES DO PRÉ-NATAL

Tradicionalmente, as consultas subsequentes do pré-natal são agendadas com intervalos de quatro semanas até 28 semanas de gestação e, daí em diante, a cada duas semanas até que se

TABELA 9-4 Quadros para os quais a consulta a especialista em medicina materno-fetal pode ser benéfica

História e doenças clínicas
Doença cardíaca – incluindo as cianóticas, infarto do miocárdio prévio, estenose ou insuficiência valvar moderada a grave, síndrome de Marfan, prótese valvar, classe II ou superior de acordo com a American Heart Association
Diabetes melito com evidência de lesão de órgão-alvo ou hiperglicemia não controlada
Antecedentes familiares ou pessoais de anormalidade genética
Hemoglobinopatia
Hipertensão arterial crônica se não estiver controlada ou estiver associada a doença renal ou cardíaca
Insuficiência renal se associada a proteinúria significativa (≥ 500 mg/24 h), creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL, ou hipertensão arterial
Doença pulmonar restritiva ou obstrutiva grave, incluindo asma grave
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
Episódio anterior de embolia pulmonar ou trombose venosa profunda
Doença sistêmica grave, incluindo as autoimunes
Cirurgia bariátrica
Epilepsia mal controlada ou com necessidade de mais de um anticonvulsivante
Câncer, em especial se houver indicação de tratamento durante a gravidez
História e doenças obstétricas
Isoimunização pelo CDE (Rh) ou outro grupo sanguíneo (excluídos ABO, Lewis)
Anomalia estrutural ou cromossômica fetal anterior ou atual
Desejo ou necessidade de diagnóstico pré-natal ou de terapia fetal
Exposição periconcepcional a teratógenos reconhecidos
Infecção por ou exposição a microrganismos causadores de infecção congênita
Gestação multifetal de ordem superior
Distúrbios graves no volume do líquido amniótico

completem 36 semanas, para, em seguida, tornarem-se semanais. As gestantes que tenham complicações com frequência irão necessitar de consultas com intervalos de 1 a 2 semanas. Por exemplo, em gestações de gêmeos, Luke e colaboradores (2003) observaram que, em um programa específico de pré-natal com ênfase em nutrição e educação, e que implicava consultas de retorno a cada duas semanas, foram obtidos melhores resultados. Em 1986, o United States Department of Health and Human Services organizou um painel de especialistas para a revisão do conteúdo da atenção ao pré-natal. O relatório resultante foi subsequentemente reavaliado e revisado em 2005 (Gregory, 2006). O painel recomendou, entre outras medidas, a avaliação precoce e permanente de riscos específicos de cada paciente. Também confirmou as indicações de flexibilidade no intervalo entre as consultas; medidas de promoção à saúde e educacionais, incluindo cuidados anteriores à concepção; intervenções médicas e psicossociais; documentação padronizada, e expansão dos objetivos do pré-natal – incluindo saúde da família por até um ano após o nascimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) conduziu um ensaio multicêntrico randomizado com quase 25.000 mulheres, comparando o cuidado pré-natal rotineiro com um modelo experimental desenvolvido para reduzir as consultas (Villar,



2001). No novo modelo, as gestantes foram vistas uma vez no primeiro trimestre, quando foram triadas para determinados fatores de risco. Aquelas para as quais não se anteciparam complicações – 80% das mulheres triadas – foram vistas novamente com 26, 32 e 38 semanas. Comparando com o pré-natal rotineiro, que requer em média oito consultas, o novo modelo requereu uma média de cinco consultas. Não foram encontradas desvantagens atribuídas ao menor número de consultas, e tais achados foram compatíveis com os de outros ensaios randomizados (Clement, 1999; McDuffie, 1996).

### ■ Vigilância pré-natal

A cada consulta de retorno, deve-se seguir uma rotina em etapas para determinar o estado de saúde da mãe e do feto (ver [Tabela 9-2](#)). Batimentos cardíacos fetais, crescimento, volume do líquido amniótico e atividade devem ser avaliados. A pressão arterial e o peso da gestante, assim como sua variação, devem ser mensurados. Deve-se inquirir sobre sintomas como cefaleia, alterações visuais, dor abdominal, náuseas e vômitos, sangramento, perda de líquido pelo canal vaginal e disúria. No exame do útero, deve-se medir a distância entre o fundo e a sínfise púbica. No final da gestação, o toque vaginal fornece informações valiosas, incluindo confirmação da parte de apresentação e sua estação, estimativa clínica da capacidade da pelve e sua configuração geral, adequação do volume do líquido amniótico, além de consistência, grau de apagamento e dilatação do colo ([Capítulo 22](#)).

### Altura do fundo do útero

Entre 20 e 34 semanas de gestação, a altura do fundo do útero em centímetros correlaciona-se com a idade gestacional em semanas (Calvert, 1982; Jimenez, 1983; Quaranta, 1981). Essa medida é usada para monitorar o crescimento do feto e o volume do líquido amniótico. A altura do fundo do útero deve ser medida como a distância sobre a parede abdominal entre a sínfise púbica e o fundo do útero. É importante ressaltar que a bexiga deve estar vazia quando da medição. Worthen e Bustillo (1980) mostraram que, entre 17 e 20 semanas, a altura do fundo do útero era 3 cm maior quando medida com a bexiga cheia. A obesidade ou a presença de massa uterina, como leiomioma, também limitam a acurácia da altura do fundo do útero. Nesses casos, talvez haja necessidade de ultrassonografia para a avaliação. Além disso, quando se utiliza apenas a altura do fundo do útero, é possível não perceber restrição do crescimento fetal em até 33% dos casos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b).

### Batimentos cardíacos fetais

Instrumentos com Doppler são usados com frequência para facilitar a detecção dos batimentos cardíacos fetais, e, na ausência de obesidade materna, tais batimentos quase sempre são detectáveis com esses instrumentos em torno de 10 semanas de gestação ([Capítulo 24](#)). A frequência cardíaca fetal varia de 110 a 160 batimentos por minuto e normalmente é escutada em dois tempos.

Utilizando um estetoscópio convencional sem amplificação, o coração do feto pode estar audível desde 16 semanas em algumas gestantes. Herbert e colaboradores (1987) relataram que o coração do feto estava audível em 20 semanas em 80% das gestantes, e em 22 semanas em todas elas. Considerando que o feto se movimenta livremente no líquido amniótico, o local do abdome materno no qual os batimentos são mais bem audíveis varia.

### Ultrassonografia

Conforme será descrito em detalhes no [Capítulo 10](#), a ultrassonografia fornece informações inestimáveis acerca de anatomia, crescimento e bem-estar fetais, e a maioria das gestantes nos EUA realiza ao menos um exame ultrassonográfico pré-natal durante a gravidez (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011b). Estudos recentes revelam a tendência ao aumento do número desses exames realizados durante a gravidez. Siddique e colaboradores (2009) relataram que o número médio de exames ultrassonográficos por gestação aumentou de 1,5 entre 1995 e 1997 para 2,7 quase 10 anos depois. Essa tendência foi observada em gestações tanto de alto quanto de baixo risco. A utilidade clínica real do aumento no uso de exame ultrassonográfico na gestação não foi demonstrada, e não está claro se a relação custo-benefício é compensadora (Washington State Health Care Authority, 2010). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011b) concluiu que o exame ultrassonográfico deve ser solicitado apenas quando há indicação médica validada sob exposição mínima ao ultrassom; concluiu também que, nas pacientes de baixo risco, o médico não está obrigado a realizar exame ultrassonográfico sem que haja uma indicação específica, mas que, caso o exame seja demandado pela paciente, é razoável respeitar essa demanda.

### ■ Exames laboratoriais subsequentes

Se os resultados iniciais forem normais, não há necessidade de repetir a maioria dos testes. O rastreamento para aneuploidia fetal pode ser realizado entre 11 e 14 semanas e/ou com 15 a 20 semanas, dependendo do protocolo escolhido, conforme será descrito no [Capítulo 14](#). O rastreamento sérico para malformação do tubo neural pode ser feito com 15 a 20 semanas ([Capítulo 14](#)). A determinação do hematócrito ou a dosagem de hemoglobina, assim como a sorologia para sífilis, caso prevalente na população, devem ser repetidas entre 28 e 32 semanas (Hollier, 2003; Kiss, 2004). Para as mulheres com risco aumentado para contaminação por HIV durante a gravidez, recomenda-se repetir o teste no terceiro trimestre, de preferência antes de 36 semanas de gestação (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011a). De forma semelhante, as mulheres com comportamento de risco para hepatite B devem ser retestadas quando de sua admissão para o trabalho de parto (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). As mulheres que são D (Rh)- negativo e que não tenham sido sensibilizadas devem repetir o exame de triagem para anticorpos com 28 ou 29 semanas, sendo administrada imunoglobulina anti-D caso tenham se mantido não sensibilizadas ([Capítulo 15](#)).

### Infecção por estreptococos do grupo B

Os Centers for Disease Control and Prevention (2010b) recomendam que sejam feitas culturas vaginais e retais para estreptococos do grupo B (GBS) em todas as gestantes entre 35 e 37 semanas, e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013g) endossou essa recomendação. Para aquelas com culturas positivas, preconiza-se profilaxia intraparto com antibiótico. Às gestantes com bacteriúria por GBS ou que tenham tido outro filho com doença invasiva é administrada profilaxia intraparto empírica. Essas infecções serão discutidas em detalhes no [Capítulo 64](#).



Diabetes gestacional

Todas as gestantes devem ser triadas para a detecção de diabetes melito por meio de anamnese, sinais clínicos ou exames laboratoriais de rotina. Embora o exame laboratorial entre 24 e 28 semanas seja a abordagem mais sensível, é possível haver gestantes de baixo risco com menor probabilidade de serem beneficiadas pelo exame (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). O diabetes gestacional será discutido no Capítulo 57.

Rastreamento genético específico

Triagens específicas para determinadas anormalidades genéticas devem ser oferecidas a casais com risco elevado, tendo como base a história familiar ou os antecedentes étnicos ou raciais (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009c, 20011c, 2013h). Esses achados serão discutidos em detalhes nos Capítulos 13 e 14. São exemplos os testes para a doença de Tay-Sachs para indivíduos com ancestrais judeus da Europa oriental ou franco-canadenses; talassemia β para aqueles com ancestrais do Mediterrâneo, do sudeste asiático, da Índia, do Paquistão ou da África; talassemia α para indivíduos com ancestrais do sudeste asiático ou da África; anemia falciforme para indivíduos com descendência africana, mediterrânea, do Oriente Médio, caribenha, latino-americana ou indiana; e trissomia do 21 para as gestantes com idade avançada.

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL

Recomendações sobre ganho de peso

Na primeira metade do século XX, recomendava-se que o ganho de peso durante a gravidez fosse limitado a cerca de 9 kg. Supunha-se que essa restrição preveniria a ocorrência de hipertensão gestacional e de macrossomia fetal. Entretanto, na década de 1970, as gestantes passaram a ser estimuladas a ganhar pelo menos 12 kg para prevenir a ocorrência de parto pré-termo e restrições do crescimento fetal, recomendação apoiada por pesquisas subsequentes (Ehrenberg, 2003). O Institute of Medicine and National Research Council (2009) revisou suas diretrizes para ganho ponderal na gestação e continuou a estratificar a sugestão de ganho de peso com base no índice de massa corporal (IMC) pré-gestação (Tabela 9-5). O IMC é facilmente calculado com gráficos amplamente disponíveis (Figura 48-1). Pode-se observar que diretrizes recentes incorporaram um espectro relativamente estreito de ganho de peso para gestantes obesas. Além disso, as mesmas recomendações aplicam-se às adolescentes, às mulheres de baixa estatura e a mulheres de todos os grupos raciais e étnicos. A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) endossaram essas diretrizes.

Como enfatizado por Catalano (2007), quando as diretrizes do Institute of Medicine foram formuladas, a maior preocupação eram os neonatos de baixo peso. Contudo, atualmente dá-se ênfase à epidemia de obesidade. Isso provavelmente explica o interesse renovado na redução do ganho de peso durante a gravidez. Conforme discutiremos no Capítulo 48, a obesidade está associada a aumento significativo no risco de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, macrossomia e parto por cesariana, entre outras complicações. O risco parece ser “dose-relacionado” com o ganho de peso durante o pré-natal. Em uma coorte de base populacional com mais de 120.000

TABELA 9-5 Recomendações para ganho de peso total e taxa de ganho ponderal durante a gravidez, em função do IMC pré-gestação<sup>a</sup>

Categoria (IMC)	Limites no ganho de peso total (kg)	Ganho de peso no segundo e no terceiro trimestre em kg/semana (limites)
Subpeso (< 18,5)	12,5-18	0,5 (0,5-0,6)
Peso normal (18,5-24,9)	11,5-16	0,5 (0,4-0,5)
Sobrepeso (25,0-29,9)	7-11	0,3 (0,2-0,3)
Obesas (≥ 30,0)	5-9	0,2 (0,18-0,3)

<sup>a</sup>As recomendações empíricas para ganho de peso em gestação de gêmeos são IMC normal, 17-24,5 kg; mulheres com sobrepeso, 14-22,5 kg, e obesas, 11,3-19 kg. IMC, índice de massa corporal. Modificada do Institute of Medicine and National Research Council, 2009.

gestantes obesas, Kiel e colaboradores (2007) observaram que as que aumentaram menos de 6,80 kg tiveram as menores taxas de pré-eclâmpsia, de fetos grandes para a idade gestacional e de partos po cesariana. Entre as 100.000 mulheres com IMC pré-gestacional normal, DeVader e colaboradores (2007) observaram que as que ganharam menos de 11,33 kg durante a gravidez tiveram menor risco de pré-eclâmpsia, fracasso na indução, desproporção cefalopélvica, parto por cesariana e fetos grandes para a idade gestacional. Contudo, essa coorte apresentou maior risco de fetos pequenos para a idade gestacional.

Há evidências irrefutáveis de que o ganho de peso materno durante a gravidez influencia o peso ao nascer. Martin e colaboradores (2009) estudaram essa questão utilizando dados de certidões de nascimento de 2006. Como mostra a Figura 9-4, 60% das gestantes ganharam 11,8 kg ou mais. O ganho de peso materno manteve relação positiva com o peso ao nascer. Além disso, as mulheres com o risco mais alto (14%) de darem à luz neonatos com < 2.500 g foram aquelas com ganho ponderal < 7,25 kg. Quase 20% dos nascidos de mães com ganho de peso tão baixo foram prematuros.

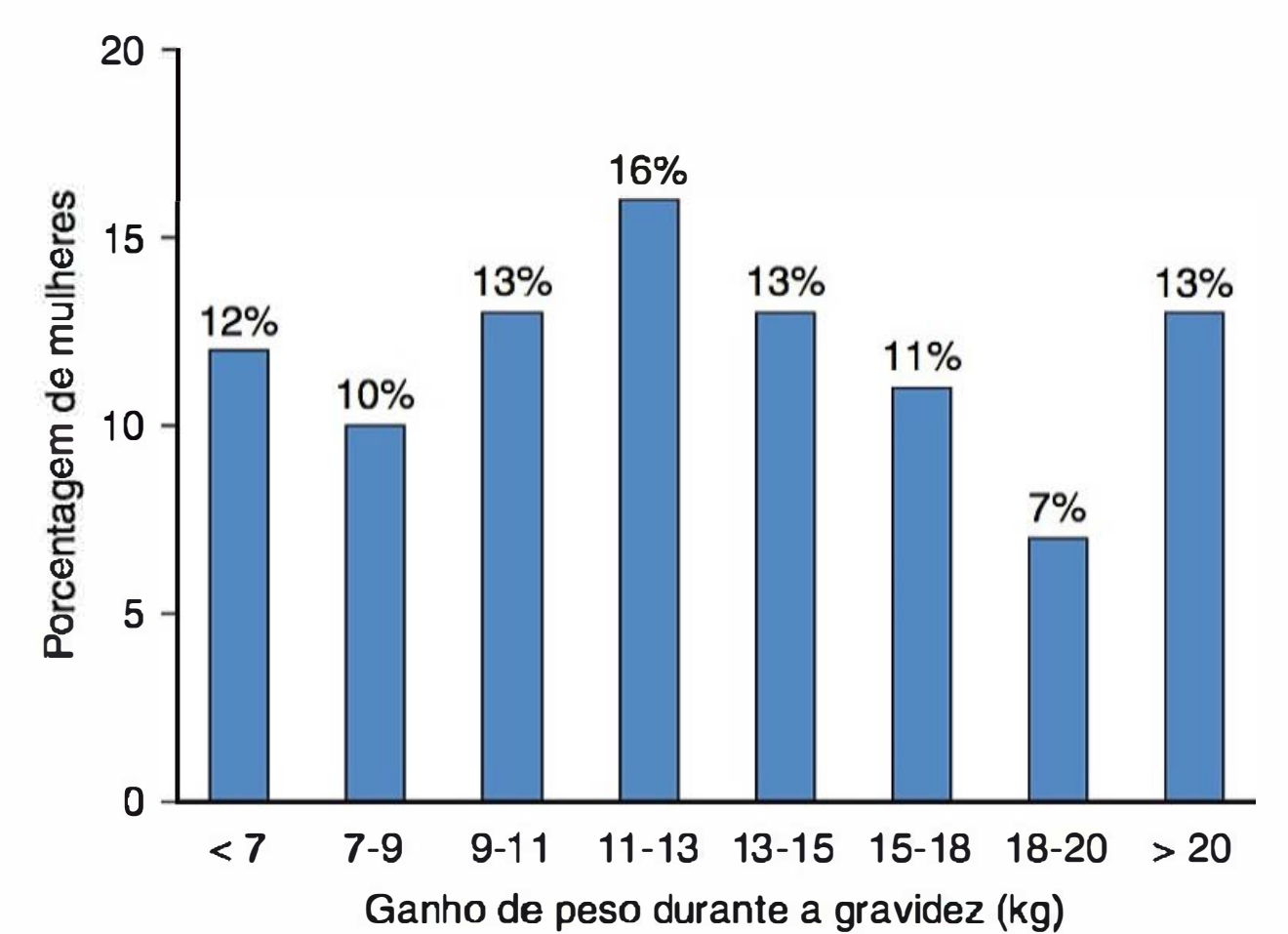


FIGURA 9-4 Distribuição percentual de ganho de peso materno nos Estados Unidos segundo dados obtidos das certidões de nascimento de 2006. (De Martin, 2009.)



### Subnutrição grave

Há grande dificuldade no desenvolvimento de estudos sobre nutrição durante a gestação humana, uma vez que não é ético produzir deficiências nutricionais experimentais. Nas situações em que deficiências nutricionais graves foram induzidas por desastres sociais, econômicos ou políticos, eventos coincidentes criaram muitas variáveis cujos efeitos não puderam ser quantificados. Contudo, algumas experiências vividas no passado sugerem que, em mulheres de resto saudáveis, há necessidade de um estado próximo da inanição para que sejam observadas diferenças na evolução da gravidez.

Durante o rigoroso inverno europeu de 1944 a 1945, houve privação nutricional de intensidade conhecida em uma região bem delimitada dos Países Baixos ocupada pelos militares alemães (Kyle, 2006). No pior momento naquele que foi chamado *o Inverno de Fome Holandês*, as rações chegaram a 450 kcal/dia, com desnutrição generalizada e não seletiva. Smith (1947) analisou as evoluções das gestações em curso naqueles seis meses famélicos. O peso médio ao nascer foi reduzido em cerca de 250 g e voltou a aumentar quando os alimentos ficaram disponíveis. Isso indica que o peso no nascimento pode ser afetado significativamente por inanição durante a fase final da gravidez. Entretanto, a mortalidade perinatal não se alterou, tampouco a incidência de malformações aumentou de modo significativo. É interessante observar que a frequência da “toxemia” gravídica declinou.

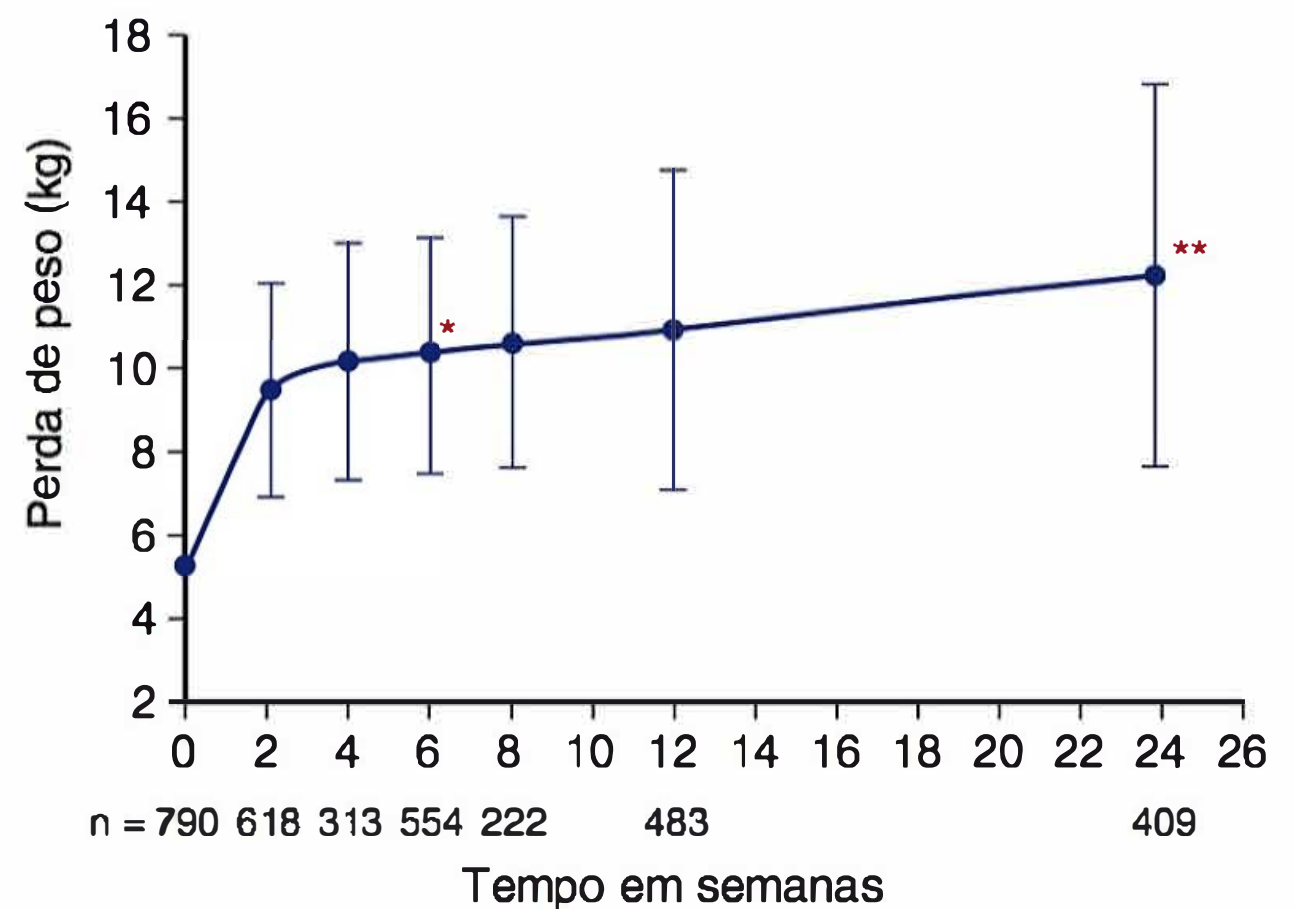
Foram obtidas evidências de retardo no desenvolvimento cerebral nos fetos de alguns animais cujas mães foram submetidas a privação dietética intensa. O desenvolvimento intelectual subsequente foi estudado por Stein e colaboradores (1972) em adultos jovens do sexo masculino cujas mães sofreram privação nutricional durante a gravidez no Inverno de Fome. O estudo abrangente foi possível porque todos os jovens de 19 anos foram submetidos compulsoriamente a exames para o serviço militar. Concluiu-se que a privação dietética intensa durante a gravidez não produziu efeitos detectáveis no desempenho mental subsequente.

Foram realizados diversos estudos sobre as consequências de longo prazo para essa coorte de crianças nascidas de mães com privação nutricional, tendo sido tais estudos revisados recentemente por Kyle e Pichard (2006). Os descendentes expostos entre a metade e o final da gestação mostraram-se mais leves, baixos e magros ao nascimento, bem como apresentaram maior incidência subsequente de intolerância à glicose, hipertensão arterial, doença reacional das vias respiratórias, dislipidemia e coronariopatia. A privação no início da gravidez esteve associada a aumento da obesidade nas mulheres adultas, mas não nos homens. A inanição precoce também se mostrou associada a aumento nas anomalias do sistema nervoso central, esquizofrenia e transtornos de personalidade do espectro esquizofrênico.

Essas observações, assim como outras, levaram ao conceito de *programação fetal*, segundo o qual a morbidade e a mortalidade dos adultos estão relacionadas com a saúde fetal. Conhecido amplamente como *hipótese de Barker*, uma vez que foi formulado por Barker e colaboradores (1989), esse conceito será discutido no [Capítulo 44](#).

### Ganho líquido de peso após a gravidez

Nem todo o peso ganho durante a gravidez é perdido durante e imediatamente após o parto (Hyttén, 1991). Schauburger e colaboradores (1992) estudaram os pesos pré-natal e pós-parto de 795 mulheres. Seu ganho ponderal médio foi de 4,8 kg. Como mostra a [Figura 9-5](#), a maior parte da perda de peso



**FIGURA 9-5** Perda cumulativa de peso desde a última consulta antes do parto até seis meses após o nascimento. \*Diferença estatisticamente significativa para a perda de peso em duas semanas. \*\*Diferença estatisticamente significativa para a perda de peso em seis semanas. (Reproduzida de Schauburger, 1992, com autorização.)

materna ocorreu com o parto – cerca de 5,5 kg – e nas duas semanas seguintes – cerca de 4 kg. Outros 2,5 kg foram perdidos entre duas semanas e seis meses após o parto. Assim, a perda média total resultou em retenção média de 1,4 kg do peso ganho durante a gravidez. Em geral, quanto maior foi o ganho durante a gravidez, maior foi a perda pós-parto. É interessante observar que não há relação entre IMC pré-gravidez ou ganho de peso pré-natal e ganho de peso líquido (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). A aquisição de peso relacionada com a idade – e não com o número de gestações – é considerado o principal fator a afetar o aumento do peso ao longo do tempo.

### Recomendações dietéticas

Periodicamente, o Institute of Medicine (2006, 2011) publica suas recomendações dietéticas, incluindo aquelas para gestantes e lactantes. As recomendações mais recentes estão resumidas na [Tabela 9-6](#). Determinados suplementos de vitaminas e minerais para uso no pré-natal podem levar a excesso de consumo em relação aos valores recomendados. Além disso, a utilização excessiva de suplementos, com frequência consumidos sem prescrição médica, gera preocupação quanto à possibilidade de haver toxicidade durante a gravidez. Os elementos com potencial para efeitos tóxicos são ferro, zinco, selênio, bem como as vitaminas A, B<sub>6</sub>, C e D. Em particular, a vitamina A – mais de 10.000 UI por dia – pode ter efeito teratogênico ([Capítulo 12](#)). Deve-se evitar a ingestão de vitaminas e minerais mais de duas vezes os valores recomendados para dieta de um dia apresentados na [Tabela 9-6](#).

### Calorias

Como mostra a [Figura 9-6](#), a gravidez requer 80.000 calorias adicionais, a maioria nas últimas 20 semanas. Para fazer frente a essa demanda, recomenda-se aumentar a ingestão diária em 100 a 300 kcal durante a gestação (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Esse aumento no consumo, contudo, não deve ser dividido igualmente no curso da gestação. O Institute of Medicine (2006) recomenda adicionar 0, 340 e 452 kcal/dia às necessida-



TABELA 9-6 Ingestão diária recomendada para grávidas e nutrízes adolescentes e adultas

Idade (anos)	Grávidas		Nútrizes	
	14-18	19-50	14-18	19-50
Vitaminas lipossolúveis				
Vitamina A	750 µg	770 µg	1.200 µg	1.300 µg
Vitamina D <sup>a</sup>	15 µg	15 µg	15 µg	15 µg
Vitamina E	15 mg	15 mg	19 mg	19 mg
Vitamina K <sup>a</sup>	75 µg	90 µg	75 µg	90 µg
Vitaminas hidrossolúveis				
Vitamina C	80 mg	85 mg	115 mg	120 mg
Tiamina	1,4 mg	1,4 mg	1,4 mg	1,4 mg
Riboflavina	1,4 mg	1,4 mg	1,6 mg	1,6 mg
Niacina	18 mg	18 mg	17 mg	17 mg
Vitamina B <sub>6</sub>	1,9 mg	1,9 mg	2 mg	2 mg
Folato	600 µg	600 µg	500 µg	500 µg
Vitamina B <sub>12</sub>	2,6 µg	2,6 µg	2,8 µg	2,8 µg
Minerais				
Cálcio <sup>a</sup>	1.300 mg	1.000 mg	1.300 mg	1.000 mg
Sódio <sup>a</sup>	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Potássio <sup>a</sup>	4,7 g	4,7 g	5,1 g	5,1 g
Ferro	27 mg	27 mg	10 mg	9 mg
Zinco	12 mg	11 mg	13 mg	12 mg
Iodo	220 µg	220 µg	290 µg	290 µg
Selênio	60 µg	60 µg	70 µg	70 µg
Outros				
Proteínas	71 g	71 g	71 g	71 g
Carboidratos	175 g	175 g	210 g	210 g
Fibras <sup>a</sup>	28 g	28 g	29 g	29 g

<sup>a</sup>Recomendações medidas como ingestão adequada. Do Institute of Medicine, 2006, 2011.

des energéticas estimadas para a mulher não gestante, respectivamente, no primeiro, no segundo e no terceiro trimestre. As calorias são necessárias para a produção de energia. Sempre que a ingestão calórica for inadequada, proteínas serão metabolizadas em vez de serem preservadas para cumprir seu papel vital no crescimento e no desenvolvimento fetais. As necessidades

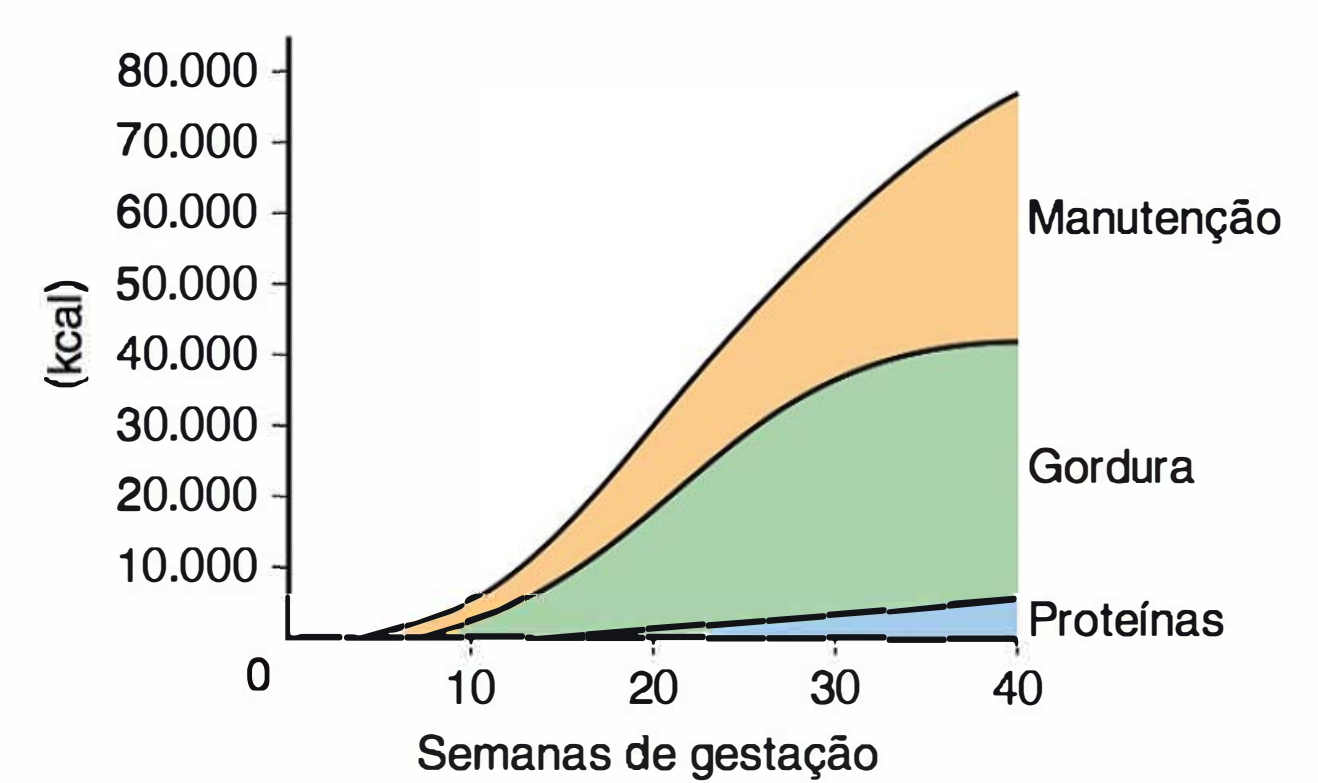


FIGURA 9-6 Valores cumulativos de quilocalorias necessárias durante a gravidez. (Reproduzida de Chamberlain, 1998, com autorização.)

fisiológicas durante a gravidez não são necessariamente a soma das necessidades normais das não gestantes com as necessidades específicas da gravidez. Por exemplo, a energia adicional necessária à gravidez pode ser compensada, no todo ou em parte, pela redução da atividade física (Hytten, 1991).

Proteínas

Às necessidades proteicas básicas das mulheres não gestantes agregam-se as demandas para o crescimento e o remodelamento do feto, da placenta, do útero e das mamas, assim como para o aumento do volume sanguíneo materno (Capítulo 4). Durante a segunda metade da gestação, cerca de 1.000 g de proteínas são incorporados, atingindo 5 a 6 g/dia (Hytten, 1971). As concentrações no plasma materno da maioria dos aminoácidos diminuem acentuadamente, como as da ornitina, glicina, taurina e prolina (Hytten, 1991). As exceções durante a gravidez são o ácido glutâmico e a alanina, cujas concentrações aumentam.

Preferencialmente, as proteínas devem ser supridas de fontes animais, como carne, leite, ovos, queijos, laticínios e peixe. Esses alimentos fornecem aminoácidos em combinações ideais. O leite e seus derivados há muito são considerados fontes ideais de nutrientes, em especial de proteínas e cálcio, para gestantes e nutrízes. A ingestão de peixes e a toxicidade específica do metilmercúrio serão discutidas adiante.

Minerais

Ferro

Os valores para consumo recomendados pelo Institute of Medicine (2006) para os diversos minerais são apresentados na Tabela 9-6. Com exceção do ferro e do iodo, praticamente qualquer dieta com calorias suficientes para o ganho de peso apropriado conterá minerais suficientes para prevenir deficiências.

As razões para que as necessidades de ferro sejam substancialmente maiores foram discutidas no Capítulo 4. Dos cerca de 300 mg de ferro transferidos ao feto e à placenta, bem como dos 500 mg incorporados à massa de hemoglobina materna em expansão, quase tudo terá sido utilizado após a metade da gravidez. Durante esse período, as necessidades de ferro impostas pela gravidez e pela excreção materna são de cerca de 7 mg/dia (Pritchard, 1970). Poucas mulheres têm reservas ou ingestão de ferro suficientes para suprir tal quantidade. Por isso, a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) endossaram as recomendações feitas pela National Academy of Sciences de que sejam administrados pelo menos 27 mg de ferro suplementar diariamente a todas as gestantes. Essa quantidade existe na maioria dos suplementos vitamínicos usados no pré-natal.

Scott e colaboradores (1970) definiram que 30 mg de ferro elementar, administrados diariamente sob a forma de gliconato, sulfato ou fumarato férrico ao longo da metade final da gravidez, seriam suficientes para suprir as necessidades da gravidez e manter as reservas preexistentes de ferro. Essa quantidade também é suficiente para suprir as necessidades de ferro para a lactação. A gestante poderá ser beneficiada com 60 a 100 mg de ferro por dia, caso tenha grandes dimensões, esteja gestando gêmeos, tenha iniciado a suplementação tardiamente, tome ferro regularmente ou apresente nível de hemoglobina



um tanto reduzido. As mulheres francamente anêmicas por deficiência de ferro respondem bem à suplementação com sais de ferro (**Capítulo 56**).

Considerando que as demandas por esse elemento são menores nos primeiros quatro meses de gestação, *não há necessidade* de administrar ferro suplementar nesse período. Com a manutenção da gestante sem suplementação de ferro durante o primeiro trimestre, evita-se o risco de agravamento das náuseas e dos vômitos (Gill, 2009). A administração do ferro na hora de dormir ou com estômago vazio ajuda em sua absorção e parece reduzir a possibilidade de reação gastrintestinal adversa.

Desde 1997, a Food and Drug Administration (FDA) definiu que as preparações de ferro contendo 30 mg ou mais de ferro elementar por comprimido fossem envasilhadas na forma de doses individuais, como pacotes individuais. O regulamento visa a evitar intoxicação acidental de crianças por ferro.

### Iodo

A dose diária recomendada para ingestão de iodo é 220 µg (**Tabela 9-6**). Recomenda-se o consumo de sal e farinhas iodadas durante a gravidez para fazer frente às maiores demandas fetais e perdas renais maternas de iodo. Apesar disso, a ingestão de iodo declinou substancialmente nos últimos 15 anos, e, em algumas regiões, provavelmente tenha se tornado insuficiente (**Capítulo 58**). O interesse no possível aumento da oferta dietética de iodo aumentou em função de trabalhos publicados que relacionaram o hipotireoidismo subclínico materno com resultados adversos da gravidez e, possivelmente, com problemas no desenvolvimento neurológico nas crianças estudadas aos sete anos (Casey, 2005; Haddow, 1999). A deficiência grave de iodo na gestante predispõe as crianças a cretinismo endêmico, caracterizado por distúrbios neurológicos múltiplos e graves. Em regiões da China e da África onde esse problema é endêmico, a suplementação de iodo precocemente na gravidez previne alguns casos de cretinismo (Cao, 1994). Para prevenção, muitos suplementos para uso no pré-natal atualmente contêm quantidades variadas de iodo.

### Cálcio

Como discutido no **Capítulo 4**, a gestante retém cerca de 30 g de cálcio. Boa parte é depositada no feto no final da gravidez (Pitkin, 1985). Essa quantidade representa apenas cerca de 2,5% do cálcio materno total, a maior parte contida nos ossos e que pode ser rapidamente mobilizada para o crescimento fetal. Além disso, Heaney e Skillman (1971) mostraram haver aumento na absorção de cálcio pelo intestino e retenção progressiva ao longo da gravidez. As tentativas de prevenção de pré-eclâmpsia com rotina de suplementação de cálcio não se mostraram eficazes (**Capítulo 40**).

### Zinco

A deficiência intensa de zinco pode levar a perda de apetite, crescimento menor que o ideal e deficiência na cicatrização de feridas. Durante a gravidez, a ingestão diária recomendada é de cerca de 12 mg. Contudo, o nível de segurança para a suplementação de zinco em gestantes não foi claramente estabelecido. Goldenberg e colaboradores (1995) distribuíram aleatoriamente 580 mulheres indigentes para receberem suplementação diária de 25 mg de zinco ou placebo a partir do meio da gravidez. Os níveis plasmáticos de zinco mostraram-se sig-

nificativamente maiores nas que receberam o suplemento. Os nascidos das gestantes que receberam zinco foram um pouco maiores – aumento médio de 125 g – e tiveram perímetro cefálico ligeiramente superior – média de 4 mm. Posteriormente, Osendarp e colaboradores (2001) distribuíram aleatoriamente 420 gestantes em Bangladesh (Índia) para receberem suplementação diária de 30 mg de zinco ou placebo a partir de 12 a 16 semanas até a hora do parto. A suplementação não aumentou o peso ao nascimento. Contudo, os nascidos com baixo peso de mães que haviam recebido zinco tiveram reduzidos os riscos de diarreia aguda, disenteria e impetigo. Em um estudo de seguimento dessas crianças aos 13 meses, concluiu-se que a suplementação de zinco não trouxe benefícios à evolução do desenvolvimento (Hamadani, 2002).

### Magnésio

Não foi comprovada deficiência de magnésio causada por gravidez. Sem dúvidas, durante doenças prolongadas sem ingestão de magnésio, o nível plasmático pode se tornar criticamente baixo, assim como ocorreria em mulheres que não estivessem grávidas. Observamos deficiência de magnésio durante a gestação de algumas mulheres que haviam sido submetidas a cirurgia de *bypass* intestinal. Sibai e colaboradores (1989) distribuíram aleatoriamente 400 primigrávidas normotensas para receberem suplementação com 365 mg de magnésio elementar ou placebo entre 13 e 24 semanas de gestação. A suplementação não melhorou qualquer índice de avaliação da evolução da gravidez.

### Oligoelementos

Cobre, selênio, cromo e manganês têm papéis importantes em determinadas funções enzimáticas. De modo geral, todos são providos por uma dieta normal. Identificou-se intensa deficiência geoquímica de selênio em uma grande região da China. A deficiência manifesta-se por uma cardiopatia frequentemente fatal em crianças menores e mulheres em idade fértil. Por outro lado, também há descrição de toxicidade por selênio causada por suplementação excessiva. Não há relato de necessidade de reposição de selênio em mulheres dos Estados Unidos.

### Potássio

A concentração de potássio no plasma materno é reduzida em cerca de 0,5 mEq/L no meio da gravidez (Brown, 1986). A deficiência de potássio ocorre nas mesmas circunstâncias observadas em não grávidas.

### Flúor

Não há evidências de que a suplementação de flúor durante a gravidez seja benéfica (Institute of Medicine, 1990). Maheshwari e colaboradores (1983) concluíram que o metabolismo do flúor não se altera de modo significativo durante a gravidez. Horowitz e Heifetz (1967) concluíram que não haverá benefícios adicionais com o consumo de água fluoretada pela gestante se o lactente ingerir essa água ao nascimento. Sa Roriz Fonteles e colaboradores (2005) estudaram biópsias de dentes de leite coletadas com microbroca, concluindo que a administração de flúor no pré-natal não resulta em maior captação desse elemento quando se compara com a administração apenas após o nascimento. A administração suplementar de flúor à nutriz não aumenta sua concentração no leite materno (Ekstrand, 1981).



## Vitaminas

O aumento da necessidade da maioria das vitaminas durante a gravidez apresentado na [Tabela 9-6](#) em geral é suprido por qualquer dieta que contenha calorias e proteínas em quantidades apropriadas. A exceção é o ácido fólico nos casos com necessidades incomuns, como as gestações complicadas por vômitos incoercíveis, anemia hemolítica ou de fetos múltiplos. Isto posto, nos países em desenvolvimento, a suplementação rotineira com polivitamínicos reduziu a incidência dos fetos de baixo peso e com restrição do crescimento, mas não foi capaz de alterar a taxa de partos prematuros ou a mortalidade perinatal (Fawzi, 2007).

### Ácido fólico

Os Centers for Disease Control and Prevention (2004) estimaram que o número de gestações afetadas por defeitos no tubo neural foi reduzido de 4.000 por ano para cerca de 3.000 por ano desde a obrigatoriedade da fortificação de cereais com ácido fólico colocada em prática em 1998.\* Talvez metade dos defeitos no tubo neural possa ser prevenida com a ingestão diária de 400 µg de ácido fólico ao longo do período periconcepcional. O acréscimo de 140 µg de ácido fólico em cada 100 g de grãos pode aumentar a ingestão de ácido fólico da mulher norte-americana média em idade fértil à razão de 100 µg/dia. Entretanto, considerando que as fontes nutricionais ainda são insuficientes, recomenda-se suplementação de ácido fólico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013f). De forma semelhante, a United States Preventive Services Task Force (2009) publicou recomendação de Nível A para que todas as mulheres que estejam planejando ou sejam capazes de engravidar tomem suplemento diário contendo 0,4 a 0,8 mg de ácido fólico. Utilizando dados de 15 registros internacionais, Botto e colaboradores (2006) demonstraram redução significativa nos defeitos no tubo neural apenas nos países com programas de suplementação com ácido fólico. Não houve redução das taxas nos países que só recomendaram a suplementação.

Uma mulher que tenha tido um filho com defeito no tubo neural pode reduzir em mais de 70% o risco de recorrência de 2 a 5% com suplementação diária de 4 mg de ácido fólico um mês antes da concepção, com manutenção durante o primeiro trimestre da gravidez. Conforme enfatizado pela American Academy of Pediatrics e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), essa dose deve ser ingerida como um suplemento em separado e não nas preparações de polivitamínicos. Essa prática evita o consumo excessivo de vitaminas lipossolúveis. Infelizmente, as pesquisas continuam a sugerir que muitas mulheres, em especial de minorias, desconhecem as recomendações acerca da suplementação de ácido fólico (Perlow, 2001; Rinsky-Eng, 2002). Tal relação tão importante entre deficiência de ácido fólico e defeitos no tubo neural será discutida em mais detalhes no [Capítulo 14](#).

### Vitamina A

Embora essencial, essa vitamina foi associada a malformações congênitas quando tomada em doses altas (> 10.000 UI por dia) durante a gravidez. Essas malformações são semelhantes àsquelas produzidas pelo derivado da isotretinoína (*acutane*), um dos teratógenos mais potentes ([Capítulo 12](#)). Não há evidências de que

o betacaroteno, o precursor da vitamina A encontrado em frutas e vegetais, produza a toxicidade relacionada com a vitamina A. A maioria dos polivitamínicos prescritos no pré-natal contém vitamina A em doses consideravelmente abaixo do limiar teratogênico. O consumo dessa vitamina na dieta norte-americana parece adequado, e não se recomenda suplementação rotineira.

A deficiência de vitamina A é um problema nutricional endêmico no mundo em desenvolvimento. Estima-se que, em todo o mundo, 6 milhões de gestantes sofram de cegueira noturna secundária à deficiência de vitamina A (West, 2003). Em um estudo realizado na Índia, Radhika e colaboradores (2002) observaram deficiência franca manifesta na forma de cegueira noturna em 3% das 736 gestantes no terceiro trimestre. Outros 27% tinham deficiência subclínica de vitamina A, assim definida por concentrações séricas de retinol abaixo de 20 µg/dL. A deficiência de vitamina A, franca ou subclínica, foi associada a aumento do risco de anemia e nascimento prematuro espontâneo.

### Vitamina B<sub>12</sub>

Os níveis plasmáticos maternos da vitamina B<sub>12</sub> estão reduzidos na gestação normal, principalmente como resultado da redução dos níveis plasmáticos da proteína transportadora – a *transcobalamina*. A vitamina B<sub>12</sub> ocorre naturalmente apenas nos alimentos de origem animal, e as vegetarianas estritas podem dar à luz lactentes com reservas baixas de B<sub>12</sub>. De modo semelhante, considerando que o leite materno de mães vegetarianas contém pouca vitamina B<sub>12</sub>, a deficiência pode se agravar nas crianças amamentadas no peito (Higginbottom, 1978). A ingestão excessiva de vitamina C também pode causar deficiência funcional de vitamina B<sub>12</sub>. Embora seu papel ainda seja controverso, os baixos níveis de vitamina B<sub>12</sub> no período pré-concepcional, semelhante ao que ocorre com o ácido fólico, podem aumentar o risco de defeitos no tubo neural (Molloy, 2009; Thompson, 2009).

### Vitamina B<sub>6</sub> – Piridoxina

Ensaaios clínicos limitados, realizados com gestantes, não mostraram benefícios com a administração de suplementos de vitamina B<sub>6</sub> (Thaver, 2006). Para as gestantes sob risco elevado de nutrição inadequada – por exemplo, usuárias de drogas, adolescentes e gestantes de fetos múltiplos –, recomenda-se suplementação diária com 2 mg. Conforme discutido a seguir e no [Capítulo 54](#), a vitamina B<sub>6</sub>, quando combinada com o anti-histamínico *doxilamina*, produz efeitos benéficos em muitos casos de hiperemese gravídica (Boskovic, 2003; Staroselsky, 2007).

### Vitamina C

Recomenda-se ingestão de 80 a 85 mg/dia de vitamina C durante a gravidez – acréscimo de cerca de 20% em comparação com as não gestantes (ver [Tabela 9-6](#)). Uma dieta razoável fornece essa quantidade. O nível plasmático materno declina durante a gravidez, enquanto o nível encontrado no sangue do cordão é mais alto, fenômeno observado com quase todas as vitaminas hidrossolúveis.

### Vitamina D

Trata-se de vitamina lipossolúvel que, após ser metabolizada na sua forma ativa, aumenta a eficiência da absorção intestinal de cálcio e estimula a mineralização óssea e o crescimento. De modo diferente da maioria das vitaminas obtidas exclusivamente com a dieta, a vitamina D também é sintetizada no interior do organismo a partir da exposição à luz solar. Há reconhecimento crescente de que a deficiência de vitamina D seja

\* N. de R.T. No Brasil, o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicaram, em 2002, a resolução – RDC n° 344, na qual obrigaram que as farinhas de trigo e milho fossem enriquecidas com ferro e ácido fólico a partir de junho de 2004. Cada 100 g de farinha deve conter 4,2 mg de ferro e 150 µg de ácido fólico.



comum durante a gravidez. Isso é especialmente verdadeiro em grupos de alto risco, como o das mulheres com pouca exposição ao sol, minorias étnicas (em particular aquelas com pele mais escura) e vegetarianas (Bodnar, 2007). Essa deficiência na gestante pode causar distúrbios na homeostasia esquelética, raquitismo congênito e fraturas no recém-nato (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011d). A comissão para alimentos e nutrição (*Food and Nutrition Board*) do Institute of Medicine (2011) estabeleceu que a ingestão adequada de vitamina D durante a gestação e a lactação seria de 15 µg por dia (600 UI por dia). Nos casos em que houver suspeita de deficiência de vitamina D, podem-se dosar os níveis séricos da 25-hidroxivitamina D. Mesmo assim, os níveis ideais na gestação não foram estabelecidos (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

### ■ Vigilância nutricional pragmática

Embora os pesquisadores prossigam estudando o regime nutricional ideal para as gestantes e seus fetos, os princípios básicos para o clínico são os seguintes:

1. De modo geral, aconselhar as gestantes a comerem o que quiserem nas quantidades desejadas e com sal a gosto.
2. Assegurar alimentação ampla às mulheres em desvantagem socioeconômica.
3. Monitorar a variação do peso, tendo como meta aumento entre 11 e 16 kg para as mulheres com IMC normal.
4. Periodicamente, investigar os alimentos ingeridos por meio de registro alimentar para descobrir eventuais desconformidades dietéticas.
5. Administrar comprimidos contendo sais de ferro que forneçam no mínimo 27 mg diários de ferro elementar. Administrar suplementação de ácido fólico antes e nas semanas iniciais da gestação. Fornecer suplementação de iodo nas regiões com notória insuficiência dietética.
6. Reavaliar o hematócrito ou a concentração de hemoglobina entre 28 e 32 semanas de gestação para detectar alterações significativas.

## PREOCUPAÇÕES COMUNS

### ■ Emprego

Nos Estados Unidos, mais de 50% das crianças nascem de mães empregadas. Uma lei federal proíbe que empregadores discriminem mulheres por estarem grávidas ou pela possibilidade de virem a engravidar (Annas, 1991). O *Family and Medical Leave Act* determina que os empregadores concedam licença não remunerada de 12 semanas para o parto e os cuidados iniciais ao recém-nato. Se não houver complicações, a maioria das mulheres poderá continuar trabalhando até o trabalho de parto (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

Contudo, alguns tipos de trabalho podem aumentar os riscos de complicação na gravidez. Mozurkewich e colaboradores (2000) revisaram 29 estudos envolvendo mais de 160.000 gestações. Com trabalhos que implicassem esforço físico, as mulheres apresentaram riscos 20 a 60% maiores de parto prematuro, restrição do crescimento fetal ou hipertensão gestacional. Em um estudo prospectivo com mais de 900 nulíparas saudáveis, Higgins e colaboradores (2002) observaram que

as mulheres que trabalharam tiveram risco cinco vezes maior de pré-eclâmpsia. Newman e colaboradores (2001) revisaram a evolução de 2.929 gestantes de feto único estudadas pela Maternal-Fetal Medicine Units Network. A fadiga ocupacional – estimada a partir do número de horas trabalhadas de pé, da intensidade das demandas físicas e mentais, assim como dos fatores estressores ambientais – foi associada a aumento do risco de ruptura prematura das membranas. Nas mulheres que relataram os maiores graus de fadiga, o risco foi de 7,4%.

Assim, qualquer ocupação que submeta a gestante a esforço físico intenso deve ser evitada. Idealmente, nenhum trabalho, ou atividade, deve ser mantido a ponto de levar à fadiga. Devem-se garantir períodos adequados de repouso. É prudente aconselhar as mulheres que tenham tido complicações em gestações anteriores com risco de recorrência – por exemplo, parto prematuro – a reduzir o trabalho físico.

### ■ Exercícios

De modo geral, as gestantes não precisam limitar os exercícios, desde que não sejam excessivamente desgastantes e não impliquem risco de lesão. Clapp e colaboradores (2000) distribuíram aleatoriamente 46 gestantes que não costumavam se exercitar regularmente para se manter sem exercícios ou iniciar exercícios calistênicos a partir de oito semanas. Os exercícios consistiam em corrida em esteira, aeróbica com degrau (*step*) ou *stair stepper* durante 20 minutos, 3 a 5 vezes por semana. As gestantes neste grupo se exercitaram pelo restante da gravidez com intensidade entre 55 e 60% da capacidade aeróbica máxima pré-concepção. O tamanho da placenta e o peso ao nascer foram significativamente maiores no grupo que se exercitou. Duncombe e colaboradores (2006) publicaram resultados semelhantes observados em 148 mulheres. Por outro lado, Magann e colaboradores (2002) analisaram prospectivamente os hábitos de exercício de 750 mulheres saudáveis, concluindo que as que trabalharam fora e se exercitaram tiveram lactentes menores, partos mais disfuncionais e maior frequência de infecções das vias respiratórias superiores.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009b) recomenda que seja feita uma avaliação clínica completa antes de indicar um programa de exercícios. Não havendo as contraindicações listadas na [Tabela 9-7](#), as gestantes devem ser estimuladas a realizar atividade física regular, de intensidade moderada, por 30 minutos ou mais diariamente. As atividades devem ser revisadas individualmente quanto aos possíveis riscos implicados. As gestantes devem evitar atividades com alto risco de queda ou de trauma abdominal. De modo semelhante, deve-se evitar mergulho com cilindro, uma vez que o feto tem maior risco de doença descompressiva.

Nos casos com determinadas complicações da gravidez, é prudente abster-se de exercícios e limitar a atividade física. Por exemplo, algumas mulheres com distúrbio hipertensivo associado à gravidez, parto prematuro, placenta prévia ou doença cardíaca ou pulmonar grave são beneficiadas pelo sedentarismo. Além disso, aquelas com fetos múltiplos ou sob suspeita de feto com restrição do crescimento provavelmente evoluirão melhor com repouso.

### ■ Consumo de pescados

Os peixes são uma excelente fonte de proteínas, têm baixo teor de gorduras saturadas e contêm ácidos graxos ômega 3. Consi-



TABELA 9-7 Contraindicações para exercícios físicos

Contraindicações absolutas para exercícios aeróbicos durante a gravidez
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiopatia hemodinamicamente significativa</li><li>• Doença pulmonar com padrão restritivo</li><li>• Incompetência ístmocervical/cerclagem</li><li>• Gestação multifetal com risco de parto prematuro</li><li>• Sangramento persistente no segundo ou no terceiro trimestre</li><li>• Placenta prévia após 26 semanas</li><li>• Ameaça de parto prematuro durante a gestação atual</li><li>• Ruptura de membranas</li><li>• Pré-eclâmpsia/hipertensão induzida pela gravidez</li></ul>
Contraindicações relativas para exercícios aeróbicos durante a gravidez
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia intensa</li><li>• Arritmia cardíaca materna sem diagnóstico</li><li>• Bronquite crônica</li><li>• Diabetes tipo 1 não controlado adequadamente</li><li>• Obesidade mórbida</li><li>• Peso extremamente baixo (IMC &lt; 12)</li><li>• História de hábitos extremamente sedentários</li><li>• Restrição do crescimento fetal na gestação atual</li><li>• Hipertensão mal controlada</li><li>• Limitações ortopédicas</li><li>• Distúrbios convulsivos mal controlados</li><li>• Hipertireoidismo mal controlado</li><li>• Tabagismo pesado</li></ul>

IMC, índice de massa corporal.  
De Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 267. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2002;99:171-173; reaffirmed 2009b.

derando que todos os peixes e crustáceos contêm traços de mercúrio, as gestantes e as nutrizes devem ser aconselhadas a evitar determinados tipos de peixe com níveis potencialmente elevados de metilmercúrio, como tubarão, peixe-espada, cavala e peixes de águas profundas. Recomenda-se, ainda, que as gestantes ingiram no máximo 50 g ou duas porções de atum enlatado por semana e no máximo 25 g de albacora ou atum “branco” (U.S. Environmental Protection Agency, 2004). Se não se conhecer o conteúdo de mercúrio de peixe apanhado localmente, o consumo total de peixes deve ser limitado a 25 g por semana (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Entretanto, o estudo do Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) concluiu que as mulheres que consumiram 340 g ou mais de pescados por semana tiveram benefícios na evolução da gestação (Hibbeln, 2007).

Rastreamento de chumbo

A exposição da gestante ao chumbo foi associada a diversos efeitos adversos na mãe e no feto ao longo do espectro de níveis sanguíneos maternos (Bellinger, 2005). Entre esses efeitos estão hipertensão gestacional, abortamento espontâneo, baixo peso ao nascer e problemas no desenvolvimento do sistema nervoso dos fetos expostos (American College of Obstetricians

TABELA 9-8 Fatores de risco para exposição ao chumbo em gestantes e lactantes
Imigração recente de ou residência em áreas contaminadas por chumbo
Moradia próxima de fonte de chumbo
Trabalhadora com chumbo ou coabitação com alguém que seja
Trabalhadora com cerâmica envernizada com chumbo
Consumo de substâncias não alimentares (picamalácia)
Uso de medicamentos, ervas ou terapias alternativas e complementares
Uso de cosméticos ou determinados alimentos importados
Renovação ou reforma de casas antigas sem o uso de medidas de controle de risco
Consumo de água contaminada por chumbo
Antecedente de exposição ao chumbo ou evidência de aumento na carga de chumbo
Coabitação com alguém identificado com nível elevado de chumbo

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention, 2010a.

and Gynecologists, 2012b). Os níveis de exposição em que esses riscos aumentam não foram definidos. Contudo, reconhecendo que tal exposição continua sendo um problema de saúde significativo para as mulheres em idade fértil, os Centers for Disease Control and Prevention (2010a) publicaram diretrizes para o rastreamento e o tratamento das gestantes e das lactantes expostas. Essas diretrizes, endossadas pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b), recomendam exame de sangue apenas se for identificado um fator de risco (Tabela 9-8). Se os níveis estiverem > 5 µg/dL, a avaliação termina e a fonte de chumbo deve ser buscada e removida. Os níveis sanguíneos devem ser dosados subsequentemente. Níveis sanguíneos ≥ 45 µg/dL são consistentes com intoxicação por chumbo, e as mulheres nesse grupo têm indicação para terapia de quelação. Nesses casos, a gravidez deve ser acompanhada em conjunto com especialista no tratamento de intoxicação por chumbo. Os recursos nacional e estaduais norte-americanos estão disponíveis na página dos CDC: [www.cdc.gov/nceh/lead](http://www.cdc.gov/nceh/lead).

Viagens automobilísticas ou aéreas

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2010) formulou diretrizes para o uso de cinto de segurança em automóveis durante a gravidez (Capítulo 47). As gestantes devem ser estimuladas a usar cinto de segurança de três pontos, posicionado corretamente, sempre que andarem de carro. O cinto deve ficar sob o abdome, apoiado sobre a parte superior das coxas, devendo estar confortavelmente ajustado. A parte do ombro deve estar firmemente posicionada entre as mamas. As informações disponíveis sugerem que os *airbags* não devem ser desativados para gestantes.

Em geral, as viagens em aeronaves apropriadamente pressurizadas não produzem qualquer efeito danoso nas gestantes saudáveis (Aerospace Medical Association, 2003). Assim, não havendo qualquer complicação clínica ou obstétrica, a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2009a, 2012) concluíram que as grávidas podem viajar com segurança até 36 semanas de gestação. Recomenda-se que as gestantes observem as mesmas precauções preconizadas à população geral. São elas: uso de cinto de



segurança todo o tempo em que estiver sentada e movimentação periódica dos membros inferiores com deambulação, no mínimo a cada hora para reduzir o risco de tromboembolismo venoso. Entre os riscos significativos para viajantes internacionais estão doenças infecciosas e evolução com complicações em locais distantes sem recursos adequados (Ryan, 2002).

### ■ Relações sexuais

Nas gestantes saudáveis, o ato sexual geralmente não é prejudicial. Contudo, havendo ameaça de aborto ou de parto prematuro, recomenda-se evitar o coito. Quase 10.000 mulheres incluídas em um estudo prospectivo do Vaginal Infection and Prematurity Study Group foram entrevistadas acerca de sua atividade sexual (Read, 1993). Os autores relataram diminuição da frequência de relações sexuais com a evolução da gravidez. Com 36 semanas, 72% tinham relações sexuais menos de uma vez por semana. De acordo com Bartellas e colaboradores (2000), essa redução foi atribuída à diminuição do desejo por 58% e ao medo de causar algum problema à gravidez por 48%.

A relação sexual, especificamente no final da gravidez, não se mostrou prejudicial. Grudzinskas e colaboradores (1979) não encontraram associação entre idade gestacional no parto e frequência de relações sexuais nas últimas quatro semanas de gestação. Sayle e colaboradores (2001) não observaram aumento – de fato verificaram diminuição – do risco de parto nas duas semanas seguintes à relação sexual. Tan e colaboradores (2007) estudaram mulheres agendadas para indução não urgente do trabalho de parto e observaram que o trabalho de parto espontâneo ocorreu com taxas iguais nos grupos com e sem atividade sexual.

O sexo oral vaginal pode ser prejudicial. Aronson e Nelson (1967) descreveram um caso de embolia gasosa fatal no final da gestação como resultado do ar soprado dentro da vagina durante cunilíngua. Outros casos quase fatais foram descritos (Bernhardt, 1988).

### ■ Cuidados dentários

O exame dos dentes deve ser incluído no acompanhamento pré-natal, sendo estimulados os cuidados higiênicos dentários. De fato, a doença periodontal foi associada a parto prematuro. Infelizmente, embora seu tratamento melhore a saúde dentária, não foi capaz de prevenir partos prematuros (Michalowicz, 2006). As cáries dentárias não são agravadas pela gestação. É importante ressaltar que a gravidez não contraindica tratamento dentário, incluindo as radiografias dos dentes (Giglio, 2009).

### ■ Imunização

As recomendações atuais para imunização durante a gravidez estão resumidas na [Tabela 9-9](#). As preocupações, muito divulgadas, sobre uma possível relação causal entre exposição na infância ao conservante timerosal utilizado em algumas vacinas e transtornos neuropsicológicos levaram alguns pais a se oporem a vacinas. Embora ainda haja controvérsias, tais associações se mostraram sem base de sustentação (Sugarman, 2007; Thompson, 2007; Tozzi, 2009). Assim, muitas vacinas podem ser aplicadas durante a gravidez. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) reitera a importância da incorporação de uma estratégia vacinal efetiva aos cuidados das pacientes das clínicas obstétrica e ginecológica. Essa instituição enfatiza, ainda, que as informações sobre a segurança das vacinas apli-

çadas durante a gestação estão sujeitas a modificações e que as recomendações podem ser acessadas na página dos Centers for Disease Control and Prevention em: [www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines).

A frequência da coqueluche aumentou de modo substancial nos Estados Unidos. Esse fato resultou na recomendação do uso de vacina tríplice bacteriana (DPT, de difteria, pertussis e tétano) – toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e pertussis acelular (Centers for Disease Control and Prevention, 2013a). Os lactentes estão sob maior risco de morte por coqueluche e são inteiramente dependentes da imunização passiva por anticorpos maternos até que seja iniciada sua vacinação aos 2 meses de idade. Conforme demonstrado por Healy e colaboradores (2013), os anticorpos antipertussis maternos têm vida relativamente curta, e a administração da DPT antes da gravidez – ou mesmo na primeira metade da gravidez em curso – provavelmente não confere nível alto de proteção ao recém-nato. Portanto, o Advisory Committee on Immunization Practices recomenda a aplicação de uma dose de DPT em todas as gestações de cada mulher, idealmente entre 27 e 36 semanas de gestação, a fim de maximizar a proteção passiva via transferência de anticorpos para o feto (Centers for Disease Control and Prevention, 2013a). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012j) apoia essa recomendação.

Todas as mulheres que estarão grávidas durante a estação de influenza devem ser vacinadas, independentemente da idade gestacional. Aquelas com doenças clínicas subjacentes que aumentem o risco de complicações devem receber a vacina para gripe antes do início da estação (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Zaman e colaboradores (2008) mostraram que a vacinação materna pré-natal reduziu a incidência da *influenza* nos primeiros seis meses de vida de 63% dos lactentes. Além disso, houve redução de 33% nas doenças respiratórias febris em tais crianças.

As gestantes suscetíveis à rubéola devem ser vacinadas contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR, de *measles*, *mumps*, *rubella*) no pós-parto. Embora essa vacina não seja recomendável durante a gravidez, não há relato de casos de rubéola congênita por seu uso inadvertido. Não existe contraindicação à vacinação com MMR durante a amamentação (Centers for Disease Control and Prevention, 2011).

### ■ Armas biológicas e vacinas

A ameaça de bioterrorismo determina que haja familiaridade com as vacinas para varíola e antraz durante a gravidez. A vacina contra a varíola é preparada com o vírus *vaccinia* vivo atenuado, relacionado com os vírus da varíola e da varíola bovina. A infecção fetal pelo vírus *vaccinia* é rara, mas pode causar aborto, morte neonatal ou natimorto. Assim, em circunstâncias não emergenciais, a vacinação é contraindicada durante a gravidez e nas mulheres que possam engravidar nos 28 dias seguintes à vacinação (Centers for Disease Control and Prevention, 2013c). Contudo, se a vacina tiver sido inadvertidamente administrada no início da gestação, não haverá base para justificar sua interrupção (Suarez, 2002). Estando a gestante em risco em razão de exposição à varíola – diretamente como vítima de um ataque terrorista ou por contato direto com um indivíduo enfermo –, os riscos da varíola clínica são substancialmente maiores do que qualquer possível risco relacionado com a vacinação.

A vacinação contra o antraz está limitada a indivíduos com exposição ocupacional, como veterinários, profissionais de la-



TABELA 9-9 Recomendações para imunização durante a gravidez

Agente imunobiológico	Indicações para imunização durante a gravidez	Esquema de doses	Comentários
<b>Vacinas com vírus vivos atenuados</b>			
Sarampo	Contraindicada – ver imunoglobulinas	Dose SC única, preferencialmente como MMR <sup>a</sup>	Vacinar as mulheres suscetíveis após o parto. A amamentação não é uma contraindicação
Caxumba	Contraindicada	Dose SC única, preferencialmente como MMR <sup>a</sup>	Vacinar as mulheres suscetíveis após o parto
Rubéola	Contraindicada, mas não há descrição de síndrome da rubéola congênita após vacinação	Dose SC única, preferencialmente como MMR <sup>a</sup>	A teratogenicidade da vacina é teórica e até o momento não foi confirmada; vacinar as mulheres suscetíveis após o parto
Poliomielite Oral, vírus vivo atenuado; injetável, vírus inativado de potência elevada	Não é recomendada rotineiramente nos EUA, exceto para as mulheres com maior risco de exposição <sup>b</sup>	Primária: duas doses SC do vírus de potência aumentada inativado, com intervalo de 4 a 8 semanas, e uma terceira dose 6 a 12 meses após a segunda dose Proteção imediata: uma dose oral de vacina antipólio (em cenário de surto)	Indicada para as mulheres suscetíveis que estejam viajando por regiões endêmicas ou em outras situações de alto risco
Febre amarela	Viagem a regiões de alto risco	Dose única SC	Risco teórico sobrepujado pelo risco de febre amarela
Varicela	Contraindicada, mas não há relatos de efeitos adversos na gravidez	Necessárias duas doses: a segunda 4-8 semanas após a primeira	A teratogenicidade da vacina é teórica. Deve-se considerar vacinar as mulheres suscetíveis no pós-parto
Varíola (vaccínia)	Contraindicada nas gestantes e em seus contatos domiciliares	Uma dose SC com múltiplas picadas com lanceta	Única vacina que sabidamente causa danos ao feto
<b>Outras</b>			
Influenza	Todas as gestantes, independentemente do trimestre em que estejam, durante a temporada de gripe	Uma dose IM todos os anos	Vacina com vírus inativado
Raiva	As indicações para profilaxia não se alteram durante a gravidez; considerar caso a caso	As autoridades de saúde pública devem ser consultadas sobre indicações, dosagem e via de administração	Vacina com vírus mortos
Papilomavírus humano	Não recomendada	Série de três doses nos meses 0, 1 e 6	Vacinas tetra ou bivalentes; ambas com vírus inativado. Não foram observados efeitos teratogênicos com nenhuma delas
Hepatite B	Pré e pós-exposição para as mulheres sob risco de infecção	Série de três doses nos meses 0, 1 e 6	Para algumas exposições, utiliza-se imunoglobulina anti-hepatite B. Neonatos expostos necessitam de dose ao nascer e imunoglobulina assim que possível. Todos os lactentes devem receber a dose para recém-natos
Hepatite A	Pré-exposição e pós-exposição para mulheres sob risco (viagem internacional)	Esquema com duas doses IM, com diferença de seis meses	Vírus inativado
<b>Vacinas com bactérias inativadas</b>			
Pneumococo	As indicações não se alteram com a gravidez. Recomendada para mulheres com asplenia, doenças metabólicas, renal, cardíaca ou pulmonar; imunossuprimidas ou tabagistas	Em adultos, uma única dose; considerar a possibilidade de repetir a dose em seis anos para as mulheres sob alto risco	Vacina polissacarídica polivalente; a segurança no primeiro trimestre não foi avaliada
Meningococo	As indicações não se alteram com a gravidez; recomendada nos surtos	Uma dose; vacina tetravalente	Profilaxia com antibiótico caso a exposição seja significativa

(continua)



TABELA 9-9 Recomendações para imunização durante a gravidez (continuação)

Agente imunobiológico	Indicações para imunização durante a gravidez	Esquema de doses	Comentários
<b>Vacinas com bactérias inativadas (continuação)</b>			
Tifoide	Não recomendada rotineiramente, exceto nos casos de exposição próxima e continuada ou viagem para região endêmica	Morta Primária: duas injeções IM com intervalo de quatro semanas Reforço: uma dose; esquema ainda não definido	Vacina injetável com bactéria morta ou vacina oral com bactéria atenuada. Preferencialmente, vacina oral
Antraz	Ver texto	Vacinação primária com seis doses, seguida de reforço anual	Preparação a partir de filtrado de <i>B. anthracis</i> livre de células. Não há bactérias mortas ou vivas. A vacina teoricamente é teratogênica
<b>Toxoides</b>			
Difteria, pertussis e tétano (DPT)	Recomendada em cada gravidez, preferencialmente entre 27 e 36 semanas para maximizar a transferência passiva de anticorpos	Primária: duas doses IM com intervalo de 1 a 2 meses, e uma terceira dose 6 a 12 meses após a segunda Reforço: dose única IM a cada 10 anos, como parte dos cuidados às feridas se ≥ cinco anos desde a última dose, ou uma vez a cada gestação	Preferência à combinação de toxoides tetânico e diftérico com pertussis acelular. A atualização do estado imunológico deve fazer parte do cuidado pré-parto
<b>Imunoglobulinas específicas</b>			
Hepatite B	Profilaxia pós-exposição	Depende da exposição (Capítulo 55)	Geralmente administrada com vacina contra a hepatite B; os neonatos expostos devem receber profilaxia imediata
Raiva	Profilaxia pós-exposição	Meia dose no local da lesão, meia dose aplicada no deltoide	Usada em conjunto com a vacina contra a raiva com vírus mortos
Tétano	Profilaxia pós-exposição	Uma dose IM	Usada em conjunto com o toxoide tetânico
Varicela	Deve ser considerada para as gestantes expostas, visando à proteção contra infecções maternas e não congênicas	Uma dose IM até 96 horas após a exposição	Também indicada para recém-natos ou mulheres que desenvolvam varicela nos quatro dias que antecedem o parto ou nos dois dias que se seguem a ele
<b>Imunoglobulinas-padrão</b>			
Hepatite A: a vacina contra a hepatite A deve ser usada junto com a imunoglobulina anti-hepatite A	Profilaxia pós-exposição e naquelas com alto risco	0,02 mL/kg IM em dose única	A imunoglobulina deve ser administrada assim que possível no prazo de duas semanas da exposição; lactentes nascidos de mulheres com vírus em incubação ou agudamente enfermas quando do nascimento devem receber uma dose de 0,5 mL assim que possível após o parto

<sup>a</sup>São necessárias duas doses para os estudantes que estejam iniciando o ensino superior, o pessoal da área de saúde recém contratado e os viajantes ao exterior.  
<sup>b</sup>Recomenda-se a vacina antipólio com vírus inativado para as adultas sob maior risco que não tenham sido imunizadas.  
IM, intramuscular; MMR, sarampo, caxumba e rubéola; SC, subcutânea.  
Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention, 2013a,b,c.

boratórios e membros das forças armadas. A vacina não contém vírus vivos e, por isso, não se espera que implique riscos significativos ao feto. Wiesen e Littell (2002) estudaram a evolução de 385 mulheres do exército norte-americano que engravidaram após terem sido vacinadas, não observando qualquer efeito adverso sobre a fertilidade ou a evolução da gestação. A varíola, o antraz e outras infecções relacionadas com o bioterrorismo serão discutidos no [Capítulo 64](#).

**Cafeína**

Há controvérsia quanto à possibilidade de o consumo de cafeína estar relacionado com evoluções adversas. Como será discutido no [Capítulo 18](#), o consumo pesado de café todos os dias – cerca de cinco xícaras ou 500 mg de cafeína – aumenta discretamente o risco de aborto. Nos estudos sobre consumo “moderado” – menos de 200 mg por dia – não se observou aumento do risco.



Não está claro se o consumo de cafeína está associado a parto prematuro ou restrição do crescimento fetal. Clausson e colaboradores (2002) não observaram associação entre consumo moderado de cafeína inferior a 500 mg/dia e baixo peso ao nascer, restrição do crescimento fetal ou parto prematuro. Bech e colaboradores (2007) distribuíram randomicamente mais de 1.200 gestantes que tomavam no mínimo três xícaras por dia para comparar o consumo de café cafeinado *versus* descafeinado. Os autores não observaram qualquer diferença entre os dois grupos no peso ao nascer ou na idade gestacional ao parir. Entretanto, o CARE Study Group (2008) avaliou 2.635 gestações de baixo risco e concluiu ter havido risco 1,4 vez maior de restrição do crescimento fetal entre aquelas cujo consumo diário de cafeína tenha sido > 200 mg em comparação com quem consumiu < 100 mg por dia. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d) concluiu que o consumo moderado de cafeína – menos de 200 mg por dia – não parece estar associado a abortamento ou a parto prematuro, mas a relação entre consumo de cafeína e restrição do crescimento fetal não está estabelecida. A American Dietetic Association (2008) recomenda que o consumo de cafeína durante a gravidez seja limitado a 300 mg diários, ou cerca de três xícaras de 150 mL de café filtrado.

### ■ Náuseas e vômitos

Essas são queixas comuns na primeira metade da gravidez. Náusea e vômitos de intensidade variável em geral iniciam-se entre o primeiro e o segundo ciclo sem menstruação e prosseguem até 14 a 16 semanas de gestação. Ainda que tendam a ser mais intensos pela manhã – daí a denominação errônea de *enjoo matinal* –, com frequência se mantêm por todo o dia. Lacroix e colaboradores (2000) observaram que náuseas e vômitos foram relatados por 75% das gestantes e duraram em média 35 dias. Metade já apresenta melhora por volta de 14 semanas, e 90% em torno de 22 semanas. Em 80% das gestantes, as náuseas duraram o dia todo.

O tratamento de náusea e vômitos associados à gravidez raramente obtém alívio total, mas os sintomas podem ser minimizados. Refeições breves em intervalos menores, com interrupção pouco antes da saciedade, é uma medida valiosa. Borrelli e colaboradores (2005) fizeram uma revisão sistemática da literatura e concluíram que o fitoterápico gengibre provavelmente seria efetivo. Os quadros mais leves em geral respondem à vitamina B<sub>6</sub>, administrada em conjunto com doxilamina, mas algumas gestantes precisam ser tratadas com fenotiazina ou antieméticos bloqueadores do receptor H<sub>1</sub> (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013e). Em alguns casos ocorre a chamada *hiperemese gravídica* – vômitos tão intensos que desidratação, distúrbios hidreletrolíticos e acidobásicos e cetose por inanição tornam-se problemas sérios. Seu tratamento, assim como o de quadros menos graves de náusea, será descrito no [Capítulo 54](#).

### ■ Lombalgia

Algum grau de dor lombar é relatado por quase 70% das gestantes (Wang, 2004). Episódios leves seguem-se a esforço ou fadiga, ou a atividades, como abaixar-se, carregar peso ou caminhar em excesso. O sintoma pode ser minimizado orientando a gestante a se agachar, em vez de dobrar a coluna, para pegar algo no chão, usar o apoio de uma almofada nas costas enquanto sentada e evitar o uso de sapato de salto alto. A lombalgia

aumenta com a evolução da gravidez e é mais prevalente em obesas e naquelas com antecedente de dor na região lombar baixa. Em alguns casos, uma dor incômoda persiste por vários anos após a gestação (Norén, 2002).

Uma lombalgia intensa não deve ser atribuída simplesmente à gravidez sem que se tenha realizado um exame ortopédico completo. A dor intensa pode ter outras causas mais raras, como osteoporose associada à gravidez, discopatia, osteoartrite vertebral ou artrite séptica (Smith, 2008). O mais comum é que o espasmo muscular e a dor à palpação sejam clinicamente classificados como tensão aguda ou fibrosite. Embora os dados de ensaios clínicos para orientação do tratamento sejam limitados, essas lombalgias em geral respondem bem ao uso de analgésicos, calor local e repouso. O paracetamol pode ser usado cronicamente de acordo com a necessidade. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides também podem ser benéficos, mas devem ser usados por períodos curtos a fim de evitar efeitos sobre o feto ([Capítulo 12](#)). Quando necessário, é possível adicionar relaxantes musculares, incluindo ciclobenzaprina ou baclofeno. Uma vez que se tenha obtido alívio da dor aguda, a realização de exercícios de estabilização e fortalecimento, sob a supervisão de fisioterapeuta, melhora a estabilidade da coluna e do quadril, o que é essencial para suportar o aumento de carga relacionado com a gravidez. Em alguns casos, o uso de uma cinta para estabilização da articulação sacroilíaca pode ser benéfico. Em casos selecionados, a manipulação por quiroprático pode ser indicada. George e colaboradores (2013) randomizaram 169 mulheres com dor lombar baixa entre 24 e 28 semanas de gestação para serem tratadas com cuidados obstétricos padrão ou cuidados padrão mais terapia multimodal – uma combinação de quiropraxia, exercícios e medidas educacionais. As pacientes no grupo de terapia multimodal tiveram melhora significativa nas avaliações de intensidade da dor, incapacidade e desempenho global em suas atividades diárias.

### ■ Varicosidades e hemorroidas

As varicosidades de membros inferiores têm predisposição congênita e se agravam com a idade. Elas podem ser agravadas por fatores que causem aumento da pressão venosa nos membros inferiores. Conforme discutido no [Capítulo 4](#), a pressão na veia femoral na gestante em posição supina aumenta de 8 mmHg no início da gravidez para 24 mmHg no final. Assim, as mulheres suscetíveis desenvolvem varicosidades de membro inferior que caracteristicamente se agravam à medida que a gravidez evolui, em especial quando a gestante fica muito tempo de pé. Os sintomas produzidos pelas varicosidades variam desde insatisfação estética e leve desconforto ao final do dia até intenso desconforto, que requer repouso prolongado com os pés elevados. O tratamento geralmente limita-se a repouso periódico com elevação dos membros inferiores, uso de meia-calça elástica ou ambos. Em geral, não se indica correção cirúrgica durante a gestação, ainda que ocasionalmente os sintomas se tornem tão intensos que o tratamento com injeções, ligaduras ou mesmo a retirada da veia passe a ser necessário.

Varicosidades vulvares com frequência coexistem com as de membros inferiores, mas podem surgir sem outras patologias venosas. Raramente tornam-se massivas e quase incapacitantes. Se essas grandes varicosidades se romperem, a perda sanguínea pode ser grave. O tratamento é feito com meia-calça elástica, que também serve para minimizar as varicosidades de membros inferiores. Para os casos com varicosidades vulvares particular-



mente incômodas, pode-se indicar o uso de uma almofada de espuma de borracha suspensa transversalmente pela vulva por um cinto para exercer pressão sobre as veias dilatadas.

As hemorroidas são varicosidades de veias retais que podem surgir pela primeira vez durante a gravidez à medida que aumenta a pressão venosa pélvica. O mais comum é haver recorrência de hemorroidas. A dor e o edema em geral são aliviados por anestésicos tópicos, banho de assento e agentes amolecedores fecais. Em caso de trombose de hemorroida externa, é possível que haja dor considerável, a qual pode ser aliviada com incisão e remoção dos coágulos sob anestesia local.

### ■ Azia

Trata-se de uma das queixas mais comuns entre as gestantes, causada por refluxo do conteúdo gástrico ao esôfago inferior. A maior frequência da regurgitação durante a gravidez provavelmente é causada pelo deslocamento para cima e pela compressão do estômago pelo útero, combinados com o relaxamento do esfíncter esofágico inferior ([Capítulo 4](#)). Na maioria dos casos, os sintomas são leves e aliviados por um esquema de refeições menores e mais frequentes, além da orientação de evitar inclinar-se para a frente ou de deitar-se reta. Os antiácidos proporcionam considerável alívio. Devem ser administrados hidróxido de alumínio, trissilicato de magnésio e hidróxido de magnésio, isoladamente ou em associações. O tratamento dos casos que não respondam a essas medidas simples será discutido no [Capítulo 54](#).

### ■ Picamalácia e ptialismo

Denomina-se *picamalácia* o desejo das gestantes por alimentos estranhos. Algumas vezes, predomina o desejo por substâncias não alimentares, como gelo (pagofagia), goma (amilofagia) ou barro (geofagia). Alguns autores consideram que esses desejos sejam desencadeados por intensa deficiência de ferro. Embora esses desejos em geral desapareçam com a correção da deficiência de ferro, nem todas as gestantes com picamalácia têm deficiência de ferro. De fato, se os “alimentos” estranhos dominarem a dieta, uma eventual deficiência de ferro será agravada ou produzida.

Patel e colaboradores (2004), da Universidade do Alabama, em Birmingham (EUA), realizaram um inventário prospectivo da dieta em mais de 3.000 gestantes no segundo trimestre. A prevalência da picamalácia foi de 4%. Os itens não alimentares mais ingeridos foram goma por 64% das gestantes, terra por 14%, fermento por 9% e gelo por 5%. A prevalência da anemia entre as gestantes com picamalácia foi de 15% contra 6% naquelas sem o sintoma. É interessante observar que a taxa de parto prematuro espontâneo com menos de 35 semanas de gestação foi dobrada nas gestantes portadoras de picamalácia.

As gestantes ocasionalmente queixam-se de salivação profusa – ou *ptialismo*. Embora em geral seja inexplicável, o ptialismo algumas vezes parece se seguir à estimulação das glândulas salivares pela ingestão de amido.

### ■ Sono e fadiga

Muitas gestantes manifestam fadiga e maior necessidade de sono desde o início da gravidez. Provavelmente isso pode ser explicado pelo efeito soporífero da progesterona, mas pode ser composto nos primeiros trimestres por náusea e vômitos e, nos estágios finais da gravidez, por desconforto geral, frequência

urinária e dispneia. Além disso, parece que a eficiência do sono é progressivamente menor à medida que a gravidez progride. Wilson e colaboradores (2011) realizaram polissonografia noturna em 27 grávidas no terceiro trimestre, em 21 no primeiro trimestre e em 24 mulheres não grávidas para controle. As gestantes no terceiro trimestre tiveram menor eficiência do sono, despertaram mais vezes e tiveram menos tempo de sono no estágio 4 (profundo) e de sono REM. As gestantes no primeiro trimestre também foram afetadas, mas em menor extensão. As avaliações subjetivas da qualidade do sono tiveram resultados semelhantes. Facco e colaboradores (2010) estudaram prospectivamente 189 nulíparas saudáveis com questionário sobre o sono respondido uma vez no meio da gestação e novamente no terceiro trimestre. Os autores concluíram que as mulheres no terceiro trimestre de gravidez tiveram sono de duração menor e maior probabilidade de ronco e de satisfazer os critérios para a síndrome das pernas inquietas. A maioria das mulheres experimentou algum grau de distúrbio do sono no terceiro trimestre. Cochilos diurnos e sedativos leves, como difenidramina, administrados na hora de dormir, em geral são medidas úteis.

### ■ Leucorreia

As grávidas costumam apresentar secreção vaginal aumentada que, em muitos casos, não é patológica. É indiscutível que o aumento da secreção de muco pelas glândulas do colo uterino em resposta à hiperestrogenemia seja um fator contribuinte. Às vezes, uma leucorreia desagradável será resultado de infecção vulvovaginal. Nas mulheres adultas, essas infecções na maioria dos casos são vaginose bacteriana, candidíase ou tricomoníase, quadros que serão revisados no [Capítulo 65](#).

### ■ Banco de sangue de cordão umbilical

Desde o primeiro transplante de sangue de cordão umbilical bem-sucedido em 1988, mais de 25.000 procedimentos foram realizados para o tratamento de cânceres hematopoiéticos e de diversos quadros genéticos (Butler, 2011). Há dois tipos de banco de sangue de cordão. Os bancos públicos promovem doações alogênicas para serem usadas em receptores aparentados ou não, semelhante ao que ocorre com os hemoderivados. Os bancos privados foram criados para estocagem de células-tronco visando à utilização futura em transplantes autólogos, e cobram taxas para processamento inicial e armazenamento anual. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012d) recomendou que as gestantes que requisitarem informações sobre o banco de sangue de cordão umbilical recebam informações acerca das vantagens e desvantagens dos bancos públicos em comparação com os privados. Alguns estados norte-americanos aprovaram leis que obrigam os médicos a informar as pacientes acerca das opções existentes de bancos de sangue de cordão umbilical. É importante ressaltar que foram realizados poucos transplantes com sangue de cordão próprio na ausência de indicação conhecida no receptor (Thornley, 2009). A probabilidade de o sangue de cordão ser usado pelo filho ou por membro da família do casal doador é considerada remota e foi estimada em cerca de 1 em cada 2.700 indivíduos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008). Recomenda-se que a doação direta seja considerada quando um parente direto tenha tido diagnóstico de alguma doença que reconhecidamente possa ser tratada por transplante hematopoiético.



## REFERÊNCIAS

- Aerospace Medical Association, Medical Guidelines Task Force: Medical guidelines for airline travel, 2nd ed. *Aviat Space Environ Med* 74:5, 2003
- Ahmad F, Hogg-Johnson S, Stewart D, et al: Computer-assisted screening for intimate partner violence and control. *Ann of Intern Med* 151(2):94, 2009
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care. 7th ed. Washington, DC, 2012, p 301
- American College of Obstetricians and Gynecologists: At-risk drinking and illicit drug use: ethical issues in obstetric and gynecologic practice. Committee Opinion No. 422, December 2008
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Air travel during pregnancy. Committee Opinion No. 443, October 2009a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion No. 267, January 2002, Reaffirmed 2009b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. Committee Opinion No. 442, October 2009c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric aspects of trauma management. Educational Bulletin No. 251, September 1998, Reaffirmed 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. Committee Opinion No. 418, September 2008, Reaffirmed 2011a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasonography in pregnancy. Practice Bulletin No. 101, December 2009, Reaffirmed 2011b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Update on carrier screening for cystic fibrosis. Committee Opinion No. 486, April 2011c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495, July 2011d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Intimate partner violence. Committee Opinion No. 518, February 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Lead screening during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 533, August 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. Committee Opinion No. 524, May 2012c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Umbilical cord blood banking. Committee Opinion No. 399, February 2008, Reaffirmed 2012d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Avoiding inappropriate clinical decisions based on false-positive human chorionic gonadotropin test results. Committee Opinion No. 278, November 2002, Reaffirmed 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134, May 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Integrating immunization into practice. Committee Opinion No. 558, April 2013c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Moderate caffeine consumption during pregnancy. Committee Opinion No. 462, August 2013d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Nausea and vomiting of pregnancy. Practice Bulletin No. 52, April 2004, Reaffirmed 2013e
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Neural tube defects. Practice Bulletin No. 44, July 2003, Reaffirmed 2013f
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of early onset group B streptococcal disease in newborns. Committee Opinion No. 485, April 2013g
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for fetal chromosomal abnormalities. Practice Bulletin No. 77, January 2007, Reaffirmed 2013h
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion No. 471, November 2010, Reaffirmed 2013i
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Committee Opinion No. 566, June 2013j
- American Dietetic Association: Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 108:553, 2008
- Annas GJ: Fetal protection and employment discrimination—the Johnson Controls case. *N Engl J Med* 325:740, 1991
- Aronson ME, Nelson PK: Fatal air embolism in pregnancy resulting from an unusual sex act. *Obstet Gynecol* 30:127, 1967
- Barker DJ, Osmond C, Law CM: The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 43:237, 1989
- Bartellas E, Crane JMG, Daley M, et al: Sexuality and sexual activity in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 107:964, 2000
- Bech BH, Obel C, Henriksen TB, et al: Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomized controlled trial. *BMJ* 335:409, 2007
- Bellinger DC: Teratogen update: lead and pregnancy. *Birth Defects Research* 73:409, 2005
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116(6):1302, 2010
- Bergsjø P, Denman DW III, Hoffman HJ, et al: Duration of human singleton pregnancy. A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69:197, 1990
- Bernhardt TL, Goldmann RW, Thombs PA, et al: Hyperbaric oxygen treatment of cerebral air embolism from orogenital sex during pregnancy. *Crit Care Med* 16:729, 1988
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al: High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 137(2):447, 2007
- Borrelli F, Capasso R, Aviello G, et al: Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 105:849, 2005
- Boskovic R, Einarson A, Maltepe C, et al: Dilectin therapy for nausea and vomiting of pregnancy: effects of optimal dosing. *J Obstet Gynaecol Can* 25:830, 2003
- Botto LD, Lisi A, Bower C, et al: Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76:693, 2006
- Bracken MB, Belanger K: Calculation of delivery dates. *N Engl J Med* 321:1483, 1989
- Braunstein GD: False-positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics, and recognition. *Am J Obstet Gynecol* 187:217, 2002
- Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, et al: Potassium regulation and progesterone-aldosterone interrelationships in human pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 155:349, 1986
- Butler MG, Menitove JE: Umbilical cord blood banking: an update. *J Assist Reprod Genet* 28:669, 2011
- Calvert JP, Crean EE, Newcombe RG, et al: Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus height. *BMJ* 285:846, 1982
- Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, et al: Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 331:1739, 1994
- CARE study group: Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 337:a2332, 2008
- Casey BM, Dashe JS, McIntire DD, et al: Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105:239, 2005
- Catalano PM: Increasing maternal obesity and weight gain during pregnancy: the obstetric problems of plentitude. *Obstet Gynecol* 110:743, 2007
- Centers for Disease Control and Prevention: Entry into prenatal care—United States, 1989–1997. *MMWR* 49:393, 2000
- Centers for Disease Control and Prevention: Alcohol use among women of childbearing age—United States, 1991–1999. *MMWR* 51(13):273, 2002
- Centers for Disease Control and Prevention: Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate—United States, 1995–1996 and 1999–2000. *MMWR* 53(17):362, 2004
- Centers for Disease Control and Prevention: Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 55(14):1, 2006
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. November, 2010a. Available at: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/leadandpregnancy2010.pdf>. Accessed June 26, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 59(10):1, 2010b
- Centers for Disease Control and Prevention: General recommendations on immunization—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 60(2):1, 2011



- Centers for Disease Control and Prevention: Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age—United States, 2006–2010. *MMWR* 60(28):534, 2012a
- Centers for Disease Control and Prevention: PRAMS and smoking. 2012b. Available at: <http://www.cdc.gov/prams/TobaccoandPrams.htm>. Accessed June 26, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older—United States, 2013. *MMWR* 62(1):9, 2013a
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for vaccinating pregnant women. 2013b. Available at: [http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/b\\_preg\\_guide.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/b_preg_guide.pdf). Accessed June 26, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 62(7):131, 2013c
- Chamberlain G, Broughton-Pipkin F (eds): *Clinical Physiology in Obstetrics*, 3rd ed. Oxford, Blackwell Science, 1998
- Chen PH, Rovi S, Washington J, et al: Randomized comparison of 3 methods to screen for domestic violence in family practice. *Ann Fam Med* 5(5):430, 2007
- Chiang G, Levine D, Swire M, et al: The intradecidual sign: is it reliable for diagnosis of early intrauterine pregnancy. *AJR* 183:725, 2004
- Clapp JF III, Kim H, Burciu B, et al: Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 183:1484, 2000
- Clausson B, Granath F, Ekblom A, et al: Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 155:429, 2002
- Clement S, Candy B, Sikorski J, et al: Does reducing the frequency of routine antenatal visits have long term effects? Follow up of participants in a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 106:367, 1999
- Coker AL, Garcia LS, Williams CM, et al: Universal psychosocial screening and adverse pregnancy outcomes in an academic obstetric clinic. *Obstet Gynecol* 119(6):1180, 2012
- Cole LA: HCG, its free subunits and its metabolites: roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med* 43:3, 1998
- Cole LA: The utility of six over-the-counter (home) pregnancy tests. *Clin Chem Lab Med* 49(8): 1317, 2011
- DeVader SR, Neeley HL, Myles TD, et al: Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index. *Obstet Gynecol* 110:745, 2007
- Duncombe D, Skouteris H, Wertheim EH, et al: Vigorous exercise and birth outcomes in a sample of recreational exercisers: a prospective study across pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 46:288, 2006
- Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, et al: Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 189:1726, 2003
- Ekstrand J, Boreus LO, de Chateau P: No evidence of transfer of fluoride from plasma to breast milk. *Br Med J (Clin Res Ed)* 283:761, 1981
- El-Mohandes A, Herman AA, Kl-Khorazaty MN, et al: Prenatal care reduces the impact of illicit drug use on perinatal outcomes. *J Perinatol* 23:354, 2003
- England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, et al: Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol* 154(8):694, 2001
- Facco FL, Kramer J, Ho KH, et al: Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol* 115(1): 77, 2010
- Fawzi WW, Msamanga GI, Urassa W, et al: Vitamins and perinatal outcomes among HIV-negative women in Tanzania. *N Engl J Med* 356:14, 2007
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al: Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. 2008. Available at: [http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/treating\\_tobacco\\_use08.pdf](http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/treating_tobacco_use08.pdf). Accessed June 26, 2013
- George JW, Skaggs CD, Thompson PA, et al: A randomized controlled trial comparing a multimodal intervention and standard obstetrics care for low back and pelvic pain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 208:295. e1, 2013
- Giglio JA, Lanni SM, Laskin DM, et al: Oral health care for the pregnant patient. *J Can Dent Assoc* 75(1):43, 2009
- Gill SK, Maltepe C, Koren G: The effectiveness of discontinuing iron-containing prenatal multivitamins on reducing the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 29(1):13, 2009
- Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y, et al: The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *JAMA* 274:463, 1995
- Gregory KD, Johnson CT, Johnson TRB, et al: The content of prenatal care. *Women's Health Issues* 16:198, 2006
- Grudzinskas JG, Watson C, Chard T: Does sexual intercourse cause fetal distress? *Lancet* 2:692, 1979
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549, 1999
- Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJ, et al: Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental development and behaviour of infants: a follow-up study. *Lancet* 360:290, 2002
- Healy CM, Rench MA, Baker CJ: Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis* 56(4):539, 2013
- Heaney RP, Skillman TG: Calcium metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 33:661, 1971
- Herbert WNP, Bruninghaus HM, Barefoot AB, et al: Clinical aspects of fetal heart auscultation. *Obstet Gynecol* 69:574, 1987
- Herbst MA, Mercer BM, Beazley D, et al: Relationship of prenatal care and perinatal morbidity in low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 189:930, 2003
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al: Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observation cohort study. *Lancet* 369:578, 2007
- Higginbottom MC, Sweetman L, Nyhan WL: A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurologic abnormalities in a vitamin B<sub>12</sub>-deficient breast-fed infant of a strict vegetarian. *N Engl J Med* 299:317, 1978
- Higgins JR, Walshe JJ, Conroy RM, et al: The relation between maternal work, ambulatory blood pressure, and pregnancy hypertension. *J Epidemiol Community Health* 56:389, 2002
- Hollier LM, Hill J, Sheffield JS, et al: State laws regarding prenatal syphilis screening in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 189:1178, 2003
- Horowitz HS, Heifetz SB: Effects of prenatal exposure to fluoridation on dental caries. *Public Health Rep* 82:297, 1967
- Hyttén FE, Chamberlain G (eds): *Clinical Physiology in Obstetrics*, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1991, pp 152, 173
- Hyttén FE, Leitch I: *The Physiology of Human Pregnancy*, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1971
- Ickovics JR, Kershaw TS, Westdahl C, et al: Group prenatal care and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 110(2):330, 2007
- Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC, The National Academies Press, 2006, p 529
- Institute of Medicine: *DRI Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC, The National Academies Press, 2011
- Institute of Medicine: *Nutrition During Pregnancy*, 1. Weight Gain; 2. Nutrient Supplements. Washington, DC, National Academy Press, 1990
- Institute of Medicine and National Research Council: *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC, The National Academic Press, 2009, p 2
- Jazayeri A, Tsibris JCM, Spellacy WN: Umbilical cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by maternal smoking. *Am J Obstet Gynecol* 178:433, 1998
- Jimenez JM, Tyson JE, Reisch JS: Clinical measures of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol* 61:438, 1983
- Kessner DM, Singer J, Kalk CE, et al: Infant death: an analysis by maternal risk and health care. In: *Contrasts in Health Status*, Vol 1. Washington, Institute of Medicine, National Academy of Sciences, 1973, p 59
- Kiel DW, Dodson EA, Artal R, et al: Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough. *Obstet Gynecol* 110:752, 2007
- Kiss H, Widham A, Geusau A, et al: Universal antenatal screening for syphilis: is it still justified economically? A 10-year retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 112:24, 2004
- Kyle UG, Pichard C: The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:388, 2006
- Lacroix R, Eason E, Melzack R: Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 182:931, 2000
- Loudon I: *Death in Childbirth*. New York, Oxford University Press, 1992, p 577



- Luck W, Nau H, Hansen R: Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther* 8:384, 1985
- Luke B, Brown MB, Misiunas R, et al: Specialized prenatal care and maternal and infant outcomes in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 934, 2003
- Magann EF, Evans SF, Weitz B, et al: Antepartum, intrapartum, and neonatal significance of exercise on healthy low-risk pregnant working women. *Obstet Gynecol* 99:466, 2002
- Maheshwari UR, King JC, Leybin L, et al: Fluoride balances during early and late pregnancy. *J Occup Med* 25:587, 1983
- Man LX, Chang B: Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. *Plast Reconstr Surg* 117:301, 2006
- Margulies R, Miller L: Fruit size as a model for teaching first trimester uterine sizing in bimanual examination. *Obstet Gynecol* 98(2):341, 2001
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 56(6):1, 2007
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 57(7):1, 2009
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 50:1, February 12, 2002a
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 51:2, December 18, 2002b
- McDuffie RS Jr, Beck A, Bischoff K, et al: Effect of frequency of prenatal care visits on perinatal outcome among low-risk women. A randomized controlled trial. *JAMA* 275:847, 1996
- Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, et al: Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 355:1885, 2006
- Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, et al: Maternal vitamin B<sub>12</sub> status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 123(3):917, 2009
- Montagnana M, Trenti T, Aloe R, et al: Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clin Chim Acta* 412(17-18):1515, 2011
- Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, et al: Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 95:623, 2000
- Murray N, Homer CS, Davis GK, et al: The clinical utility of routine urinalysis in pregnancy: a prospective study. *Med J Aust* 177:477, 2002
- Newman RB, Goldenberg RL, Moawad AH, et al: Occupational fatigue and preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 184:438, 2001
- Norén L, Östgaard S, Johansson G, et al: Lumbar back and posterior pelvic pain during pregnancy: a 3-year follow-up. *Eur Spine J* 11:267, 2002
- Osendarp SJ, van Raaij JM, Darmstadt GL, et al: Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birthweight infants: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 357:1080, 2001
- Osterman MJ, Martin JA, Mathews TJ, et al: Expanded data from the new birth certificate, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 59(7):1, 2011
- Patel MV, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, et al: Pica: a neglected risk factor for preterm birth. *Obstet Gynecol* 103:68S, 2004
- Perlow JH: Comparative use and knowledge of preconceptional folic acid among Spanish- and English-speaking patient populations in Phoenix and Yuma, Arizona. *Am J Obstet Gynecol* 184:1263, 2001
- Pitkin RM: Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol* 151:99, 1985
- Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, et al: Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 33(4):297, 2007
- Pritchard JA, Scott DE: Iron demands during pregnancy. In Hallberg L, Harwerth HG, Vannotti A (eds): *Iron Deficiency: Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy*. New York, Academic Press, 1970
- Quaranta P, Currell R, Redman CWG, et al: Prediction of small-for-dates infants by measurement of symphysial-fundal height. *Br J Obstet Gynaecol* 88:115, 1981
- Radhika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N, et al: Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. *Br J Obstet Gynaecol* 109:689, 2002
- Read JS, Klebanoff MA: Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms. *Am J Obstet Gynecol* 168:514, 1993
- Rinsky-Eng J, Miller L: Knowledge, use, and education regarding folic acid supplementation: continuation study of women in Colorado who had a pregnancy affected by a neural tube defect. *Teratology* 66:S29, 2002
- Ryan ET, Wilson ME, Kain KC: Illness after international travel. *N Engl J Med* 347:505, 2002
- Sa Roriz Fonteles C, Zero DT, Moss ME, et al: Fluoride concentrations in enamel and dentin of primary teeth after pre- and postnatal fluoride exposure. *Caries Res* 39:505, 2005
- Sayle AE, Savitz DA, Thorp JM Jr, et al: Sexual activity during late pregnancy and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 97:283, 2001
- Schauberger CW, Rooney BL, Brimer LM: Factors that influence weight loss in the puerperium. *Obstet Gynecol* 79:424, 1992
- Scott DE, Pritchard JA, Saltin AS, et al: Iron deficiency during pregnancy. In Hallberg L, Harwerth HG, Vannotti A (eds): *Iron Deficiency: Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy*. New York, Academic Press, 1970
- Sibai BM, Villar MA, Bray E: Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 161:115, 1989
- Siddique J, Lauderdale DS, VanderWeele TJ, et al: Trends in prenatal ultrasound use in the United States. *Med Care* 47:1129, 2009
- Smith CA: Effects of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). *Am J Obstet Gynecol* 30:229, 1947
- Smith MW, Marcus PS, and Wurtz LD: Orthopedic issues in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 63:103, 2008
- Staroselsky A, Garcia-Bourmissen F, Koren G: American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the use of gastrointestinal medication in pregnancy. *Gastroenterology* 132:824, 2007
- Stein Z, Susser M, Saenger G, et al: Nutrition and mental performance. *Science* 178:708, 1972
- Suarez VR, Hankins GD: Smallpox and pregnancy: from eradicated disease to bioterrorist threat. *Obstet Gynecol* 100:87, 2002
- Sugarman SD: Cases in vaccine court—legal battles over vaccines and autism. *N Engl J Med* 257:1275, 2007
- Tan PC, Yow CM, Omar SZ: Effect of coital activity on onset of labor in women scheduled for labor induction. *Obstet Gynecol* 110:820, 2007
- Thaver D, Saeed MA, Bhutta ZA: Pyridoxine (vitamin B<sub>6</sub>) supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000179, 2006
- Thompson MD, Cole DE, Ray JG: Vitamin B<sub>12</sub> and neural tube defects: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr* 89(2):697S, 2009
- Thompson WW, Price C, Goodson B, et al: Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 257:1281, 2007
- Thornley I, Eapen M, Sung L, et al: Private cord blood banking: experiences and views of pediatric hematopoietic cell transplantation physicians. *Pediatrics* 123(3):1011, 2009
- Tong VT, Dietz PM, Morrow B, et al: Trends in smoking before, during, and after pregnancy—pregnancy risk assessment monitoring system, United States, 40 sites, 2000-2010. *MMWR* 62(6):1, 2013
- Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, et al: Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 123(2):475, 2009
- United States Department of Health and Human Services: Reducing tobacco use: a report of the Surgeon General. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2000
- United States Environmental Protection Agency: What you need to know about mercury in fish and shellfish. 2004. Available at: [www.epa.gov/waterscience/fish/advice/](http://www.epa.gov/waterscience/fish/advice/). Accessed July 1, 2013
- U.S. Preventive Services Task Force: Recommendation statement: clinical guidelines: folic acid for the prevention of neural tube defects. *Ann Intern Med* 150:626, 2009
- Villar J, Báaqeel H, Piaggio G, et al: WHO antenatal care randomised trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care. *Lancet* 357:1551, 2001
- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, et al: Prenatal care and black-white fetal death disparity in the United States: heterogeneity by high-risk conditions. *Obstet Gynecol* 99:483, 2002a
- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, et al: The impact of prenatal care on neonatal deaths in the presence and absence of antenatal high-risk conditions. *Am J Obstet Gynecol* 186:1011, 2002b
- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, et al: The impact of prenatal care on preterm births among twin gestations in the United States, 1989-2000. *Am J Obstet Gynecol* 189:818, 2003
- Wang SM, Dezinno P, Maranets I, et al: Low back pain during pregnancy: prevalence, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol* 104:65, 2004
- Washington State Health Care Authority: Ultrasonography (ultrasound) in pregnancy: a health technology assessment. 2010. Available at: [http://www.hta.hca.wa.gov/documents/final\\_report\\_ultrasound.pdf](http://www.hta.hca.wa.gov/documents/final_report_ultrasound.pdf). Accessed July 1, 2013



West KP: Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull* 24:S78, 2003

Wiesen AR, Littell CT: Relationship between prepregnancy anthrax vaccination and pregnancy and birth outcomes among US Army women. *JAMA* 287:1556, 2002

Wilcox AJ, Baird DD, Dunson D, et al: Natural limits of pregnancy testing in relation to the expected menstrual period. *JAMA* 286:1759, 2001

Wilson DL, Barnes M, Ellett L, et al: Decreased sleep efficiency, increased wake after sleep onset and increased cortical arousals in late pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 51(1):38, 2011

Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, et al: Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 96:967, 2000

Worthen N, Bustillo M: Effect of urinary bladder fullness on fundal height measurements. *Am J Obstet Gynecol* 138:759, 1980

Xu J, Kochanek KD, Murphy SL: Deaths: final data for 2007. *Nat Stat Vit Rep* 58(19):1, 2010

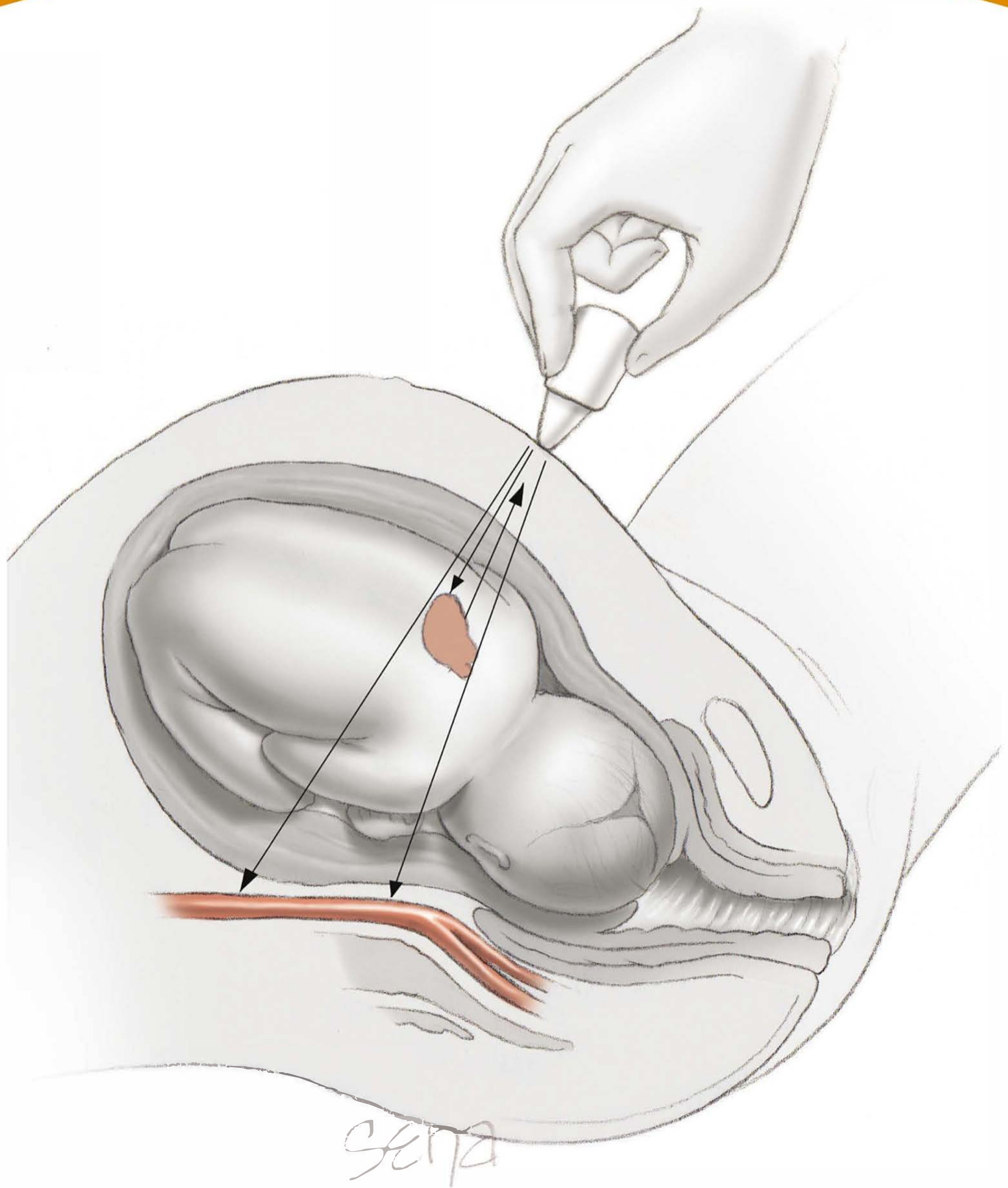
Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 359(15):1555, 2008

Zeskind PS, Gingras JL: Maternal cigarette-smoking during pregnancy disrupts rhythms in fetal heart rate. *J Pediatr Psychology* 31:5, 2006



## SEÇÃO 5

# O PACIENTE FETAL





# Exames de Imagem do Feto

ULTRASSONOGRAFIA OBSTÉTRICA ..... 194

TECNOLOGIA E SEGURANÇA ..... 194

ULTRASSONOGRAFIA DO PRIMEIRO TRIMESTRE ..... 195

ULTRASSONOGRAFIA DO SEGUNDO  
E DO TERCEIRO TRIMESTRE ..... 197

ANATOMIA FETAL NORMAL E ANORMAL ..... 200

ULTRASSONOGRAFIAS TRIDIMENSIONAL (3D) E  
QUADRIMENSIONAL (4D) ..... 218

DOPPLER VELOCIMETRIA ..... 219

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ..... 222

ULTRASSONOGRAFIA OBSTÉTRICA

Um dos marcos mais importantes da história obstétrica começou na segunda metade do século XX, quando se tornou possível ver imagens do útero gravídico e de seu conteúdo. Inicialmente com a ultrassonografia e depois com a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), a prática obstétrica foi revolucionada e originou a especialidade da medicina fetal. Hoje, os médicos dificilmente poderiam imaginar a prática obstétrica sem esses avanços técnicos, que se tornaram bastante utilizados e são considerados praticamente como um sexto sentido.

A ultrassonografia utilizada como parte do cuidado pré-natal inclui exames anatômicos fetais durante o primeiro e o segundo trimestre, que são realizados para caracterizar anomalias fetais. Com os avanços de resolução e exibição de imagens, cresce a cada dia o número de anomalias que podem ser diagnosticadas no primeiro trimestre. As aplicações da ultrassonografia tridimensional (3D) e do Doppler continuam a crescer. O exame ultrassonográfico realizado de acordo com os padrões recomendados pelo American Institute of Ultrasound in Medicine (2013a) oferece informações vitais sobre a anatomia, a fisiologia, o crescimento e o bem-estar fetais. Na verdade, um

simpósio organizado pelo National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) concluiu que “todos os fetos devem ser submetidos a um exame físico” (Reddy, 2008).

Tecnologia e segurança

A imagem em tempo real, exibida na tela do aparelho de ultrassonografia, é produzida pelas ondas sonoras refletidas dos órgãos, dos líquidos e das interfaces dos tecidos fetais no útero. Os transdutores de configuração setorial utilizados em obstetrícia contêm grupos de cristais piezoelétricos, que funcionam simultaneamente em fileiras. Esses cristais convertem energia elétrica em ondas sonoras, que são emitidas em pulsos sincronizados. As ondas sonoras atravessam os planos teciduais, encontram as interfaces de tecidos com diferentes densidades e são refletidas de volta ao transdutor. Os tecidos densos, como os ossos, produzem ondas refletidas de alta velocidade, exibidas na tela em forma de sinais brilhantes. Por outro lado, os líquidos geram poucas ondas refletidas e aparecem na tela como imagens escuras ou anecoicas. As imagens digitais produzidas a uma taxa de 50 a 100 quadros por segundo são processadas e adquirem o aspecto de imagens em tempo real.

O termo *ultrassom* refere-se às ondas sonoras que são transmitidas a uma frequência acima de 20.000 hertz (ciclos por segundo). Os transdutores de frequências mais altas oferecem imagens com melhor resolução, enquanto as frequências mais baixas penetram melhor os tecidos. Os transdutores usam tecnologia de banda larga para trabalhar em uma faixa de frequências. Durante o segundo trimestre de gestação, em geral utiliza-se um transdutor de 4 a 6 MHz aplicado bem próximo do feto para gerar imagens precisas. Contudo, no terceiro trimestre, pode ser necessário utilizar um transdutor de frequência mais baixa (2 a 5 MHz) para conseguir penetração, embora à custa de perda de resolução. Isso explica por que a resolução em geral não é satisfatória quando se examinam pacientes obesas e por que são necessários transdutores de baixa frequência para *alcançar* o feto através dos tecidos maternos. No início da gestação, um transdutor vaginal de 5 a 10 MHz pode conseguir resolução excelente, pois o feto está mais próximo do transdutor.



Segurança fetal

A ultrassonografia deve ser realizada apenas quando há uma indicação médica válida e contanto que se utilizem os ajustes mais baixos possíveis de exposição para obter as informações necessárias – o princípio ALARA, tão baixo quanto razoavelmente exequível (*de as low as reasonably achievable*). O exame deve ser realizado apenas por profissionais treinados para reconhecer anormalidades clinicamente importantes, inclusive anomalias fetais, artefatos que possam simular patologias, e técnicas usadas para evitar a exposição do feto ao ultrassom acima do que é considerado seguro (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2008a, 2013a). A exposição prolongada ao ultrassom pode afetar a migração das células cerebrais dos fetos de camundongo (Rakic, 2006). Contudo, não existe relação de causa e efeito entre a ultrassonografia diagnóstica e os efeitos adversos reconhecíveis na gestação humana (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2010).

Todos os aparelhos de ultrassonografia estão obrigados a demonstrar dois índices: o índice térmico e o índice mecânico. O índice térmico é uma medida da probabilidade relativa de que o exame possa elevar a temperatura, possivelmente a ponto de causar danos aos tecidos; é extremamente improvável que possa ocorrer lesão fetal durante a utilização dos equipamentos de ultrassonografia disponíveis comercialmente e utilizados na prática rotineira. A possibilidade de ocorrer elevação da temperatura é maior quando o exame é mais demorado, sendo maior nas proximidades dos ossos do que nos tecidos moles. Além disso, os riscos teóricos são maiores durante a organogênese do que nos últimos meses de gestação. O índice térmico é maior quando se utiliza Doppler pulsado do que durante um exame rotineiro em modo B. Durante o primeiro trimestre, caso seja necessário usar Doppler pulsado para avaliar alguma indicação clínica, o índice térmico deve ser  $\leq 1,0$ , e a exposição deve ser a mais breve possível, em geral não mais que 5 a 10 minutos (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2011; Salvesen, 2011). Com o objetivo de documentar a frequência cardíaca de um embrião ou feto, devem ser utilizadas imagens em modo M em vez de Doppler pulsado (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a).

O índice mecânico é uma medida da probabilidade de que ocorram efeitos adversos relacionados com a pressão rarefacional – por exemplo, cavitação –, que é relevante apenas nos tecidos que contêm ar. Por essa razão, não são utilizados contrastes ultrassonográficos com microbolhas durante a gestação. Nenhum estudo demonstrou efeitos adversos nos tecidos de mamíferos que não contêm corpos gasosos, contanto que na faixa de exposições aplicáveis com finalidade diagnóstica. Como os fetos não podem conter corpos gasosos, eles não são considerados em risco (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2008b).

O uso da ultrassonografia por quaisquer finalidades não médicas, inclusive “obter uma imagem de lembrança do feto”, é considerado contrário à prática médica responsável e não é aceito pela Food and Drug Administration (FDA) (Rados, 2007), pelo American Institute of Ultrasound in Medicine (2012, 2013a), ou pela International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (2011).

Segurança do examinador

A prevalência relatada de desconforto ou lesão musculoesquelética relacionada com o trabalho entre os ultrassonografistas ou sonologistas pode chegar a 70 a 80% (Janga, 2012; Magnavita, 1999; Pike, 1997). De acordo com o National Institute for Occupa-

tional Safety and Health, os principais fatores de risco de lesão durante um exame de ultrassonografia transabdominal são postura desajeitada, forças estáticas sustentadas e vários tipos de pegada com pressão enquanto se manuseia o transdutor (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Outro fator contribuinte em potencial é a constituição física materna – na medida em que pode ser aplicada mais força para examinar pacientes obesas.

As recomendações descritas a seguir podem ajudar a evitar lesão:

- 1. Coloque a paciente na mesa de exame perto de você, de forma que seu cotovelo fique próximo de seu corpo, com abdução do ombro a menos de 30 graus, mantendo seu dedo polegar voltado para cima.
- 2. Ajuste a altura da mesa ou da cadeira de forma que seu antebraço fique paralelo ao piso.
- 3. Se estiver sentado, use uma cadeira com apoio para o dorso, apoie seus pés e mantenha os tornozelos em posição neutra. Não se incline para frente na direção da paciente ou do monitor.
- 4. Fique diretamente à frente do monitor e coloque-o de forma que possa ser observado a um ângulo neutro, por exemplo, 15 graus para baixo.
- 5. Evite estender, inclinar ou torcer o corpo durante o exame.
- 6. Pausas frequentes podem evitar distensão muscular. Exercícios de fortalecimento e alongamento podem ser úteis.

Ultrassonografia do primeiro trimestre

A Tabela 10-1 relaciona as indicações da ultrassonografia antes de 14 semanas de gestação. A gravidez em estágios iniciais pode ser avaliada por ultrassonografia transabdominal, transvaginal, ou ambas. Os componentes descritos na Tabela 10-2 devem ser avaliados. O comprimento cabeça-nádega constitui o índice biométrico mais preciso para estimar a idade gestacional (ver Apêndice). Essa imagem deve ser obtida em um plano sagital e não pode incluir a vesícula vitelina ou o botão de um membro. Quando essa medição é realizada de modo preciso, sua variação é de apenas 3 a 5 dias.

TABELA 10-1 Algumas indicações do exame ultrassonográfico no primeiro trimestre

Confirmar gravidez intrauterina
Investigar a suspeita de gravidez ectópica
Definir a causa de sangramento vaginal
Avaliar a dor pélvica
Estimar a idade gestacional
Diagnosticar ou avaliar as gestações multifetais
Confirmar a atividade cardíaca fetal
Guiar biópsia de vilosidade coriônica, auxiliar na transferência de embriões, bem como na localização e na remoção de dispositivo intrauterino
Avaliar determinadas anomalias fetais (p. ex., anencefalia) nas gestantes de alto risco
Avaliar massas pélvicas e/ou anormalidades uterinas maternas
Medir a translucência nucal como parte do programa de triagem para aneuploidia fetal
Avaliar a suspeita de doença trofoblástica gestacional

Modificada de acordo com o American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a.



TABELA 10-2 Componentes dos exames ultrassonográficos convencionais por trimestre

Primeiro trimestre	Segundo e terceiro trimestres
Dimensões, localização e número de sacos	Número de fetos, inclusive amnionicidade e corionicidade das gestações multifetais
Identificação do embrião e/ou do saco gestacional	Confirmação da atividade cardíaca fetal
Comprimento cabeça-nádega	Apresentação fetal
Número de fetos, inclusive amnionicidade e corionicidade das gestações multifetais	Localização, aspecto e relação da placenta com o orifício cervical interno e, quando tecnicamente exequível, documentação do local de inserção placentária
Atividade cardíaca do embrião/feto	Volume de líquido amniótico
Avaliação da anatomia embrionária/fetal compatível com o primeiro trimestre	Determinação da idade gestacional
Avaliação do útero, dos anexos e do fundo de saco maternos	Estimativa do peso fetal
Avaliação da região da nuca fetal, com consideração de avaliação da translucência nuchal do feto	Exame da anatomia fetal, inclusive a descrição das limitações técnicas
	Avaliação do útero, dos anexos e do colo uterino maternos, quando apropriado

Modificada de acordo com o American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a.

A ultrassonografia do primeiro trimestre pode diagnosticar de maneira confiável gestação anembrionária, morte embrionária, gestação ectópica e doença trofoblástica gestacional. As gestações multifetais podem ser detectadas precocemente, e esta é a ocasião ideal para determinar a corionicidade (Capítulo 45). O primeiro trimestre também é a ocasião ideal para avaliar o útero, os anexos e o fundo de saco. O comprimento do colo e a relação entre a placenta e o orifício cervical são avaliados mais facilmente no segundo trimestre.

O saco gestacional intrauterino é demonstrado de maneira confiável por ultrassonografia transvaginal em torno de cinco semanas, e o embrião com atividade cardíaca, em torno de seis semanas de gestação. O embrião deve estar visível ao exame transvaginal quando o diâmetro médio do saco gestacional tiver alcançado 20 mm – quando isso não é possível, a gestação é anembrionária (Capítulo 18). Em geral, a atividade cardíaca é detectável ao exame ultrassonográfico transvaginal quando o embrião tem 5 mm de comprimento. Quando não é possível detectar atividade cardíaca quando o embrião tem menos de 7 mm de comprimento, recomenda-se repetir o exame dentro de uma semana (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a). No Parkland Hospital, o diagnóstico de morte fetal no primeiro trimestre é estabelecido quando o embrião alcançou 10 mm, mas não há atividade cardíaca, levando-se em consideração o erro-padrão das medidas ultrassonográficas.

Translucência nuchal

A avaliação da translucência nuchal – um dos componentes da triagem para aneuploidia no primeiro trimestre – tem aumentado expressivamente o número de gestantes que realizam exames ultrassonográficos no final do primeiro trimestre. Essa medida representa a espessura máxima da área de translucência subcutânea entre a pele e os tecidos moles que recobrem a coluna vertebral do feto na região posterior do pescoço (Figura 14-5). A translucência nuchal é medida no plano sagital entre 11 e 14 semanas com base em critérios precisos (Tabela 10-3). Quando a translucência nuchal está aumentada, o risco de aneuploidia fetal e de várias anomalias estruturais – inclusive cardiopatias – aumenta de modo significativo. A triagem para aneuploidia utilizando a medida da translucência nuchal em

combinação com a determinação dos níveis séricos da gonadotrofina coriônica humana e da proteína plasmática A associada à gravidez está descrita no Capítulo 14.

Detecção de anomalias fetais no primeiro trimestre

Outra indicação da ultrassonografia do primeiro trimestre é investigar a existência de determinadas anomalias fetais nas gestantes de risco (ver Tabela 10-1). Os estudos realizados nessa área têm enfatizado a anatomia detectável entre 11 e 14 semanas, de forma a coincidir com a ultrassonografia realizada como parte da triagem para aneuploidia (Capítulo 14). Com a tecnologia atual, não é razoável esperar que todas as anomalias principais detectáveis no segundo trimestre possam ser demonstradas no primeiro trimestre. Um estudo de avaliação anatômica sistemática realizado entre 11 e 14 semanas de mais de 40.000 gestantes demonstrou um índice de detecção de anomalias não cromossômicas em torno de 40% (Syngelaki, 2011). Esse índice de detecção é praticamente idêntico ao obtido por uma revisão de mais de 60.000 gestações avaliadas

TABELA 10-3 Recomendações para medição da translucência nuchal

Os limites das bordas da translucência nuchal devem estar suficientemente nítidos para permitir o posicionamento preciso do marcador
O feto deve estar no plano sagital mediano
A imagem precisa ser ampliada, de modo que seja preenchida pela cabeça, pelo pescoço e pela parte superior do tórax do feto
O pescoço do feto deve estar em posição neutra, ou seja, não flexionado ou estendido excessivamente
O âmnio deve ser percebido separadamente da linha de translucência nuchal
Caliper eletrônico deve ser usado para realizar a medição
O marcador deve ser aplicado nas bordas internas do espaço nuchal, sem qualquer linha transversal entrando no espaço
O marcador deve ser aplicado perpendicularmente ao eixo longitudinal do feto
A medida deve ser obtida na área mais ampla do espaço de translucência nuchal

Segundo o American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a, com autorização.



em 15 estudos e também é comparável ao de outras pesquisas (Pilalis, 2012; Syngelaki, 2011). O índice de detecção varia expressivamente de acordo com a anomalia específica. Por exemplo, os índices de detecção relatados são extremamente altos para anencefalia, holoprosencefalia alobar e anomalias da parede abdominal. Contudo, apenas um terço das principais anomalias cardíacas foi detectado, e *nenhum* caso de microcefalia, agenesia do corpo caloso, anomalias do cerebelo, malformações congênitas das vias respiratórias pulmonares ou obstrução intestinal foi demonstrado (Syngelaki, 2011). Desse modo, como a ultrassonografia do primeiro trimestre não é confiável para detectar muitas das principais anomalias, essa modalidade não deve substituir o exame morfológico do segundo trimestre.

■ **Ultrassonografia do segundo e do terceiro trimestre**

A **Tabela 10-4** descreve as diversas indicações dos exames ultrassonográficos realizados no segundo e no terceiro trimestre. Há três tipos de exames: *convencional*, *especializado* e *simplificado*.

**TABELA 10-4** Algumas indicações dos exames ultrassonográficos do segundo ou do terceiro trimestre

<b>Indicações maternas</b>
Sangramento vaginal
Dor abdominal/pélvica
Massa pélvica
Suspeita de anormalidade uterina
Suspeita de gestação ectópica
Suspeita de gestação molar
Suspeita de placenta prévia e monitoração subsequente
Suspeita de descolamento prematuro da placenta
Avaliação de ruptura prematura das membranas e/ou trabalho de parto prematuro
Insuficiência cervical
Guia da cerclagem do colo
Guia da amniocentese ou de outro procedimento
Guia da versão cefálica externa
<b>Indicações fetais</b>
Estimativa da idade gestacional
Restrição do crescimento fetal
Discrepância significativa entre as dimensões uterinas e a idade gestacional calculada clinicamente
Suspeita de gestação multifetal
Avaliação morfológica do feto
Triagem para anomalias fetais
Avaliação de anormalidades que possam aumentar o risco de aneuploidia
Anormalidades dos marcadores bioquímicos
Determinação da apresentação fetal
Suspeita de polidrâmnio ou oligoidrâmnio
Avaliação do bem-estar fetal
Reavaliação de uma anomalia fetal
Avaliação de uma gestante com história de anomalia congênita em gestação anterior
Suspeita de morte fetal
Avaliação da condição fetal das gestantes que iniciaram o pré-natal tardiamente

Adaptada com base no American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a.

1. O exame ultrassonográfico *convencional* é a modalidade mais realizada. Os componentes desse exame estão descritos na **Tabela 10-2**. As estruturas anatômicas fetais que devem ser avaliadas durante o exame e que estão relacionadas na **Tabela 10-5** podem ser examinadas de modo adequado a partir de 18 semanas em diante. Durante o exame de gêmeos ou de outras gestações multifetais, a documentação também inclui o número de córios e âmnios, a comparação das dimensões fetais, a estimativa do volume de líquido amniótico em cada saco gestacional e a determinação do sexo dos fetos (**Capítulo 45**).
2. Existem diversos tipos de exame *especializado*. O exame *morfológico* é uma avaliação anatômica detalhada realizada quando se suspeita de alguma anomalia com base na história, no resultado dos testes de triagem ou nos resultados anormais de um exame convencional (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a). O exame morfológico é realizado e interpretado por um examinador experiente. Isso inclui as estruturas anatômicas citadas na **Tabela 10-5**, além de imagens adicionais do cérebro e do crânio, do pescoço, do perfil, dos pulmões e do diafragma, da anatomia cardíaca, do fígado, do formato e da curvatura da coluna vertebral, das mãos e dos pés, e de quaisquer anomalias placentárias. O médico que realiza o exame também precisa determinar caso a caso a necessidade de realizar os outros componentes do exame (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). Outros exames especializados incluem ecocardiografia e exame Doppler do feto (descritos adiante), perfil biofísico (**Capítulo 17**) e outras medidas biométricas.

**TABELA 10-5** Componentes mínimos do exame convencional da anatomia fetal

<b>Cabeça, face e pescoço</b>
Ventrículos cerebrais laterais
Plexo coroide
Foice da linha média
<i>Cavum</i> do septo pelúcido
Cerebelo
Cisterna magna
Lábio superior
Consideração da medida da prega nuchal entre 15 e 20 semanas
<b>Tórax</b>
Visão das quatro câmaras do coração
Trato de saída do ventrículo esquerdo
Trato de saída do ventrículo direito
<b>Abdome</b>
Estômago – presença, dimensão e posição ( <i>situs</i> )
Rins
Bexiga
Inserção do cordão umbilical no abdome fetal
Número de vasos do cordão umbilical
<b>Coluna vertebral</b>
Segmentos cervical, torácico, lombar e sacro
<b>Membros</b>
Pernas e braços
<b>Sexo do feto</b>
Nas gestações multifetais e quando há indicações clínicas

Resumida de acordo com o American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a.



3. O exame *simplificado* é realizado para solucionar uma questão clínica específica. Por exemplo, determinar o volume de líquido amniótico, a localização da placenta ou a apresentação ou a viabilidade fetal. Na maioria dos casos, o exame simplificado é apropriado apenas quando a gestante já fez um exame convencional ou morfológico (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2009, 2013a).

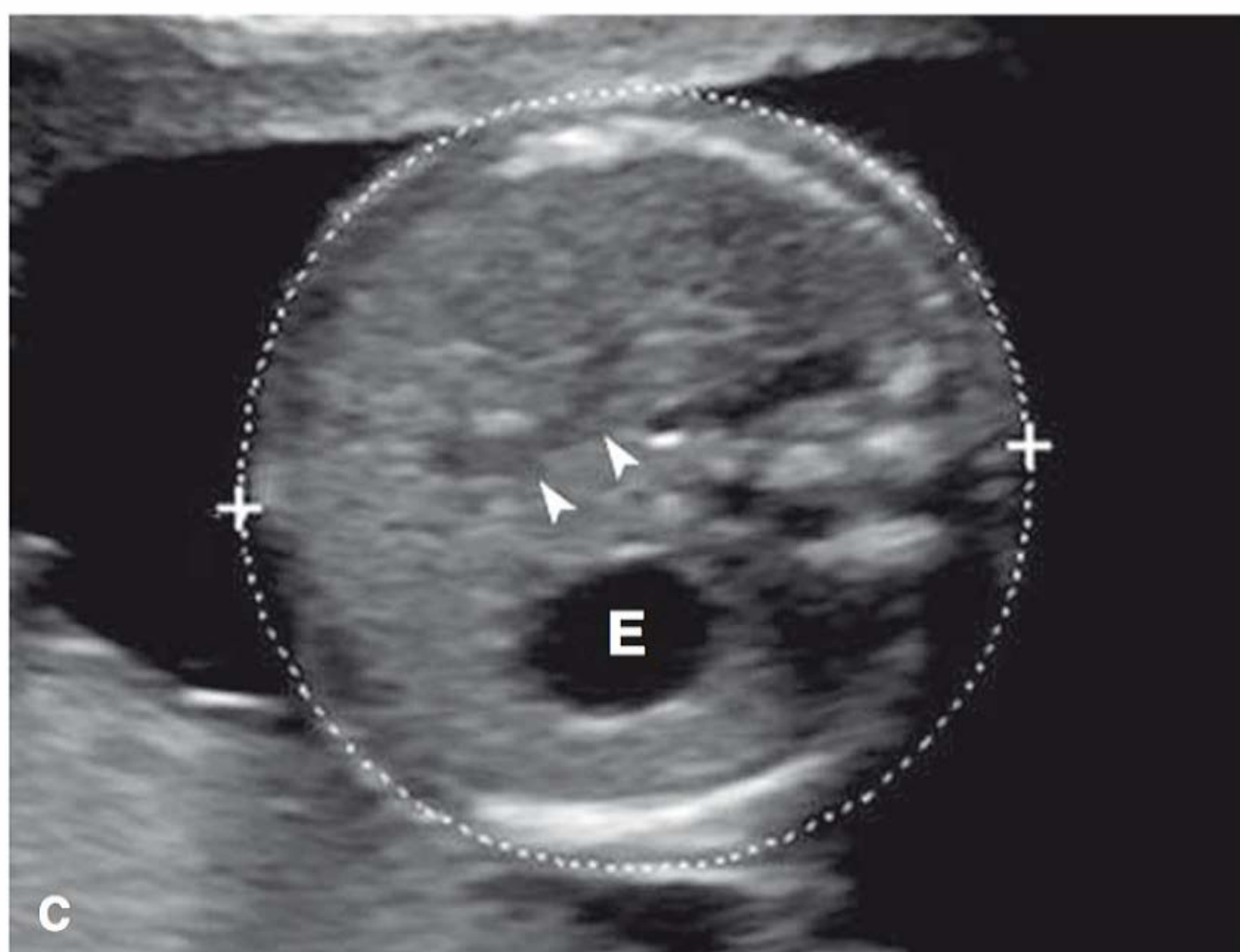
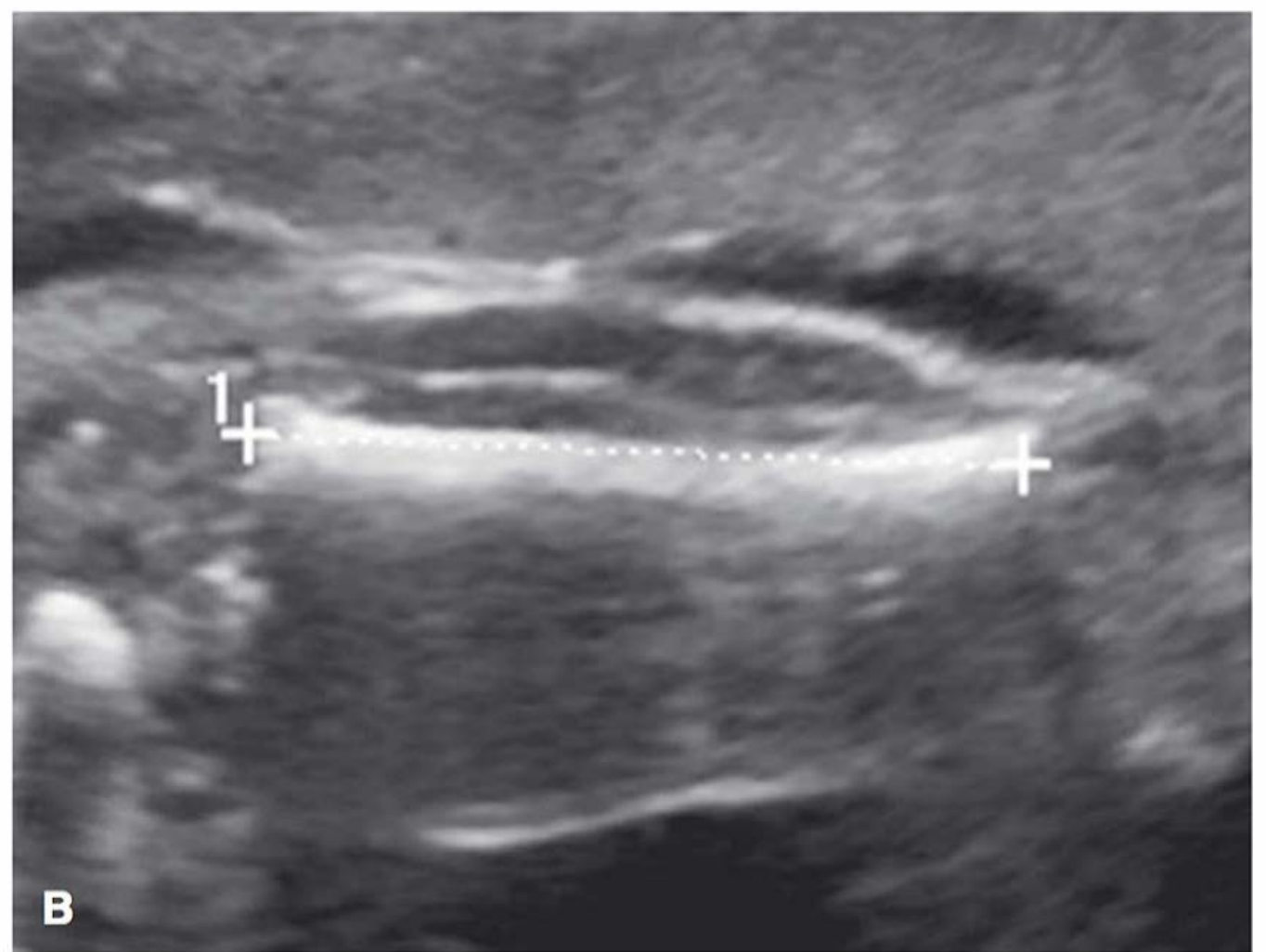
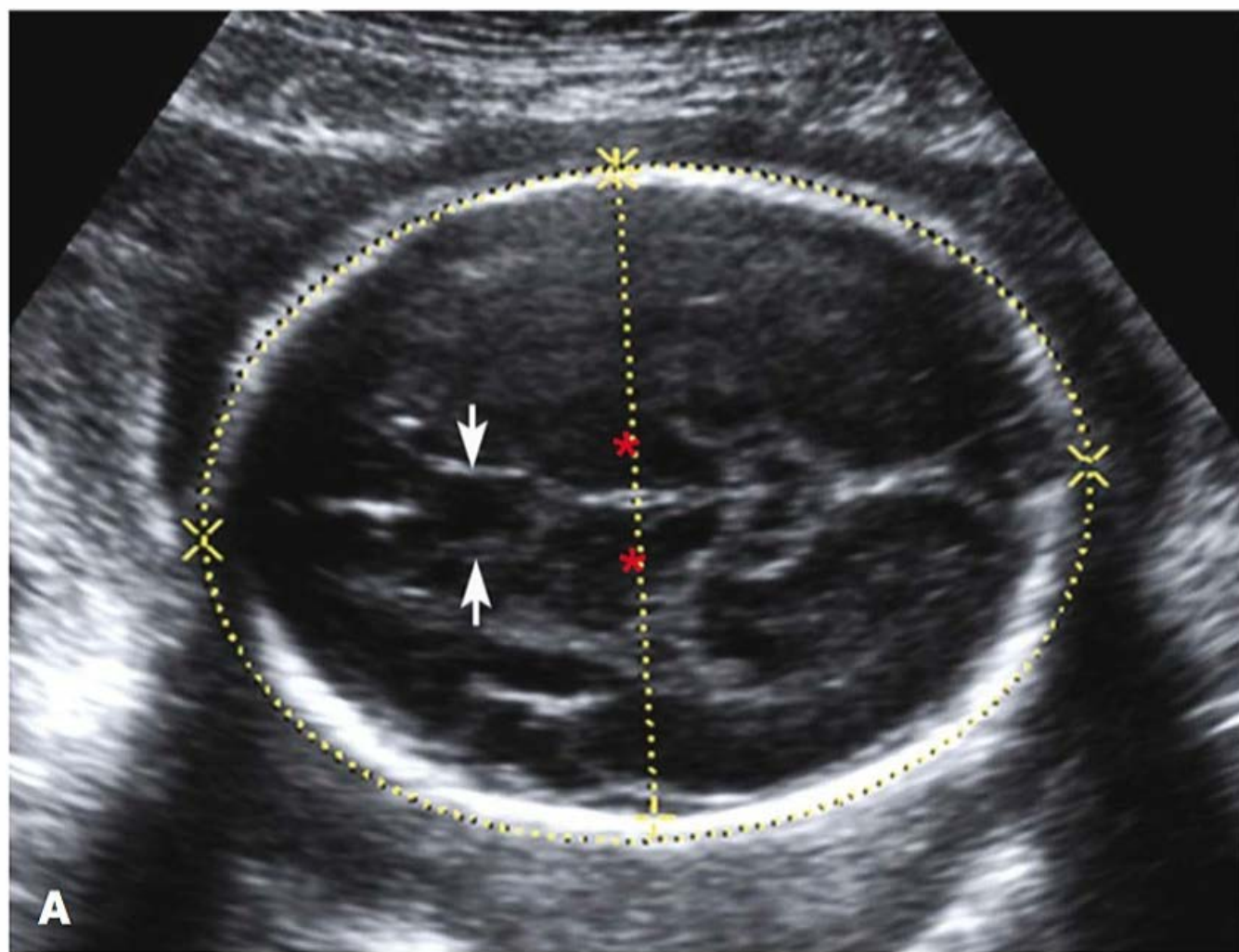
### Biometria fetal

O *software* do equipamento calcula a idade gestacional estimada com base no comprimento cabeça-nádega. Do mesmo modo, o equipamento usa fórmulas para calcular a idade gestacional estimada e o peso fetal com base nas medidas do diâmetro biparietal, das circunferências da cabeça e do abdome, e do comprimento do fêmur (Figura 10-1). Em geral, as estimativas são mais exatas quando se utilizam vários parâmetros e nomogramas derivados de fetos com constituição étnica ou racial semelhante, vivendo em altitudes comparáveis. Mesmo os modelos mais precisos podem superestimar ou subestimar o peso fetal em cerca de 15% (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a). Os nomogramas para estruturas específicas (p. ex., diâmetro do cerebelo, comprimento das orelhas, distâncias interoculares e binoculares, circunferência torácica, comprimento dos rins, dos ossos longos e dos pés dos fetos) podem ser usados para investigar determinados as-

pectos das anormalidades dos sistemas ou síndromes fetais. Esses nomogramas podem ser encontrados no Apêndice deste livro.

No segundo trimestre, o diâmetro biparietal (DBP) reflete com mais exatidão a idade gestacional, com variação de 7 a 10 dias. O DBP é medido na *incidência transtalâmica*, no nível dos tálamos e do *cavum* do septo pelúcido (CSP), entre a borda externa do crânio no campo proximal e o rebordo interno do crânio no campo distal (ver Figura 10-1A). A circunferência craniana (CC) também é medida na incidência transtalâmica, traçando-se uma elipse ao redor da borda externa do crânio, ou medindo-se o diâmetro occipitofrontal (DOF) e calculando-se a circunferência entre o DBP e o DOF. O *índice cefálico*, que corresponde ao DBP dividido pelo DOF, normalmente é de cerca de 70 a 86%. Quando o formato do crânio é achatado (*dolicocefalia*) ou arredondado (*braquicefalia*), a CC é mais confiável que o DBP. Dolicocefalia e braquicefalia podem ser variantes normais, ou podem ser secundárias às alterações posturais ou ao oligodrânio. Entretanto, a dolicocefalia pode estar associada a defeitos do tubo neural, enquanto a braquicefalia pode ser detectada nos fetos com síndrome de Down (Capítulo 13). Quando o formato do crânio não é normal, o examinador deve considerar *crâniossinostose* e outras anormalidades craniofaciais.

O comprimento do fêmur (CF) correlaciona-se diretamente com o DBP e a idade gestacional. Essa medida é obtida com o



**FIGURA 10-1** Biometria fetal. **A.** Incidência transtalâmica. A imagem transversal (axial) do crânio é obtida no nível do *cavum* do septo pelúcido (*setas*) e dos tálamos (*asteriscos*). O diâmetro biparietal é medido no plano perpendicular à linha média sagital, entre a borda externa do crânio no campo proximal e o rebordo interno do crânio no campo distal. Por convenção, o campo proximal é o que está mais próximo do transdutor de ultrassom. A circunferência craniana é medida circunferencialmente ao redor da borda externa do crânio. **B.** Comprimento do fêmur. O fêmur é medido perpendicularmente à diáfise femoral, de uma ponta à outra, excluindo a epífise. **C.** Circunferência abdominal. Essa é uma medida transversal efetuada no nível do estômago (E). A estrutura em forma de J (*pontas de setas*) indica a confluência da veia umbilical com a veia porta direita. Em condições ideais, apenas uma costela fica visível a cada lado do abdome, indicando que a imagem não foi obtida em ângulo oblíquo.



feixe perpendicular ao eixo longitudinal da diáfise, excluindo-se a epífise. De forma a estimar a idade gestacional, essa medida apresenta variação de 7 a 10 dias no segundo trimestre (ver **Figura 10-1B**). Um fêmur ligeiramente encurtado – ou seja, 90% ou menos que a medida esperada com base na idade gestacional – tem sido utilizado como marcador secundário da síndrome de Down (**Capítulo 14**). Um fêmur gravemente encurtado deve ser avaliado quanto à existência de uma displasia esquelética, como descrito a seguir. Em geral, a faixa normal da razão entre CF e circunferência abdominal (CA) é de 20 a 24%. Uma razão CF/CA < 16% sugere displasia esquelética letal, principalmente quando há outras anormalidades esqueléticas (Rahemtullah, 1997; Ramus, 1998).

A CA apresenta a maior variação (até 2 a 3 semanas) quando é usada para estimar a idade gestacional. A CA é medida em torno da borda externa da pele. Essa é uma imagem transversal obtida no nível do estômago e da confluência da veia umbilical com o seio portal (ver **Figura 10-1C**). Entre os parâmetros biométricos, a CA é mais afetada pelo crescimento fetal. Como está descrito no **Capítulo 44**, a CA reduzida tem sido usada como indicador precoce de restrição do crescimento fetal (Baschat, 2011).

A variabilidade da idade gestacional e do peso fetal estimados aumenta com a progressão da gestação. As medições isoladas são menos precisas no terceiro trimestre. Embora as estimativas sejam melhoradas pelo cálculo das médias de vários parâmetros, quando um parâmetro difere significativamente do outro, deve-se considerar sua exclusão do cálculo. O valor discrepante pode resultar da dificuldade de visualização, mas também indica anomalia ou distúrbio do crescimento fetal. Tabelas de referência, como a que é apresentada no Apêndice, são usadas para estimar os percentis do peso fetal. Em geral, as datas da última menstruação são consideradas confirmadas quando a idade gestacional estimada (IGE) com base no comprimento cabeça-nádega de uma ultrassonografia do primeiro semestre está na faixa de uma semana, ou quando a IGE com base na biometria com 14 a 20 semanas está na faixa de 10 dias (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). No terceiro trimestre, a precisão da ultrassonografia oscila na faixa de até 3 a 4 semanas. Em geral, a avaliação ultrassonográfica realizada para monitorar o crescimento fetal deve ser realizada no mínimo 2 a 4 semanas depois do exame anterior (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a).

### Líquido amniótico

A determinação do volume de líquido amniótico é um dos componentes de qualquer exame de ultrassonografia do segundo ou do terceiro trimestre. O termo *oligoidrâmnio* indica que o volume está abaixo da faixa normal e, nesses casos, comumente observa-se compactação subjetiva do feto. O termo *hidrâmnio* ou *polidrâmnio* define a condição na qual o volume de líquido amniótico é maior que o normal (**Figura 11-3**). Embora seja considerado aceitável que um examinador experiente avalie qualitativamente o volume de líquido amniótico, a avaliação em geral é semiquantitativa (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a). As medidas incluem o maior bolsão vertical do líquido amniótico, ou o somatório dos bolsões verticais mais profundos em cada um dos quatro quadrantes uterinos, igual ao *índice de líquido amniótico* (ILA) (Phelan, 1987). Faixas de referência foram estabelecidas para as medições realizadas de 16 semanas de gestação em diante (**Figura 11-1**). Normalmente, o maior bolsão vertical mede 2 a 8 cm, enquanto o ILA costuma

variar entre 8 e 24 cm. O volume de líquido amniótico está descrito com mais detalhes no **Capítulo 11**.

### Avaliação da anatomia fetal

Um objetivo importante dos exames de ultrassonografia do segundo e do terceiro trimestre é avaliar de maneira sistemática a anatomia fetal e determinar se os componentes anatômicos específicos parecem normais ou anormais. Quando se planeja realizar um único exame ultrassonográfico com a finalidade de avaliar a anatomia fetal, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) recomenda que ele seja realizado entre 18 e 20 semanas. Nessa faixa de idade gestacional, os órgãos complexos como o cérebro e o coração fetais podem ser examinados com clareza suficiente para detectar muitas malformações significativas. Fatores técnicos como constituição física materna, cicatrizes da parede abdominal, dimensões fetais e posição do feto podem dificultar o exame adequado, e essas limitações devem ser assinaladas no laudo. Quando o exame não é satisfatório, pode ser recomendável realizar outro exame subsequente para reavaliação. Quando se identifica ou suspeita de uma anormalidade durante o exame convencional da anatomia fetal, a ultrassonografia especializada deve ser realizada.

**Deteção de anomalias fetais no segundo trimestre.** A sensibilidade da ultrassonografia para detectar anomalias fetais varia de acordo com diversos fatores, como idade gestacional, conformação corporal materna, posição do feto, equipamento, tipo de exame, habilidade do ultrassonografista e anormalidade em questão. Por exemplo, a obesidade materna foi associada à redução de 20% no índice de detecção de anomalias fetais, independentemente do tipo de exame realizado (Dashe, 2009).

Avanços da tecnologia de imageamento contribuíram para a melhora notável do índice de detecção de anomalias. Em uma revisão de mais de 925.000 gestações avaliadas entre 1978 e 1997, Levi (2002) calculou um índice global de detecção de anomalias fetais de 40%. O maior estudo independente – o estudo Eurofetus – incluiu 170.800 gestações e identificou 55% com malformações graves antes de 24 semanas (Grandjean, 1999). Os dados mais recentes foram fornecidos por uma rede de registros populacionais reunidos de 21 países europeus (o estudo Eurocat), que está disponível na página [www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu).

Entre 2006 e 2010, os índices de detecção pré-natal de algumas anomalias diagnosticadas pelo Eurocat foram os seguintes: anencefalia, 97%; espinha bífida, 84%; hidrocefalia, 77%; fenda labial, 54%; hipoplasia do coração esquerdo, 73%; hérnia diafragmática, 59%; gastrosquise, 94%; onfalocele, 84%; agenesia renal bilateral, 91%; válvulas uretrais posteriores, 81%; anomalias com redução do membro, 52%; e pé chato, 43% (Eurocat, 2012). Entretanto, é importante ressaltar que o índice global de detecção de anomalias (exceto aneuploidia) foi de apenas 34%. Isso reflete a inclusão de anomalias com detecção mínima ou nula por ultrassonografia, inclusive microcefalia, anotia, atresia coanal, fenda palatina, atresia do ducto biliar, doença de Hirschsprung, atresia anal e anomalias congênitas da pele. Essas malformações são mencionadas porque os médicos tendem a enfatizar as anomalias que podem ser detectadas pela ultrassonografia, enquanto os familiares podem não considerar menos devastadoras as que não podem ser diagnosticadas facilmente. *Todos os exames ultrassonográficos devem incluir uma conversa franca sobre as limitações da técnica.*



Nos centros com mais experiência, a sensibilidade da ultrassonografia especializada é estimada no mínimo em 80% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). A maioria dos fetos com anomalias – cerca de 75% – provém de gestações consideradas de baixo risco sob outros aspectos, ou seja, sem qualquer indicação para um exame de ultrassonografia especializada. Desse modo, a qualidade do exame ultrassonográfico convencional de triagem afeta de maneira expressiva o índice de detecção com base em uma perspectiva populacional (Dashe, 2009; Levi, 2002). Sem dúvida alguma, as diretrizes práticas e os padrões estabelecidos pelas organizações como o American Institute of Ultrasound in Medicine (2013a) e a International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (Salomon, 2011) aumentaram os índices de detecção das anomalias fetais.

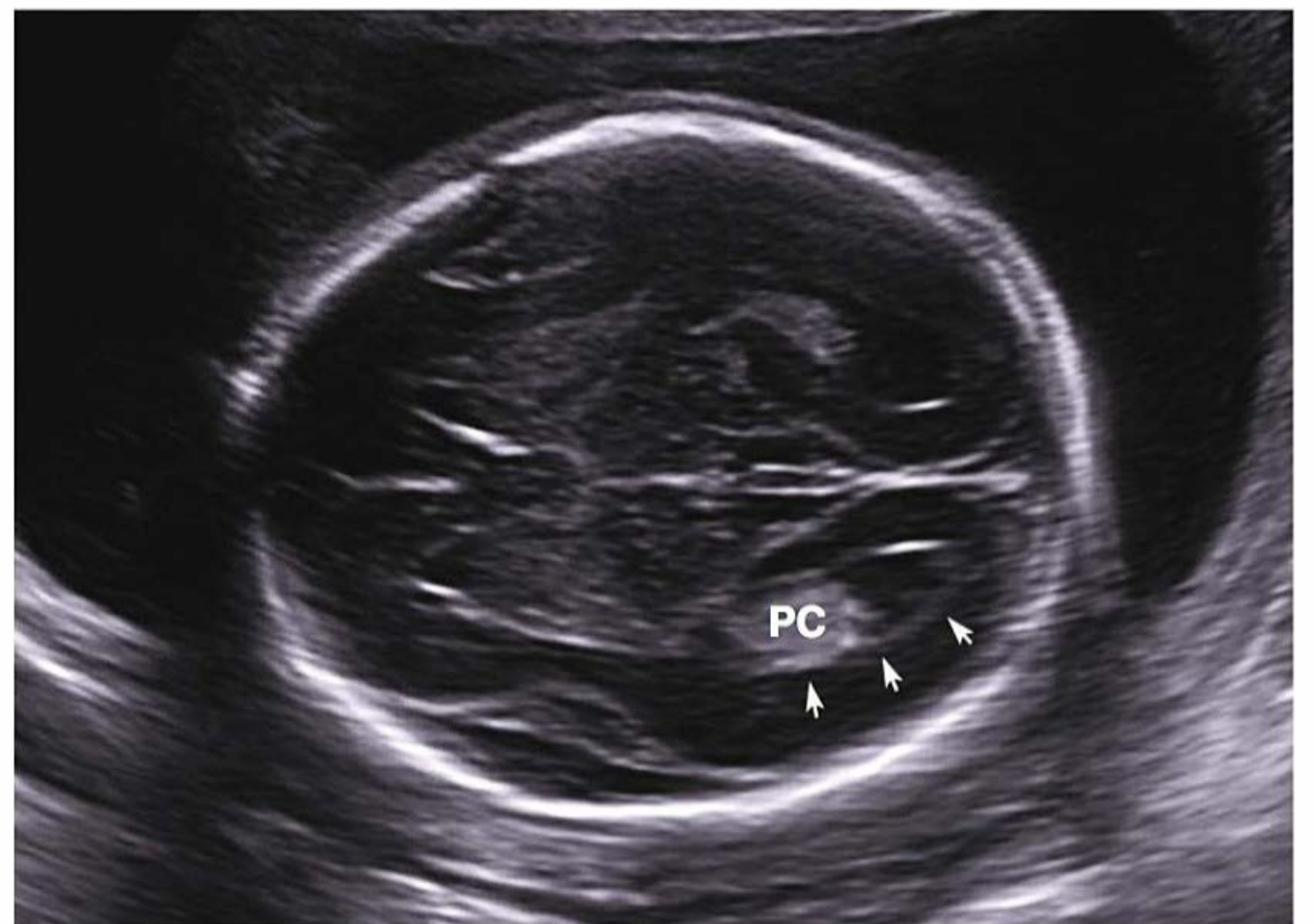
### ANATOMIA FETAL NORMAL E ANORMAL

Muitas anomalias e síndromes fetais podem ser caracterizadas pela ultrassonografia morfológica. Várias anormalidades dos componentes anatômicos, que estão descritas na [Tabela 10-5](#), são apresentadas a seguir. Essa relação não pretende ser abrangente, mas engloba as anomalias relativamente comuns detectáveis pela ultrassonografia convencional, assim como as que potencialmente são revertidas por uma intervenção terapêutica fetal. Os componentes da ultrassonografia dos fetos com anomalias cromossômicas são revisados nos [Capítulos 13](#) e [14](#), enquanto as intervenções terapêuticas fetais são descritas no [Capítulo 16](#).

#### ■ Cérebro e coluna vertebral

O exame ultrassonográfico morfológico do cérebro fetal inclui três incidências transversais (axiais). A *incidência transtalâmica* é usada para medir o DBP e a CC e inclui a foice da linha média, o CSP e os tálamos (ver [Figura 10-1A](#)). O CSP é o espaço entre as duas lâminas que separam os cornos frontais. A impossibilidade de detectar o CSP normal indica uma anormalidade da linha média encefálica, inclusive agenesia do corpo caloso, holoprosencefalia lobar ou displasia septo-óptica (síndrome de de Morsier). A *incidência transventricular* inclui os ventrículos laterais, que contêm o plexo coroide ecogênico ([Figura 10-2](#)). Os ventrículos são medidos em seus átrios, que correspondem à confluência de seus cornos temporais e occipitais. A *incidência transcerebelar* é obtida com a angulação do transdutor na direção da fossa posterior ([Figura 10-3](#)). Nessa incidência, é possível medir o cerebelo e a cisterna e, com cerca de 15 a 20 semanas, também a espessura da prega cutânea da nuca ([Capítulo 14](#)). Entre 15 e 22 semanas de gestação, o diâmetro cerebelar (em milímetros) é praticamente equivalente à idade gestacional em semanas (Goldstein, 1987). Normalmente, a cisterna magna mede 2 a 10 mm. Como está descrito a seguir, o apagamento da cisterna magna está associado à *malformação de Chiari tipo II*.

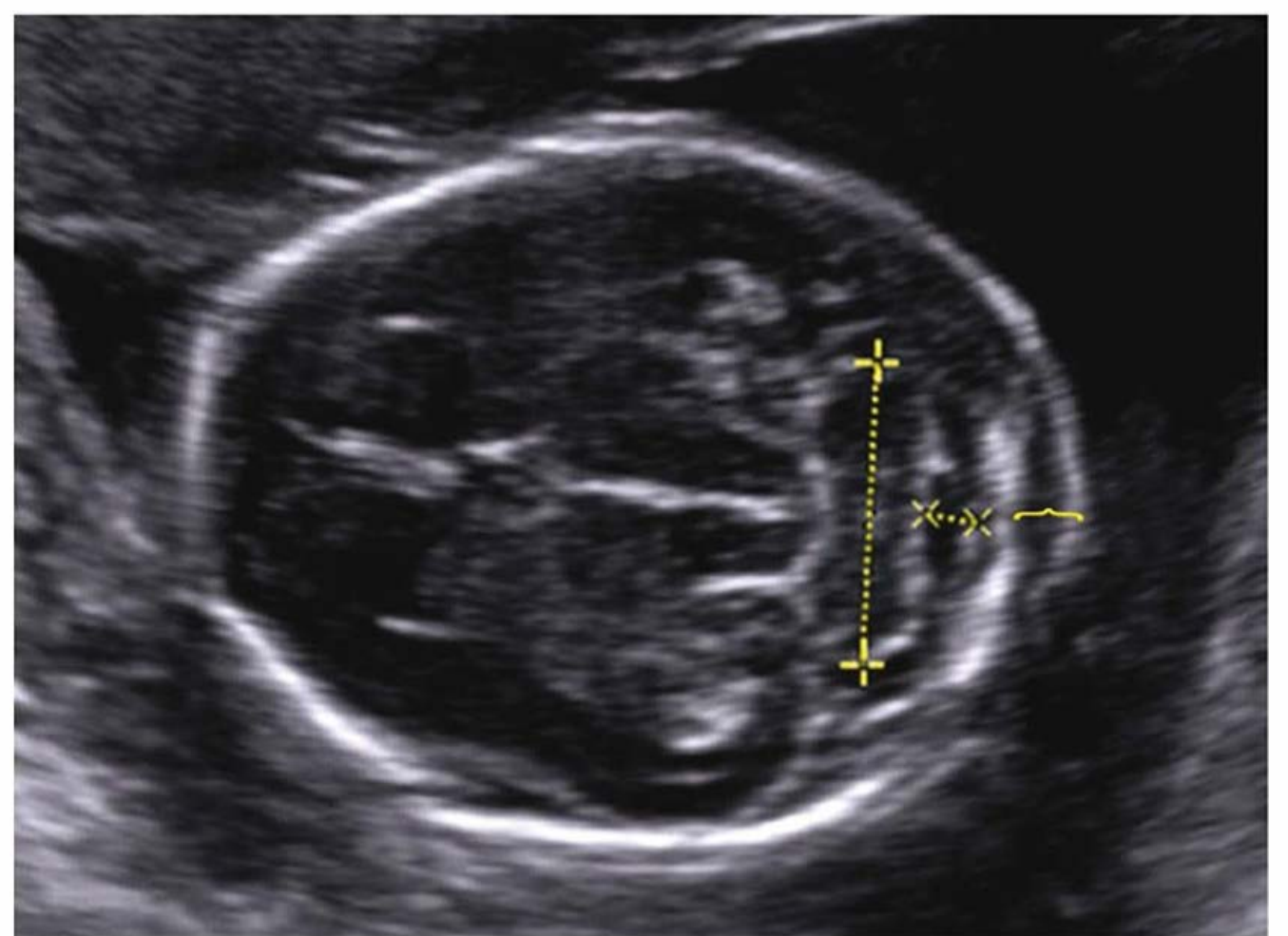
O exame ultrassonográfico da coluna vertebral inclui a avaliação das regiões cervical, torácica, lombar e sacra ([Figura 10-4](#)). As imagens representativas da coluna vertebral com a finalidade de registro em geral são obtidas no plano sagital ou coronal. Contudo, o imageamento em tempo real deve incluir um exame de todos os segmentos vertebrais no plano transversal, pois esse plano é mais sensível para detectar anormalidades. As imagens transversais demonstram três centros de ossificação. O centro de ossificação anterior é o corpo vertebral,



**FIGURA 10-2** A incidência transventricular demonstra os ventrículos laterais, que contêm o plexo coroide (PC) ecogênico. O ventrículo lateral é medido no átrio (setas), que corresponde à confluência dos cornos temporal e occipital. As medidas normais variam de 5 a 10 mm ao longo de todo o segundo e o terceiro trimestre. Nesse feto de 21 semanas, os átrios mediam 6 mm.

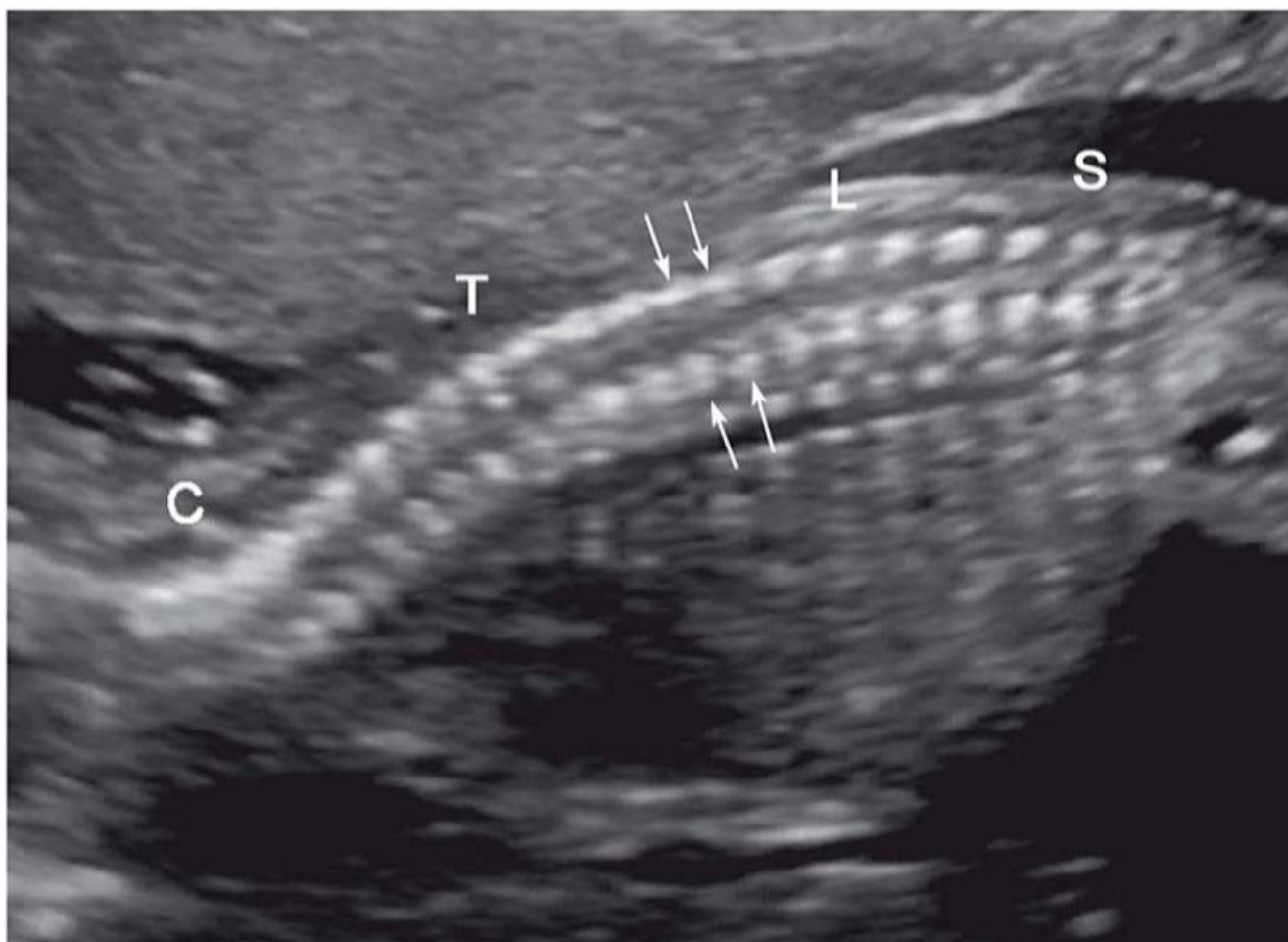
enquanto os centros de ossificação pareados posteriores representam a junção entre as lâminas e os pedículos vertebrais. A ossificação da coluna vertebral avança em direção craniocaudal, de forma que a ossificação da parte superior do sacro (S1-S2) em geral não é detectável ao exame ultrassonográfico antes de 16 semanas de gestação. A ossificação de todo o sacro pode não ser evidente até 21 semanas (De Biasio, 2003). Desse modo, a detecção de algumas anomalias da coluna vertebral pode ser difícil no início do segundo trimestre.

Exemplos de anomalias da coluna vertebral são espinha bífida, sequência de regressão caudal, e teratoma sacrococcígeo. Outras anormalidades mais sutis da coluna vertebral também podem ser detectadas. Isso inclui *diastematomelia*, que é uma fenda ou separação longitudinal da própria medula, e *hemivértebras*, um componente da associação vertebral, anal, cardíaca, fístula traqueoesofágica, renal e dos membros (VACTERL).



**FIGURA 10-3** Incidência transcerebelar da fossa posterior, demonstrando as medidas do cerebelo (+), da cisterna magna (X) e da espessura da prega nual (colchete). É importante ter o cuidado de não angular obliquamente o transdutor para baixo na direção da coluna vertebral, pois isso pode aumentar artificialmente a medida da prega nual.





**FIGURA 10-4** Coluna vertebral do feto normal. Nessa imagem sagital de um feto de 21 semanas, os segmentos cervical (C), torácico (T), lombar (L) e sacral (S) estão evidentes. As setas assinalam as fileiras paralelas dos centros de ossificação posteriores pareados – que representam as junções das lâminas e dos pedículos vertebrais.

Quando o exame identifica uma anormalidade do cérebro ou da coluna vertebral, a ultrassonografia especializada deve ser realizada. A International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (2007) publicou diretrizes que definem um “neurossonograma normal”. A RM fetal pode ajudar a caracterizar o sistema nervoso central (SNC) com mais detalhes.

### Defeitos do tubo neural

Esses defeitos resultam do fechamento incompleto do tubo neural em torno da idade embrionária de 26 a 28 dias e, depois dos defeitos cardíacos, representam o segundo grupo mais comum de malformações. De acordo com alguns estudos, a prevalência foi calculada entre 1,4 e 2,0 por 1.000 nascimentos. Contudo, os registros de anomalias congênitas nos EUA e na Europa referem que, hoje, a prevalência é de apenas 0,9 por 1.000. No Reino Unido, a prevalência é de 1,3 por 1.000 (Dolk, 2010). Os defeitos do tubo neural podem ser evitados pela suplementação de ácido fólico (**Capítulo 9**), e seu diagnóstico pré-natal está descrito no **Capítulo 14**. Quando ocorre isoladamente, o padrão hereditário do defeito do tubo neural é multifatorial, e o risco de recidiva sem suplementação periconcepcional de ácido fólico é de 3 a 5%.

A *anencefalia* caracteriza-se pela ausência do crânio e das estruturas do telencéfalo, e a base do crânio e as órbitas são cobertas apenas por estroma angiomatoso. *Acrania* é o termo usado para descrever a ausência do crânio com protrusão do tecido cerebral desorganizado. Em geral, essas duas malformações são classificadas no mesmo grupo, e a anencefalia é considerada como estágio final da acrania (Bronshtein, 1991; McGahan, 2003). Essa anomalia pode ser diagnosticada no final do primeiro trimestre, e, com exploração detalhada, quase todos os casos podem ser diagnosticados no segundo trimestre (**Figura 10-5**). A impossibilidade de determinar o DBP deve sugerir essa possibilidade. O polidrâmnio secundário ao distúrbio da deglutição fetal é comum no terceiro trimestre.

*Cefalocele* é a herniação das meninges por uma falha do crânio, em geral estando localizada na linha média da região occipital (**Figura 10-6**). Quando os tecidos cerebrais sofrem herniação



**FIGURA 10-5** Anencefalia/acrania. **A.** Acrania. Esse feto de 11 semanas não tinha crânio, e uma massa desorganizada de tecidos cerebrais sofria protrusão, assemelhando-se a uma “touca de banho” (setas), com aspecto facial triangular típico. **B.** Anencefalia. Essa imagem sagital demonstra a ausência do prosencéfalo e do crânio acima da base craniana e da órbita. A seta branca longa assinala a órbita fetal, e a seta branca curta indica o nariz.



**FIGURA 10-6** Encefalocele. Essa imagem transversal demonstra uma falha ampla na região occipital do crânio (setas), através da qual as meninges e os tecidos cerebrais tinham sofrido herniação.



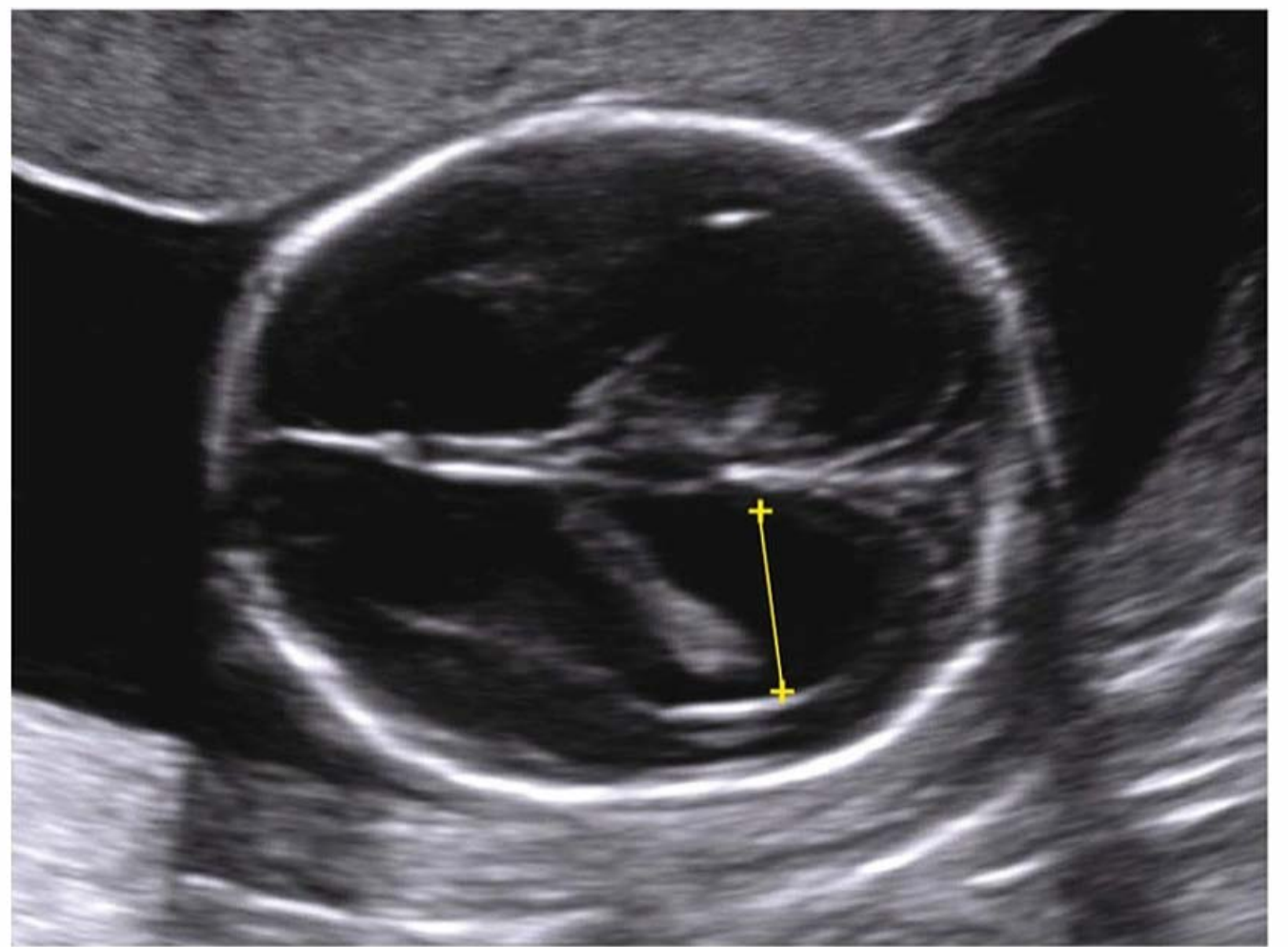
através da falha craniana, a anomalia é conhecida como *encefalocele*. É comum ocorrer uma combinação de hidrocefalia e microcefalia. Os fetos sobreviventes – que têm falhas menores – têm incidência alta de déficits neurológicos e retardo do desenvolvimento. A cefalocele é um componente importante da *síndrome de Meckel-Gruber* (autossômica recessiva), que inclui displasia renal cística e polidactilia. As cefaloceles que não se localizam na linha média da região occipital devem sugerir a possibilidade de uma *sequência de banda amniótica* (Capítulo 6).

*Espinha bífida* é uma anomalia vertebral, geralmente do arco dorsal, com exposição das meninges e da medula espinal. A prevalência é de cerca de 1 em cada 2.000 nascimentos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). A maioria dos casos consiste em *espinha bífida aberta* – a anomalia inclui a pele e os tecidos moles. A herniação de um saco meníngeo contendo elementos neurais é conhecida como *mielomeningocele* (Figura 10-7). Quando há apenas um saco meníngeo, a anomalia é descrita como *meningocele*. Embora o saco meníngeo possa ser percebido mais facilmente nas imagens no plano sagital, as imagens transversais demonstram mais facilmente a separação ou o afastamento dos processos laterais.

Conforme descrito no Capítulo 14, a espinha bífida pode ser diagnosticada com certeza por meio da ultrassonografia do segundo trimestre, geralmente em razão da existência de duas anormalidades cranianas típicas. Essas anormalidades são a superposição dos ossos frontais – *sinhal do limão* (Figura 14-4) – e a curvatura anterior do cerebelo com apagamento da cisterna magna – *sinhal da banana* (Figura 14-5) (Nicolaidis, 1986). Essas anormalidades fazem parte da malformação de Chiari tipo II (também conhecida como malformação de Arnold-Chiari), que ocorre quando o processo de descida da medula espinal puxa uma parte do cerebelo através do forame magno para dentro do canal cervical superior. *Ventriculomegalia* é outra anormalidade comum evidenciada à ultrassonografia, principalmente depois da metade da gravidez, e mais de 80% dos conceitos com espinha bífida necessitam colocar um *shunt* ventriculoperitoneal. Em muitos casos, o DBP também é pequeno. As crianças com espinha bífida requerem cuidados multidisciplinares para tratar dos problemas relacionados com a malformação, o *shunt*,



**FIGURA 10-7** Mielomeningocele. Nessa imagem sagital de uma mielomeningocele lombossacra, as pontas de setas indicam raízes nervosas dentro do saco herniado anecoico. A pele sobrejacente está visível acima do nível da falha vertebral, mas é interrompida abruptamente no nível da falha (seta).



**FIGURA 10-8** Ventriculomegalia. Nessa imagem transversal do crânio, a linha amarela representa a medida dos átrios (nesse caso, 12 mm), compatível com ventriculomegalia leve.

a deglutição, as funções intestinal e vesical e a deambulação. Além disso, essas crianças estão mais sujeitas a desenvolver alergia ao látex. Os procedimentos cirúrgicos fetais para mielomeningocele estão descritos no Capítulo 16.

### Ventriculomegalia

Essa distensão dos ventrículos cerebrais por líquido cerebrospinal (LCS) é um marcador inespecífico de desenvolvimento cerebral anormal (Pilu, 2011). Em geral, o átrio mede 5 a 10 mm a partir de 15 semanas até o final da gestação (ver Figura 10-2). A ventriculomegalia leve é diagnosticada quando a largura do átrio mede 10 a 15 mm, enquanto a ventriculomegalia grave ou evidente caracteriza-se por diâmetro maior que 15 mm (Figura 10-8). O LCS é produzido pelo plexo coroide, que é uma massa de capilares revestidos por epitélio e tecidos conectivos frouxos localizados nos ventrículos. Nos casos de ventriculomegalia, o *plexo coroide pendente* é uma anormalidade típica.

A ventriculomegalia pode ser causada por vários fatores genéticos e ambientais deletérios, e o prognóstico é determinado pela etiologia, pelo grau e pela taxa de progressão. Em geral, quanto maior o átrio, maiores as chances de ocorrerem desfechos desfavoráveis (Gaglioti, 2009; Joó, 2008). A dilatação de um ventrículo pode ser causada por outras anormalidades do SNC (como malformação de Dandy-Walker ou holoprosencefalia), por algum processo obstrutivo (como estenose do aqueduto), ou pode ser secundária a um processo destrutivo (como porencefalia ou teratoma intracraniano). A avaliação inicial da dilatação ventricular inclui um exame detalhado da anatomia fetal, a determinação do cariótipo fetal e testes para infecções congênitas, como citomegalovirose e toxoplasmose (Capítulo 64).

Em outras palavras, mesmo quando a ventriculomegalia é leve e parece constituir uma malformação isolada, o aconselhamento da família pode ser difícil porque o prognóstico é variável. Devaseelan e colaboradores (2010) realizaram uma revisão sistemática de cerca de 1.500 gestações com fetos portadores de ventriculomegalia aparentemente leve e isolada. Os autores demonstraram que 1 a 2% dos casos estavam associados a uma infecção congênita, 5% à aneuploidia, e 12% a uma anormalidade neurológica grave, ainda que sem infecção ou aneuploidia. As anormalidades neurológicas eram significativamente mais





**FIGURA 10-9** Agenesia do corpo caloso. A imagem demonstra um ventrículo com formato de “gota de lágrima” em consequência da ventriculomegalia leve (*linha tracejada*) e deslocamento lateral dos cornos frontais (*seta*). O *cavum* do septo pelúcido normal não pode ser evidenciado nessa imagem.

comuns quando a ventriculomegalia progredia, mas a assimetria das dimensões ventriculares não afetava o prognóstico. Como as anormalidades associadas à ventriculomegalia leve podem não ser detectadas ao exame ultrassonográfico, a RM fetal pode ser considerada.

### Agenesia do corpo caloso

O corpo caloso constitui o principal feixe de fibras que conectam regiões recíprocas dos hemisférios cerebrais. Quando há agenesia total do corpo caloso, não é possível demonstrar o CSP normal ao exame ultrassonográfico, e os cornos frontais estão deslocados lateralmente. Além disso, há dilatação dos átrios em direção posterior – de forma que o ventrículo adquire uma configuração típica de “gota de lágrima” (**Figura 10-9**). A disgenesia do corpo caloso também pode ocorrer e, nesses casos, acomete apenas as partes caudais – o corpo e o esplênio – e, por essa razão, seu diagnóstico pré-natal é mais difícil.

Nos estudos populacionais, a prevalência da agenesia do corpo caloso foi de 1 em 5.000 nascimentos (Glass, 2008; Szabo, 2011). Em uma revisão recente de casos aparentemente isolados dessa malformação, a RM fetal demonstrou outras anormalidades encefálicas em mais de 20% dos casos (Sotiriadis, 2012). Quando a anomalia ainda era classificada como isolada depois do exame de RM, estudos demonstraram que 75% dos fetos tiveram desenvolvimento normal, enquanto 12% apresentaram incapacidade grave. A agenesia do corpo caloso está associada a algumas anomalias do SNC e de outras estruturas, à aneuploidia e a muitas síndromes genéticas – mais de 200 – e, por essa razão, o aconselhamento genético pode ser difícil.

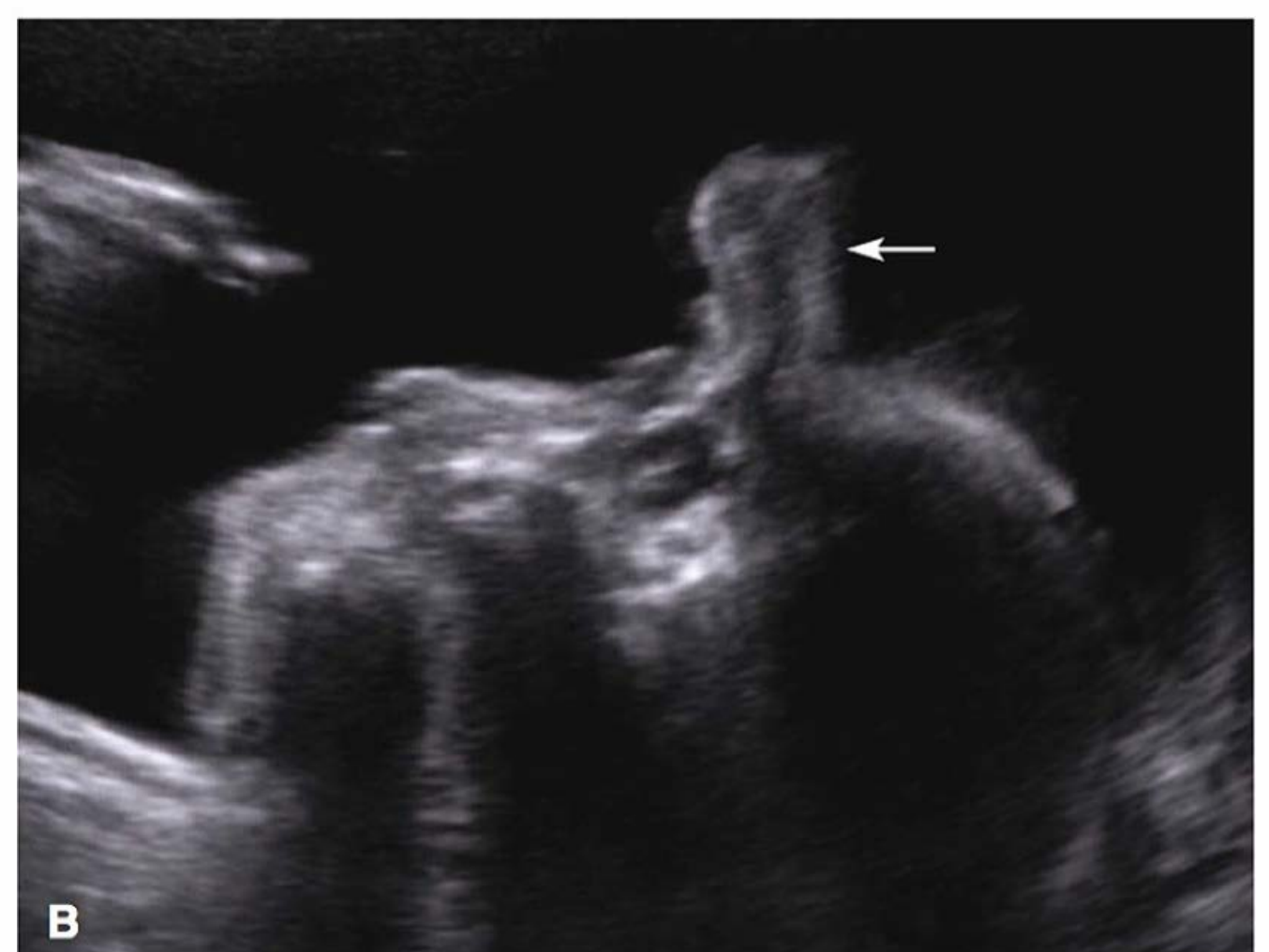
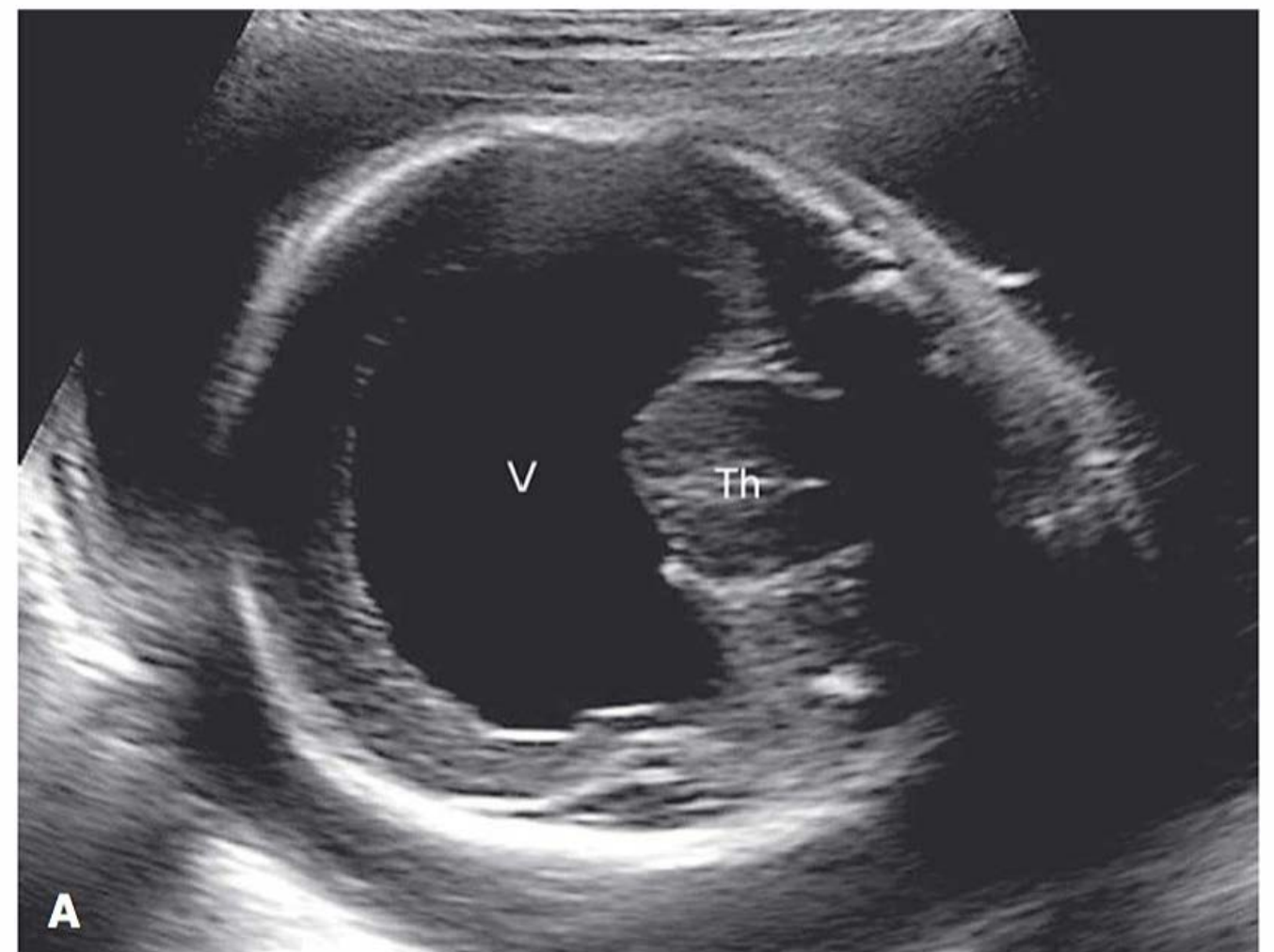
### Holoprosencefalia

Durante os estágios iniciais do desenvolvimento normal do cérebro, o prosencéfalo, ou cérebro anterior, divide-se em telencéfalo e diencéfalo. Com a holoprosencefalia, o prosencéfalo não consegue se dividir por completo em dois hemisférios cerebrais e não forma as estruturas diencefálicas associadas. Os tipos principais de holoprosencefalia constituem um *continuum* que inclui, em ordem decrescente de gravidade, os subtipos *alobar*, *semilobar* e *lobar*. Por essa razão, na forma mais grave – *holoprosencefalia*

*alobar* –, o monoventrículo único, com ou sem córtex sobrejacente, circunda os tálamos centrais fundidos (**Figura 10-10**). Com a *holoprosencefalia semilobar*, há separação parcial dos hemisférios. A *holoprosencefalia lobar* caracteriza-se por graus variáveis de fusão das estruturas frontais. Essa anomalia deve ser considerada quando não é possível demonstrar o CSP normal.

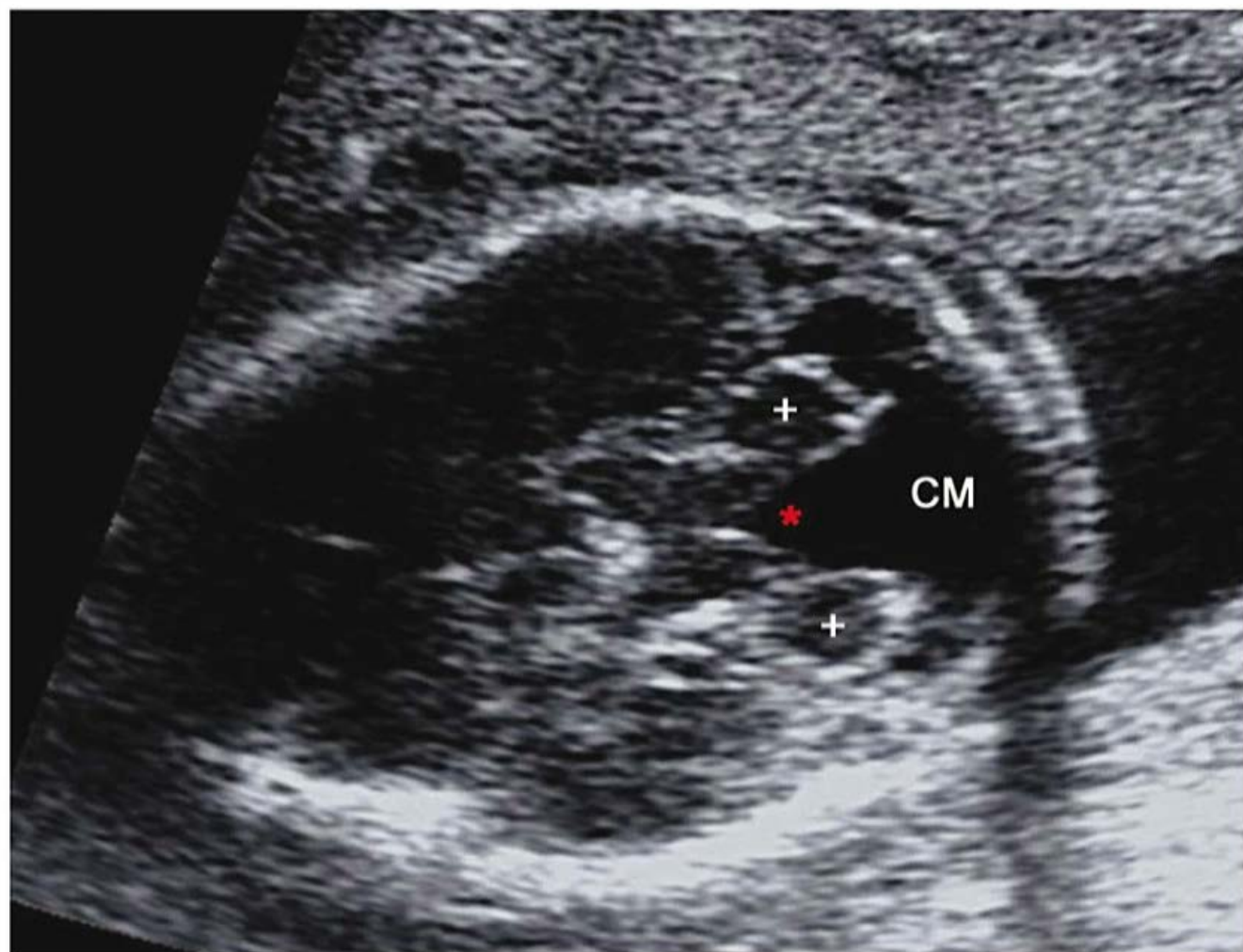
A diferenciação dos dois hemisférios cerebrais é induzida pelo mesênquima pré-cordal, também responsável pela diferenciação da linha média da face. Por essa razão, a holoprosencefalia pode estar associada a algumas anomalias das órbitas e dos olhos (hipotelorismo, ciclopia ou microftalmia), dos lábios (fenda media), ou do nariz (etmocefalia, cebocefalia ou arrinia com probóscide) (ver **Figura 10-10**).

A prevalência da holoprosencefalia é de apenas 1 em 10.000 a 15.000 nascimentos. Entretanto, essa anomalia foi demonstrada em cerca de 1 entre 250 abortos precoces, confirmando a letalidade intrauterina extremamente alta dessa malformação (Orioli, 2010; Yamada, 2004). A holoprosencefalia alobar representa 40 a 75% dos casos, e cerca de 30 a 40% têm alguma anormalidade cromossômica numérica, principalmente



**FIGURA 10-10** Holoprosencefalia alobar. **A.** Imagem transversal do crânio de um feto de 26 semanas com holoprosencefalia alobar, demonstrando os tálamos (*Th*) fundidos e circundados por um monoventrículo (*V*). A foixe da linha média não existe. **B.** Nessa imagem em perfil da face e da cabeça, uma massa de tecidos frouxos – probóscide (*seta*) – emerge da região frontal.





**FIGURA 10-11** Malformação de Dandy-Walker. Essa imagem transcraniana demonstra agenesia do *vermis* cerebelar. Os hemisférios cerebelares (+) estão amplamente separados por uma coleção de líquidos, que conecta o quarto ventrículo (*asterisco vermelho*) com a cisterna magna (CM) dilatada.

trissomia do cromossomo 13 (Orioli, 2010; Solomon, 2010). Por outro lado, estudos demonstraram que dois terços dos casos dessa trissomia tinham holoprosencefalia. A realização do cariótipo fetal deve ser oferecida à família quando essa anormalidade é detectada.

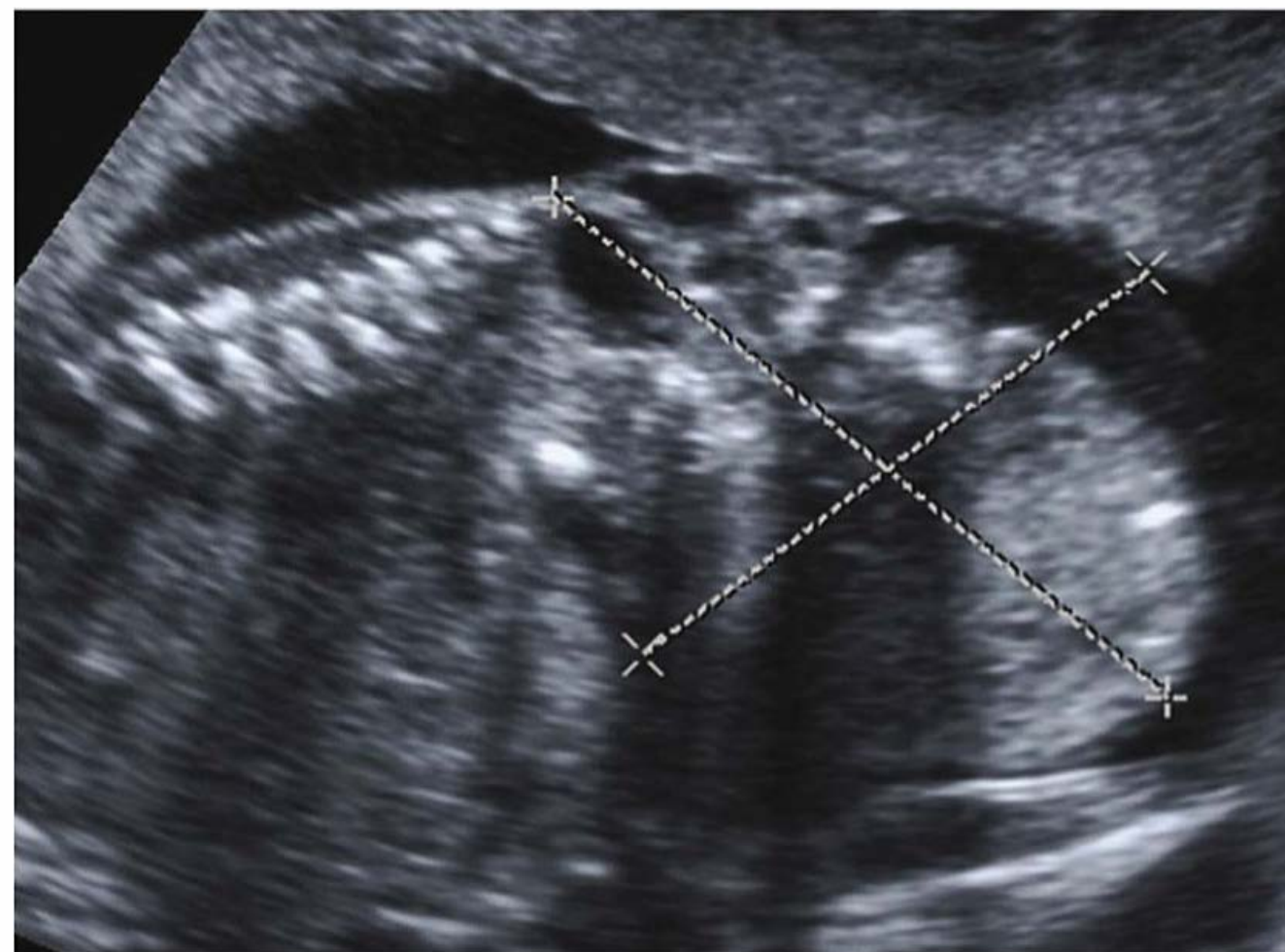
### Malformação de Dandy-Walker – agenesia do verme cerebelar

Descrita originalmente por Dandy e Blackfan (1914), essa anomalia da fossa posterior caracteriza-se por agenesia do *vermis* cerebelar, dilatação da fossa posterior e elevação do tentório. Ao exame ultrassonográfico, o líquido localizado na cisterna magna dilatada comunica-se claramente com o quarto ventrículo por meio da malformação do *vermis* cerebelar, e os hemisférios cerebelares mostram-se nitidamente distintos (Figura 10-11). A prevalência é de cerca de 1 em 12.000 nascimentos (Long, 2006). Anomalias associadas e aneuploidia são muito comuns nos estudos pré-natais. Isso inclui ventriculomegalia em 30 a 40%, outras anomalias em cerca de 50%, e aneuploidia em 40% dos casos (Ecker, 2000; Long, 2006). A malformação de Dandy-Walker também está associada a diversas síndromes genéticas esporádicas, infecções virais congênicas e exposição aos teratogênicos; todas essas condições afetam significativamente o prognóstico. Desse modo, a avaliação inicial é a mesma recomendada para os pacientes com ventriculomegalia.

*Agenesia vermiana inferior*, também conhecida como *variante de Dandy-Walker*, é o termo usado quando apenas a parte inferior do *vermis* está ausente. Mesmo quando a agenesia do *vermis* cerebelar parece ser parcial e relativamente sutil, a incidência de anomalias associadas e aneuploidia é alta, e o prognóstico geralmente é desfavorável (Ecker, 2000; Long, 2006).

### Teratoma sacrococcígeo

Esse tumor de células da linhagem germinativa é uma das neoplasias mais comuns dos recém-nascidos, com prevalência de cerca de 1 em 28.000 nascimentos (Derikx, 2006; Swamy, 2008). Acredita-se que esse tumor se origine das células pluripotentes localizadas ao longo do nodo de Hensen, que se lo-



**FIGURA 10-12** Teratoma sacrococcígeo. Ao exame ultrassonográfico, esse tumor evidencia-se por uma massa sólida e/ou cística, que se origina do sacro anterior e tende a se estender inferior e externamente à medida que cresce. Nessa imagem, há uma massa sólida heterogênea medindo 7 × 6 cm, localizada abaixo do sacro aparentemente normal. Esse tumor também tinha um componente interno.

caliza à frente do cóccix. A classificação dos teratomas sacrococcígeos (TSCs) proposta pelo Departamento de Cirurgia da American Academy of Pediatrics inclui quatro tipos. O tipo 1 é predominantemente externo com um componente pré-sacral mínimo; o tipo 2 é predominantemente externo, mas com um componente intrapélvico significativo; o tipo 3 é eminentemente interno, mas com uma extensão abdominal e o tipo 4 é totalmente interno sem componente externo (Altman, 1974). O tumor pode ter células diferenciadas, imaturas ou malignas. Ao exame ultrassonográfico, o TSC evidencia-se por uma massa sólida e/ou cística, que se origina do sacro anterior e em geral se estende inferior e externamente à medida que cresce (Figura 10-12). Os componentes sólidos em geral têm ecogenicidade variável, parecem desorganizados e podem crescer rapidamente à medida que a gestação progride. Os componentes pélvicos internos podem ser mais difíceis de detectar, e a RM fetal deve ser considerada. Polidrâmnio é comum, e os fetos podem desenvolver hidropsia secundária à insuficiência cardíaca de alto débito, seja como consequência da hipervascularização do tumor ou de um sangramento dentro do tumor com anemia secundária. Os fetos com tumores > 5 cm em geral devem nascer por cesariana, e pode ser necessário realizar histerotomia clássica (Gucciaro, 2011). Os procedimentos cirúrgicos fetais para TSC estão descritos no Capítulo 16.

### Sequência de regressão caudal – agenesia do sacro

Essa anomalia rara caracteriza-se pela ausência da coluna vertebral sacral e comumente de algumas partes da coluna normal. A agenesia sacral é cerca de 25 vezes mais comum nas gestantes com diabetes pré-gestacional (Garne, 2012). As anormalidades evidenciadas à ultrassonografia incluem coluna vertebral anormalmente curta, ausência da curvatura lombossacra normal, e terminação abrupta acima do nível das asas ilíacas. Como o sacro não está situado entre as asas do ilíaco, essas estruturas ficam anormalmente próximas e podem assemelhar-se a um “escudo”. Os membros inferiores podem estar posicionados anormalmente, com os tecidos frouxos parcialmente desenvol-





**FIGURA 10-13** Linha média da face. Essa incidência demonstra a integridade do lábio superior.

vidos. A regressão caudal deve ser diferenciada da sirenomielia, que é uma anomalia rara evidenciada por um único membro inferior fundido na linha média.

### ■ Face e pescoço

A **Figura 10-13** ilustra os lábios e o nariz dos fetos normais. O perfil fetal não é um componente necessário do exame convencional, mas pode ajudar a identificar os casos de *micrognatismo* – mandíbula anormalmente pequena (**Figura 10-14**). O micrognatismo deve ser considerado quando o objetivo é avaliar polidrâmnio (**Capítulo 11**). A realização de *procedimentos terapêuticos extrauterinos intraparto* (EXIT, de *ex-utero intrapartum treatment*) para micrognatismo está descrita no **Capítulo 16**.

### Fendas faciais

Existem três tipos principais de fendas faciais. O primeiro – *fendas labial e palatina* – sempre acomete o lábio, também pode envolver o palato duro, pode ser unilateral ou bilateral e tem prevalência aproximada de 1 em 1.000 nascimentos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Quando a anomalia é isolada, o padrão here-

ditário é multifatorial – com risco de recidiva de 3 a 5% quando a mãe teve um filho afetado. Quando a fenda é visível no lábio superior, uma imagem transversal obtida no nível da crista alveolar pode demonstrar que a anomalia também afeta o palato primário (**Figura 10-15**).

Em uma revisão sistemática recente de gestações de baixo risco, fendas labiais foram detectadas por ultrassonografia em apenas cerca de 50% dos casos (Maarse, 2010). Cerca de 40% dos casos detectados nessa série pré-natal estavam associados a outras anomalias ou síndromes, e aneuploidia também é comum (Maarse, 2011; Offerdal, 2008). A prevalência de outras anomalias é mais alta nos casos de anomalias bilaterais que afetam o palato. Com base nos dados da Utah Birth Defect Network, Walker e colaboradores (2001) identificaram aneuploidia em 1% dos casos de fenda labial isolada, em 5% dos fetos com fendas labial e palatina unilateral, e em 13% dos casos de fendas labiopalatinas bilaterais. Quando se estabelece o diagnóstico de uma fenda facial, parece ser razoável oferecer a possibilidade de fazer um cariótipo fetal.

O segundo tipo de fenda facial é a *fenda palatina isolada*. A falha começa na úvula, pode afetar o palato mole e, ocasionalmente, também se estende ao palato duro – mas não afeta o lábio. A prevalência é de cerca de 1 em cada 2.000 nascimentos (Dolk, 2010). Alguns autores descreveram a detecção de fendas palatinas isoladas por meio da ultrassonografia especializada 2D e 3D (Ramos, 2010; Wilhelm, 2010). Entretanto, não se espera que essa anomalia seja detectada durante um exame ultrassonográfico rotineiro (Maarse, 2011; Offerdal, 2008).

O terceiro tipo de fenda facial é a *fenda labial mediana*, que está associada a diversas malformações graves. Isso inclui agenesia do palato primário, hipotelorismo e holoprosencefalia. As fendas medianas também podem estar associadas ao hipertelorismo e à hiperplasia frontonasal, antes conhecida como *síndrome da fenda facial mediana*.

### Higroma cístico

Essa lesão é uma malformação do sistema linfático, na qual bolsas repletas de líquido projetam-se da região posterior do pescoço (**Figura 10-16**). Os higromas císticos podem ser diagnosticados a partir do início do primeiro trimestre e têm dimensões amplamente variadas. Aparentemente, essas lesões desenvolvem-se



**FIGURA 10-14** Perfil fetal. **A.** Essa imagem demonstra o perfil fetal normal. **B.** Esse feto tinha micrognatismo grave, que resultava em um queixo acen-tuadamente retrocedido.

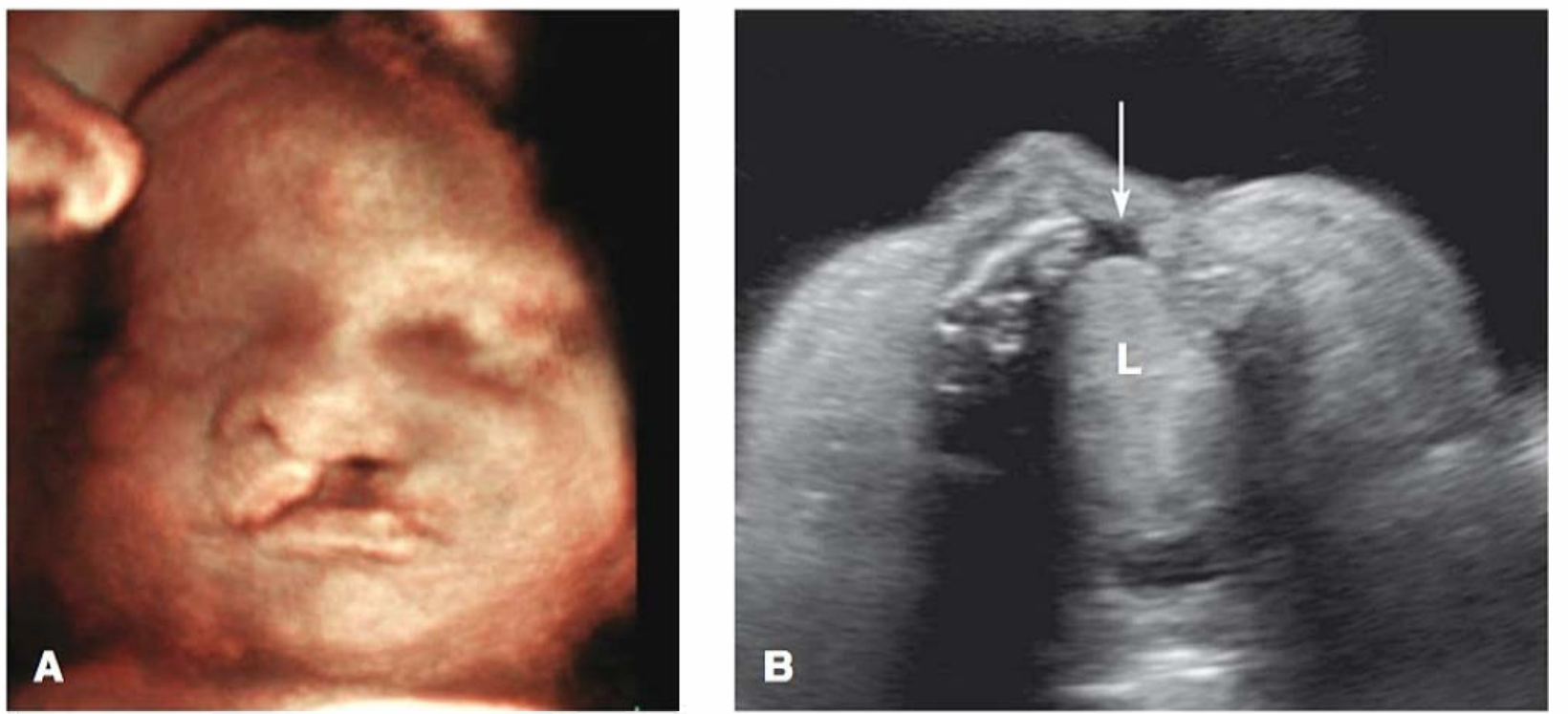


quando a linfa proveniente da cabeça não consegue drenar para a veia jugular e se acumula na forma de sacos linfáticos jugulares. A prevalência é de cerca de 1 em 5.000 nascimentos, mas, quando se considera a letalidade intrauterina alta dessa malformação, a incidência deve ser muito maior (Cragan, 2009).

Cerca de 70% dos pacientes com higromas císticos têm aneuploidia associada. Entre os fetos com higromas císticos diagnosticados no segundo trimestre, cerca de 75% dos casos de aneuploidia são 45,X – *síndrome de Turner* (Johnson, 1993; Shulman, 1992). Quando os higromas císticos são diagnosticados no primeiro trimestre, a trissomia do 21 e o cariótipo 45,X são os mais comuns, seguidos em ordem decrescente pela trissomia do cromossomo 18 (Kharrat, 2006; Malone, 2005). Em uma revisão de mais de 100 casos de higromas císticos avaliados no estudo First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER), a trissomia do 21 foi a aneuploidia isolada mais comum (Malone, 2005). Nesse estudo prospectivo, os fetos com higromas císticos detectados no primeiro trimestre tinham chances cinco vezes maiores de apresentar aneuploidia que os fetos com aumento da translucência nuchal.

Quando não há aneuploidia, os higromas císticos aumentam expressivamente o risco de que existam outras anomalias, em especial malformações cardíacas fluxo-dependentes. Isso inclui hipoplasia do coração esquerdo e coarctação da aorta. Os higromas císticos também podem fazer parte de uma síndrome genética. Uma delas é a *síndrome de Noonan*, que é um distúrbio autossômico dominante com várias anormalidades em comum com a síndrome de Turner, inclusive estatura baixa, linfedema, arcada palatina alta e, em geral, estenose da valva pulmonar.

Os higromas císticos volumosos em geral são diagnosticados nos pacientes com hidropsia fetal, raramente regredem e têm prognóstico desfavorável. Os higromas pequenos podem sofrer regressão espontânea e, contanto que o cariótipo fetal e os resultados da ecocardiografia sejam normais, o prognóstico talvez seja bom. A chance de que um feto nasça sem malformações e tenha cariótipo normal depois da detecção de um higroma cístico no primeiro trimestre é de cerca de 1 em 6 (Kharrat, 2006; Malone, 2005).



**FIGURA 10-15** Fenda labiopalatina. **A.** Esse feto tinha fenda labial (lado esquerdo) unilateral proeminente. **B.** A incidência transversal do palato do mesmo feto demonstrou uma falha na crista alveolar (seta). A língua (L) também estava evidente.

### Tórax

Os pulmões são visíveis mais nitidamente depois de 20 a 25 semanas, quando se evidenciam por estruturas homogêneas que circundam o coração. Na incidência torácica das quatro câmaras, eles ocupam cerca de dois terços da área, com o coração ocupando o terço restante. A circunferência torácica é medida na linha da pele em um plano transversal no nível da incidência das quatro câmaras. Nos casos suspeitos de hipoplasia pulmonar secundária a um tórax pequeno (p. ex., displasia esquelética grave), a comparação com uma tabela de referência pode ser útil (ver Apêndice). Várias anormalidades podem ser evidenciadas à ultrassonografia na forma de lesões císticas ou expansivas. O tratamento dessas lesões fetais torácicas está descrito no [Capítulo 16](#).

### Hérnia diafragmática congênita

Com essa falha do diafragma, os órgãos abdominais sofrem herniação para dentro do tórax. As hérnias diafragmáticas estão localizadas à esquerda em cerca de 75% e à direita em 20%, mas são bilaterais em 5% dos casos (Gallot, 2007). A prevalência da hérnia diafragmática congênita (HDC) é de cerca de 1 em 3.000 a 4.000 nascimentos (Cragan, 2009; Dolk, 2010; Gallot, 2007). Anomalias associadas e aneuploidia ocorrem em 40% dos casos (Gallot, 2007; Stege, 2003). A ultrassonografia morfológica e a



**FIGURA 10-16** Higromas císticos. **A.** Esse feto de nove semanas com um higroma cístico (seta) teve o diagnóstico de síndrome de Noonan estabelecido mais tarde. **B.** Higromas multisseptados volumosos (pontas de setas) em presença de hidropsia fetal com 15 semanas.





**FIGURA 10-17** Hérnia diafragmática congênita. Nessa imagem transversal do tórax, o coração estava desviado ao lado direito extremo por uma hérnia diafragmática esquerda, a qual continha estômago (E), fígado (F) e intestino (I).

ecocardiografia fetal devem ser realizadas, com opção de fazer um cariótipo do feto. Em vista da associação com síndromes genéticas, a análise de *microarray* cromossômico também é uma possibilidade a ser considerada (Capítulo 13). Em um estudo populacional, a existência de uma anormalidade associada reduzia o índice de sobrevivência global dos recém-nascidos com hérnia diafragmática de cerca de 50% para em torno de 20% (Colvin, 2005; Gallot, 2007; Stege, 2003). Quando não há anormalidades associadas, as causas principais de morte são hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar.

Ao exame ultrassonográfico, a anormalidade mais associada a uma falha do lado esquerdo é o reposicionamento do coração ao centro ou ao hemitórax direito. Com isso, o eixo cardíaco aponta para a linha média (Figura 10-17). As anormalidades associadas incluem bolha gástrica ou peristalse intestinal no tórax e uma massa cuneiforme (o fígado) localizada anteriormente no hemitórax esquerdo. A herniação do fígado complica no mínimo 50% dos casos e está associada à redução do índice de sobrevivência

em 30% (Mullassery, 2010). Quando as lesões são volumosas, a deglutição anormal e o desvio do mediastino podem causar polidrâmnio e hidropsia, respectivamente.

As tentativas de prever a sobrevivência têm enfatizado os indicadores como razão cabeça-pulmão à ultrassonografia, medições do volume pulmonar por RM e determinação do grau de herniação fetal (Jani, 2012; Mayer, 2011; Metkus, 1996; Worley, 2009). Esses indicadores e as modalidades de tratamento fetal da HDC estão descritos no Capítulo 16.

### Malformação adenomatoide cística congênita

Essa anormalidade é causada pela proliferação hamartomatosa excessiva dos bronquíolos terminais, que se comunicam com a árvore traqueobrônquica. Também é conhecida como *malformação congênita das vias respiratórias pulmonares* (MCVRP), com base no entendimento de que nem todos os tipos histopatológicos são *císticos* ou *adenomatoides* (Azizkhan, 2008; Stocker, 1977, 2002). A prevalência foi estimada em 1 em 6.000 a 8.000 nascimentos, e a prevalência relatada parece estar aumentando com os avanços da detecção ultrassonográfica dos casos mais brandos (Burge, 2010; Duncombe, 2002).

Ao exame ultrassonográfico, a malformação adenomatoide cística congênita (MACC) caracteriza-se por uma massa torácica bem delimitada, que pode parecer sólida e ecogênica, ou pode ter um ou vários cistos com dimensões variadas (Figura 10-18). Em geral, a anomalia afeta um lobo, e sua irrigação sanguínea provém da artéria pulmonar, com drenagem para as veias pulmonares. Quando a massa é volumosa, o feto pode desenvolver hidropsia e hipoplasia pulmonar. As lesões com cistos  $\geq 5$  mm geralmente são descritas como *macrocísticas*, enquanto as lesões com cistos  $< 5$  mm são *microcísticas* (Adzick, 1985).

Em uma revisão de 645 casos de MACC sem hidropsia, o índice de sobrevivência global ficou acima de 95%, e 30% dos pacientes tiveram regressão pré-natal aparente. No grupo de 5% de casos complicados por hidropsia, as lesões em geral eram muito grandes, causavam desvio do mediastino, e o prognóstico era desfavorável sem intervenção terapêutica fetal (Cavoretto, 2008). Um subgrupo de pacientes com MACC apresenta crescimento rápido entre 18 e 26 semanas de gestação, e uma medida conhecida como *razão de volume da MACC* (descrita no



**FIGURA 10-18** Imagens transversal **A.** e sagital **B.** de um feto de 26 semanas com uma malformação adenomatoide cística congênita (MACC) microcística volumosa à esquerda. A massa (C) ocupava todo o tórax e desviava o coração para o lado direito extremo do tórax, com desenvolvimento de ascite (asteriscos). Felizmente, a massa não continuou a crescer, a ascite regrediu, e o feto nasceu a termo e evoluiu favoravelmente depois da ressecção da lesão.



**Capítulo 16)** tem sido usada para determinar as dimensões e o risco de hidropsia. Os corticoides têm sido usados para interromper o crescimento de lesões microcísticas grandes e possivelmente atenuar a hidropsia (Curran, 2010). Quando há um cisto volumoso único, a colocação de um *shunt* toracoamniótico pode resultar em regressão da hidropsia (Wilson, 2006). O tratamento dessas lesões fetais está descrito no **Capítulo 16**.

### Sequestro pulmonar extralobar

Também conhecida como *sequestro broncopulmonar*, essa anormalidade consiste em um botão pulmonar acessório “sequestrado” da árvore traqueobrônquica, que forma uma massa de tecidos pulmonares não funcionantes. A maioria dos casos diagnosticados antes do nascimento é do tipo *extralobar*, ou seja, as lesões estão circundadas por sua pleura própria. Contudo, em termos gerais, a maioria dos sequestros é diagnosticada nos pacientes adultos e é *intralobar* – dentro da pleura de outro lobo. Os sequestros extralobares (SELs) pulmonares são considerados significativamente menos comuns que a MACC, e não existem dados precisos quanto à sua prevalência. As lesões predominam no lobo esquerdo e, na maioria dos casos, afetam o lobo inferior esquerdo. Cerca de 10 a 20% dos casos localizam-se abaixo do diafragma, e anomalias associadas foram descritas em cerca de 10% dos pacientes (Yildirim, 2008).

Ao exame ultrassonográfico, o SEL evidencia-se por uma massa torácica ecogênica homogênea. Desse modo, a lesão pode assemelhar-se a uma MACC microcística. Contudo, a irrigação sanguínea do SEL provém da circulação sistêmica – da aorta, em vez da artéria pulmonar. Em cerca de 5 a 10% dos casos, há um derrame pleural ipsilateral volumoso, que pode causar hipoplasia pulmonar ou hidropsia se não for tratado (**Capítulo 16**). A hidropsia também pode ser causada pelo desvio do mediastino ou pela insuficiência cardíaca de alto débito em consequência da massa volumosa (**Capítulo 15**). Quando não há derrame pleural, o índice de sobrevivência relatado fica acima de 95%, e 40% dos casos têm regressão pré-natal aparente (Cavoretto, 2008).

### Sequência de obstrução congênita das vias respiratórias superiores (CHAOS)

Em geral, essa anomalia rara é causada por atresia da laringe ou da traqueia. A drenagem normal do líquido pulmonar é impedida, e a árvore traqueobrônquica e os pulmões tornam-se progressivamente distendidos. Ao exame ultrassonográfico, os pulmões contêm sinais ecogênicos brilhantes, e os brônquios estão dilatados por líquido (**Figura 10-19**). O achatamento e a eversão do diafragma são comuns em consequência da compressão do coração. O retorno venoso é dificultado, e o paciente desenvolve ascite, em geral seguida de hidropsia (**Capítulo 15**). Em um estudo, os autores detectaram anomalias associadas em três dos 12 casos avaliados (Roybal, 2010). Essa anomalia é um dos componentes da *síndrome de Fraser* (autossômica recessiva). Em alguns casos, pode haver perfuração espontânea da via respiratória obstruída, que pode melhorar o prognóstico. A operação de EXIT também tem sido realizada para tratar essa anomalia, conforme descrito no **Capítulo 16**.

### Coração

As malformações cardíacas constituem o grupo mais comum de anomalias congênitas, com prevalência global estimada em 8 por 1.000 nascimentos (Cragan, 2009). Cerca de 90% das ano-



**FIGURA 10-19** Sequência de obstrução congênita das vias respiratórias superiores (CHAOS). Os pulmões tinham sinais ecogênicos brilhantes, e um deles está marcado pela letra “L”. Os brônquios, dos quais um está assinalado por uma seta, estavam dilatados por líquidos. Achatamento e eversão do diafragma são comuns, assim como ascite (asteriscos).

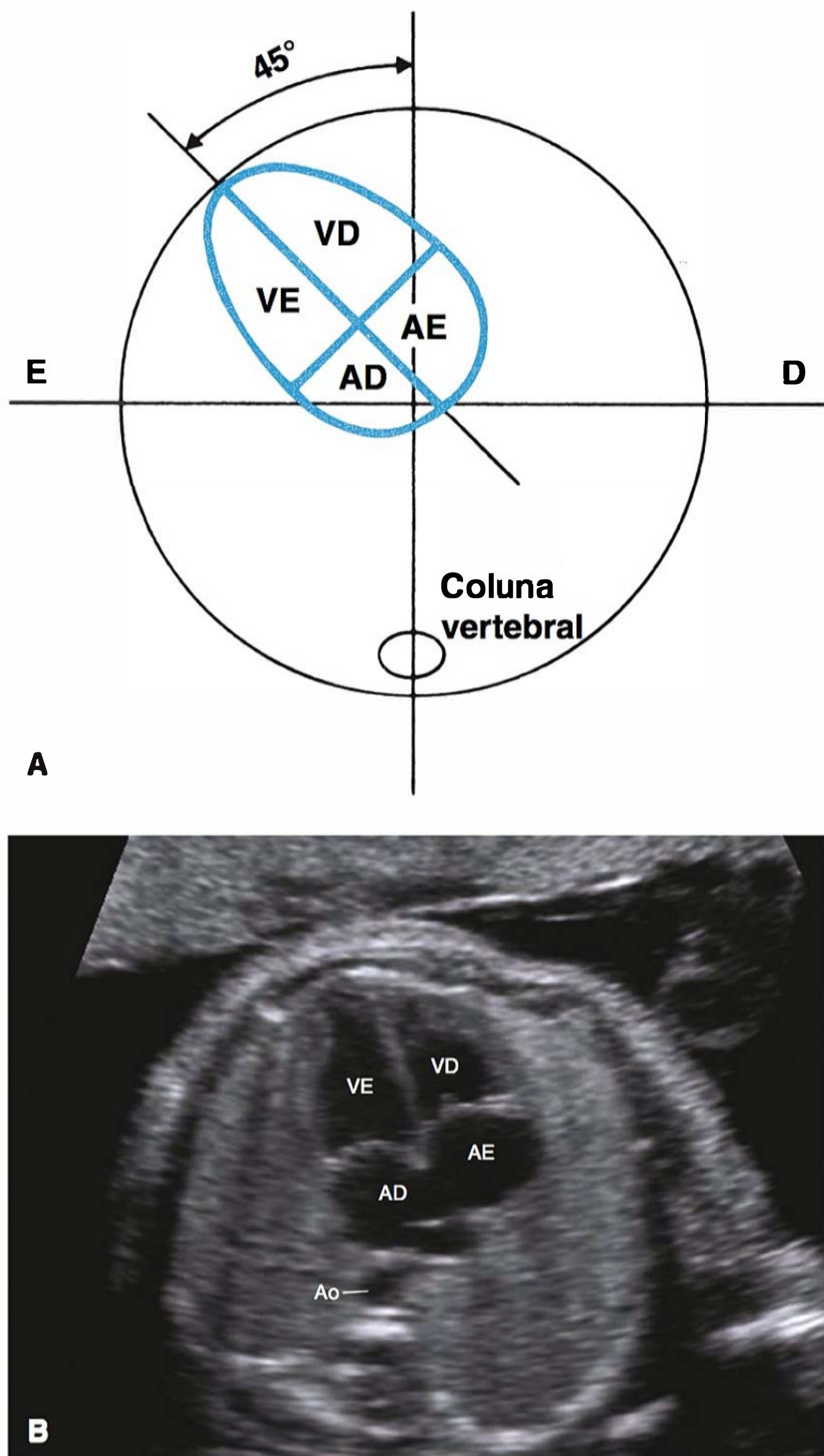
malias cardíacas são multifatoriais ou poligênicos, 1 a 2% resultam de distúrbios de um único gene ou síndromes de deleção gênica, e 1 a 2% são causados pela exposição a um agente teratogênico (p. ex., isotretinoína, hidantoína) ou ao diabetes materno. Com base nos dados de registros populacionais, cerca de 1 em cada 8 nascidos vivos e natimortos com cardiopatias congênitas tem alguma anormalidade cromossômica (Dolk, 2010; Hartman, 2011). A anomalia cromossômica encontrada mais comumente nos fetos com cardiopatia congênita é a trissomia do 21, que representa mais de 50% dos casos; em ordem decrescente, outras anomalias são trissomia do 18, microdeleção 22q11.2, trissomia do 13 e monossomia X (Hartman, 2011). Felizmente, até 50 a 70% dos fetos com aneuploidia têm anomalias extracardíacas detectáveis à ultrassonografia. A análise do cariótipo fetal deve ser oferecida, e o teste para microdeleção 22q11.2 deve ser disponibilizado às gestantes com fetos com anomalias conotruncais.

Tradicionalmente, a detecção das anomalias cardíacas congênitas são mais difícil que o diagnóstico das malformações de outros sistemas do corpo. Nos estudos recentes, a ultrassonografia rotineira do segundo trimestre detectou cerca de 40% dos casos de anomalias cardíacas significativas antes de 22 semanas, enquanto a ultrassonografia especializada demonstrou 80% das lesões (Romosan, 2009; Trivedi, 2012). Existe evidência de que a detecção pré-natal de algumas anomalias cardíacas possa aumentar os índices de sobrevivência neonatal. Isso pode ser especialmente válido nos casos de *anomalias dependentes do canal arterial* – as que necessitam de infusão de prostaglandina depois do nascimento para manter o canal arterial aberto (Franklin, 2002; Mahle, 2001; Tworetsky, 2001).

### Exame cardíaco básico

A avaliação cardíaca padronizada inclui uma incidência das quatro câmaras (**Figura 10-20**), a determinação da frequência e do ritmo cardíacos, e o exame dos tratos de saída dos ventrículos direito e esquerdo (**Figura 10-21**) (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a). O exame dos tratos de saída do





**FIGURA 10-20** Incidência das quatro câmaras. **A.** Diagrama demonstrando a determinação do eixo cardíaco com base na incidência das quatro câmaras do coração fetal. **B.** Ultrassonografia na incidência das quatro câmaras de um feto de 22 semanas, demonstrando simetria normal dos átrios e dos ventrículos, posição normal das valvas mitral e tricúspide, veias pulmonares entrando no átrio esquerdo, e segmento descendente da aorta (Ao). E, esquerdo; AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; D, direito; AD, átrio direito; VD, ventrículo direito.

coração pode ajudar a detectar anormalidades que não foram percebidas inicialmente na incidência das quatro câmaras. Isso pode incluir tetralogia de Fallot, transposição das grandes artérias ou *truncus arteriosus*.

**Incidência das quatro câmaras.** Essa é uma imagem transversal do tórax fetal no nível situado imediatamente acima do diafragma. Permite avaliar as dimensões do coração, sua posição no tórax, o eixo cardíaco, os átrios e os ventrículos, o forame oval, o septo atrial *primum*, o septo interventricular e as valvas atrioventriculares (ver Figura 10-20). Os átrios e os ventrículos devem ter dimensões semelhantes, e o ápice do coração deve estabelecer um ângulo de 45 graus com a parede torácica

anterior esquerda. Anormalidades do eixo cardíaco são comuns nos pacientes com anomalias cardíacas estruturais e ocorrem em mais de um terço desses casos (Shipp, 1995). Smith e colaboradores (1995) demonstraram que 75% dos fetos com anomalias cardíacas congênitas tinham eixos cardíacos com ângulos maiores que 75 graus.

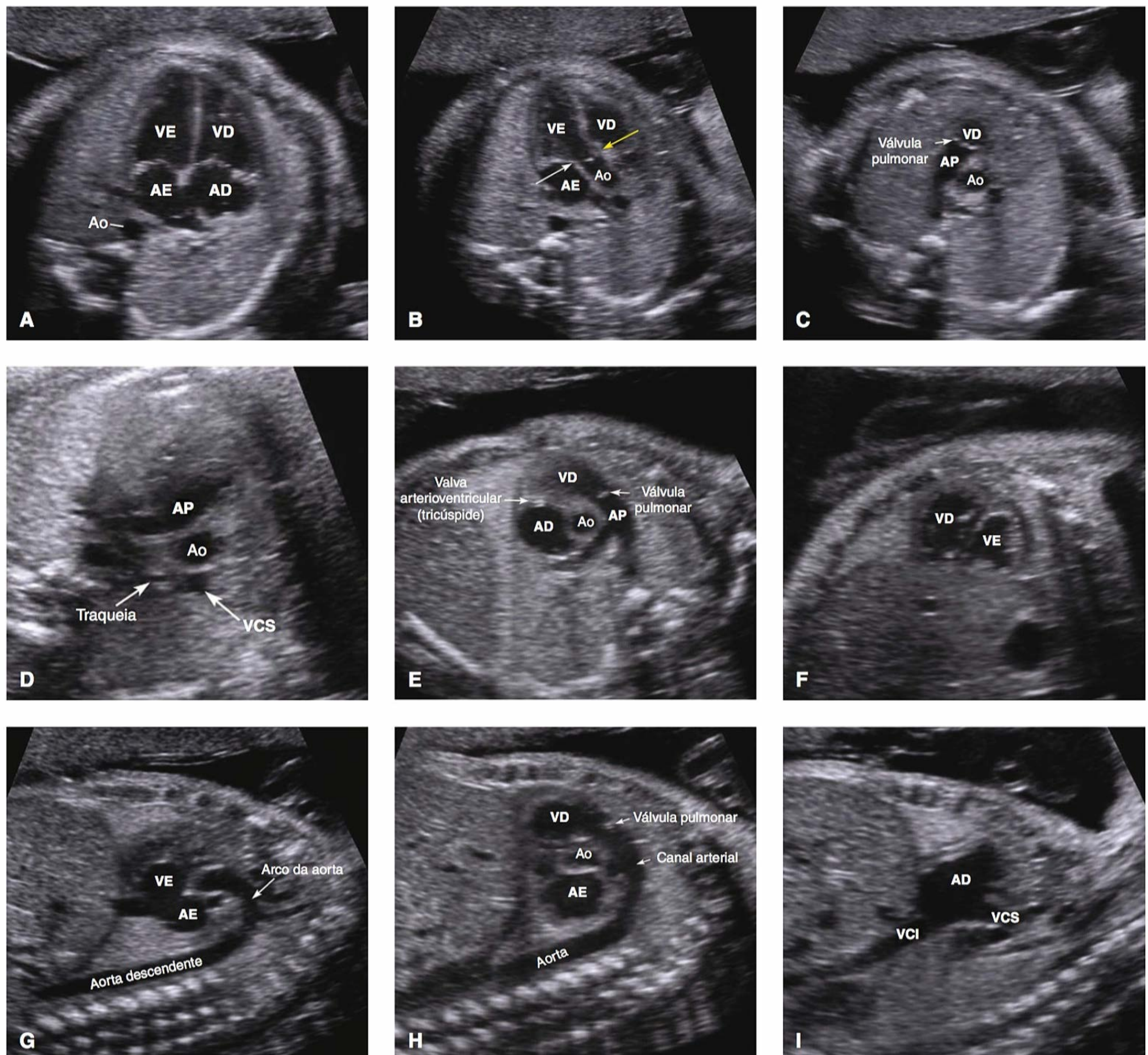
### Ecocardiografia fetal

A ecocardiografia fetal é um exame especializado da estrutura e da função do coração fetal, que tem como objetivos detectar e caracterizar anomalias. As diretrizes para a realização desse exame foram elaboradas conjuntamente pelo American Institute of Ultrasound in Medicine (2013b), pelo American College of Obstetrics and Gynecology, pela Society of Maternal-Fetal Medicine, pela American Society of Echocardiography e pelo American College of Radiology. As indicações da ecocardiografia fetal são suspeita de anomalia cardíaca fetal, malformações extracardíacas ou anormalidades cromossômicas; arritmia fetal; hidropsia; aumento da translucência nucal; gestação gemelar monocoriônica; parente de primeiro grau do feto com malformação cardíaca congênita; fertilização *in vitro*; anticorpos maternos anti-Ro ou anti-La; exposição a um fármaco associado ao aumento do risco de desenvolver malformações cardíacas; e doença metabólica materna associada às anomalias cardíacas – inclusive diabetes pré-gestacional ou fenilcetonúria (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a). A Tabela 10-6 relaciona os componentes do exame, enquanto a Figura 10-21 demonstra exemplos das nove incidências exigidas ao imageamento em escala cinza. A seguir, há uma revisão de algumas anomalias cardíacas selecionadas.

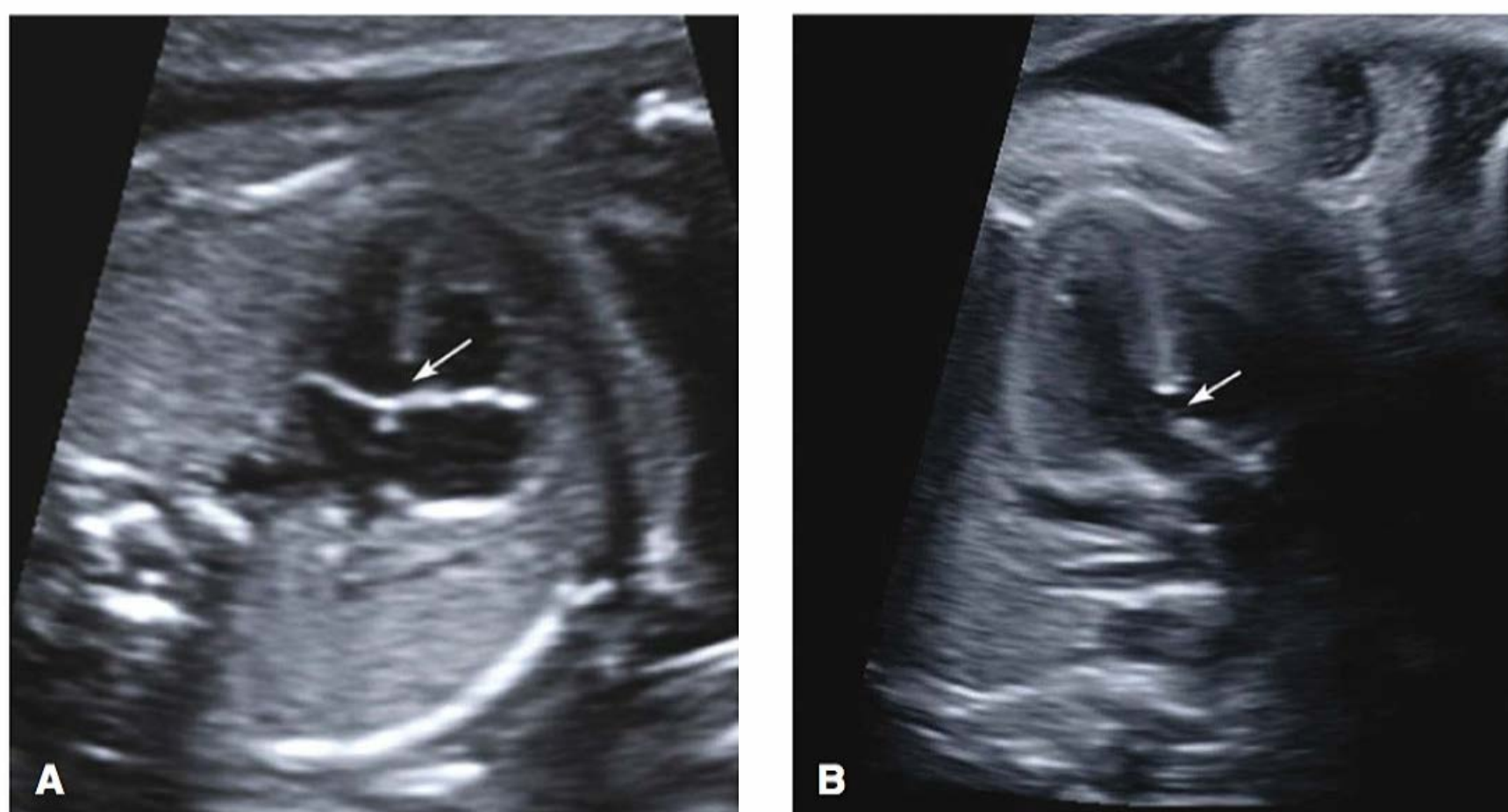
**Anomalias do septo ventricular.** Essas são as malformações cardíacas congênitas isoladas mais comuns e ocorrem em cerca de 1 em 300 nascimentos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Mesmo com um exame adequado, o índice de detecção pré-natal das anomalias do septo ventricular (ASVs) é baixo. O exame na incidência das quatro câmaras pode demonstrar uma falha na parte membranosa ou muscular do septo interventricular, e o Doppler colorido evidencia fluxo através dessa falha. O exame do trato de saída do ventrículo esquerdo pode demonstrar descontinuidade do septo interventricular à medida que se transforma na parede da aorta (Figura 10-22). A ASV fetal está associada à aneuploidia, principalmente quando há outras anomalias congênitas coexistentes; por essa razão, deve-se oferecer a possibilidade de fazer um cariótipo do feto. Isso posto, o prognóstico de uma anomalia isolada é bom – mais de um terço das ASVs diagnosticadas durante o período pré-natal fecha *in utero*, e outro terço fecha no primeiro ano de vida (Axt-Flidner, 2006; Paladini, 2002).

**Anomalia do coxim endocárdico.** Essa lesão, também conhecida como *anomalia do septo* ou *defeito do canal atrioventricular (AV)*, ocorre em 1 em 2.500 nascimentos e está associada à trissomia do 21 em mais de 50% dos casos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Os coxins endocárdicos formam a cruz do coração, e suas anomalias afetam simultaneamente o septo atrial *primum*, o septo interventricular e as cúspides mediais das valvas mitral e tricúspide (Figura 10-23). Além da trissomia do 21 e de outras aneuploidias, a anomalia do coxim endocárdico pode estar associada à síndrome de heterotaxia. Nessa doença, que também é conhecida como *isomerismo atrial*, o coração e/ou os órgãos abdominais estão posicionados no lado errado. As ano-





**FIGURA 10-21** Planos de imageamento em escala cinza da ecocardiografia fetal. **A.** Incidência das quatro câmaras. **B.** Incidência do trato de saída do ventrículo esquerdo. A seta branca assinala a valva atrioventricular esquerda (mitral), que se transforma na parede da aorta. A seta amarela marca o septo interventricular, que se transforma na parede aórtica oposta. **C.** Incidência do trato de saída do ventrículo direito. **D.** Incidência dos três vasos e da traqueia. **E.** Incidência do eixo transversal alto (tratos de saída). **F.** Incidência do eixo transversal baixo (ventrículos). **G.** Incidência do arco aórtico. **H.** Incidência do arco ductal. **I.** Incidências das veias cava superior e inferior. Ao, aorta; VCI, veia cava inferior; AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; AP, artéria pulmonar; AD, átrio direito; VD, ventrículo direito; VCS, veia cava superior.



**FIGURA 10-22** Anomalia do septo ventricular. **A.** Nessa imagem, na incidência das quatro câmaras de um feto de 22 semanas, observou-se uma falha (seta) na parte superior (membranosa) do septo interventricular. **B.** Incidência do trato de saída do ventrículo esquerdo do mesmo feto, demonstrando perda de continuidade (seta) entre o septo interventricular e a parede anterior da aorta.



TABELA 10-6 Componentes da ecocardiografia fetal

<b>Parâmetros de imageamento básico</b>
Avaliação dos átrios
Avaliação dos ventrículos
Avaliação das grandes artérias
Posição do coração e dos órgãos internos
Junções atrioventriculares
Junções ventriculoarteriais
<b>Planos de varredura, escala cinza</b>
Incidência das quatro câmaras
Trato de saída do ventrículo esquerdo
Trato de saída do ventrículo direito
Incidência dos três vasos e da traqueia
Incidência transversal baixa (ventrículos)
Incidência transversal alta (tratos de saída)
Arco da aorta
Arco ductal
Veias cavas superior e inferior
<b>Doppler colorido</b>
Veias sistêmicas (veias cavas e ducto venoso <sup>a</sup> )
Veias pulmonares
Forame oval
Valvas atrioventriculares <sup>a</sup>
Septos atrial e ventricular
Valvas da aorta e pulmonar <sup>a</sup>
Canal arterial
Arco da aorta
Artéria e veia umbilicais (opcional) <sup>a</sup>
<b>Determinação da frequência e do ritmo cardíacos</b>

<sup>a</sup>O ecodoppler de ondas pulsadas deve ser usado como complemento da avaliação dessas estruturas.  
A biometria cardíaca e a avaliação da função cardíaca são opcionais, mas devem ser consideradas quando há suspeita de anomalias estruturais ou funcionais.  
Adaptada de acordo com o American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013b.

malias do coxim endocárdico associadas à heterotaxia mostram mais tendência a causar distúrbios do sistema de condução, que acarretam bloqueio AV de terceiro grau. Conforme descrito no [Capítulo 16](#), isso confere prognóstico desfavorável.

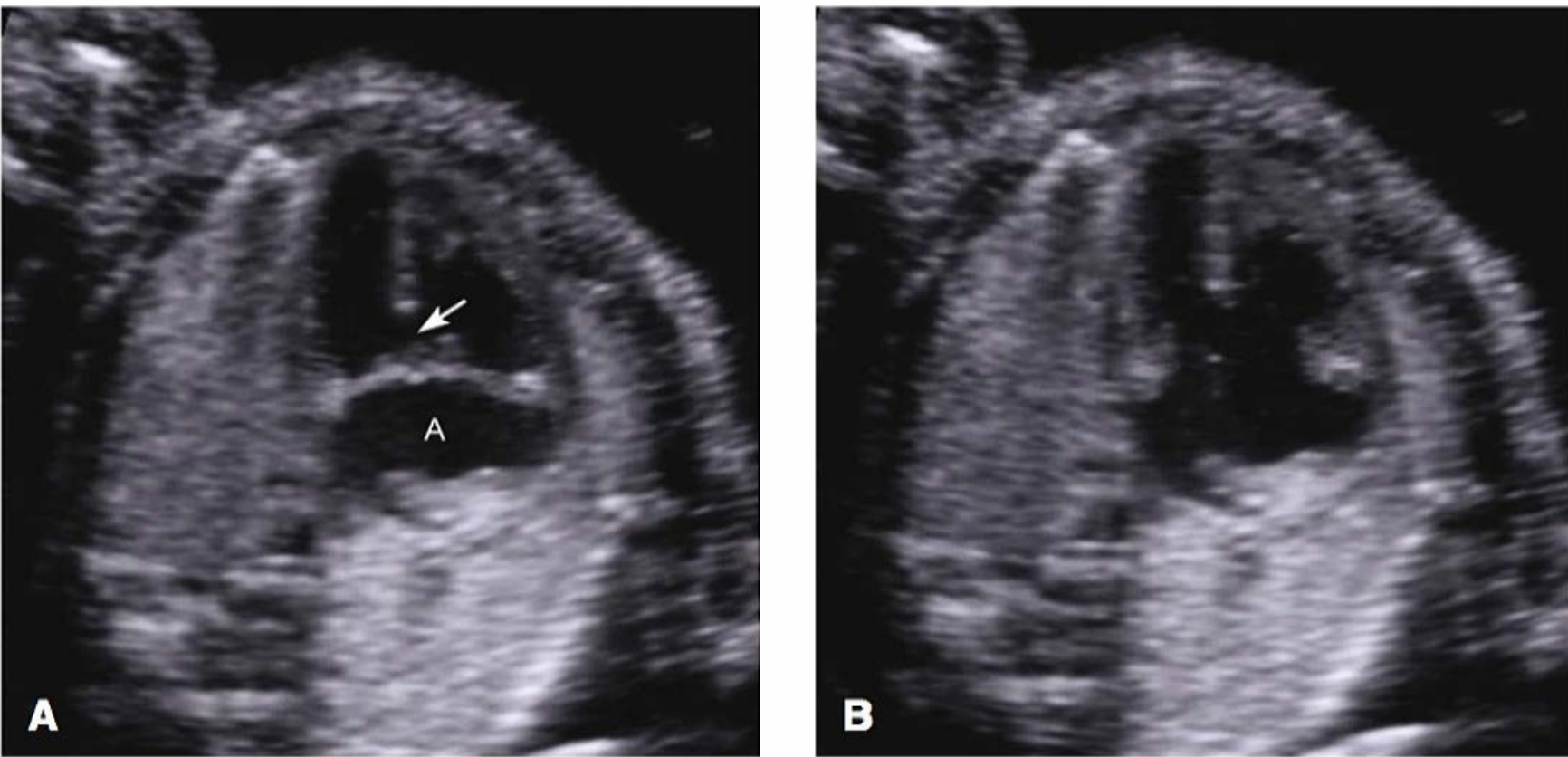
**Síndrome do coração esquerdo hipoplásico.** Essa anomalia ocorre em cerca de 1 em 4.000 nascimentos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). O tratamento pós-natal consiste na reparação paliativa em três etapas, ou no transplante cardíaco. Embora no passado

tivesse prognóstico letal, hoje estima-se que 70% dos lactentes possam sobreviver até a vida adulta (Feinstein, 2012). A morbidade ainda é grave, e atrasos do desenvolvimento são comuns. Ao exame ultrassonográfico, o lado esquerdo do coração pode parecer tão pequeno que é difícil demonstrar uma câmara ventricular. Pode ser impossível detectar fluxo de entrada e saída, e também pode haver inversão do fluxo no canal arterial. O tratamento dessas lesões fetais está descrito no [Capítulo 16](#).

**Tetralogia de Fallot.** Essa anomalia ocorre em cerca de 1 em 3.500 nascimentos (Cragan, 2009; Dolk, 2010) e caracteriza-se por quatro componentes: anomalia do septo ventricular, aorta acavalada, anormalidade da valva pulmonar e hipertrofia do ventrículo direito. Essa última anormalidade não é evidenciada antes do nascimento. Em razão da localização da anomalia do septo ventricular, em geral essa lesão não é percebida na incidência das quatro câmaras, que pode ser aparentemente normal. O prognóstico depois do reparo pós-natal geralmente é excelente, e os índices de sobrevivência em 20 anos ficam acima de 95% (Knott-Craig, 1998). Entretanto, os casos de *atresia pulmonar* têm evolução mais complicada. Também existe uma variante na qual a valva pulmonar está *ausente*. Os fetos afetados estão mais sujeitos a desenvolver hidropsia e traqueomalácia devida à compressão da traqueia pela artéria pulmonar dilatada.

**Rabdomioma cardíaco.** Esse é o tumor cardíaco mais comum. Cerca de 50% dos casos estão associados à esclerose tuberosa, uma doença autossômica dominante com manifestações multissistêmicas causadas por mutações dos genes da hamartina (*TSC1*) e da tuberina (*TSC2*). Os rabdomiomas cardíacos formam massas ecogênicas bem delimitadas, em geral dentro dos ventrículos ou dos tratos de saída. Pode haver uma ou algumas lesões, que podem aumentar de tamanho durante a gestação; em alguns casos, pode haver obstrução do trato de entrada ou saída. Quando não há obstrução ou o tumor é muito grande, o prognóstico é relativamente bom sob o ponto de vista cardiológico. Esses tumores são maiores no período neonatal e tendem a regredir à medida que as crianças crescem. Entretanto, a condição é difícil porque outras anormalidades associadas à neurofibromatose, inclusive crescimento de tumores benignos no cérebro, nos rins e na pele, podem não ser evidentes antes do nascimento, ou podem surgir nos estágios mais avançados da gestação. Quando se identifica um rabdomioma fetal e não há história familiar, deve-se considerar a avaliação dos pais quanto à existência de manifestações clínicas de neurofibromatose. A RM fetal pode ser considerada para examinar a anatomia do SNC.

**FIGURA 10-23** Anomalia do coxim endocárdico. **A.** Durante a sístole ventricular, as cúspides laterais das valvas mitral e tricúspide entram em contato na linha média. Contudo, o plano da valva atrioventricular não é normal, há um átrio único (A) e uma falha é visível (seta) no septo interventricular. **B.** Durante o enchimento diastólico, a abertura das valvas atrioventriculares demonstra de forma mais evidente a ausência de suas cúspides mediais.





### Modo M

A ultrassonografia em modo M (ou modo de movimento) é uma representação linear dos componentes do ciclo cardíaco, com o tempo no eixo x e o movimento no eixo y. Essa modalidade é usada comumente para determinar a frequência cardíaca fetal (**Figura 10-24**). Quando há uma anormalidade da frequência ou do ritmo cardíaco, o imageamento em modo M permite separar a avaliação dos traçados atrial e ventricular. Desse modo, essa técnica é especialmente útil para caracterizar arritmias e sua resposta ao tratamento, o que está descrito no **Capítulo 16**. O modo M também pode ser usado para avaliar a função ventricular e os volumes sanguíneos ejetados pelos átrios e ventrículos.

**Contrações atriais prematuras.** Também conhecidas como extrassístoles atriais, essas contrações constituem a arritmia fetal mais comum e são anormalidades frequentes. Essa arritmia reflete a imaturidade do sistema de condução cardíaco e, nos casos típicos, regride nas fases avançadas da gestação ou no período neonatal. As contrações atriais prematuras (CAPs) podem ser conduzidas – e soam como um batimento extra. Contudo, na maioria dos casos, as CAPs são bloqueadas e, com o sonar Doppler ou o estetoscópio, elas soam como um batimento suprimido. Como se pode observar na **Figura 10-24**, o batimento suprimido pode ser demonstrado ao exame em modo M pela pausa compensatória que se segue à contração prematura.

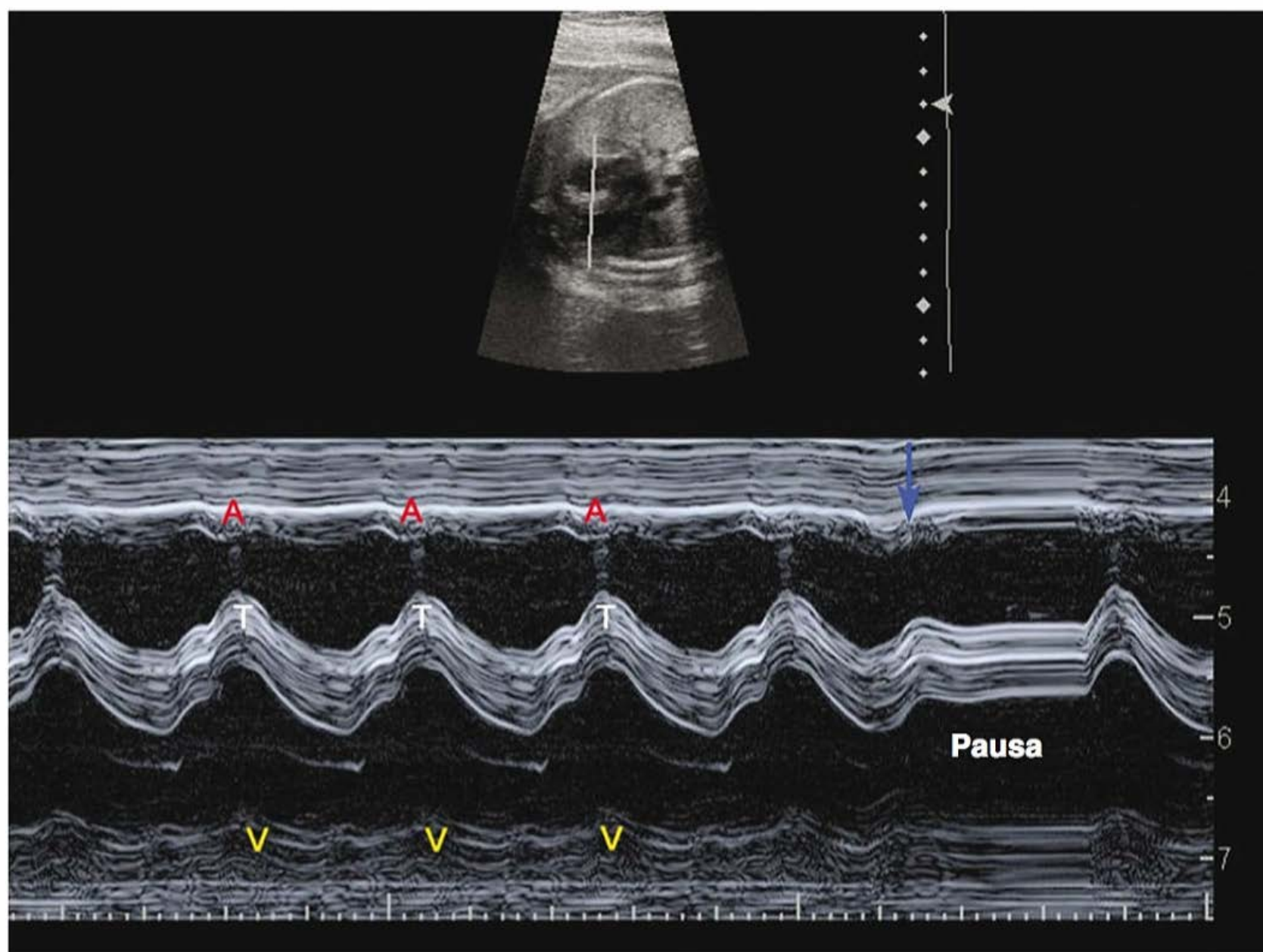
As contrações atriais prematuras não estão associadas às anomalias cardíacas estruturais significativas, embora em alguns casos ocorram em pacientes com aneurisma do septo atrial. Nos relatos de casos, essa arritmia foi associada à ingestão materna de cafeína e hidralazina (Lodeiro, 1989; Oei, 1989). Em uma porcentagem pequena dos casos, os fetos afetados desenvolvem mais tarde *taquicardia supraventricular* (TSV), que requer tratamento de urgência (Copel, 2000). Em vista da importância de detectar a TSV, as gestantes com CAPs fetais em geral são monitoradas por avaliação da frequência cardíaca fetal a cada 1 a 2 semanas, até que haja regressão da arritmia.

### Parede abdominal

A integridade da parede abdominal no nível da inserção do cordão umbilical deve ser avaliada durante o exame convencional (**Figura 10-25**). Descritas coletivamente como *anomalias da parede anterior*, *gastrosquise* e *onfalocele* são malformações fetais relativamente comuns. Como descrito no **Capítulo 14**, essas duas malformações estão associadas à elevação dos níveis séricos de  $\alpha$ -fetoproteína materna.

### Gastrosquise

Gastrosquise é uma falha envolvendo todas as camadas da parede abdominal, que em geral se localiza à direita da inserção do cordão umbilical. O intestino sofre herniação através da falha para dentro da cavidade amniótica (**Figura 10-26**). A prevalência é de 1 em 2.000 a 4.000 gestações (Canfield, 2006; Dolk, 2010). A gastrosquise é uma das principais anomalias mais co-



**FIGURA 10-24** A ultrassonografia em modo M (ou modo de movimento) é uma representação linear dos componentes do ciclo cardíaco, com o tempo no eixo x e o movimento no eixo y. O modo M é usado comumente para determinar a frequência cardíaca fetal. Nessa imagem, há concordância normal entre as contrações atriais (A) e ventriculares (V). O movimento da valva atrioventricular direita (tricúspide) (T) também está evidente. Também há uma contração atrial prematura (seta) e uma contração ventricular prematura subsequente, seguidas de uma pausa compensatória.

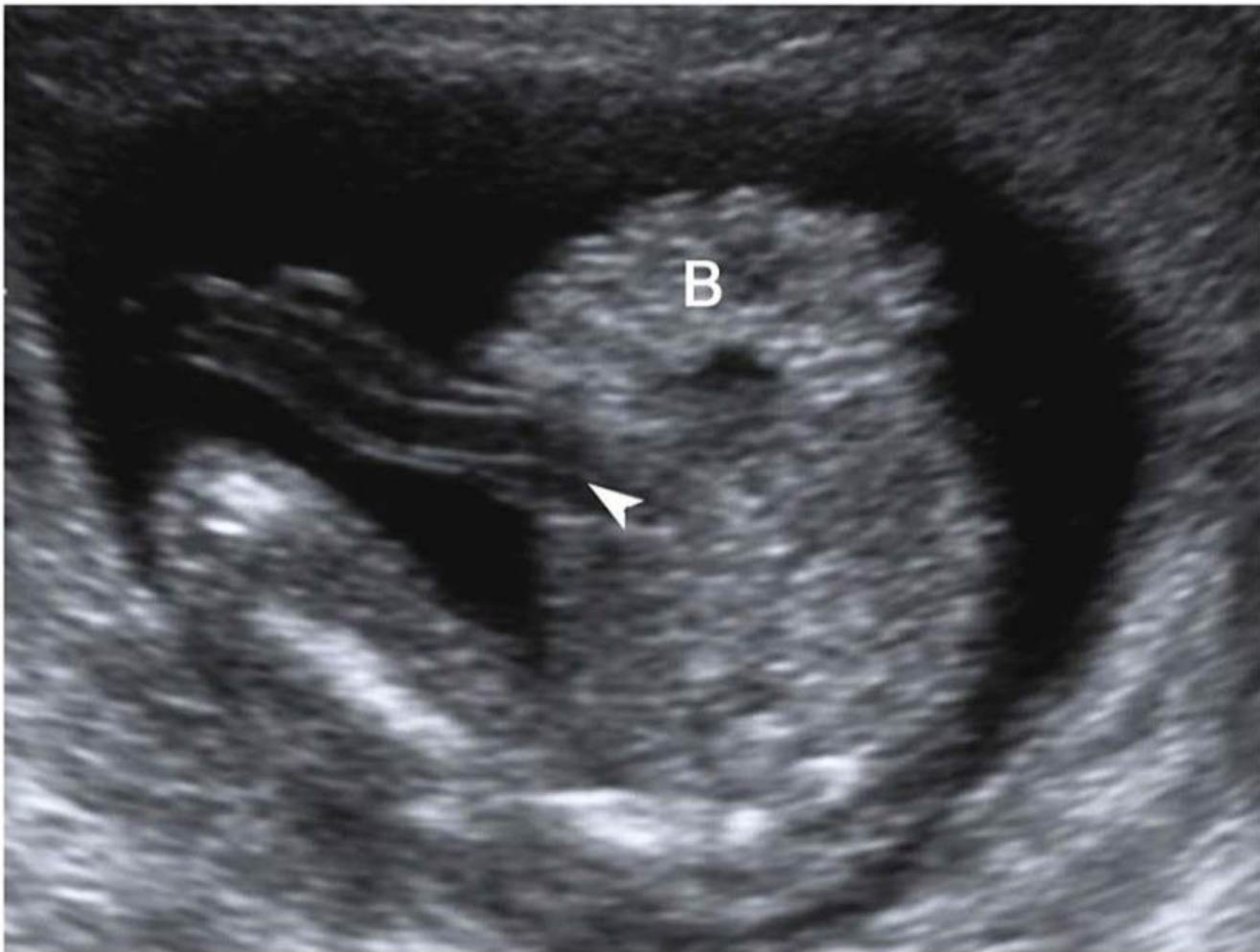
muns dos fetos de mães mais jovens, e a média de idade materna é de 20 anos (Santiago-Muñoz, 2007). Anomalias intestinais como *atresia jejunal* são detectadas em 15 a 30% dos casos. A gastrosquise não está associada a um risco elevado de aneuploidia, e o índice de sobrevivência é de cerca de 90% (Kitchanan, 2000; Nembhard, 2001; Santiago-Muñoz, 2007).

Em 15 a 40% dos casos de gastrosquise, há restrição do crescimento fetal (Nicholas, 2009; Puligandla, 2004; Santiago-Muñoz, 2007). Embora Nicholas e colaboradores (2009) tenham relatado uma associação entre restrição do crescimento e prognóstico adverso nos fetos com gastrosquise, Santiago-Muñoz e colaboradores (2007) demonstraram que esses re-



**FIGURA 10-25** Parede abdominal normal. Incidência transversal do abdome de um feto no segundo trimestre com parede abdominal anterior intacta e inserção normal do cordão umbilical.





**FIGURA 10-26** Gastrosquise. Esse feto de 18 semanas tinha uma falha envolvendo todas as camadas da parede abdominal, que se localizava à direita da inserção do cordão umbilical (*ponta de seta*), através da qual várias alças intestinais finas (*B*) tinham sofrido herniação para dentro da cavidade amniótica.

cém-nascidos tinham índices mais altos de mortalidade ou internações hospitalares mais longas, em comparação com os fetos que cresceram normalmente. Ergün e colaboradores (2005) demonstraram que, em 75 recém-natos com gastrosquise, o único fator de risco associado às internações hospitalares mais longas era nascimento antes de 36 semanas.

### Onfalocele

Essa anomalia complica cerca de 1 em 3.000 a 5.000 gestações (Canfield, 2006; Dolk, 2010) e desenvolve-se quando as dobras ectomesodérmicas laterais não conseguem se reunir na linha média, deixando o conteúdo abdominal coberto apenas por um saco de duas camadas (âmnio e peritônio), dentro do qual se insere o cordão umbilical (**Figura 10-27**). Em mais de 50% dos casos, a onfalocele está associada a outras anomalias significativas ou à aneuploidia. Essa malformação também é um dos componentes das síndromes como a de *Beckwith-Wiedemann*, a *extrofia cloacal* e a *pentalogia de Cantrell*. As falhas menores conferem risco ainda maior de aneuploidia (De Veciana, 1994). Assim como ocorre com outras anomalias significativas, a detecção da onfalocele exige um exame anatômico fetal completo, sendo também recomendável realizar um estudo do cariótipo.

### Anomalia do pedículo corporal (*Body stalk anomaly*)

Também conhecida como *complexo membro-corpo-parede* (de *imb-body-wall complex*) ou *cilossoma*, essa malformação é uma anomalia letal rara que se caracteriza pela formação anormal da parede do corpo. Nos casos típicos, não há parede abdominal visível, e os pacientes têm extrusão dos órgãos abdominais para dentro do colo extra-amniótico. Há aproximação direta ou fusão do corpo com a placenta, e um cordão umbilical extremamente curto. Outra anormalidade clínica é escoliose de ângulo agudo. Brides amnióticas são detectadas frequentemente.

### Trato gastrointestinal

O estômago é visível em quase todos os fetos depois de 14 semanas de gestação. O fígado, o baço, a vesícula biliar e o intes-

tino podem ser detectados em alguns fetos no segundo e no terceiro trimestre. Quando o estômago não é identificado na avaliação inicial, o exame deve ser repetido, devendo-se considerar a realização de uma ultrassonografia morfológica. A impossibilidade de demonstrar o estômago pode ser atribuída a um distúrbio da deglutição. As causas subjacentes podem incluir atresia esofágica, uma anomalia craniofacial, ou uma anormalidade do SNC ou do sistema musculoesquelético, inclusive artrogripose. Os fetos com oligodrâmnio ou doenças graves de várias etiologias – inclusive hidropsia – também podem ter distúrbios da deglutição.

O aspecto do intestino altera-se à medida que o feto se desenvolve. Em alguns casos, o intestino pode parecer brilhante ou ecogênico, o que pode indicar que houve deglutição de volumes pequenos de sangue intra-amniótico, principalmente quando há níveis séricos elevados de  $\alpha$ -fetoproteína materna. O intestino com sinais ecogênicos brilhantes semelhantes ao do osso fetal confere risco ligeiramente maior de malformações gastrointestinais associadas, fibrose cística, trissomia do 21 e infecção congênita (p. ex., citomegalovírus).

### Atresia gastrointestinal

A atresia intestinal caracteriza-se por obstrução e dilatação dos segmentos intestinais proximais. Em geral, quanto mais proximal é a obstrução, maiores são as chances de que esteja associada ao polidrâmnio. O polidrâmnio associado à obstrução dos segmentos proximais do intestino delgado pode ser grave o suficiente para causar disfunção respiratória materna ou trabalho de parto prematuro. Em alguns casos, isso pode requerer amniocentese com drenagem de grandes volumes, também conhecida como amniorredução ou amniodrenagem (**Capítulo 11**).

A *atresia de esôfago* ocorre em cerca de 1 em 4.000 nascimentos (Cragan, 2009; Pedersen, 2012). Ela deve ser considerada quando o estômago não pode ser visualizado, e a gestante tem polidrâmnio. Contudo, em até 90% dos casos, uma *fístula traqueoesofágica* coexistente permite que o líquido entre no estômago, razão pela qual o diagnóstico pré-natal é difícil. Mais de 50% dos fetos têm outras anomalias e/ou síndromes genéti-



**FIGURA 10-27** Onfalocele. Imagem transversal do abdome demonstrando onfalocele evidenciada por uma falha ampla da parede abdominal com fígado exteriorizado e coberto por uma membrana fina.



cas. Especificamente, malformações múltiplas estão presentes em 30%, e aneuploidia em 10%, principalmente as trissomias do 18 e do 21 (Pedersen, 2012). As anormalidades mais comuns afetam o coração, as vias urinárias e o trato gastrointestinal. Cerca de 10% dos casos de atresia do esôfago fazem parte da associação VACTERL (Pedersen, 2012).

A *atresia do duodeno* ocorre em cerca de 1 em 10.000 nascimentos (Best, 2012; Dolk, 2010) e caracteriza-se pelo sinal ultrassonográfico da *dupla bolha*, que representa a distensão do estômago e da primeira parte do duodeno (Figura 10-28). Em geral, essa anormalidade não está presente antes de 22 a 24 semanas de gestação e, desse modo, não se deve esperar que seja detectada durante o exame de ultrassonografia convencional com 18 semanas. A demonstração de continuidade entre o estômago e o duodeno confirma que a segunda “bolha” é o duodeno proximal. Cerca de 30% dos fetos afetados têm alguma anomalia cromossômica ou síndrome genética, principalmente trissomia do 21. Quando *não* há anomalia genética associada, um terço dos casos tem outras anomalias coexistentes, mais comumente malformações cardíacas e outras anormalidades do trato gastrointestinal (Best, 2012). As obstruções dos segmentos mais distais do intestino delgado em geral resultam na formação de várias alças dilatadas, que podem apresentar peristalse aumentada.

As obstruções do intestino grosso e a atresia anal são menos facilmente diagnosticadas à ultrassonografia porque o polidrâmnio não é uma anormalidade típica, e o intestino não está significativamente dilatado. A incidência transversal da pelve pode demonstrar um reto dilatado como uma estrutura cheia de líquido entre a bexiga e o sacro.

### Rins e vias urinárias

Os rins fetais estão visíveis nas proximidades da coluna vertebral, em geral no primeiro trimestre e rotineiramente em torno de 18 semanas de gestação (Figura 10-29). O rim mede cerca de 20 mm de comprimento com 20 semanas, mas suas dimensões aumentam em cerca de 1,1 mm por semana a partir de então (Chitty, 2003). Com a progressão da gestação, os rins tornam-



**FIGURA 10-28** Atresia duodenal. O sinal da *dupla bolha* representa a distensão do estômago (E) e da primeira parte do duodeno (D), como se pode observar na imagem axial do abdome. A demonstração de continuidade entre o estômago e o duodeno proximal confirma que a segunda “bolha” é o duodeno proximal.



**FIGURA 10-29** Rins fetais normais. Os rins são evidentes nas proximidades da coluna vertebral desse feto de 29 semanas. Com a progressão da gestação, um halo de gordura perinéfrica facilita a demonstração das bordas do rim. Nesse exame, havia um volume fisiológico de urina nas pelves renais, que está assinalado em um dos rins por uma seta.

-se relativamente menos ecogênicos, e um halo de gordura perinéfrica facilita a definição de suas bordas.

No início da gestação, a placenta e as membranas são as fontes principais de líquido amniótico. Contudo, depois de 18 semanas de gravidez, a maior parte desse líquido é produzida pelos rins (Capítulo 11). O débito urinário fetal aumenta de 5 mL/h com 20 semanas para cerca de 50 mL/h na gestação a termo (Rabinowitz, 1989). Oligodrâmnio inexplicável sugere anormalidades da placenta ou das vias urinárias, enquanto volume normal de líquido amniótico na segunda metade da gestação indica que as vias urinárias estão patentes e que no mínimo um rim está funcionando.

### Dilatação da pelve renal

Esse achado está presente em 1 a 5% dos fetos. Em 40 a 90% dos casos, essa alteração é transitória ou fisiológica e não representa uma anormalidade subjacente (Ismaili, 2003; Nguyen, 2010). Em cerca de um terço dos casos, é possível confirmar alguma anomalia do trato urinário no período neonatal. Na maioria dos casos, essa anomalia é uma *obstrução da junção ureteropélvica (JUP)* ou um *refluxo vesicoureteral (RVU)*.

Durante o exame, a pelve renal deve ter seu diâmetro anteroposterior medido no plano transversal (Figura 10-30). Embora pesquisadores tenham definido vários limiares, a pelve em geral é considerada dilatada quando mede mais de 4 mm no segundo trimestre ou 7 mm no terceiro trimestre. Em geral, o limiar do segundo trimestre é usado para identificar as gestantes que devem realizar exames no terceiro trimestre.

Com base em uma metanálise com mais de 100.000 gestações triadas, a Society for Fetal Urology classificou as dilatações de acordo com as medidas da pelve renal e a idade gestacional (Tabela 10-7) (Lee, 2006; Nguyen, 2010). O grau de dilatação da pelve renal correlaciona-se com a probabilidade de existirem anormalidades associadas. Outros achados que sugerem a existência de lesão são dilatação dos cálices, adelgaçamento do córtex ou dilatação em qualquer ponto ao longo do trato urinário. No segundo trimestre, a pielectasia branda





**FIGURA 10-30** Dilatação da pelve renal. Essa alteração comum é encontrada em 1 a 5% das gestações. **A.** Nesse feto de 34 semanas com dilatação branda da pelve renal, o diâmetro anteroposterior da pelve media 7 mm no plano transversal. **B.** Imagem sagital do rim de um feto de 32 semanas com dilatação grave da pelve renal em consequência de obstrução da JUP. A seta assinala um dos cálices arredondados.

está associada a um aumento discreto do risco de síndrome de Down (**Capítulo 14**).

**Obstrução da junção ureteropélvica.** Essa anomalia é a anormalidade mais comumente associada à dilatação da pelve renal. A prevalência fica em torno de 1 por 1.000 a 2.000 nascimentos, e os fetos do sexo masculino são afetados com frequência três vezes maior que os do sexo feminino (Williams, 2007; Woodward, 2002). Em geral, a obstrução é funcional em vez de anatômica, sendo bilateral em até 25% dos casos. As chances de haver uma obstrução da JUP aumentam de 5% quando há dilatação pélvica branda para mais de 50% nos casos de dilatação grave (Lee, 2006).

**Sistema coletor renal duplicado**

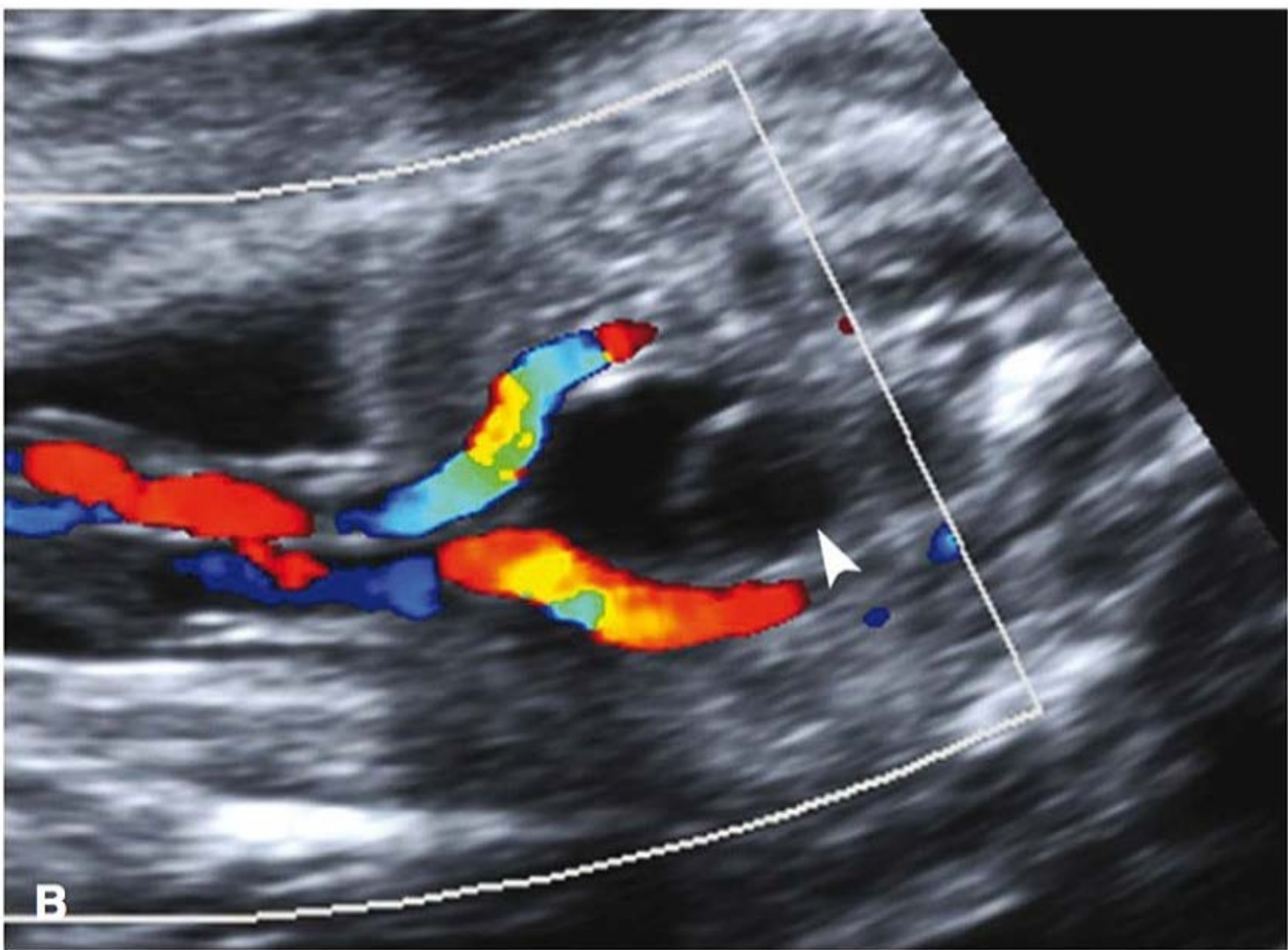
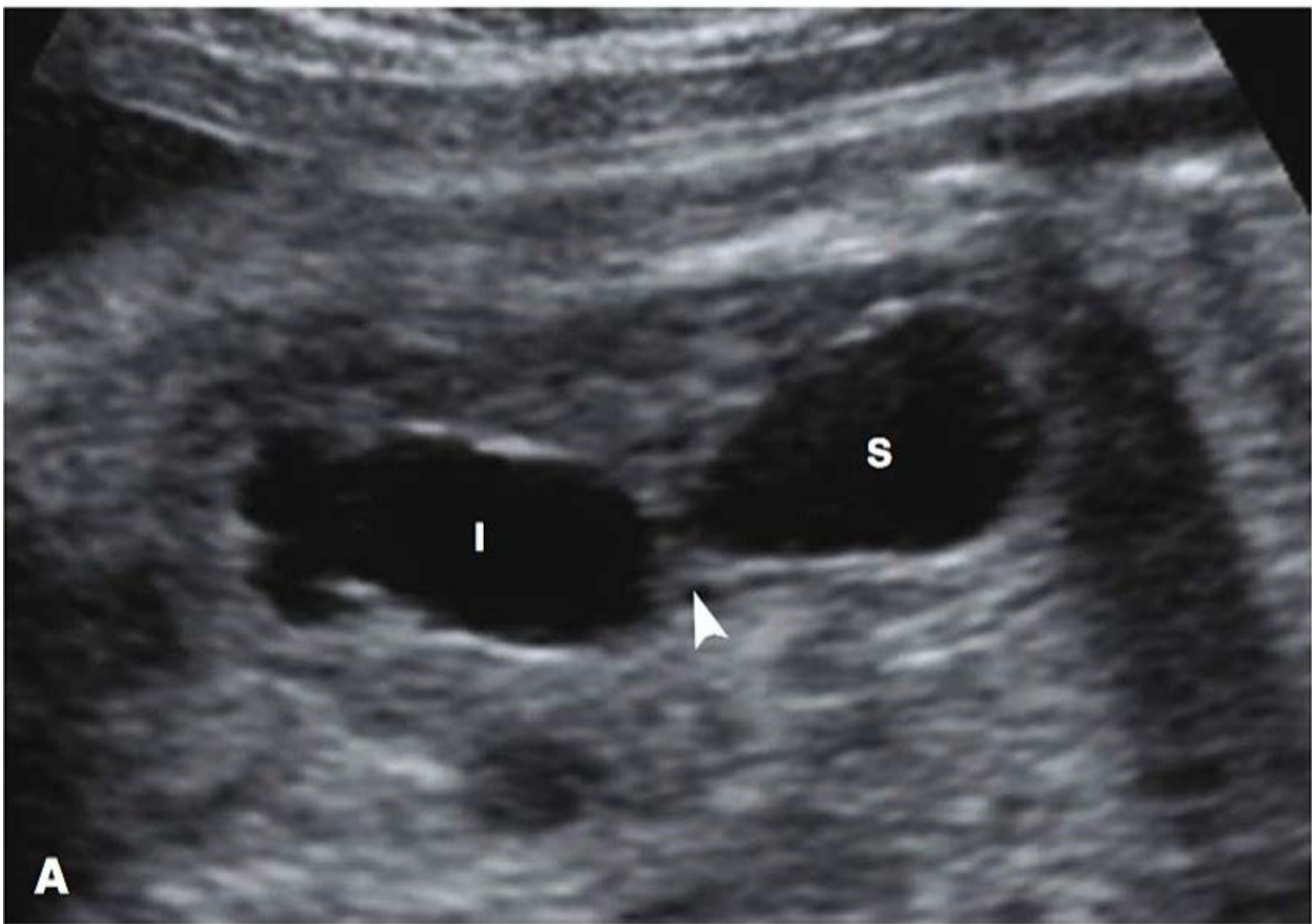
Essa anomalia ocorre quando os polos superior e inferior do rim – descritos como metades – são drenados por um ureter independente (**Figura 10-31**). A duplicação é mais comum no sexo feminino e é bilateral em 15 a 20% dos casos (Whitten,

**TABELA 10-7** Risco de anormalidade urinária pós-natal com base no grau de dilatação da pelve renal<sup>a</sup>

Dilatação	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Anormalidade pós-natal
Leve	4 a < 7 mm	7 a < 9 mm	12%
Moderada	7 a ≤ 10 mm	9 a ≤ 15 mm	45%
Grave	> 10 mm	> 15 mm	88%

<sup>a</sup>Society for Fetal Urology Classification. Modificada com base em Lee, 2006; Nguyen, 2010.

2001). A malformação é diagnosticada em cerca de 1 em 4.000 gestações (James, 1998; Vergani, 1998). Ao exame ultrassono-gráfico, uma faixa de tecido intercalada separa as duas pelves bem definidas. Isso em geral é observado nos casos em que há hidronefrose e/ou dilatação dos ureteres, em consequência da implantação anormal de um ou dos dois ureteres dentro da bexiga – esta relação é descrita como *regra de Weigert-Meyer*. O ureter do polo superior costuma apresentar obstrução por uma ureterocele existente dentro da bexiga, enquanto o ureter do



**FIGURA 10-31** Sistema coletor renal duplicado. As metades superior e inferior do rim são drenadas por ureteres independentes. **A.** A dilatação da pelve renal é evidente nos polos superior (S) e inferior (I), que estão separados por uma faixa interveniente de tecidos renais (*ponta de seta*). **B.** A bexiga circundada pelas artérias umbilicais realçadas contém uma ureterocele (*ponta de seta*).



polo inferior tem um segmento intravesical encurtado, o que predispõe ao RVU (ver [Figura 10-31](#)). Por essa razão, as duas metades do rim podem estar dilatadas por causas diferentes, e ambas estão sujeitas à perda de função. No período neonatal, exames adicionais como a uretrocistografia miccional determinam se o tratamento antibiótico será necessário para minimizar as infecções urinárias e ajudam a planejar o acompanhamento clínico ou a intervenção cirúrgica.

### Agenesia renal

A prevalência da agenesia renal bilateral é de cerca de 1 em 8.000 nascimentos, enquanto a da agenesia unilateral é de 1 em 1.000 nascimentos (Cragan, 2009; Dolt, 2010; Sheih, 1989; Wiesel, 2005). Quando um rim está ausente, a glândula suprarrenal ipsilateral geralmente cresce para preencher a fossa renal, e essa alteração é conhecida como  *sinal da suprarrenal descida* (Hoffman, 1992). Além disso, o Doppler colorido do segmento descendente da aorta demonstra que a artéria renal está ausente.

Quando a agenesia renal é bilateral, não há formação de urina. O anidrâmnio resultante causa hipoplasia pulmonar, contraturas dos membros e face caracteristicamente comprimida. Quando essa combinação de anormalidades resulta da agenesia renal, a condição é conhecida como  *síndrome de Potter*, em homenagem à Dra. Edith Potter, que a descreveu em 1946. Quando essas anormalidades são resultantes da redução grave do volume de líquido amniótico por qualquer outra causa (inclusive rins displásicos policísticos bilaterais ou doença renal policística autossômica recessiva), a condição é conhecida como  *sequência de Potter*.

### Displasia renal policística

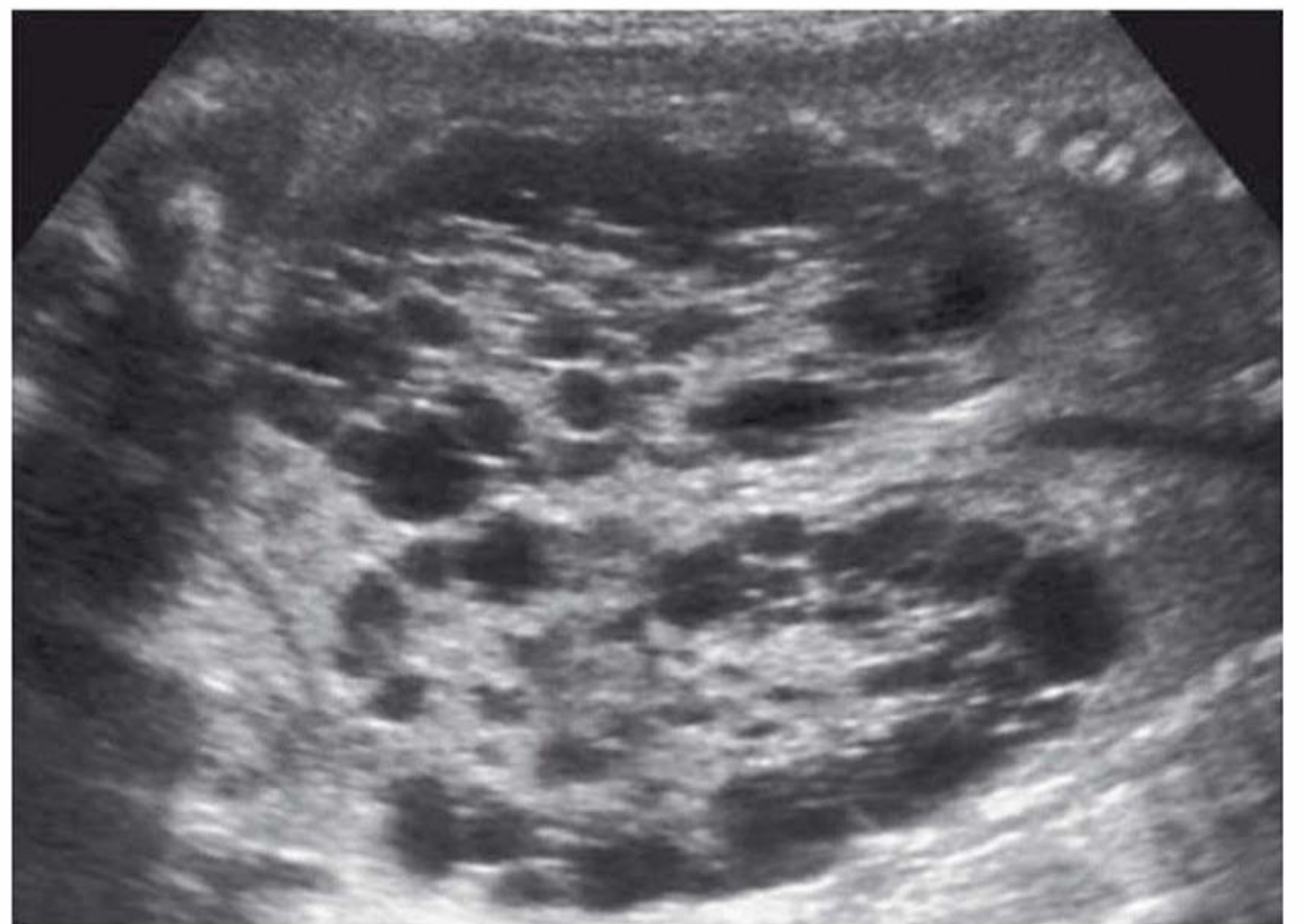
Essa forma grave de displasia renal resulta na perda da função do rim. Os nefros e os ductos coletores não se formam normalmente e, por essa razão, os ductos primitivos estão circundados por tecido fibromuscular, e o ureter é atrésico (Hains, 2009). Ao exame ultrassonográfico, o rim contém numerosos cistos de paredes lisas com dimensões variadas que não se comunicam com a pelve renal e estão circundados por córtex ecogênico ([Figura 10-32](#)).

O rim displásico policístico (RDPC) unilateral tem prevalência de 1 em 4.000 nascimentos e está associado a anormalidades do rim contralateral em 30 a 40% dos casos – mais comumente RVU ou obstrução da JUP (Schreuder, 2009). Anomalias extrarrenais foram detectadas em 25% dos casos, e a displasia cística pode fazer parte de algumas síndromes genéticas (Lazebnik, 1999; Schreuder, 2009). Quando o RDPC é uma malformação isolada e unilateral, o prognóstico em geral é bom.

O RDPC bilateral desenvolve-se em cerca de 1 em 12.000 nascimentos e está associado à redução grave do volume de líquido amniótico precocemente na gestação. Isso resulta na sequência de Potter, cujo prognóstico é desfavorável (Lazebnik, 1999).

### Doença renal policística

Entre as doenças policísticas hereditárias, apenas a forma infantil da  *doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR)* pode ser diagnosticada de maneira segura antes do nascimento. A DRPAR é um distúrbio progressivo crônico que acomete os rins e o fígado. Isso resulta na dilatação cística dos ductos coletores renais e em fibrose hepática congênita (Turkbey, 2009). A



**FIGURA 10-32** Rins displásicos policísticos. A incidência coronal do abdome fetal demonstrou rins acentuadamente dilatados, contendo muitos cistos com dimensões variadas, que não se comunicavam com a pelve renal.

frequência do estado de portador de uma mutação patogênica do gene  *PKHD1* oscila em torno de 1 em 70, enquanto a prevalência da doença é de 1 em 20.000 (Zerres, 1998). A DRPAR apresenta fenótipos muito variados, inclusive hipoplasia pulmonar fatal por ocasião do nascimento ou manifestações clínicas no final da infância, ou até mesmo na vida adulta, quando predominam as anormalidades hepáticas. A doença renal policística infantil caracteriza-se por rins anormalmente grandes, que preenchem e distendem o abdome fetal e apresentam textura sólida em vidro fosco. A coexistência de oligoidrâmnio grave confere prognóstico desfavorável.

Conforme descrito no [Capítulo 53](#), a  *doença renal policística autossômica dominante (DRPAD)*, que é muito mais comum, em geral não se evidencia antes da idade adulta. Mesmo quando isso não ocorre, alguns fetos com DRPAD têm crescimento renal discreto, ecogenicidade renal aumentada e volume normal de líquido amniótico. O diagnóstico diferencial desses casos inclui várias síndromes genéticas, aneuploidia ou uma variação normal.

### Obstrução do trato de saída da bexiga

Essa obstrução distal do trato urinário é mais frequente nos fetos do sexo masculino, e a causa mais comum é uma  *válvula de uretra posterior*. Nos casos típicos, há dilatação da bexiga e da uretra proximal, condição descrita como sinal do “buraco de fechadura”; além disso, a parede da bexiga é espessa ([Figura 10-33](#)). O oligoidrâmnio, particularmente antes do meio da gestação, acarreta prognóstico desfavorável porque causa hipoplasia pulmonar. Infelizmente, o prognóstico pode ser desfavorável, mesmo quando o volume de líquido amniótico é normal. A avaliação diagnóstica inclui uma investigação cuidadosa de anomalias associadas, que podem estar presentes em 40% dos casos, bem como de aneuploidia, relatada em 5 a 8% dos pacientes (Hayden, 1988; Hobbins, 1984; Mann, 2010). Quando nenhuma dessas alterações está presente, os fetos do sexo masculino acometidos com oligoidrâmnio grave e níveis de eletrólitos fetais sugestivos de prognóstico potencialmente favorável podem ser candidatos a uma intervenção terapêutica fetal. A avaliação e o tratamento da obstrução do trato de saída vesical do feto estão descritos no [Capítulo 16](#).





**FIGURA 10-33** Válvula da uretra posterior. Nesse feto de 19 semanas com obstrução grave do trato de saída da bexiga, o órgão estava dilatado e tinha paredes espessas com dilatação da uretra proximal, resultando no sinal do “buraco de fechadura”. Nas proximidades da bexiga estava o rim dilatado com evidência de displasia cística, que conferia prognóstico desfavorável.

## ■ Anomalias esqueléticas

A revisão de 2010 da Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders inclui o número impressionante de 456 anomalias esqueléticas classificadas em 40 grupos, que são definidos por critérios moleculares, bioquímicos e/ou radiográficos (Warman, 2011). Existem dois tipos de displasias esqueléticas: *osteochondrodisplasias* (desenvolvimento anormal generalizado dos ossos e/ou cartilagens) e *disostoses* (anormalidades de ossos específicos; p. ex., *polidactilia*). Além dessas *malformações*, as anormalidades esqueléticas incluem *deformações* (p. ex., alguns casos de pé torto congênito) e *reduções* (p. ex., anomalias com redução do comprimento do membro).

## Displasias esqueléticas

A prevalência das displasias esqueléticas é de cerca de 3 casos por 10.000 nascimentos. Dois grupos constituem mais de 50% dos casos: o grupo da *condrodisplasia associada ao fator 3 de crescimento dos fibroblastos* (*FGFR3*, de *fibroblast growth factor 3*) e o grupo com *osteogênese imperfeita* e densidade óssea reduzida. A prevalência aproximada de cada um desses grupos é de cerca de 0,8 por 10.000 nascimentos (Stevenson, 2012).

A avaliação de uma gestação suspeita de displasia esquelética inclui um exame de todos os ossos longos e também das mãos e dos pés, além da determinação das dimensões e do formato do crânio, das clavículas, das escápulas, do tórax e da coluna vertebral. Tabelas de referência são utilizadas para determinar quais ossos longos estão afetados e definir exatamente o grau de encurtamento (ver Apêndice). O acometimento de todos os ossos longos é descrito pelo termo *micromelia*, enquanto o envolvimento predominante apenas dos segmentos proximais, intermediários ou distais dos ossos longos é conhecido como *rizomelia*, *mesomelia* e *acromelia*, respectivamente. Também é necessário avaliar o grau de ossificação e a coexistência de fraturas. Cada um desses parâmetros pode fornecer indícios que ajudam a reduzir o diagnóstico diferencial e, em alguns casos, sugerem uma displasia esquelética específica. Algumas ou a maioria das displasias esqueléticas têm um componente ge-

nético, e a definição das mutações específicas tem aumentado rapidamente (Warman, 2011).

Embora a caracterização exata de uma displasia esquelética específica nem sempre seja possível antes do nascimento, em geral é possível determinar se uma displasia esquelética é fatal. As displasias fatais com frequência se caracterizam por encurtamento grave dos membros com medidas abaixo do 5º percentil e razões entre CF e CA < 16% (ver Apêndice) (Rahemtullah, 1997; Ramus, 1998). As evidências de hipoplasia pulmonar são circunferência torácica < 80% da CA, circunferência torácica abaixo do 2,5º percentil e razão de circunferência cardiotorácica > 50% (ver Apêndice). As gestantes afetadas também podem desenvolver polidrâmnio e/ou hidropsia.

As condrodisplasias associadas ao *FGFR3* incluem *acondroplasia* e *displasia tanatofórica*. A acondroplasia, também conhecida como acondroplasia heterozigótica, é a displasia esquelética não fatal mais comum. A anomalia é transmitida como traço autossômico dominante, e 80% dos casos resultam de uma mutação recém-adquirida. A maioria dos casos (98%) é devida a uma mutação do gene *FGFR3*. A acondroplasia caracteriza-se por encurtamento predominantemente *rizomélico* dos ossos longos, crânio aumentado com formação de bossa frontal, depressão da ponte nasal, lordose lombar exagerada e mãos em formato de tridente. A inteligência costuma ser normal. Ao exame ultrassonográfico, as medidas do fêmur e do úmero podem não estar abaixo do 5º percentil até o início do terceiro trimestre. Desse modo, essa anomalia em geral não é diagnosticada senão no final da gravidez. Nos pacientes homozigóticos, que representam 25% dos fetos de pais heterozigóticos, a doença caracteriza-se por encurtamento muito mais grave dos ossos longos e é fatal.

O outro grupo principal de displasias associadas ao *FGFR3*, a *displasia tanatofórica*, é a anomalia esquelética fatal mais comum. Esse tipo de displasia caracteriza-se por micromelia grave, e os fetos acometidos – principalmente com o tipo II – podem desenvolver uma deformidade craniana típica em “folha de trevo” (*kleefblattschädel*) devida à craniossinostose. Mais de 99% dos casos podem ser confirmados por testes genéticos.

A osteogênese imperfeita constitui um grupo de displasias esqueléticas que se caracterizam por hipomineralização. Existem vários tipos, e mais de 90% dos casos são devidos a uma mutação do gene *COL1A1* ou *COL1A2*. O tipo IIa, também conhecido como forma perinatal, é fatal e caracteriza-se por ossificação craniana praticamente inexistente, de forma que a compressão suave do abdome materno pelo transdutor de ultrassom causa deformidade visível no crânio (**Figura 10-34**). Outras manifestações da doença são fraturas intrauterinas repetidas e costelas com aspecto “brocado”. O padrão hereditário é autossômico dominante e, por essa razão, todos os casos resultam de mutações recém adquiridas ou de mosaicismo gonadal (**Capítulo 13**). Outra displasia esquelética que causa hipomineralização grave é a *hipofosfatasia*, que é transmitida como traço autossômico recessivo.

## Pé torto congênito – talipe equinovaro

Esse distúrbio caracteriza-se por deformação do talo e encurtamento do tendão do calcâneo. O pé afetado é anormalmente fixo e posicionado em configuração *equina* – apontado para baixo, *varo* – e rotação interna com adução da parte anterior. A maioria dos casos é classificada como malformação congênita, com um componente genético multifatorial. Entretanto,





**FIGURA 10-34** Osteogênese imperfeita. O tipo IIa, que é fatal, caracteriza-se por ossificação craniana praticamente inexistente, de forma que a compressão suave do abdome materno com o transdutor de ultrassonografia provoca uma deformação visível (achatamento) do crânio (*pontas de setas*).

uma associação com fatores ambientais e com amniocentese no início da gravidez também sugere que a deformação possa desempenhar um papel importante (Tredwell, 2001). Ao exame ultrassonográfico, a planta do pé é detectada no mesmo plano da tíbia e da fíbula (**Figura 10-35**).

Em um estudo populacional, a prevalência do pé torto congênito era de cerca de 1 por 1.000, com razão masculino:feminino de 2:1 (Carey, 2003; Pavone, 2012). A malformação é bilateral em cerca de 50% dos casos, e está associada a outras anomalias no mínimo em 50% (Mammen, 2004; Sharma, 2011). As malformações associadas costumam ser anomalias do tubo neural, artrogripose e distrofia miotônica e outras síndromes genéticas. Quando há outras anomalias associadas, cerca de 30% dos fetos têm aneuploidia, mas essa anormalidade foi descrita em menos de 4% dos casos de pé torto congênito isolado (Lauson, 2010; Sharma, 2011). Por essa razão, é recomendável buscar outras anomalias associadas, e pode-se considerar a realização de um cariótipo fetal.

### Anomalias com redução dos membros

A avaliação dos braços e das pernas é um dos componentes do exame ultrassonográfico convencional. As anomalias com redução dos membros consistem na ausência de parte ou de todo o membro (ou membros) afetado. A agenesia de um membro por inteiro é definida como *amelia*. A *focomelia* (associada à exposição à talidomida) consiste na ausência de um ou mais ossos longos das mãos, com as mãos ou os pés ligados ao tronco (**Capítulo 12**). As anomalias com redução dos membros estão associadas a várias síndromes genéticas, inclusive à *síndrome de Roberts*, uma doença autossômica recessiva evidenciada por *tetrafocomelia*. A *deformidade da mão em garra*, em geral causada pela agenesia do rá-

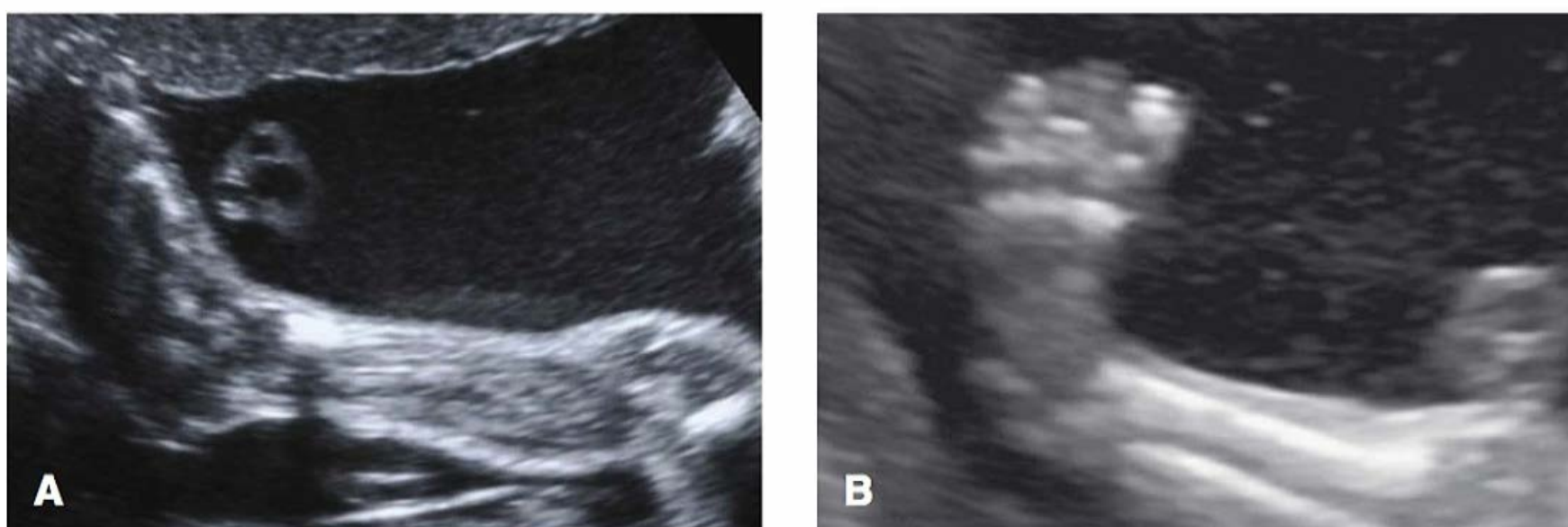
dio, está associada à trissomia do 18 e também é um dos componentes da *síndrome de trombocitopenia-agenesia do rádio*. As anomalias com redução dos membros podem ocorrer nos casos de alguma anormalidade, inclusive sequência da brida amniótica (**Capítulo 6**). Essas malformações também foram associadas a biópsias de vilosidade coriônica antes de 10 semanas de gestação (**Capítulo 14**).

### ULTRASSONOGRAFIAS TRIDIMENSIONAL (3D) E QUADRIMENSIONAL (4D)

Durante as últimas duas décadas, a ultrassonografia tridimensional (3D) passou de uma novidade para um dos componentes padronizados da maioria dos equipamentos modernos de ultrassonografia (**Figura 10-36**). A ultrassonografia 3D não é usada *rotineiramente* durante o exame convencional, nem é considerada uma modalidade obrigatória. Contudo, pode ser um dos componentes de vários exames especializados.

A maioria dos equipamentos 3D utiliza um transdutor especial desenvolvido com essa finalidade. Depois de localizar a região que se pretende estudar, um volume 3D é obtido e pode ser transformado em imagens exibidas em qualquer plano no monitor – axial, sagital, coronal ou até mesmo oblíquo – dentro desse volume. Desse modo, podem ser obtidos “cortes” sequenciais semelhantes aos oferecidos pela TC ou pelas imagens por RM. As aplicações dessa técnica incluem a avaliação da anatomia intracraniana no plano sagital – por exemplo, o corpo caloso – e os exames do palato e do sistema esquelético (Benacerraf, 2006; Pilu, 2008; Timor-Tritsch, 2000).

Ao contrário do exame 2D, que parece estar em “tempo real”, o imageamento 3D é estático e pode ser obtido pelo processamento de um volume de imagens armazenadas. Também existe a *ultrassonografia quadrimensional* (4D), também conhecida como ultrassonografia 3D em tempo real. Esse recurso adicional permite a reconstrução rápida das imagens convertidas, de modo a dar a impressão de que a varredura é realizada em tempo real. Uma das aplicações da ultrassonografia 4D é facilitar o exame visual da anatomia do coração. Os algoritmos e as técnicas de pós-processamento possuem a vantagem de obter volumes de imagem em tempo real – com e sem mapeamento por Doppler colorido. Um exemplo é a *correlação de imagens temporoespaciais* – STIC (de *spatiotemporal image correlation*) – usada para avaliar aspectos complexos da anatomia e da função cardíacas (DeVore, 2003; Espinoza, 2008). O acréscimo de um algoritmo em modo de inversão pode facilitar o exame do fluxo sanguíneo dentro do coração e dos grandes vasos, bem como permitir até mesmo a determinação do volume sanguíneo



**FIGURA 10-35** Posição do pé. **A.** Membro inferior de um feto normal, demonstrando a posição normal do pé. **B.** Nos casos de talipe equinovaro, a “planta” do pé aparece no mesmo plano da tíbia e da fíbula.





**FIGURA 10-36** Face fetal. Imagem tridimensional superficial convertida da face e da mão de um feto de 32 semanas.

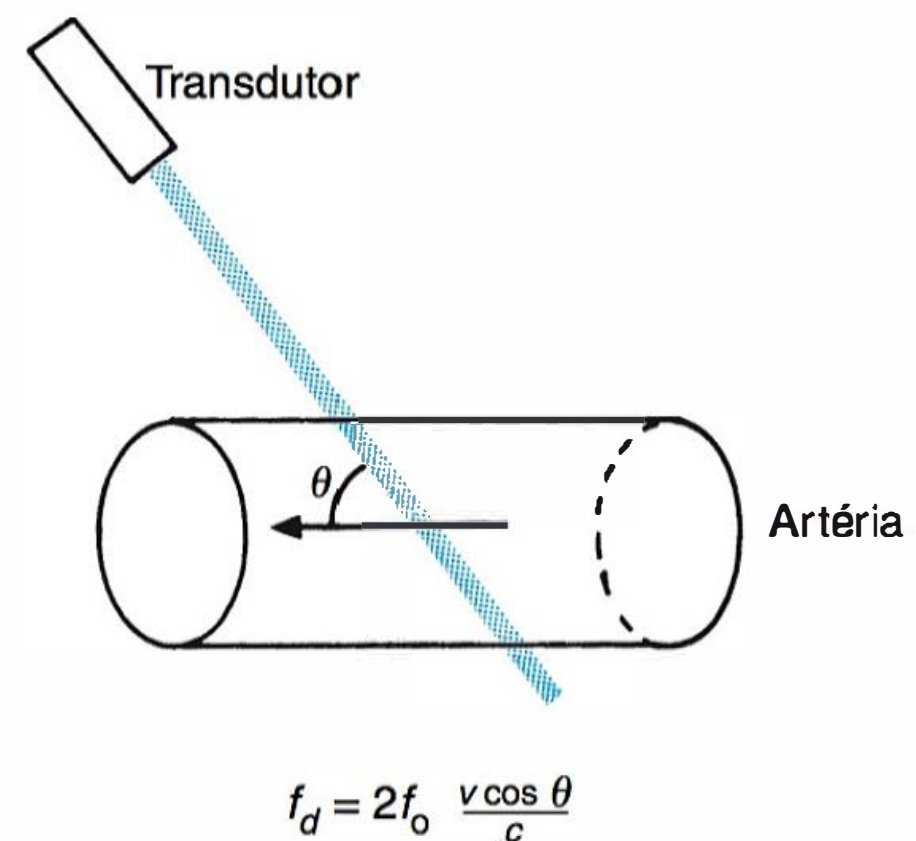
ventricular (Gonçalves, 2004). Hoje, estão sendo desenvolvidos protocolos ou abordagens sistemáticas para utilizar essas técnicas mais modernas na avaliação da anatomia e da fisiologia do coração (Espinoza, 2007; Turan, 2009).

No caso de algumas anomalias (como as da face e do esqueleto), a ultrassonografia 3D pode fornecer informações adicionais úteis (Gonçalves, 2005). Entretanto, as comparações da ultrassonografia nas modalidades 3D e 2D convencional no diagnóstico da maioria das anomalias congênitas não evidenciaram qualquer vantagem para a detecção global (Gonçalves, 2006; Reddy, 2008). Hoje, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) recomenda que a ultrassonografia 3D seja usada apenas para complementar a técnica convencional de exame ultrassonográfico.

## DOPPLER VELOCIMETRIA

Quando as ondas sonoras incidem em um alvo em movimento, a frequência das ondas sonoras refletidas é desviada proporcionalmente à velocidade e à direção do objeto em movimento – um fenômeno conhecido como *efeito Doppler*. Como a magnitude e a direção do desvio de frequências dependem do movimento relativo do alvo móvel, é possível determinar o fluxo dentro dos vasos sanguíneos. A equação Doppler está ilustrada na **Figura 10-37**.

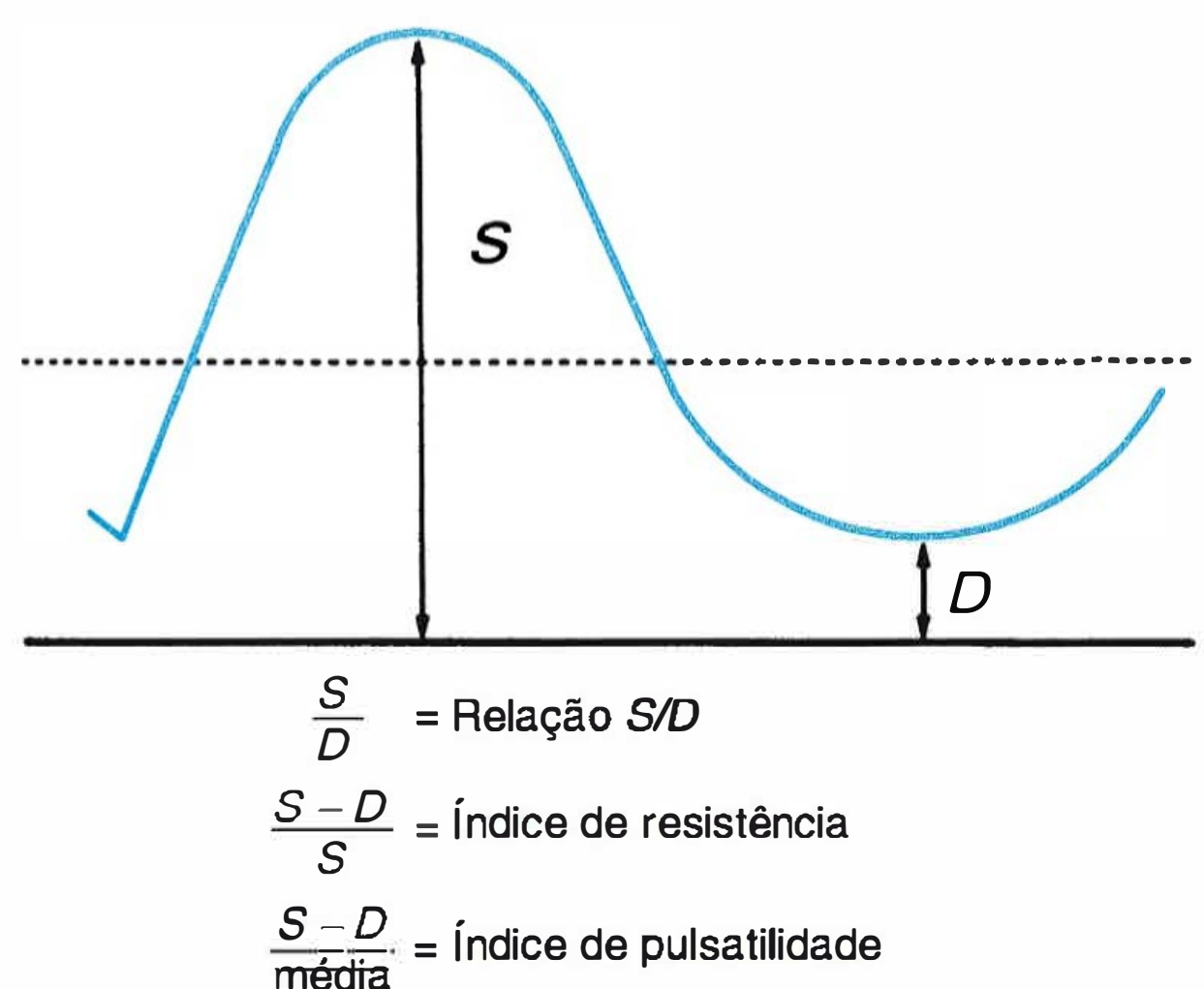
Um componente importante dessa equação é o ângulo de insonação, abreviado pela letra teta ( $\theta$ ), que representa o ângulo formado entre as ondas sonoras emitidas pelo transdutor e o fluxo dentro do vaso. O erro de cálculo torna-se maior quando o ângulo  $\theta$  não está próximo de zero; em outras palavras, quando o fluxo sanguíneo não avança *diretamente* na direção ou se afasta do transdutor. Por essa razão, utilizam-se razões para comparar os diferentes componentes do traçado, permitindo que o cosseno de  $\theta$  cancele a equação. A **Figura 10-38** é uma ilustração esquemática do traçado Doppler e descreve as três razões utilizadas comumente. A mais simples é a *razão sístole-diástole* (*relação S/D*), que compara o fluxo sístólico máximo (ou fluxo de pico) com o fluxo diastólico final e, desse modo, avalia a impedância distal ao fluxo.



**FIGURA 10-37** Equação Doppler. O ultrassom que provém do transdutor com frequência inicial  $f_o$  incide no sangue em movimento a uma velocidade  $v$ . A frequência refletida  $f_d$  depende do ângulo  $\theta$  entre o feixe de ultrassom e o vaso estudado.

O equipamento de *Doppler de ondas contínuas* contém dois tipos diferentes de cristal – um transmite as ondas sonoras de alta frequência e o outro recebe continuamente os sinais capturados. Com o imageamento em modo M, o Doppler de ondas contínuas é utilizado para estudar o movimento ao longo do tempo; contudo, não proporciona imagens de vasos individuais.

O *Doppler de ondas pulsadas* utiliza apenas um cristal, que transmite o sinal e depois espera até que o sinal refletido seja recebido antes de transmitir outro sinal. Isso permite o direcionamento preciso e a visualização clara do vaso em questão. O Doppler de ondas pulsadas pode ser configurado para permitir o mapeamento do fluxo colorido – de modo que o fluxo que avança na direção do transdutor é exibido em vermelho, enquanto o fluxo que se afasta do transdutor aparece em azul. Hoje, existem disponíveis no comércio várias combinações de ultrassonografia com Doppler de ondas pulsadas, Doppler de fluxo colorido e imageamento em tempo real.



**FIGURA 10-38** Índices sistólicos-diastólicos do traçado Doppler de velocidade do fluxo sanguíneo. S representa o fluxo sístólico de pico (ou a velocidade), enquanto D indica o fluxo diastólico final (ou a velocidade). A média, que representa a velocidade média em média de tempo, é calculada com base nos traçados digitais computadorizados.



### Artéria umbilical

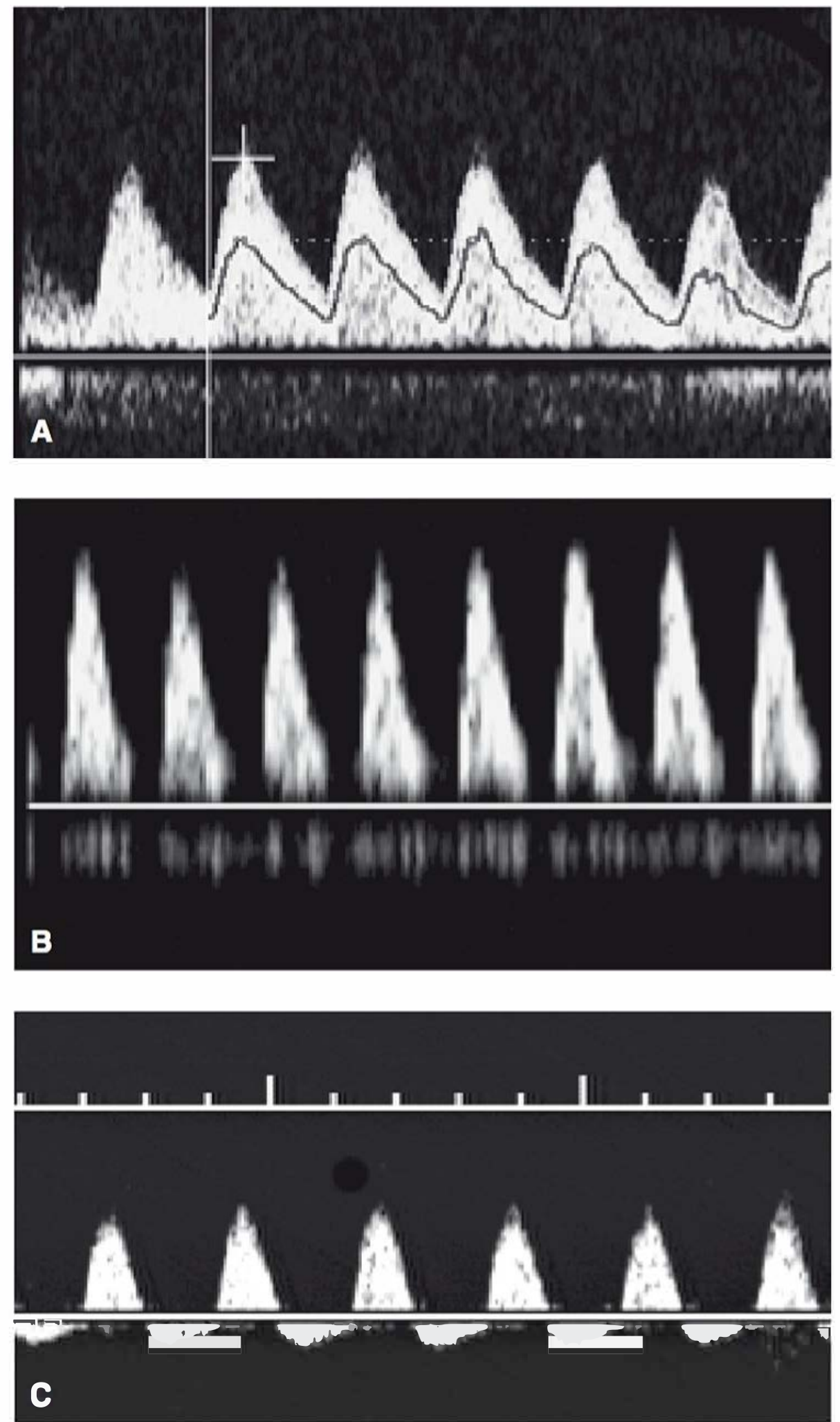
Conforme descrito no [Capítulo 17](#), o Doppler da artéria umbilical tem sido estudado mais rigorosamente que qualquer outro exame usado anteriormente para avaliar a saúde fetal. A artéria umbilical difere dos outros vasos porque costuma ter fluxo anterógrado durante todo o ciclo cardíaco. Além disso, o volume do fluxo durante a diástole aumenta à medida que a gestação progride – em função da impedância placentária decrescente. A relação S/D normalmente diminui de cerca de 4,0 em 20 semanas para 2,0 na gestação a termo e, em geral, é menor que 3,0 depois de 30 semanas. Em razão da impedância ao fluxo distal, observa-se mais fluxo diastólico final no local de inserção do cordão na placenta do que na parede abdominal do feto. Desse modo, as anormalidades como ausência ou inversão do fluxo diastólico final aparecem primeiro no local de inserção do cordão fetal. A International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology recomenda que as medições da artéria umbilical por Doppler sejam realizadas em uma alça livre do cordão umbilical (Bhide, 2013). Contudo, a Society for Maternal Fetal Medicine recomenda que a avaliação seja realizada nas proximidades da inserção na parede abdominal para aumentar a reprodutibilidade do exame (Berkley, 2012).

O traçado é considerado anormal quando a relação S/D é maior que o 95º percentil para a idade gestacional. Nos casos extremos de restrição do crescimento, o fluxo diastólico final pode estar ausente ou até mesmo invertido ([Figura 10-39](#)). Essa inversão do fluxo diastólico final tem sido associada à obstrução de mais de 70% das artérias musculares finas das vilosidades tronculares terciárias da placenta (Kingdom, 1997; Morrow, 1989).

O exame Doppler da artéria umbilical é um complemento útil à monitoração das gestações complicadas por restrição do crescimento fetal e, nesses casos, foi associado a uma melhora do prognóstico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Essa modalidade de exame não é recomendada para monitorar outras complicações além da restrição do crescimento fetal. Do mesmo modo, o exame Doppler não é recomendado como teste de triagem para identificar as gestações que, mais tarde, seriam complicadas por restrição do crescimento fetal (Berkley, 2012). Resultados anormais ao Doppler da artéria umbilical devem recomendar uma avaliação fetal completa (caso ainda não tenha sido realizada), pois essas alterações estão associadas a anomalias fetais graves e à aneuploidia (Wenstrom, 1991). A Society for Maternal Fetal Medicine recomenda que, *contanto que a monitoração fetal continue a apresentar resultados tranquilizadores*, as gestantes com restrição do crescimento fetal e ausência de fluxo diastólico final na artéria umbilical podem ser abordadas com conduta expectante até 34 semanas de gestação, enquanto as gestantes com fluxo diastólico final invertido podem ser tratadas com abordagem expectante até o parto com 32 semanas (Berkley, 2012).

### Canal arterial

O exame Doppler do canal arterial tem sido utilizado principalmente para monitorar os fetos expostos à indometacina e a outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). A indometacina utilizada por alguns médicos como agente tocolítico pode causar constrição ou obstrução do canal arterial, principalmente quando é administrada no terceiro trimestre (Huhta, 1987). O aumento resultante do fluxo sanguíneo pulmonar pode causar hipertrofia reativa das arteríolas pulmonares e, por fim, levar ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Em uma revisão



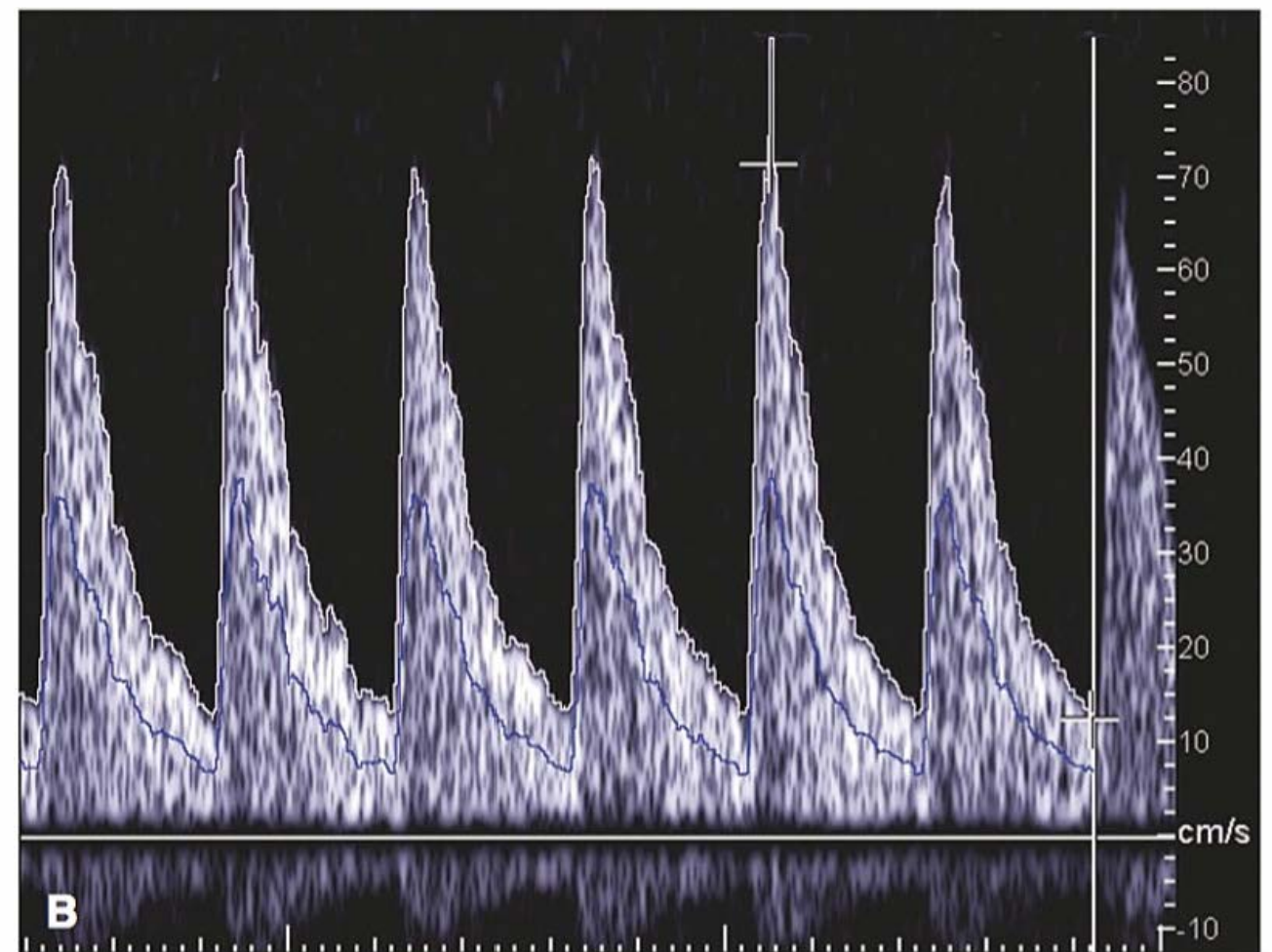
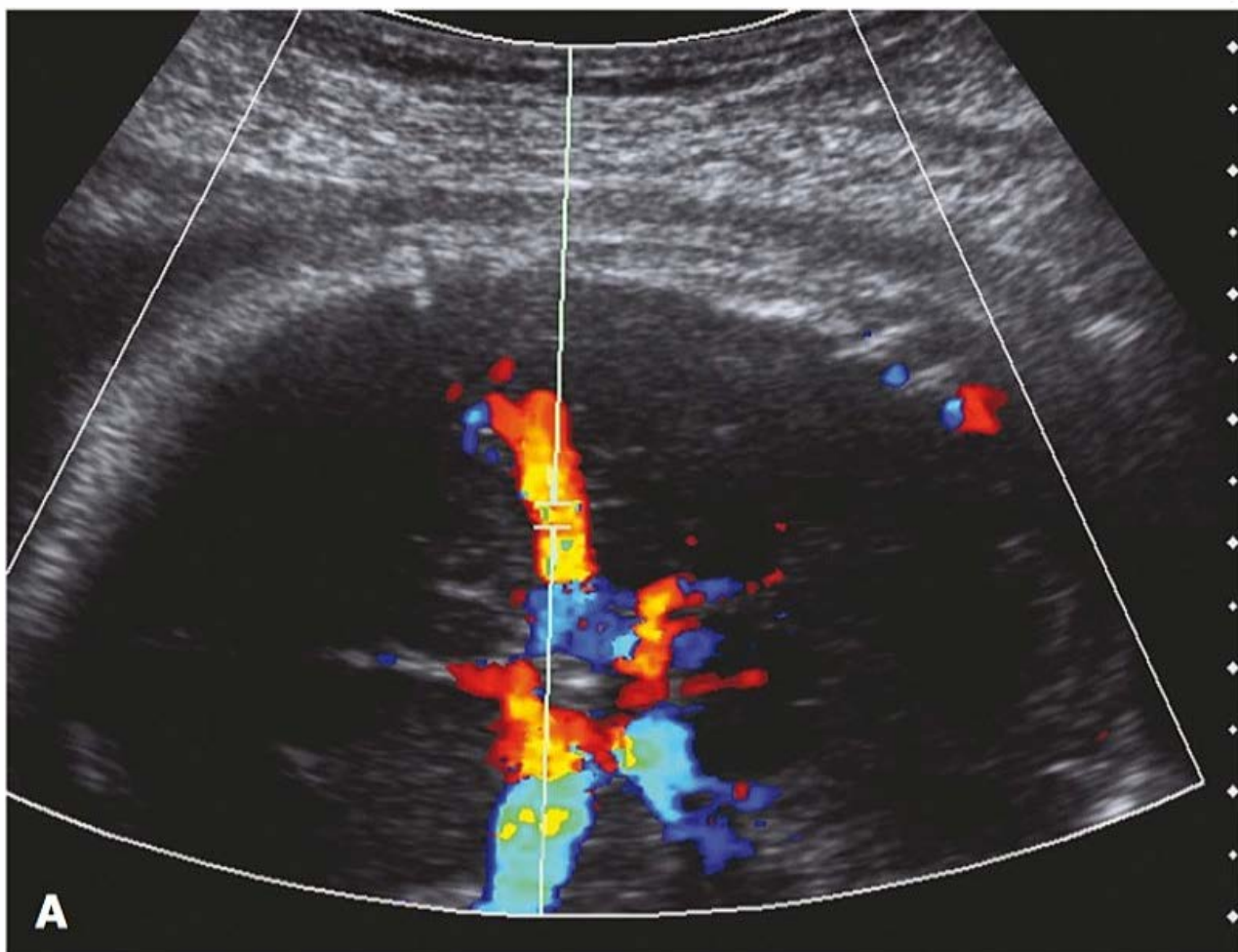
**FIGURA 10-39** Traçados Doppler da artéria umbilical. **A.** Fluxo diastólico normal. **B.** Ausência de fluxo diastólico final. **C.** Fluxo diastólico final invertido.

de 12 estudos controlados e randomizados envolvendo mais de 200 gestantes expostas, Koren e colaboradores (2006) concluíram que os AINEs aumentaram em 15 vezes a razão de probabilidade de desenvolver constrição do canal arterial. Esses autores também verificaram que esse valor era subestimado porque a maioria das gestantes havia sido exposta apenas brevemente. Por sorte, a constrição do canal arterial geralmente é reversível depois da interrupção do uso do AINE. Como essa constrição é uma complicação potencialmente grave que precisa ser evitada, a duração do uso de AINEs em geral é limitada a menos de 72 horas; além disso, as gestantes que utilizam AINEs devem ser monitoradas cuidadosamente, de modo que os fármacos possam ser interrompidos caso seja detectada constrição do canal arterial.

### Artéria uterina

Algumas estimativas sugeriram que o fluxo sanguíneo da artéria uterina aumente de 50 mL/min no início da gestação para 500 a 750 mL/min na gravidez a termo ([Capítulo 4](#)). O traçado Doppler da artéria uterina caracteriza-se por velocidades de fluxo diastólico altas e por fluxo extremamente turbulento. O aumento da resistência ao fluxo e o desenvolvimento de uma *incisura* diastólica estão associados ao desenvolvimento subsequente de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e restrição





**FIGURA 10-40** Doppler da artéria cerebral média (ACM). **A.** Doppler colorido do polígono de Willis, demonstrando a posição certa para a amostra da ACM. **B.** O traçado demonstrou velocidade sistólica de pico acima de 70 cm/s nesse feto de 32 semanas com anemia fetal grave secundária à aloimunização Rh.

do crescimento fetal. Zeeman e colaboradores (2003) também demonstraram que as mulheres com hipertensão crônica que apresentaram aumento da impedância da artéria uterina entre 16 e 20 semanas de gestação tinham risco mais alto de desenvolver pré-eclâmpsia superajuntada. Mesmo assim, o valor preditivo do exame Doppler da artéria uterina é pequeno, e a triagem não é recomendada para gestantes de baixo ou alto risco (Sciscione, 2009). Essa técnica não está padronizada, a frequência dos exames não está estabelecida, e os critérios que definem um exame normal não estão determinados. No relatório de um *workshop* recente sobre exames de imagem pré-natais, organizado pelo National Institute of Child Health and Human Development, Reddy e colaboradores (2008) concluíram que os benefícios perinatais da triagem Doppler da artéria uterina ainda não foram demonstrados.

### ■ Artéria cerebral média

O exame Doppler da artéria cerebral média (ACM) foi estudado e aplicado clinicamente para detectar anemia fetal e avaliar restrição do crescimento fetal. Do ponto de vista anatômico, o trajeto da ACM é tal que seu fluxo geralmente se aproxima do transdutor “aplicado na cabeça”, permitindo a determinação exata da velocidade do fluxo (Figura 10-40). A ACM é examinada na incidência axial da base do crânio, de preferência a menos de 2 mm da origem da artéria carótida interna. A determinação da velocidade é mais precisa quando o ângulo de insonação está próximo de zero, e, por essa razão, não se devem utilizar ângulos de correção maiores que 30 graus. Em geral, a determinação da velocidade não é realizada em outros vasos fetais, pois são necessários ângulos de insonação maiores, que acrescentam erros significativos de aferição.

Quando o feto tem anemia, a *velocidade sistólica de pico* aumenta em razão da ampliação do débito cardíaco e da diminuição da viscosidade sanguínea (Segata, 2004). Isso permite a detecção não invasiva confiável de anemia fetal nos casos de aloimunização aos grupos sanguíneos. Há mais de 10 anos, Mari e colaboradores (2000) demonstraram que o limiar de velocidade sistólica de pico da ACM de 1,50 múltiplo da média (MoM, de *multiple of the median*) conseguia identificar de modo confiável os fetos com anemia moderada ou grave. Na maioria dos centros de referência, a velocidade sistólica de pico da ACM

substituiu os testes invasivos por amniocentese para detectar anemia fetal (Capítulo 15).

O Doppler da ACM também foi estudado como exame complementar à avaliação da restrição do crescimento fetal. A hipoxemia fetal parece aumentar os fluxos sanguíneos do cérebro, do coração e das glândulas suprarrenais, resultando no aumento do fluxo diastólico final da ACM. Na verdade, o termo usado para descrever esse fenômeno (“proteção cerebral”, de *brain-sparing*) é incorreto, pois não confere proteção ao feto, mas está associado a aumentos da morbidade e da mortalidade perinatais (Bahado-Singh, 1999; Cruz-Martinez, 2011). A utilidade do Doppler da ACM para determinar o momento da interrupção da gestação não está definida. Essa técnica *não* foi avaliada por estudos randomizados, nem foi adotada como prática padronizada durante a monitoração da restrição do crescimento fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Berkley, 2012).

### ■ Ducto venoso

O ducto venoso é examinado na região em que se ramifica da veia umbilical, praticamente no nível do diafragma. A posição fetal traz mais dificuldades ao imageamento do ducto venoso do que da artéria umbilical ou da ACM. O traçado é bifásico e, normalmente, tem fluxo anterógrado durante todo o ciclo cardíaco. O primeiro pico reflete a sístole ventricular, enquanto o segundo representa o enchimento diastólico. Esses dois picos são seguidos de um *nadir*, que reflete a contração atrial – conhecida como *onda A*.

Alguns autores acreditam que exista progressão das anormalidades ao Doppler dos fetos prematuros com restrição do crescimento, de modo que as alterações do Doppler da artéria umbilical ocorrem primeiro, em seguida envolvendo a ACM e, por fim, o ducto venoso. Contudo, existe ampla variabilidade de apresentação dessas anormalidades (Berkley, 2012). Quando há restrição grave do crescimento fetal, a disfunção cardíaca pode tornar o fluxo da onda A reduzido, ausente e, por fim, invertido, além de causar fluxo pulsátil na veia umbilical (Reddy, 2008).

Desse modo, as anormalidades do ducto venoso podem identificar os fetos prematuros com restrição do crescimento que se encontram sob maior risco de desfecho adverso (Baschat, 2003, 2004; Bilardo, 2004; Figueras, 2009). Entretanto, como foi ressaltado pela Society for Maternal-Fetal Medicine,



essas alterações não foram avaliadas o suficiente por estudos randomizados (Berkley, 2012). Recentemente, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) concluiu que o exame Doppler de outros vasos além da artéria umbilical não mostrou melhora do prognóstico fetal e que sua função na prática clínica ainda não está definida.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os fetos foram examinados inicialmente por RM em meados da década de 1980, quando a aquisição era lenta e os artefatos de movimento eram problemáticos (Lowe, 1985). Desde então, foram realizados progressos tecnológicos que permitem protocolos de aquisição rápida. Esses protocolos mais modernos permitem a aquisição das imagens em 1 segundo ou menos, o que reduz expressivamente os artefatos de movimento e elimina a necessidade de sedação.

A resolução das imagens de RM costuma ser melhor que a da ultrassonografia porque tem pouquíssima influência das interfaces ósseas, da obesidade materna, do oligoidrânio ou da cabeça fetal insinuada. A RM pode ser um complemento útil à ultrassonografia para avaliar e caracterizar em mais detalhes anomalias fetais suspeitas. Contudo, a RM não é portátil, é um exame demorado, e sua utilização em geral limita-se aos centros de referência com experiência em imageamento fetal. Essa modalidade pode ser útil para avaliar anormalidades complexas do SNC, do tórax e dos sistemas gastrintestinal, geniturinário e musculoesquelético do feto. Além disso, a RM tem sido usada para avaliar massas pélvicas maternas, invasão placentária e anormalidades do soalho pélvico e do colo.

O American College of Radiology e a Society for Pediatric Radiology (2010) desenvolveram diretrizes práticas para orientar o imageamento fetal por RM. Essas diretrizes reconhecem que a ultrassonografia é a modalidade de triagem preferível. Além disso, recomendam que a RM fetal seja utilizada para resolver problemas e, em condições ideais, contribuir para o diagnóstico, o aconselhamento, o tratamento e o planejamento do parto no período pré-natal. A Tabela 10-8 relaciona as indicações específicas da RM fetal, que estão descritas a seguir.

Segurança

A RM não utiliza radiação ionizante. As preocupações teóricas incluem os efeitos dos campos eletromagnéticos oscilantes e os níveis altos de exposição sonora. A potência do campo magnético é medida em *tesla* (T), e hoje todos os exames realizados durante a gestação utilizam 1,5 T ou menos.

Estudos realizados com seres humanos e tecidos confirmaram a segurança da RM fetal. A exposição repetitiva dos fibroblastos do pulmão humano a um campo magnético estático de 1,5T não demonstrou efeitos à proliferação celular (Wiskirchen, 1999). Os padrões de frequência cardíaca fetal foram avaliados antes e depois do exame de RM, mas não foram observadas diferenças significativas (Vadegar, 2000). As crianças expostas à RM no período fetal não tinham incidência mais alta de doença ou incapacidade quando foram avaliadas com a idade de 9 meses ou 3 anos (Baker, 1994; Clements, 2000).

Glover e colaboradores (1995) tentaram simular o nível de exposição sonora experimentado pelo ouvido fetal pedindo a um voluntário adulto para engolir um microfone, enquanto seu estômago era preenchido com 1 L de líquido para reproduzir o

TABELA 10-8 Distúrbios fetais nos quais a ressonância magnética pode estar indicada

<b>Cérebro e coluna vertebral</b>
Ventriculomegalia
Agenesia do corpo caloso
Holoprosencefalia
Anormalidades da fossa posterior
Malformações do córtex cerebral
Malformações vasculares
Hidranencefalia
Infartos
Complicações da gestação gemelar monocoriônica
Defeitos do tubo neural
Teratoma sacrococcígeo
Sequência de regressão caudal
Sirenomelia
Anomalias vertebrais
<b>Cabeça, face e pescoço</b>
Malformações venolinfáticas
Hemangiomas
Bócio
Teratomas
Fendas faciais
Outras anormalidades que podem causar obstrução das vias respiratórias
<b>Tórax</b>
Malformação adenomatoide cística congênita
Sequestro pulmonar extralobar
Hérnia diafragmática congênita
Avaliação da hipoplasia pulmonar secundária ao oligoidrânio, a uma massa torácica ou a uma displasia esquelética
<b>Abdome, pelve e retroperitônio</b>
Avaliação das dimensões e da localização de tumores (p. ex., teratoma sacrococcígeo, neuroblastoma ou massas renais)
Avaliação das anomalias renais com oligoidrânio
Diagnóstico das anomalias intestinais
<b>Complicações da gestação gemelar monocoriônica</b>
Determinação da anatomia vascular antes do tratamento a laser
Avaliação da morbidade depois da morte de uma gestação gemelar monocoriônica
Avaliação de gêmeos fundidos
<b>Avaliação cirúrgica fetal</b>
Anatomia do cérebro fetal antes e depois de uma intervenção cirúrgica
Anomalias fetais para as quais se planeja intervenção cirúrgica

Adaptada com base em American College of Radiology/Society of Perinatal Radiologists Practice Guideline, 2010.

saco amniótico. Houve atenuação de intensidade de no mínimo 30 dB a partir da superfície corporal em razão do estômago cheio de líquido, reduzindo a pressão sonora de 120 dB para menos de 90 dB. Esse nível é consideravelmente menor que o valor de 135 dB experimentado com a estimulação vibroacústica (Capítulo 17). Os testes da função coclear foram realizados nos lactentes expostos à RM com 1,5 T no período fetal. Esses testes não detectaram indícios de déficit auditivo (Reeves, 2010).

O Painel de Especialistas do American College of Radiology (2013) sobre segurança da RM concluiu que, com base nas evidências disponíveis, não há efeitos deletérios comprovados da



exposição do feto em desenvolvimento ao imageamento por RM. Por essa razão, a RM pode ser realizada na gravidez, caso sejam necessários dados que facilitem o cuidado do feto ou da mãe. As profissionais de saúde que engravidam podem trabalhar no setor de RM e ao seu redor, mas não é recomendável que permaneçam na sala do scanner de RM – conhecida como Zona IV – enquanto o exame é realizado (American College of Radiology, 2013).

Os contrastes de gadolínio utilizados na RM devem ser evitados na gravidez, pois existe a possibilidade de ocorrer dissociação da molécula quelada no líquido amniótico (American College of Radiology, 2013). Essa molécula dissociada entra logo na circulação e é excretada no líquido amniótico por meio da urina fetal. No feto, as moléculas podem permanecer por tempo indeterminado até que sejam reabsorvidas. Quanto mais tempo a molécula de gadolínio quelado permanecer em um espaço protegido como o saco amniótico, maiores são as chances de dissociação do íon de gadolínio tóxico (American College of Radiology, 2013). Nos adultos com doença renal, esse contraste foi associado ao desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogênica, que é uma complicação potencialmente grave.

## ■ Técnica

Antes do exame, todas as mulheres devem preencher um questionário de triagem da segurança da RM. Isso inclui informações sobre implantes metálicos, marca-passos ou outros dispositivos contendo metal ou ferro que possam alterar o exame (American College of Radiology, 2013). A suplementação de ferro pode causar artefatos no intestino grosso, mas em geral não afeta a resolução fetal. Em mais de 2.000 exames de RM realizados em gestantes do Parkland Hospital durante os últimos 10 anos, a ansiedade materna secundária à claustrofobia e/ou ao medo do equipamento foi detectada em menos de 1% das nossas pacientes. De modo a atenuar a ansiedade materna desse pequeno grupo, os autores administraram uma única dose oral de diazepam (5 a 10 mg) ou lorazepam (1 a 2 mg).

As mulheres são colocadas na posição supina ou de decúbito lateral esquerdo. Na maioria dos casos, utiliza-se um espiral de tronco, embora em alguns casos também possa ser utilizado um espiral de corpo ou coração, dependendo das dimensões maternas ou fetais, ou da área a ser estudada. Uma série de localizadores tridimensionais é obtida com relação aos planos coronal, sagital e axial da mãe. O útero gravídico é examinado no plano axial materno (cortes de 7 mm, intervalo 0) por aquisição rápida em T2. Nos casos típicos, essas imagens iniciais podem ser obtidas por uma sequência *single-shot fast spin echo* (SSFSE), *half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo* (HASTE) ou aquisição rápida com acentuação do relaxamento (RARE, de *rapid acquisition with relaxation enhancement*), dependendo da marca do equipamento e do aparelho. Em seguida, é realizada uma aquisição rápida em T1, por exemplo, *spoiled gradient echo* (SPGR) (espessura de 7 mm, intervalo 0). Essas aquisições são especialmente adequadas para avaliar a anatomia materno-fetal.

Em seguida, são obtidas imagens ortogonais das estruturas maternas ou fetais que se deseja estudar. Nesses casos, as aquisições em T2 com espessuras de corte entre 3 e 5 mm e intervalo 0 são obtidas nos planos coronal, sagital e axial. Dependendo da anatomia e da anormalidade suspeita subjacente, as imagens em T1 podem ser usadas para avaliar hemorragia subaguda, gordura ou localização das estruturas normais que parecem brilhantes nessas sequências, inclusive fígado e mecônio no intestino grosso (Brugger, 2006; Zaretsky, 2003b).

As *imagens de recuperação* da inversão TI curta (STIR, de *short TI inversion recovery images*) podem facilitar a diferenciação dos casos em que o teor de água da anomalia é semelhante ao de uma estrutura normal. Um exemplo é uma massa torácica comparada com o pulmão normal. Em alguns casos, imagens de *recuperação da inversão atenuada por líquidos* (FLAIR, de *fluid attenuated inversion recovery*) podem ser obtidas para estudar anomalias do SNC e avaliar o sistema ventricular e outros espaços que contêm LCS. As imagens ponderadas por difusão podem ser usadas para avaliar difusão restrita e isquemia (Brugger, 2006; Zaretsky, 2003b). Nossa série também inclui uma sequência axial do cérebro em T2 com cortes de 3 a 5 mm, de modo a realizar a biometria da cabeça para estimativa da idade gestacional usando o diâmetro biparietal e a circunferência da cabeça (Reichel, 2003).

## ■ Avaliação da anatomia fetal

Quando se identifica uma anomalia fetal, as alterações do órgão afetado, e também de todos os outros sistemas do corpo, devem ser cuidadosamente caracterizadas. Por essa razão, a avaliação da anatomia fetal costuma ser concluída durante cada exame de RM. Em um estudo prospectivo recente, cerca de 95% dos componentes anatômicos recomendados pela International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology estavam visíveis com 30 semanas (Millischer, 2013). A aorta e a artéria pulmonar eram as estruturas mais difíceis de avaliar. Do mesmo modo, Zaretsky e colaboradores (2003a) demonstraram que, com exceção das estruturas cardíacas, a avaliação da anatomia fetal foi possível em 99% dos casos.

## Sistema nervoso central

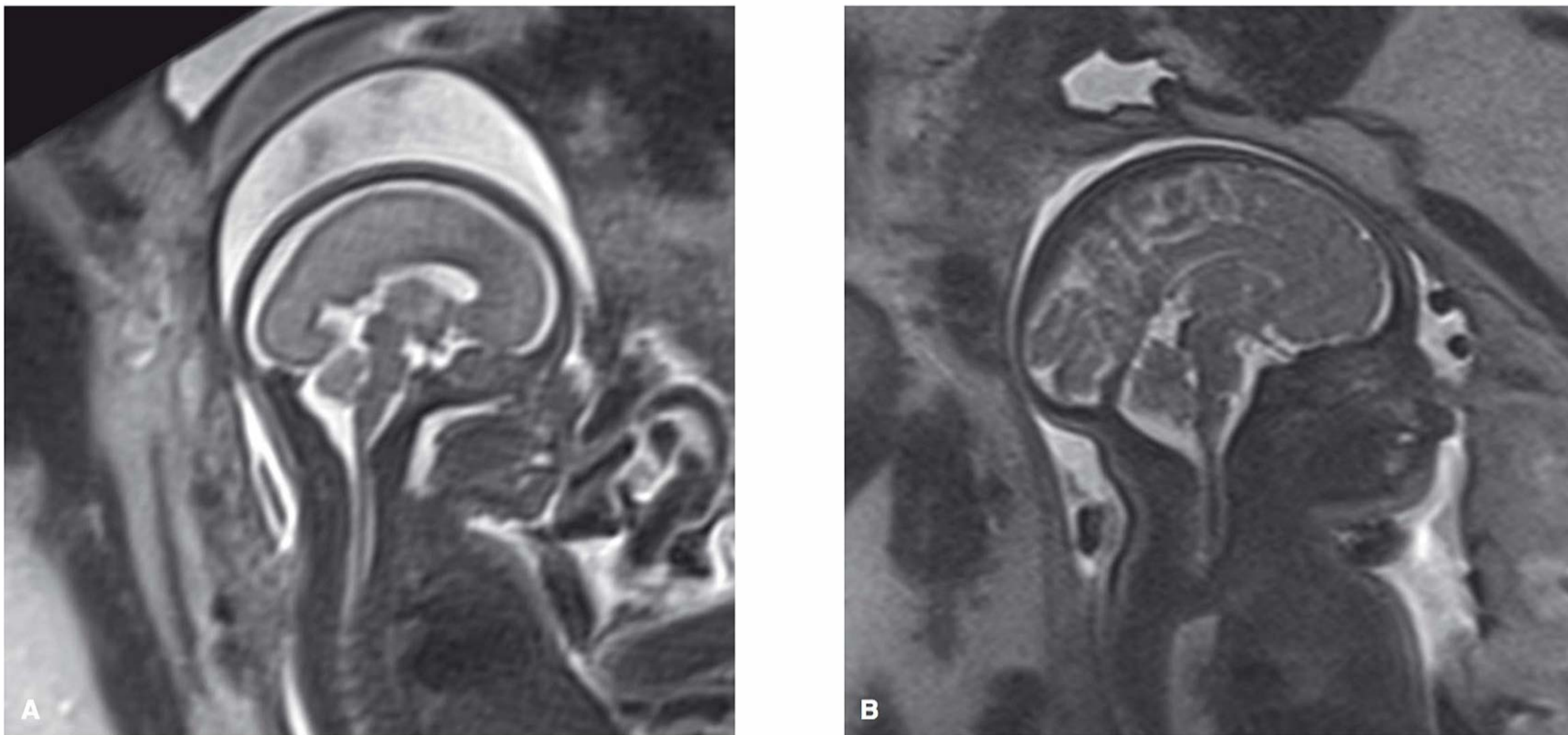
Com o exame de RM, é possível examinar o cérebro nos planos axial, coronal e sagital sem a atenuação do campo próximo causada pelo crânio fetal, que ocorre durante a ultrassonografia; isso torna a RM um complemento útil à avaliação de determinadas anomalias intracranianas. As imagens em T2 com sequência muito rápida produzem contraste tecidual excelente, e as estruturas que contêm LCS parecem hiperintensas ou brilhantes. Isso permite detalhes excelentes da fossa posterior, das estruturas da linha média e do córtex cerebral. As imagens em T1 são utilizadas ocasionalmente para diferenciar entre gordura e sangue (hemorragia).

Estudos demonstraram que a biometria do SNC realizada com base na RM é comparável à conseguida por ultrassonografia (Twickler, 2002). Existem nomogramas publicados para várias estruturas intracranianas, inclusive medidas do corpo caloso e do *vermis* cerebelar (Garel, 2004; Tilea, 2009).

Levine e colaboradores (1999a) mostraram que a RM demonstra claramente os padrões dos giros e dos sulcos cerebrais (Figura 10-41). Isso é importante porque os fetos com anomalias cerebrais podem ter atraso significativo do desenvolvimento cortical. A ultrassonografia permite uma avaliação limitada de anormalidades sutis da migração, enquanto a RM oferece mais precisão, principalmente nos estágios mais avançados da gravidez.

**Indicações.** Existem vários estudos sobre o uso da RM como “segunda opinião” para avaliar anormalidades cerebrais detectadas ou suspeitas à ultrassonografia (Benacerraf, 2007; Li, 2012). Levine e colaboradores (1999b) demonstraram que a RM alterou o diagnóstico de 40% dos casos e afetou o tra-





**FIGURA 10-41** As imagens sagitais do cérebro fetal com 25 semanas **(A)** e 37 semanas **(B)** demonstram o aumento normal dos giros e dos sulcos que ocorre durante o desenvolvimento fetal. Essas imagens foram obtidas utilizando a sequência *Half Fovier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo* (HASTE).

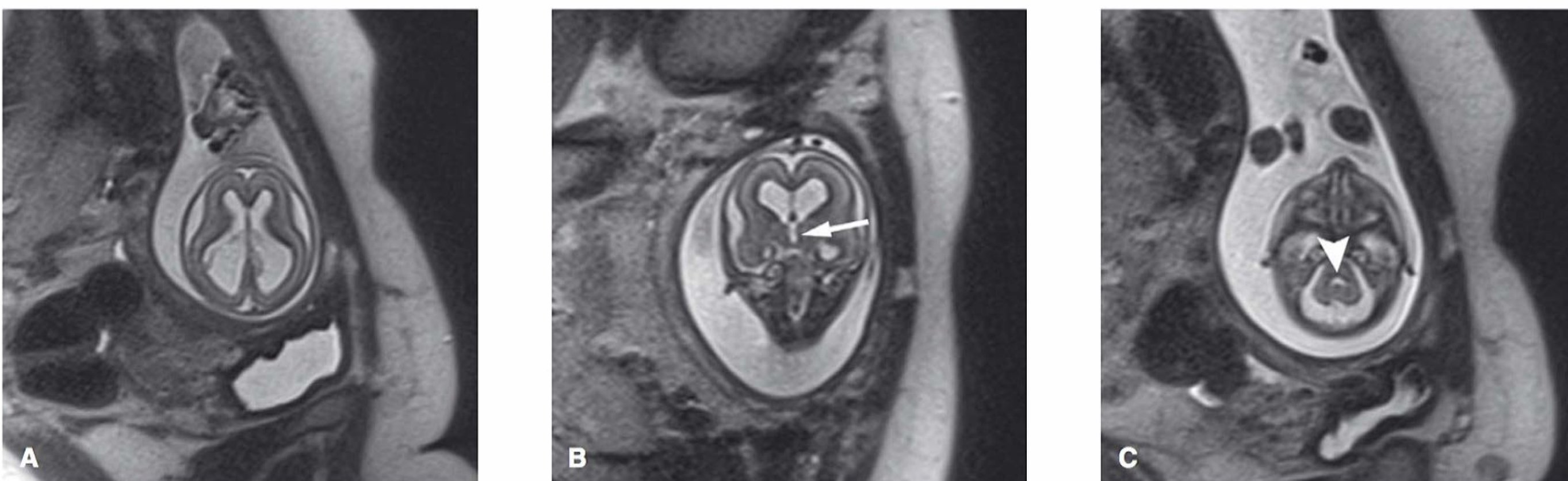
tamento de 15% dos pacientes. Simon e colaboradores (2000) relataram que os resultados da RM alteraram o tratamento de quase 50% dos casos. Twickler e colaboradores (2003) também relataram que a RM do cérebro fetal alterou o diagnóstico de 50% dos fetos e modificou o tratamento clínico de um terço desses pacientes. A obtenção de informações adicionais era mais provável quando o exame era realizado depois de 24 semanas de gestação.

Ventriculomegalia é uma indicação comum para a RM fetal, caso seja realizada para determinar se essa malformação realmente é isolada ou está associada a outros distúrbios morfológicos do SNC. Por exemplo, a RM pode demonstrar que a ventriculomegalia grave é causada por estenose do aqueduto, como se pode observar na [Figura 10-42](#), ou que na verdade é uma hidranencefalia. Nos casos de ventriculomegalia leve, a RM pode detectar agenesia do corpo caloso ou anomalias da migração (Benacerraf, 2007; Li, 2012; Twickler, 2003).

Outra indicação da RM fetal é avaliar a possibilidade de hemorragia intraventricular, como se pode evidenciar na [Figura 10-43](#). Os fatores de risco para hemorragia intraventricular fetal podem incluir ventriculomegalia atípica, trombocitopenia aloimune neonatal e gravidez multifetal monócórionica complicada pela morte de um dos fetos, ou por uma síndrome de transfusão feto-fetal (Hu, 2006). Quando se identifica hemorragia, os resultados da RM podem indicar quais estruturas estão afetadas e aproximadamente há quanto tempo ocorreu o sangramento.

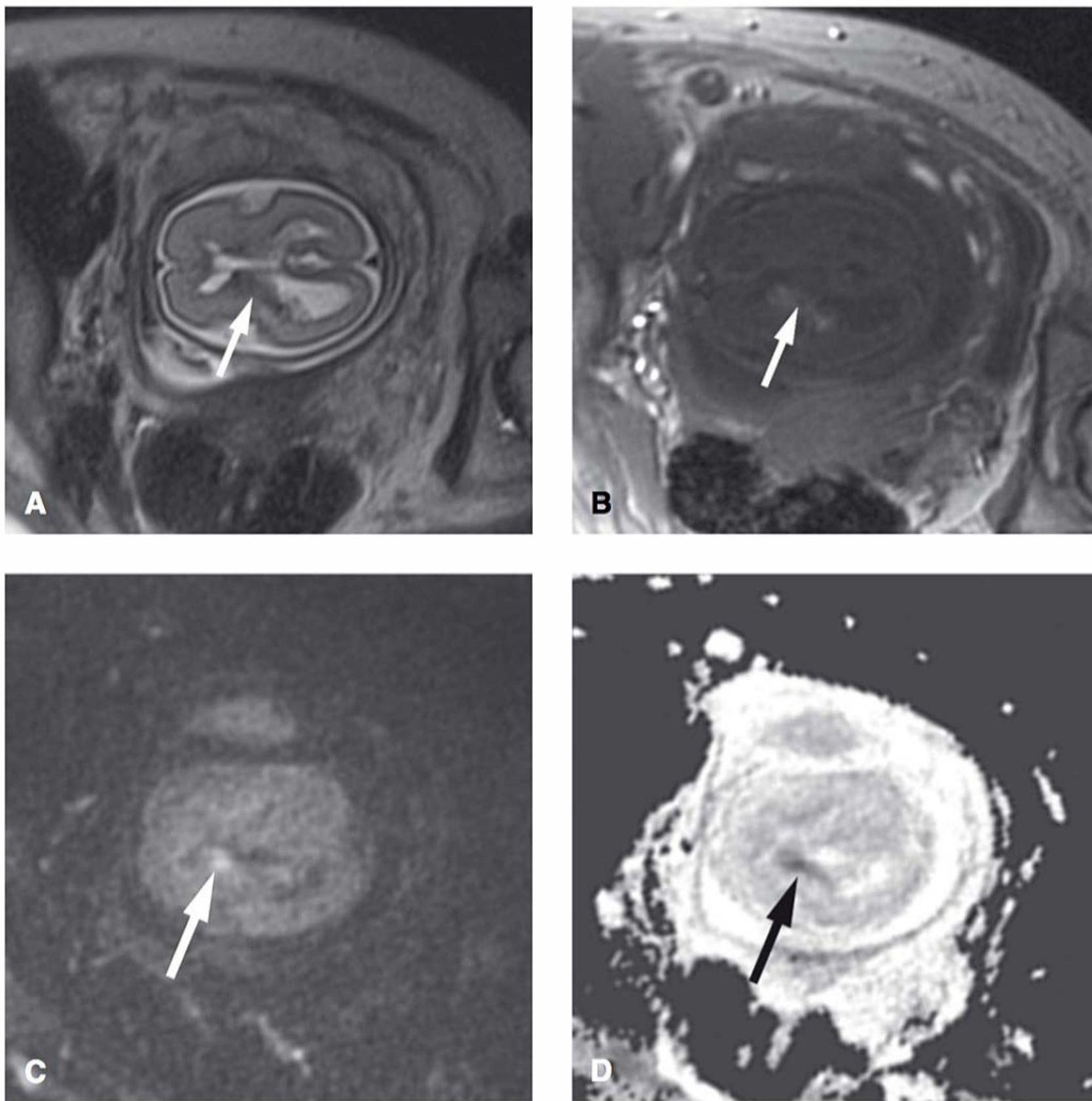
### Tórax

As anormalidades torácicas são facilmente visualizadas pela ultrassonografia morfológica. Contudo, a RM pode ajudar a determinar a localização e as dimensões de lesões torácicas expansivas e quantificar os volumes dos tecidos pulmonares restantes. A RM pode ajudar a caracterizar o tipo de malformação adenomatoide cística e avaliar a irrigação sanguínea do seques-



**FIGURA 10-42** Estenose do aqueduto. **A.** A imagem transventricular axial de um feto de 22 semanas, obtida pela sequência HASTE, demonstrou ventriculomegalia grave. **B.** A imagem coronal do mesmo feto demonstrou que o terceiro ventrículo (*seta*) estava dilatado. **C.** A imagem axial no nível da fossa posterior demonstrou que o quarto ventrículo (*ponta de seta*) parecia normal; isso era compatível com o diagnóstico de estenose do aqueduto.





**FIGURA 10-43** Hemorragia intraventricular. Imagens axiais do cérebro de um feto de 24 semanas. As setas indicam uma área com sinais anormais no ventrículo lateral esquerdo. Na imagem em sequência *half-fourier acquisition single-shot turbo spin echo* (HASTE) (**A**), a irregularidade estava bem delineada, mas tinha intensidade de sinais inespecífica. A imagem em T1 (**B**) demonstrou aumento da intensidade de sinais dentro dessa área em questão, sugerindo uma hemorragia intraventricular. A imagem ponderada por difusão (**C**) e o mapa do coeficiente de difusão aparente (**D**) demonstraram que realmente havia restrição à difusão com a hemorragia.

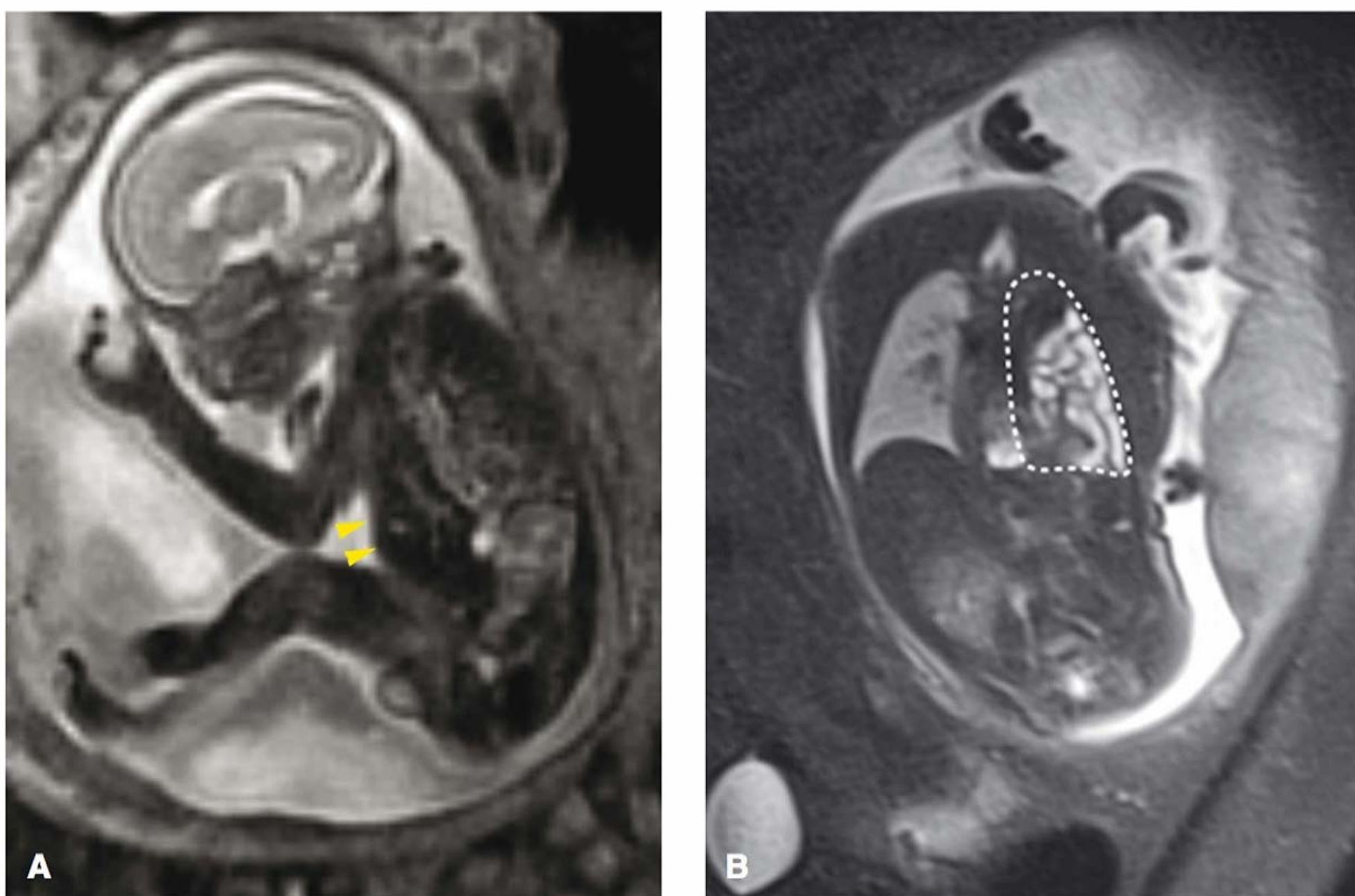
tro pulmonar extralobar. Nos casos de HDC, a RM pode ser usada para verificar e quantificar os órgãos abdominais presentes no tórax. Isso inclui o volume do fígado herniado e também os volumes dos tecidos pulmonares comprimidos (**Figura 10-44**) (Debus, 2013; Lee, 2011; Mehollin-Ray, 2012). A RM também tem sido usada para detectar anormalidades de outros sistemas do feto com hérnia diafragmática. Isso pode esclarecer expressivamente o prognóstico fetal (Kul, 2012). Do mesmo modo, a RM tem sido usada para avaliar os volumes pulmonares dos pacientes com displasia esquelética e oligodrâmnio prolongado em consequência de doença renal ou ruptura das membranas (Messerschmidt, 2011; Zaretsky, 2005).

### Abdome

Quando o exame ultrassonográfico é dificultado pelo oligodrâmnio ou pela obesidade materna, a RM pode ser útil (Caire, 2003). Hawkins e colaboradores (2008) demonstraram que a ausência de sinais na bexiga fetal contraída nas sequências em T2 estava associada às anomalias renais fetais. As diferenças das características de sinais entre o mecônio do intestino grosso e a urina da bexiga fetal podem permitir a caracterização de anomalias abdominais císticas (Farhataziz, 2005).

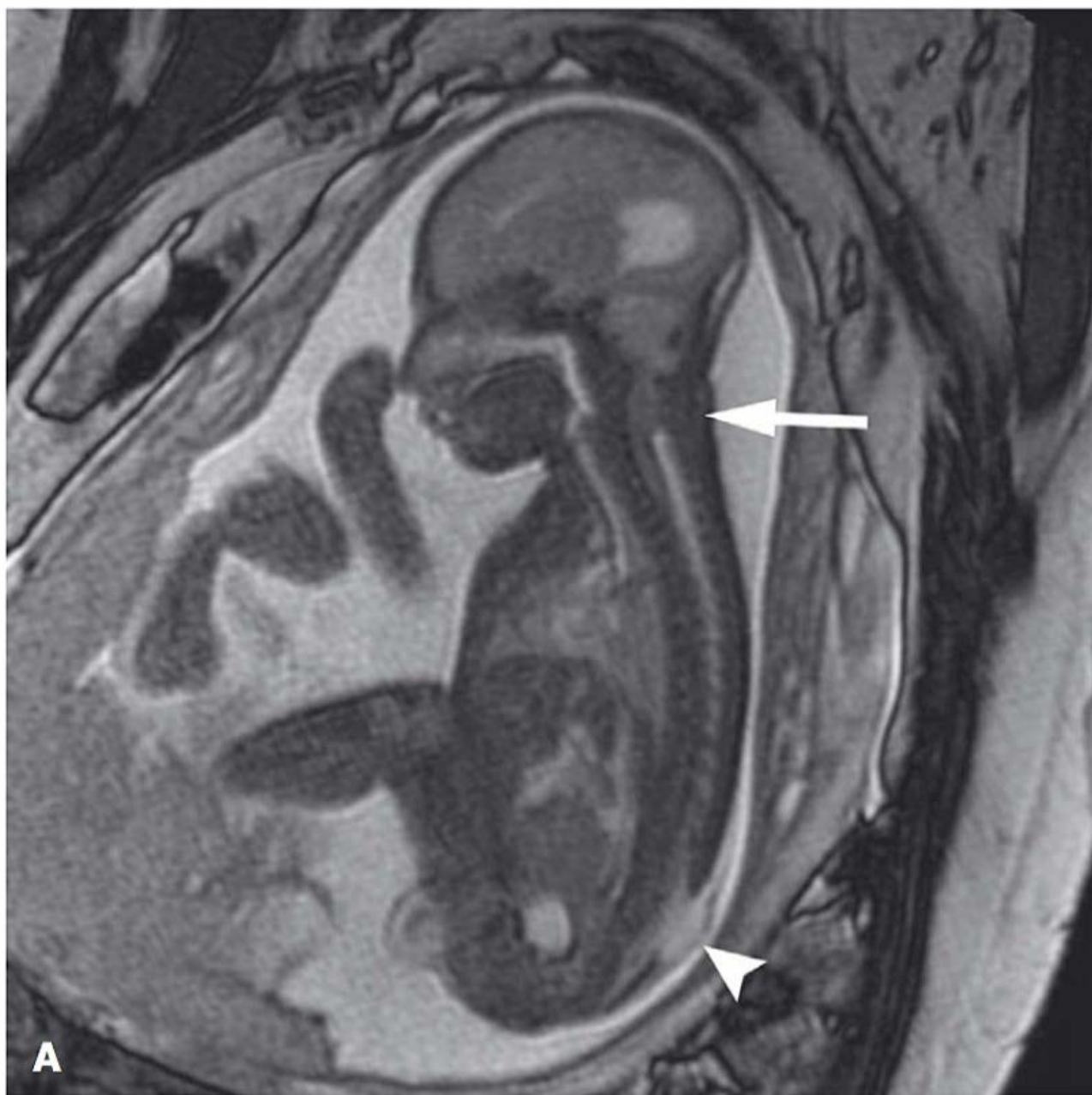
### Coadjuvante ao tratamento fetal

À medida que as indicações do tratamento fetal aumentaram, a RM passou a ser mais utilizada como rotina para demonstrar anomalias no período pré-operatório. Em alguns cen-



**FIGURA 10-44** Hérnia diafragmática congênita. **A.** Imagem em sequência *half-fourier acquisition single-shot turbo spin echo* (HASTE) de um feto de 26 semanas com hérnia diafragmática congênita envolvendo o fígado (*setas*). **B.** Imagem coronal em sequência imagens de recuperação da inversão T1 curta (STIR) do tórax de um feto de 33 semanas demonstrando várias alças de intestino preenchendo o lado esquerdo do tórax (*linhas tracejadas*).





**FIGURA 10-45** Mielomeningocele. **A.** A imagem sagital balanceada TruFisp de um feto de 32 semanas demonstrou herniação do cerebelo para dentro do canal cervical (*seta*) e uma pequena falha do tubo neural sacral com cobertura por uma membrana fina (*ponta de seta*). **B.** Imagem sagital TruFisp de outro feto, demonstrando um defeito do tubo neural (*pontas de seta*) e mielomeningocele proeminente (*setas*). B, bexiga fetal.

tros, antes da ablação a *laser* de anastomoses placentárias para tratar síndrome de transfusão feto-fetal, a RM é realizada para avaliar o cérebro quanto à existência de hemorragia intraventricular ou leucomalácia periventricular (**Capítulo 34**) (Hu, 2006; Kline-Fath, 2007). Devido a sua precisão na demonstração de anormalidades do cérebro e da coluna vertebral dos pacientes com mielomeningocele, a RM é usada com frequência antes de operações para corrigir espinha bífida fetal (**Figura 10-45**). Quando a cirurgia fetal é considerada para tratar teratomas sacrococcígeos, a RM pode demonstrar a extensão do tumor para dentro da pelve fetal (Avni, 2002; Neubert, 2004). Quando há uma massa cervical fetal para a qual se considera um procedimento de EXIT, a RM pode ajudar a delinear a extensão da lesão e seu efeito na cavidade oral e na hipofaringe (Hirose, 2003; Ogamo, 2005; Shiraishi, 2000). Por fim, a RM também tem sido usada quando pode ser necessário realizar um procedimento de EXIT para tratar micrognatia grave (MaArthur, 2012; Morris, 2009). O tratamento fetal é discutido no **Capítulo 16**.

### Placenta

A importância clínica de identificar as mulheres com placenta acreta é descrita no **Capítulo 41**. Em geral, a ultrassonografia é usada para demonstrar invasão placentária do miométrio, mas a RM tem sido usada como complemento para definir casos indeterminados. As alterações sugestivas de invasão incluem abaulamento uterino, faixas intraplacentárias escuras nas imagens em T2 e heterogeneidade placentária (Leyendecker, 2012). Quando é utilizada como exame complementar, a sensibilidade da RM para detectar invasão placentária é alta, embora seja difícil prever a profundidade da invasão. Os fatores de risco clínico e as alterações ultrassonográficas devem ser levados em consideração ao interpretar as imagens placentárias obtidas por RM (Leyendecker, 2012). O diagnóstico de placenta percreta com invasão da pa-

rede vesical tem sido um desafio, mesmo quando se utilizam a ultrassonografia e a RM.

### Conceitos emergentes

À medida que os tempos de aquisição diminuem e a tecnologia permite maior resolução das estruturas e dos movimentos, existem três tendências potenciais que o imageamento fetal pode seguir. A primeira é a aquisição de volume e o pós-processamento 3D. Isso poderia funcionar como a TC helicoidal com vários detectores multicanais, nos quais uma imagem grande de alta resolução poderia ser processada em qualquer plano. A aplicação dessa técnica à estrutura fetal a ser avaliada poderia exigir tempos de aquisição mais rápidos, a possibilidade de corrigir movimentos fetais e a melhora das opções dos campos de visão – que estão em processo de desenvolvimento.

A segunda tendência é o imageamento por RM em tempo real do coração e de outras estruturas móveis do feto. Estudos de exequibilidade revisaram os exames de RM do tórax para confirmar componentes específicos do coração fetal (Gorincour, 2007). Esses autores demonstraram, entre outras coisas, que o imageamento em sequência balanceada rápida com processamento *steady-state* (TruFISP) é útil para definir as relações entre átrios, ventrículos, região conotruncal e veias.

A terceira tendência é a avaliação mais detalhada das aquisições já estabelecidas das funções fisiológicas fetais. Isso inclui a espectroscopia da maturidade cerebral, que foi descrita em estudos de pequeno porte (Fenton, 2001; Kok, 2002). Outras possibilidades são o imageamento ponderado por difusão (DWI, de *diffusion-weighted imaging*) e o coeficiente de difusão aparente (ADC, de *apparent diffusion coefficient*) para examinar o SNC fetal (Chung, 2009; Garel, 2008). Essa última técnica tem a vantagem adicional de demonstrar os tratos de substância branca. Essas tecnologias emergentes ainda são experimentais e devem ser submetidas a testes rigorosos antes que sejam aplicadas na prática clínica.



## REFERÊNCIAS

- Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 20:483, 1985
- Altman RP, Randolph JG, Lilly JR: Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section survey—1973. *J Pediatr Surg* 9:389, 1974
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasonography in pregnancy. Practice Bulletin No. 101, February 2009, Reaffirmed 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134, May 2013
- American College of Radiology: Expert Panel on MR Safety: ACR guidance document on MR safe practices. *J Magn Reson Imaging* 37:501, 2013
- American College of Radiology and Society for Pediatric Radiology: ACR-SPR practice guideline for the safe and optimal performance of fetal magnetic resonance imaging. Resolution No. 13, 2010. Available at: [http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/MRI\\_Fetal.pdf](http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/MRI_Fetal.pdf). Accessed May 26, 2013
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med* 27:503, 2008a
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Official statements. Conclusions regarding epidemiology for obstetric ultrasound. 2010a. Available at: <http://www.aium.org/resources/viewStatement.aspx?id=16>. Accessed May 10, 2013
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Official statements. Limited obstetrical ultrasound. 2009. Available at: <http://www.aium.org/resources/viewStatement.aspx?id=19>. Accessed May 10, 2013
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Official statements. Prudent use in pregnancy. 2012. Available at: <http://www.aium.org/resources/viewStatement.aspx?id=33>. Accessed May 10, 2013
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Official statements. Statement on the safe use of Doppler ultrasound during 11–14 week scans (or earlier in pregnancy). 2011. Available at: <http://www.aium.org/resources/viewStatement.aspx?id=42>. Accessed May 10, 2013
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Official statements. Statement regarding naturally-occurring gas bodies. 2008b. Available at: <http://www.aium.org/resources/viewStatement.aspx?id=6>. Accessed May 10, 2013
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 32(6):1067, 2013b
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations *J Ultrasound Med* 32(6):1083, 2013a
- Avni FE, Guibaus L, Robert Y, et al: MR imaging of fetal sacrococcygeal teratoma: diagnosis and assessment. *Am J Roentgenol* 178(1):179, 2002
- Axt-Fliehn R, Schwarze A, Smrcek J, et al: Isolated ventricular septal defects dated by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:266, 2006
- Azizkhan RG, Crombleholme TM: Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatric Surg Int* 24:643, 2008
- Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, et al: The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 180(3):750, 1999
- Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, et al: A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 170:32, 1994
- Baschat AA: Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:111, 2004
- Baschat AA: Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37:501, 2011
- Baschat AA: Relationship between placental blood flow resistance and perinatal venous Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22:561, 2003
- Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B, et al: Three-dimensional US of the fetus: volume imaging. *Radiology* 238:988, 2006
- Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B, et al: What does magnetic resonance imaging add to the prenatal sonographic diagnosis of ventriculomegaly? *J Ultrasound Med* 26:1513, 2007
- Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A: Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Guideline: Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 206(4):300, 2012
- Best KE, Tennant PWG, Addor M, et al: Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 97(5):F353, 2012
- Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, et al: ISUOG Practice Guidelines: Use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(2):233, 2013
- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al: Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:119, 2004
- Bronshtein M, Ornoy A: Acrania: anencephaly resulting from secondary degeneration of a closed neural tube: two cases in the same family. *J Clin Ultrasound* 19(4):230, 1991
- Brugger PC, Stuhr F, Lindner C, et al: Methods of fetal MR: beyond T2-weighted imaging. *Euro J Radiol* 57(2):172, 2006
- Burge D, Wheeler R: Increasing incidence of detection of congenital lung lesions. *Pediatr Pulmonol* 45(1):103, 2010
- Caire JT, Ramus RM, Magee KP, et al: MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 181:1381, 2003
- Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, et al: National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76(11):747, 2006
- Carey M, Bower C, Mylvaganam A, et al: Talipes equinovarus in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 17:187, 2003
- Cavoretto P, Molina F, Poggi S, et al: Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:769, 2008
- Centers for Disease Control and Prevention: Workplace Solutions. Preventing work-related musculoskeletal disorders in sonography. DHHS (NIOSH) Publication No. 2006–148, 2006
- Chitty LS, Altman DG: Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn* 23:891, 2003
- Chung R, Kasprian G, Brugger PC, et al: The current state and future of fetal imaging. *Clin Perinatol* 36(3):685, 2009
- Clements H, Duncan KR, Fielding K, et al: Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age. *B J Radiol* 73(866):190, 2000
- Colvin J, Bower C, Dickinson JE, et al: Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatr* 116:e356, 2005
- Copel JA, Liang R, Demasio K, et al: The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 182:813, 2000
- Cragan JD, Gilboa SM: Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res (Part A)* 85:20, 2009
- Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, et al: Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 117:618, 2011
- Curran PF, Jelin EB, Rand L, et al: Prenatal steroids for microcystic congenital adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 45:145, 2010
- Dandy WE, Blackfan KD: Internal hydrocephalus: An experimental, clinical, and pathological study. *Am J Dis Child* 8:406, 1914
- Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM: Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 113(5):1001, 2009
- De Biasio P, Ginocchio G, Aicardi G, et al: Ossification timing of sacral vertebrae by ultrasound in the mid-second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 23:1056, 2003
- Debus A, Hagelstein C, Kilian A, et al: Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: association of prenatal MR imaging findings with postnatal chronic lung disease. *Radiology* 266(3):887, 2013
- Derikx JPM, De Backer A, Van De Schoot L, et al: Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Br J Surg* 93:1543, 2006
- Devaseelan P, Cardwell C, Bell B, et al: Prognosis of isolated mild to moderate fetal cerebral ventriculomegaly: a systematic review. *J Perinat Med* 38:401, 2010
- De Veciana M, Major CA, Porto M: Prediction of an abnormal karyotype in fetuses with omphalocele. *Prenat Diagn* 14:487, 1994
- DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, et al: Spatio-temporal image correlation (STIC): New technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22:380, 2003
- Dolk H, Loane M, Garne E: The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 686:349, 2010
- Duncombe GJ, Dickinson JE, Kikiros CS: Prenatal diagnosis and management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Am J Obstet Gynecol* 187(4): 950, 2002



- Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, et al: The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. *Prenat Diagn* 20:328, 2000
- Ergün O, Barksdale E, Ergün FS, et al: The timing of delivery of infants with gastroschisis influences outcome. *J Pediatr Surg* 40:424, 2005
- Espinoza J, Gotsch F, Kusanovic JP, et al: Changes in fetal cardiac geometry with gestation: implications for 3- and 4-dimensional fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 26:437, 2007
- Espinoza J, Romero R, Kusanovic JP, Gotsch F, et al: Standardized views of the fetal heart using four-dimensional sonographic and tomographic imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:233, 2008
- EUROCAT: Prenatal detection rates. 2012. Available at: [http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection\(pd\)rates](http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection(pd)rates). Accessed May 24, 2013
- Farhataziz N, Engels JE, Ramus RM, et al: Fetal MRI of urine and meconium by gestational age for the diagnosis of genitourinary and gastrointestinal abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 184:1891, 2005
- Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, et al: Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol* 59 (1 Suppl):S1, 2012
- Fenton BW, Lin CS, Macedonia C, et al: The fetus at term: in utero volume-selected proton MR spectroscopy with a breath-hold technique—a feasibility study. *Radiology* 219(2):563, 2001
- Figueras F, Benavides A, Del Rio M, et al: Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(1):39, 2009
- Franklin O, Burch M, Manning N, et al: Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 87:67, 2002
- Gaglioti P, Oberto M, Todros T: The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short-and long-term outcomes. *Prenat Diagn* 29(4):381, 2009
- Gallot D, Boda C, Ughetto S, et al: Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:276, 2007
- Garel C: Development of the fetal brain. In *MRI of the Fetal Brain: Normal Development and Cerebral Pathologies*. New York, Springer, 2004
- Garel C: Fetal MRI: what is the future? *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(2):123, 2008
- Garne E, Loane M, Dolk H, et al: Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94(3):134, 2012
- Glass HC, Shaw GM, Ma C, et al: Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 146A:2495, 2008
- Glover P, Hykin J, Gowland P, et al: An assessment of the intrauterine sound intensity level during obstetric echo-planar magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 68:1090, 1995
- Goldstein I, Reece EA, Pilu G, et al: Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 156:1065, 1987
- Goncalves LF, Espinoza J, Lee W, et al: Three- and four-dimensional reconstruction of the aortic and ductal arches using inversion mode: a new rendering algorithm for visualization of fluid-filled anatomical structures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24:696, 2004
- Goncalves LF, Lee W, Espinoza J, et al: Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help? *J Ultrasound Med* 24:1599, 2005
- Goncalves LF, Nien JK, Espinoza J, et al: What does 2-dimensional imaging add to 3- and 4-dimensional obstetric ultrasonography? *J Ultrasound Med* 25:691, 2006
- Gorincour G, Bourliere-Najean B, Bonello B, et al: Feasibility of fetal cardiac magnetic resonance imaging: preliminary experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(1):105, 2007
- Grandjean J, Larroque D, Levi S, et al: The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 181:446, 1999
- Gucciardo L, Uyttbroek A, de Wever I, et al: Prenatal assessment and management of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn* 31:678, 2011
- Hains DS, Bates CM, Ingraham S, et al: Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 24:233, 2009
- Hartman RJ, Rasmussen SJ, Botto LD, et al: The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 32:1147, 2011
- Hawkins JS, Dashe JS, Twickler DM: Magnetic resonance imaging diagnosis of severe fetal renal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 198:328.e1, 2008
- Hayden SA, Russ PD, Pretorius DH, et al: Posterior urethral obstruction. Prenatal sonographic findings and clinical outcome in fourteen cases. *J Ultrasound Med* 7:371, 1988
- Hirose S, Sydorak RM, Tsao K, et al: Spectrum of intrapartum management strategies for giant fetal cervical teratoma. *J Pediatr Surg* 38(3):446, 2003
- Hobbins JC, Robero R, Grannum P, et al: Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound: I. Obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 148:868, 1984
- Hoffman CK, Filly RA, Callen PW: The “lying down” adrenal sign: a sonographic indicator of renal agenesis or ectopia in fetuses and neonates. *J Ultrasound Med* 11:533, 1992
- Hu LS, Caire J, Twickler DM: MR findings of complicated multifetal gestations. *Obstet Gynecol* 36(1): 76, 2006
- Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, et al: Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation* 75:406, 1987
- International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the “basic examination” and the “fetal neurosonogram.” *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:109, 2007
- Ismaili K, Hall M, Donner C, et al: Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 188:242, 2003
- James CA, Watson AR, Twining P, et al: Antenatally detected urinary tract abnormalities: changing incidence and management. *Eur J Pediatr* 157:508, 1998
- Janga D, Akinfenwa O: Work-related repetitive strain injuries amongst practitioners of obstetric and gynecologic ultrasound worldwide. *Arch Gynecol Obstet* 286(2):353, 2012
- Jani JC, Peralta CFA, Nicolaides KH: Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39:2, 2012
- Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, et al: First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 168:156, 1993
- Joó JG, Tóth Z, Beke A, et al: Etiology, prenatal diagnoses and outcome of ventriculomegaly in 230 cases. *Fetal Diagn Ther* 24(3):254, 2008
- Kharrat R, Yamamoto M, Roume J, et al: Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 26:369, 2006
- Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P: Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9:271, 1997
- Kitchanan S, Patole SK, Muller R, et al: Neonatal outcome of gastroschisis and exomphalos: a 10-year review. *J Paediatric Child Health* 36:428, 2000
- Kline-Fath BM, Calvo-Garcia MA, O'Hara SM, et al: Twin-twin transfusion syndrome: cerebral ischemia is not the only fetal MR imaging finding. *Ped Radiol* 37(1):47, 2007
- Knott-Craig CJ, Elkins RC, Lane MM, et al: A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention. *Ann Thorac Surg* 66:506, 1998
- Kok RD, van den Berg PP, van den Bergh AJ, et al: Maturation of the human fetal brain as observed by 1 H MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 48(4):611, 2002
- Koren G, Florescu A, Costei AM, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 40(5):824, 2006
- Kul S, Korkmaz HA, Cansu A, et al: Contribution of MRI to ultrasound in the diagnosis of fetal anomalies. *J Magn Reson Imaging* 35:882, 2012
- Lauson S, Alvarez C, Patel MS, et al: Outcome of prenatally diagnosed isolated clubfoot. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35:708, 2010
- Lazebnik N, Bellinger MF, Ferguson JE, et al: Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with multicystic dysplastic kidney disease. *Prenat Diagn* 19:418, 1999
- Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, et al: Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 118:586, 2006
- Lee TC, Lim FY, Keswani SG, et al: Late gestation fetal magnetic resonance imaging-derived total lung volume predicts postnatal survival and need for extracorporeal membrane oxygenation support in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 46(6):1165, 2011
- Levi S: Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn* 22:285, 2002
- Levine D, Barnes PD: Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology* 210:751, 1999a
- Levine D, Barnes PD, Madsen JR, et al: Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 94:1011, 1999b
- Leyendecker JR, DuBose M, Hosseinzadeh K, et al: MRI of pregnancy-related issues: abnormal placentation. *AJR Am J Roentgenol* 198(2):311, 2012



- Li Y, Estroff JA, Khwaja O, et al: Callosal dysgenesis in fetuses with ventriculomegaly: levels of agreement between imaging modalities and postnatal outcome. *Ultra Obstet Gynecol* 40(5): 522, 2012
- Lodeiro JG, Feinstein SJ, Lodeiro SB: Fetal premature atrial contractions associated with hydralazine. *Am J Obstet Gynecol* 160:105, 1989
- Long A, Moran P, Robson S: Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies. *Prenat Diagn* 26:707, 2006
- Lowe TW, Weinreb J, Santos-Ramos R, et al: Magnetic resonance imaging in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 66(5):629, 1985
- Maarse W, Berge SJ, Pistorius L, et al: Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35:495, 2010
- Maarse W, Pistorius LR, Van Eeten WK, et al: Prenatal ultrasound screening for orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38:434, 2011
- MacArthur CJ: Prenatal diagnosis of fetal cervicofacial anomalies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 20(6):482, 2012
- Magnavita N, Bevilacqua L, Mirk P, et al: Work-related musculoskeletal complaints in sonologists. *J Occup Environ Med* 41:981, 1999
- Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, et al: Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 107:1277, 2001
- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al: First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 106:288, 2005
- Mammen L, Benson CB: Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 23:497, 2004
- Mann S, Johnson MP, Wilson RD: Fetal thoracic and bladder shunts. *Semin Fetal Neonatal Med* 15:28, 2010
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med* 342:9, 2000
- Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, et al: The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prenat Diagn* 31:1086, 2011
- McGahan JP, Pili G, Nyberg DA: Neural tube defects and the spine. In: Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, et al (eds): *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p 293
- Mehollin-Ray AR, Cassady CI, Cass DL, et al: Fetal MR imaging of congenital diaphragmatic hernia. *Radiographics* 32(4):1067, 2012
- Messerschmidt A, Pataria A, Helber H, et al: Fetal MRI for prediction of neonatal mortality following preterm premature rupture of the fetal membranes. *Pediatr Radiol* 41:1416, 2011
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al: Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 31:148, 1996
- Millischer AE, Sonigo P, Ville Y, et al: Standardized anatomical examination of the fetus at MRI. A feasibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(5):553, 2013
- Morris LM, Lim F-Y, Elluru RG, et al: Severe micrognathia: indications for EXIT-to-Airway. *Fetal Diagn Ther* 26(30):162, 2009
- Morrow RJ, Abramson SL, Bull SB, et al: Effect of placental embolization of the umbilical artery velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 151:1055, 1989
- Mullasery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, et al: Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35:609, 2010
- Nembhard WN, Waller DK, Sever LE, et al: Patterns of first-year survival among infants with selected congenital anomalies in Texas, 1995–1997. *Teratology* 64:267, 2001
- Neubert S, Trautmann K, Tanner B, et al: Sonographic prognostic factors in prenatal diagnosis of SCT. *Fetal Diagn Ther* 19(4): 319, 2004
- Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6:212, 2010
- Nicholas SS, Stamilio DM, Dicke JM, et al: Predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with abdominal wall defects using prenatal risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 201:383.e1, 2009
- Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, et al: Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 2:72, 1986
- Oei SG, Vosters RP, van der Hagen NL: Fetal arrhythmia caused by excessive intake of caffeine by pregnant women. *BMJ* 298:568, 1989
- Offerdal K, Jebens N, Swertsen T, et al: Prenatal ultrasound detection of facial cleft: a prospective study of 49,314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:639, 2008
- Ogamo M, Sugiyama T, Maeda T, et al: The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure in giant fetal neck masses. *Fetal Diagn Ther* 20(3):214, 2005
- Orioli IM, Catilla EE: Epidemiology of holoprosencephaly: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:13, 2010
- Paladini D, Russo M, Teodoro A, et al: Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the Naples area during the years 1994–1999—the experience of a joint fetal-pediatric cardiology unit. *Prenatal Diagn* 22(7):545, 2002
- Pavone V, Bianca S, Grosso G, et al: Congenital talipes equinovarus: an epidemiological study in Sicily. *Acta Orthop* 83(3):294, 2012
- Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, et al: Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 97:227, 2012
- Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, et al: Amnionic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 32:601, 1987
- Pike I, Russo A, Berkowitz J, et al: The prevalence of musculoskeletal disorders among diagnostic medical sonographers. *J Diagn Med Sonography* 13:219, 1997
- Pilalis A, Basagiannis C, Eleftheriades M, et al: Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(9):1814, 2012
- Pili G: Prenatal diagnosis of cerebrospinal anomalies. In: Fleischer AC, Toy EC, Lee W, et al (eds): *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2011
- Pili G: Ultrasound evaluation of the fetal neural axis. In Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008, p 366
- Puligandla PS, Janvier A, Flageole H, et al: The significance of intrauterine growth restriction is different from prematurity for the outcome of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 39:1200, 2004
- Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S, et al: Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 161:1264, 1989
- Rados C: FDA cautions against ultrasound “keepsake” images. *FDA Consumer Magazine* 38(1):9, 2007
- Rahemtullah A, McGillivray B, Wilson RD: Suspected skeletal dysplasias: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 177:864, 1997
- Rakic P: Ultrasound effects on fetal brains questioned. *RSNA News* 16(11):8, 2006
- Ramos GA, Romine LE, Gindes L, et al: Evaluation of the fetal secondary palate by 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med* 29:357, 2010
- Ramus RM, Martin LB, Twickler DM: Ultrasonographic prediction of fetal outcome in suspected skeletal dysplasias with use of the femur length-to-abdominal circumference ratio. *Am J Obstet Gynecol* 179(5):1348, 1998
- Reddy UM, Filly RA, Copel JA: Prenatal imaging: ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 112:145, 2008
- Reeves MJ, Brandreth M, Whitby EH, et al: Neonatal cochlear function: measurement after exposure to acoustic noise during in utero MR imaging. *Radiology* 257(3):802, 2010
- Reichel TF, Ramus RM, Caire JT, et al: Fetal central nervous system biometry on MR imaging. *Am J Roentgenol* 180(4): 1155, 2003
- Romosan G, Henriksson E, Rylander A, et al: Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal malformations in an unselected Swedish population 2000–2005. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34:526, 2009
- Roybal JL, Liechty KW, Hedrick HL, et al: Predicting the severity of congenital high airway obstruction syndrome. *J Pediatr Surg* 45(8):1633, 2010
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al: Practice Guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(1):116, 2011
- Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, et al: ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13+6-week fetal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37:625, 2011
- Santiago-Munoz PC, McIntire DD, Barber RG, et al: Outcomes of pregnancies with fetal gastroschisis. *Obstet Gynecol* 110:663, 2007
- Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA: Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* 24:1810, 2009
- Sciscione AC, Hayes EJ, Society for Maternal-Fetal Medicine: Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 201(2):121, 2009
- Segata M, Mari G: Fetal anemia: new technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:153, 2004
- Sharma R, Stone S, Alzouebi A, et al: Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus. *Prenat Diagn* 31:142, 2011



- Sheih CP, Liu MB, Hung CS, et al: Renal abnormalities in schoolchildren. *Pediatrics* 84:1086, 1989
- Shipp TD, Bromley B, Hornberger LK, et al: Levorotation of the fetal cardiac axis: a clue for the presence of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 85:97, 1995
- Shiraishi H, Nakamura M, Ichihashi K, et al: Prenatal MRI in a fetus with a giant neck hemangioma: a case report. *Prenat Diagn* 20(12):1004, 2000
- Shulman LP, Emerson DS, Felker RE, et al: High frequency of cytogenetic abnormalities in fetuses with cystic hygroma diagnosed in the first trimester. *Obstet Gynecol* 80:80, 1992
- Simon EM, Goldstein RB, Coakley FV, et al: Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. *Am J Neuroradiol* 21:1688, 2000
- Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, et al: Ultrasonographic left cardiac axis deviation: a marker for fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 85:187, 1995
- Solomon BD, Rosenbaum KN, Meck JM, et al: Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:146, 2010
- Sotiriadis A, Makrydimas G: Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 206(4):337.e1, 2012
- Stege G, Fenton A, Jaffray B: Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr* 112:532, 2003
- Stevenson DA, Carey JC, Byrne JLB, et al: Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet* 158A:1046, 2012
- Stocker JT: Congenital pulmonary airway malformation: a new name and expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 41(Suppl):424, 2002
- Stocker JT, Madewell JE, Drake RM: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 8:155, 1977
- Swamy R, Embleton N, Hale J, et al: Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn* 28:1048, 2008
- Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, et al: Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 31:90, 2011
- Szabo N, Gergev G, Kobor J, et al: Corpus callosum abnormalities: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol* 44:420, 2011
- Tilea B, Alberti C, Adamsbaum C, et al: Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: new reference data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(2):173, 2009
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mayberry P: Three-dimensional ultrasound evaluation of the fetal brain: the three horn view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:302, 2000
- Tredwell SJ, Wilson D, Wilmink MA, et al: Review of the effect of early amniocentesis on foot deformity in the neonate. *J Pediatr Orthol* 21:636, 2001
- Trivedi N, Levy D, Tarsa M, et al: Congenital cardiac anomalies: prenatal readings versus neonatal outcomes. *J Ultrasound Med* 31:389, 2012
- Turan S, Turan O, Baschat AA: Three- and four-dimensional fetal echocardiography. *Fetal Diagn Ther* 25:361, 2009
- Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, et al: Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Pediatr Radiol* 39:100, 2009
- Twickler DM, Magee KP, Caire J, et al: Second-opinion magnetic resonance imaging for suspected fetal central nervous system abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 188:492, 2003
- Twickler DM, Reichel T, McIntire DD, et al: Fetal central nervous system ventricle and cisterna magna measurements by magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 187:927, 2002
- Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, et al: Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 103:1269, 2001
- Vadegar SH, Moore RJ, Strachan BK, et al: Effect of fetal magnetic resonance imaging on fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 182:666, 2000
- Vergani P, Ceruti P, Locatelli A, et al: Accuracy of prenatal ultrasonographic diagnosis of duplex renal system. *J Ultrasound Med* 18:463, 1998
- Walker SJ, Ball RH, Babcock CJ, et al: Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses and neonates with cleft lip with or without cleft palate. A population-based study in Utah. *J Ultrasound Med* 20(11):1175, 2001
- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A* 155:943, 2011
- Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA: Diverse maternal and fetal pathology associated with absent diastolic flow in the umbilical artery of high-risk fetuses. *Obstet Gynecol* 77:374, 1991
- Whitten SM, Wilcox DT: Duplex systems. *Prenat Diagn* 21:952, 2001
- Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, et al: Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Euro J Med Genet* 48:131, 2005
- Wilhelm L, Borgers H: The “equals sign”: a novel marker in the diagnosis of fetal isolated soft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:439, 2010
- Williams B, Tareen B, Resnick M: Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Curr Urol Rep* 8:111, 2007
- Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, et al: Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet* 140A:151, 2006
- Wiskirchen J, Groenewael EF, Kehlbach R, et al: Long-term effects of repetitive exposure to a static magnetic field 1.5 T on proliferation of human fetal lung fibroblasts. *Magn Reson Med* 41:464, 1999
- Woodward M, Frank D: Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 89:149, 2002
- Worley KC, Dashe JS, Barber RG, et al: Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia: volume of herniated liver and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):318.e1, 2009
- Yamada S, Uwabe C, Fujii S, et al: Phenotypic variability in human embryonic holoprosencephaly in the Kyoto collection. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 70:495, 2004
- Yildirim G, Gungorduk K, Aslan H, et al: Prenatal diagnosis of extralobar pulmonary sequestration. *Arch Gynecol Obstet* 278:181, 2008
- Zaretsky M, Ramus R, McIntire D, et al: MRI calculation of lung volumes to predict outcome in fetuses with genitourinary abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 185:1328, 2005
- Zaretsky MV, McIntire DD, Twickler DM: Feasibility of the fetal anatomic and maternal pelvic survey by magnetic resonance imaging at term. *Am J Obstet Gynecol* 189:997, 2003a
- Zaretsky MV, Twickler DM: Magnetic imaging in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol* 46:868, 2003b
- Zeeman GG, McIntire DD, Twickler DM: Maternal and fetal artery Doppler findings in women with chronic hypertension who subsequently develop superimposed pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14:318, 2003
- Zerres K, Mucher G, Becker J, et al: Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease: molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 6:137, 1998



# Líquido Amniótico

VOLUME NORMAL DE LÍQUIDO AMNIÓTICO ..... 231

FISIOLOGIA..... 231

AValiação ULTRASSONOGRÁFICA..... 232

POLIDRÂMNIo ..... 233

OLIGOIDRÂMNIo..... 236

OLIGOIDRÂMNIo LIMÍTROFE..... 238

O líquido amniótico tem diversas funções na gravidez. Ele cria um espaço físico para os movimentos fetais, o que é necessário para o desenvolvimento musculoesquelético; permite a deglutição fetal – essencial para o desenvolvimento do trato gastrointestinal e para a respiração fetal – necessária ao desenvolvimento dos pulmões; evita que haja compressão do cordão umbilical e protege o feto contra traumatismos; e também tem propriedades bacteriostáticas. As anormalidades no volume do líquido amniótico podem refletir um problema na produção do líquido ou em sua circulação, como alguma patologia fetal ou placentária subjacente. Esses extremos no volume podem estar associados a maior risco de resultados adversos da gravidez.

VOLUME NORMAL DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

O volume de líquido amniótico aumenta de cerca de 30 mL com 10 semanas, para 200 mL com 16 semanas, até alcançar 800 mL no meio do terceiro trimestre (Brace, 1989; Magann, 1997). Esse líquido é composto por cerca de 98% de água. Um feto a termo contém, grosso modo, 2.800 mL de água, e a placenta contém outros 400 mL, de forma que o útero a termo contém quase 4 L de água (Modena, 2004). O volume anormalmente reduzido é denominado *oligoidrâmnio*, enquanto o aumento no volume do líquido é denominado *hidrâmnio* ou *polidrâmnio*.

Fisiologia

No início da gestação, a cavidade amniótica é preenchida com um líquido muito similar em composição ao líquido extracelular. Durante a primeira metade da gestação, ocorre transferência de água e de outras pequenas moléculas pelo âmnio (*fluxo transmembranoso*), pelos vasos fetais na superfície placentária (*fluxo intramembranoso*) e pela pele fetal. A produção fetal de urina inicia-se entre 8 e 11 semanas, mas a urina só passa a ser um componente importante do líquido amniótico a partir do segundo trimestre. Esta última observação explica por que fetos com anormalidades renais letais não manifestam oligoidrâmnio grave antes de 18 semanas. O transporte de água pela pele fetal continua até que haja queratinização, com 22 a 25 semanas. Isso explica por que neonatos muito prematuros podem apresentar perda significativa de líquidos pela pele.

Com a evolução da gestação, quatro vias têm participação importante na regulação do volume do líquido amniótico (**Tabela 11-1**). A primeira é a urina fetal, que é a principal fonte de líquido amniótico na segunda metade da gravidez. Ao termo, a produção de urina pelo feto pode exceder 1 L por dia – e, assim, o volume de líquido amniótico é recirculado diariamente. A osmolalidade da urina fetal é significativamente hipotônica em relação à do plasma materno e fetal e semelhante à do líquido amniótico. Especificamente, a osmolalidade do plasma materno e fetal é de cerca de 280 mOsm/mL, enquanto a do líquido amniótico é de cerca de 260 mOsm/mL. Essa hipotonicidade da urina fetal – e consequentemente do líquido amniótico – é responsável pela significativa transferência *intramembranosa* de líquido através e para o interior dos vasos fetais sobre a superfície placentária e, assim, para o feto. Essa transferência atinge 400 mL por dia e é o segundo regulador do volume do líquido (Mann, 1996). Em um quadro de desidratação da gestante, o aumento na osmolalidade materna favorece a transferência de líquido do feto para a mãe e, posteriormente, do compartimento do líquido amniótico para o feto (Moore, 2010).



TABELA 11-1 Regulação do volume do líquido amniótico no final da gestação

Via	Efeito sobre o volume	Volume diário aproximado (mL)
Urina fetal	Produção	1.000
Deglutição fetal	Reabsorção	750
Secreção pulmonar de líquido	Produção	350
Fluxo intramembranoso para os vasos fetais sobre a superfície placentária	Reabsorção	400
Fluxo transmembranoso através da membrana amniótica	Reabsorção	Mínimo

Adaptada de Magann, 2011; Modena, 2004; Moore, 2010.

A terceira fonte importante para a regulação do líquido amniótico é o trato respiratório. Cerca de 350 mL de líquido pulmonar são produzidos por dia no final da gestação, e metade desse volume é imediatamente deglutida. Finalmente, a deglutição fetal é o principal mecanismo de reabsorção do líquido amniótico e corresponde à média de 500 a 1.000 mL por dia (Mann, 1996). O impedimento à deglutição, causado por anormalidade no sistema nervoso central ou por obstrução do trato gastrointestinal, pode resultar em um grau impressionante de polidrâmnio. As outras vias – fluxo transmembranoso e fluxo pela pele fetal – respondem por uma proporção bem menor do transporte de líquido na segunda metade da gestação.

Medição

Do ponto de vista prático, o volume real de líquido amniótico raramente é mensurado fora do ambiente de pesquisa. Isto posto, a medição direta e os métodos de diluição de corante para quantificação de líquido contribuíram para a compreensão da fisiologia normal. Essas medições têm sido usadas para validar as técnicas ultrassonográficas de avaliação do líquido. O método de diluição de corante envolve a injeção de uma pequena quantidade de corante, como o amino-hipurato, na cavidade amniótica sob direcionamento ultrassonográfico. Coleta-se uma amostra de líquido amniótico para determinar a concentração do corante e, assim, calcular o volume do líquido no qual foi diluído.

Brace e Wolf (1989) revisaram 12 trabalhos realizados nos anos de 1960 em que o volume do líquido amniótico foi avaliado usando técnicas de medição. Embora o volume do líquido tenha aumentado durante a gestação, esses autores observaram que o valor médio não se alterou de modo significativo entre as semanas 22 e 39 – ficou em cerca de 750 mL. Houve considerável variação a cada semana de gestação, em particular no meio do terceiro trimestre. Nesse período, o 5º percentil foi 300 mL, e o 95º percentil foi cerca de 2.000 mL. Por outro lado, Magann e colaboradores (1997) utilizaram medição com diluição de corante e concluíram que o volume do líquido amniótico continua a aumentar com a evolução da gestação. Especificamente, o volume médio de líquido amniótico foi de cerca de 400 mL entre 22 e 30 semanas, dobrando daí em diante para a média de 800 mL. O volume permaneceu nesse nível até 40 semanas, para, a partir de então, declinar cerca de 8% por semana. Os dois trabalhos diferiram na metodologia de regressão utilizada, e, a despeito das conclusões distintas, ambos identificaram uma grande variação de volumes normais para cada semana, em particular no terceiro trimestre. Essa variação da normalidade também foi identificada utilizando métodos ultrassonográficos semiquantitativos, descritos a seguir.

Avaliação ultrassonográfica

A avaliação do líquido amniótico é parte de qualquer ultrassonografia realizada no segundo ou no terceiro trimestre (Capítulo 10). O volume costuma ser avaliado de modo semiquantitativo, com medição de um bolsão único ou do índice de líquido amniótico (ILA) (Phelan, 1987). Uma estimativa qualitativa ou subjetiva do volume do líquido amniótico também é considerada aceitável quando realizada por examinador experiente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011; American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013). Entretanto, uma limitação da estimativa subjetiva é não permitir avaliação longitudinal das tendências de variação em sua quantidade ou da adequação do volume.

Maior bolsão vertical

Ele também é denominado *bolsão vertical máximo*. O transdutor de ultrassom é mantido em posição perpendicular ao chão e paralela ao eixo longitudinal da gestante. No plano sagital, identifica-se o maior bolsão vertical de líquido. O bolsão de líquido pode conter partes fetais ou alças do cordão umbilical, mas esses não são incluídos na medição.

A *variação normal para maior bolsão vertical (MBV) mais comumente usada é entre 2 e 8 cm, com valores acima e abaixo indicando polidrâmnio e oligoidrâmnio, respectivamente*. Esses limiares foram determinados com base nos dados de Chamberlain e colaboradores (1984) e correspondem ao 3º e ao 97º percentil. Esse grupo também relatou aumento nas taxas de mortalidade perinatal entre lactentes sem anomalias quando o MBV esteve abaixo da variação normal. O perfil biofísico fetal também utiliza o limite de 2 cm para MBV para indicar volume de líquido amniótico normal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Isso será discutido em mais detalhes no Capítulo 17.

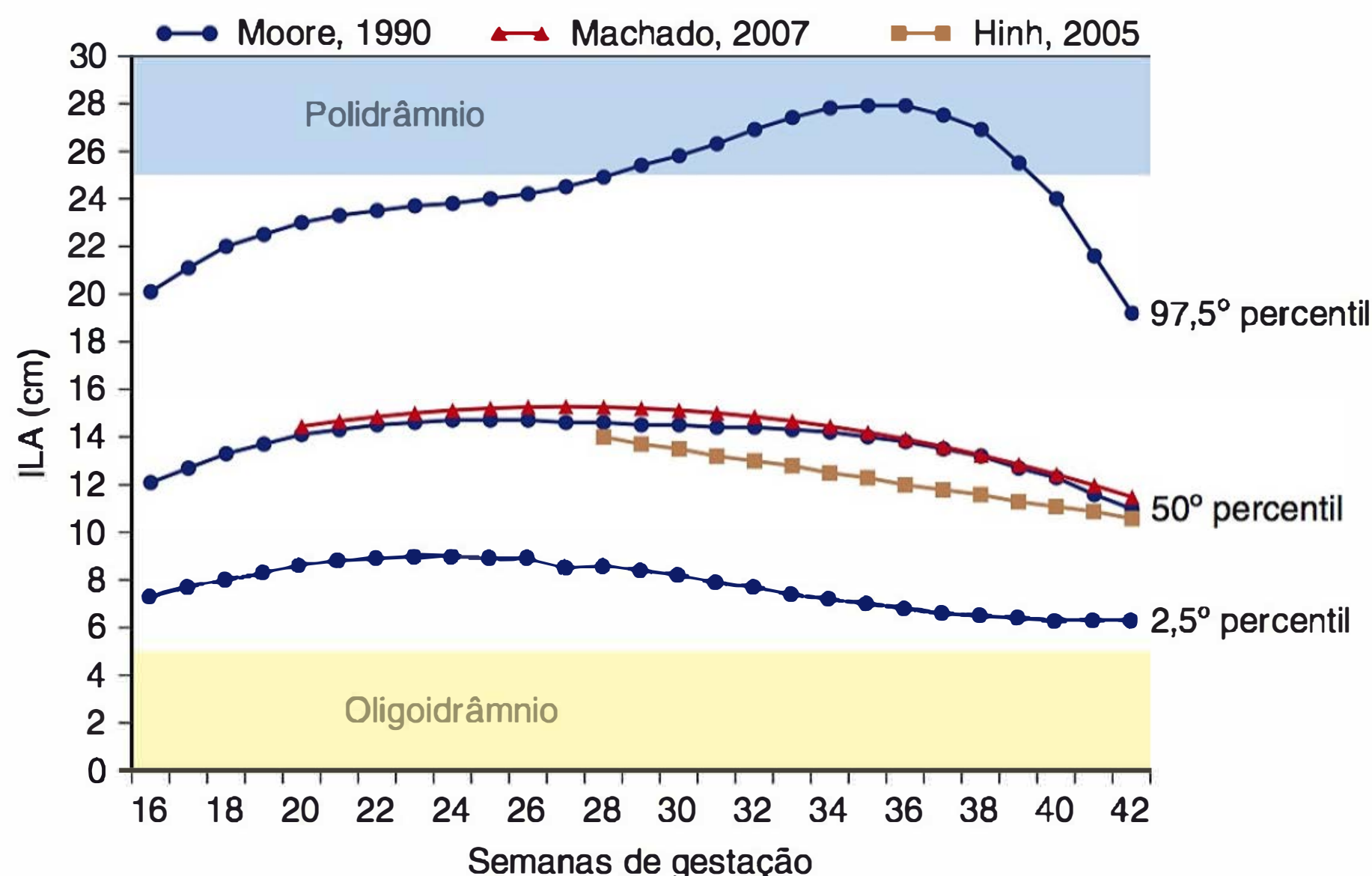
Outro método menos utilizado para avaliar o volume do líquido amniótico envolve a medição de bolsão único nos planos vertical e transversal. Define-se como adequado o volume de líquido amniótico quando o bolsão tem 2 × 1 cm, 2 × 2 cm, ou no mínimo 15 cm<sup>2</sup> (Gramellini, 2004; Magann, 2000; Manning, 1990, 1993).

Ao avaliar gestações de gemelares e outras gestações multifetais, mede-se um MBV em cada saco gestacional, novamente usando 2 a 8 cm como variação normal (Hernandez, 2012; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013).

Índice de líquido amniótico

Esse índice, o ILA, foi descrito por Phelan e colaboradores (1987) há mais de 25 anos, permanecendo como um dos métodos mais usados para avaliação do volume do líquido amniótico.





**FIGURA 11-1** Índice de líquido amniótico (ILA) de acordo com nomogramas e valores limiares específicos para a idade gestacional. O traçado azul representa os valores dos percentis do ILA 2,5º, 50º e 97,5º, com base no nomograma de Moore (1990). As curvas vermelha e marrom representam os valores do 50º percentil do ILA segundo, respectivamente, Machado (2007) e Hinh e Ladinsky (2005). As barras sombreadas azul-claro e amarela indicam valores limiares usados para definir, respectivamente, polidrâmnio e oligoidrâmnio.

Assim como a medição do MBV, o transdutor do ultrassom é mantido perpendicular ao solo e paralelo ao eixo longitudinal da gestante. O útero é dividido em quatro quadrantes iguais – os quadrantes superiores e inferiores, direito e esquerdo. O ILA é a soma dos MBVs de todos os quadrantes. O bolsão líquido pode conter partes fetais ou alças umbilicais, mas essas partes não são incluídas na medição. O Doppler colorido em geral é usado para confirmar que nenhuma parte do cordão umbilical tenha sido incluída na medição. Isso pode resultar em maior consistência e em redução da variação intraobservador (Callen, 2008; Hill, 2003). Entretanto, foi relatado que o Doppler colorido usa resultados de medição inferior do ILA e, assim, potencialmente sobrediagnostica oligoidrâmnio (Magann, 2001).

A variabilidade intraobservador do ILA é de cerca de 1 cm, e a variabilidade interobservadores é de cerca de 2 cm. Há grandes variações quando o volume do líquido amniótico está acima do limite normal (Moore, 1990; Rutherford, 1987b). Uma diretriz útil é que o ILA é cerca de três vezes o MBV encontrado (Hill, 2003).

**ILA normal.** A determinação da normalidade do ILA – ou seja, os limiares para definição de oligoidrâmnio e polidrâmnio – pode ser baseada em um ponto de corte numérico estatístico ou na variação do percentil específica para a idade gestacional.

A variação normal para ILA mais usada é 5 a 24 cm, com valores acima e abaixo indicando, respectivamente, polidrâmnio e oligoidrâmnio. Rutherford e colaboradores (1987a) relataram aumento no risco de resultados adversos da gravidez com índices fora dessa variação. Moore e Cayle (1990) publicaram curvas normais para os valores do ILA com base na avaliação transversal de quase 800 gestações não complicadas. Como mostra a Figura 11-1, o ILA médio foi definido entre 12 e 15 cm entre 16 e 40 semanas de gestação. Outros pesquisadores publicaram nomogramas com valores médios semelhantes (Hinh, 2005; Machado, 2007).

No nomograma de Moore (1990), o limiar de 5 cm está < o 2,5º percentil no segundo e no terceiro trimestre. O valor de 25 cm está > o 95º percentil, mas não é necessariamente o 97,5º percentil, dependendo da idade gestacional. Utilizando outros nomogramas publicados, o valor de 25 cm excede o 97,5º percentil (Hinh, 2005; Machado, 2007). Até o momento, não houve consenso sobre se o uso de nomograma para ILA melhora a capacidade de predição de resultados adversos em comparação com o uso apenas de limiares numéricos, e ambos são considerados aceitáveis.

## POLIDRÂMNIO

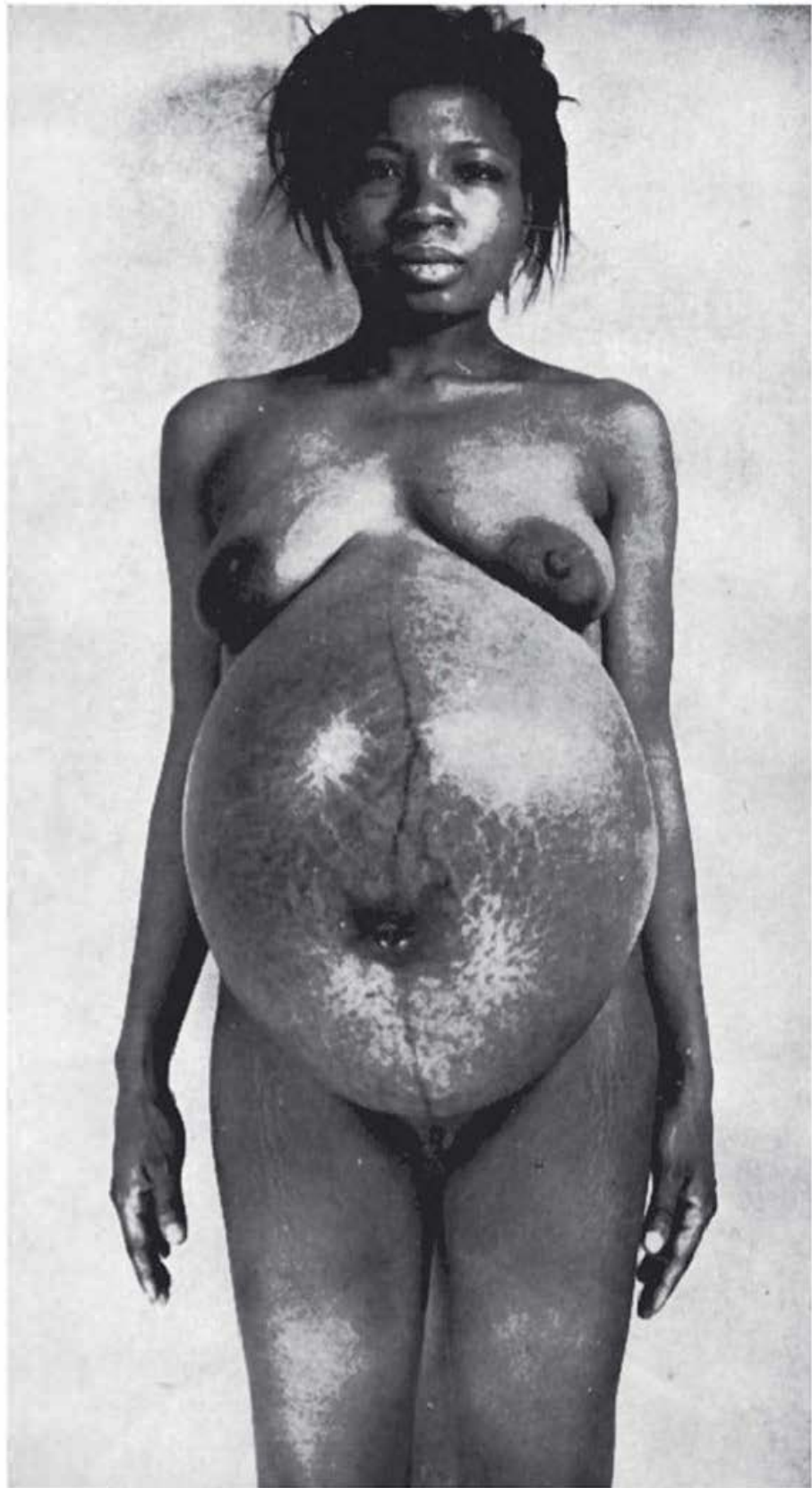
Trata-se do volume anormalmente aumentado do líquido amniótico, o que complica 1 a 2% das gestações (Biggio, 1999; Dashe, 2000; Magann, 2007; Pri-Paz, 2012). Também denominado *hidrâmnio*, o polidrâmnio pode ser suspeito quando o tamanho do útero excede o esperado para a idade gestacional. O útero pode parecer tenso, e a palpação de pequenas partes fetais e a ausculta dos batimentos cardíacos fetais podem ser mais difíceis. Um exemplo extremo é mostrado na Figura 11-2.

O polidrâmnio ainda pode ser classificado de acordo com o grau. Essa categorização tem sido usada em pesquisas para estratificação de risco. Vários grupos consideram o polidrâmnio *leve* quando o ILA está entre 25 e 29,9 cm; *moderado* quando está entre 30 e 34,9 cm; e *grave* quando é igual ou superior a 35 cm (Dashe, 2002; Lazebnik, 1999; Pri-Paz, 2012). O polidrâmnio leve é o mais comum, representando cerca de 66% dos casos; o moderado responde por cerca de 20%; e o grave, por cerca de 15%. Utilizando o MBV de líquido amniótico, o critério para casos leves é entre 8 e 9,9 cm, moderado entre 10 e 11,9 cm, e grave  $\geq 12$  cm. A Figura 11-3 mostra um exemplo de polidrâmnio grave observado com ultrassonografia. Essas definições estão de acordo com a regra geral de que o ILA é cerca de três vezes a medição do MBV (Hill, 2003). Em geral, o polidrâmnio grave tem maior probabilidade de ter etiologia subjacente e de produzir consequências para a gravidez em comparação com o polidrâmnio leve – que frequentemente é idiopático e benigno.

## Etiologia

As causas comuns de polidrâmnio são anomalias congênitas em cerca de 15% dos casos e diabetes melito em 15 a 20% (Tabela 11-2). Infecção congênita e aloimunização de hemácias são causas menos frequentes. As infecções que podem se apresentar com polidrâmnio são as por citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis e parvovírus (Capítulos 64 e 65). O polidrâmnio com frequência faz parte da *hidropsia fetal*, e muitas das etiologias citadas – algumas anomalias, infecções e aloimunização – podem resultar em feto e placenta hidrópicos. A fisiopatologia subjacente nesses casos é complexa, mas costuma estar relacionada a um estado de alto débito cardíaco. A anemia fetal grave





**FIGURA 11-2** Polidrâmnio grave – foram medidos 5.500 mL de líquido amniótico no momento do parto.

é o exemplo clássico. Como as etiologias do polidrâmnio são tão variadas, o tratamento também varia e, na maioria dos casos, é definido em função da causa subjacente. Essas etiologias serão discutidas complementarmente no **Capítulo 15** e em outros capítulos cobrindo tópicos específicos.

**Diabetes melito**

A concentração de glicose no líquido amniótico é mais alta na gestante com diabetes em comparação com a não diabética, e o ILA pode estar correlacionado com a concentração de glicose no líquido amniótico (Dashe, 2000; Spellacy, 1973; Weiss, 1985). Tais achados apoiam a hipótese de que a hiperglicemia materna



**FIGURA 11-3** Ultrassonografia de polidrâmnio grave com 35 semanas de gestação complicada por estenose do aqueduto fetal. Esse bolsão de líquido amniótico media mais de 15 cm, e o índice do líquido amniótico media próximo de 50 cm.

causa hiperglicemia fetal, resultando em diurese osmótica fetal no compartimento do líquido amniótico.

**Anomalias congênitas**

Diversas anomalias podem ser encontradas no cenário de polidrâmnio, e algumas estão mais caracteristicamente ligadas a esse cenário do que outras. Em razão dessa associação, a identificação do polidrâmnio é uma indicação para ultrassonografia específica. Muitas das anomalias descritas a seguir foram apresentadas no **Capítulo 10**.

Anormalidades graves do sistema nervoso central, como anencefalia, hidroencefalia ou holoprosencefalia, podem resultar em polidrâmnio em razão do prejuízo à deglutição fetal. Distúrbios neuromusculares, como distrofia miotônica, também podem levar a excesso de líquido amniótico. A obstrução do trato gastrointestinal superior fetal – atresia esofágica ou duodenal – com frequência está associada a polidrâmnio. Outras causas obstrutivas são fendas, micrognatia, obstrução congênita das vias aéreas superiores e massas cervicais fetais. As anormalidades fetais graves, como hérnia diafragmática, malformação adenomatoide cística e sequestro pulmonar, podem estar asso-

**TABELA 11-2** Polidrâmnio: prevalência e etiologias associadas – valores em percentual

	Golan (1993) (n = 149)	Many (1995) (n = 275)	Biggio (1999) (n = 370)	Dashe (2002) (n = 672)	Pri-Paz (2012) (n = 655)
<b>Prevalência</b>	1	1	1	1	2
<b>Índice de líquido amniótico</b>					
Leve 25 a 29,9 cm	—	72	—	66	64
Moderado 30 a 34,9 cm		20		22	21
Grave > 35 cm		8		12	15
<b>Etiologia</b>					
Idiopática	65	69	72	82	52
Anomalia fetal <sup>a</sup>	19	15 <sup>a</sup>	8	11 <sup>a</sup>	38 <sup>a</sup>
Diabetes	15	18	20	7	18

<sup>a</sup>Identificou-se correlação significativa entre gravidade do polidrâmnio e probabilidade de lactentes anômalos.



ciadas a polidrâmnio em razão de deslocamento do mediastino e prejuízo à deglutição, às vezes com evolução para hidropsia. Uma anomalia fetal comum, a obstrução da junção ureteropélvica, algumas vezes pode resultar em *polidrâmnio paradoxal*. E, embora raros, tumores como teratoma sacrococcígeo, nefroma mesoblástico fetal e corangiomas placentários volumosos com frequência são acompanhados por aumento anormal do volume do líquido amniótico.

O grau de polidrâmnio está associado à probabilidade de lactente anômalo (Many, 1995; Pri-Paz, 2012). Por exemplo, no Hospital Parkland, a prevalência de lactente anômalo foi de cerca de 8% com polidrâmnio leve, 12% com polidrâmnio moderado e acima de 30% com polidrâmnio grave (Dashe, 2002). Se não foi detectada qualquer anormalidade com a ultrassonografia, a probabilidade de anomalia maior identificada ao nascimento foi de 1 a 2% quando o polidrâmnio era leve ou moderado, mas era acima de 10% se o hidrâmnio fosse grave. Dorleijn e colaboradores (2009) também relataram aumento do risco de anormalidade detectada no primeiro ano de vida em caso de polidrâmnio aparentemente idiopático. O risco de anomalia é particularmente alto quando há polidrâmnio associado à restrição do crescimento fetal (Lazebnik, 1999). Se for encontrada uma anormalidade fetal concomitante com polidrâmnio, deve-se considerar a indicação de amniocentese, pois o risco de aneuploidia é significativamente maior (Dashe, 2002; Pri-Paz, 2012).

Embora as anormalidades no volume do líquido amniótico estejam associadas a malformações fetais, o inverso em geral não é verdadeiro. No Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations, no qual foram incluídos mais de 27.000 lactentes com anomalias, apenas 4% das gestações foram complicadas por polidrâmnio, e outros 3% por oligoidrâmnio (Martinez-Frias, 1999).

### Gestação multifetal

Os polidrâmnios em geral são definidos nas gestações multifetais como um MBV de líquido amniótico medindo 8 cm ou mais. Eles podem ser complementarmente caracterizados como moderados, se o bolsão tiver mais de 10 cm, ou graves, quando for superior a 12 cm. Nas gestações gemelares monocoriônicas, o polidrâmnio de um saco gestacional e o oligoidrâmnio do outro são um sinal diagnóstico de síndrome da transfusão feto-fetal, que será discutida no [Capítulo 45](#). Em uma revisão de quase 2.000 gestações de gemelares, Hernandez e colaboradores (2012) identificaram polidrâmnio em 18% das gestações monocoriônicas e dicoriônicas. Assim como nos fetos únicos, o polidrâmnio grave esteve mais fortemente associado a anormalidades fetais. Nos casos sem anormalidade fetal, o risco da gestação não foi maior em comparação com o de gêmeos com líquido amniótico em volume normal.

### Polidrâmnio idiopático

Quando não há causa evidente para o polidrâmnio, ele é dito *idiopático*. Como mostra a [Tabela 11-2](#), essa é a situação em até 70% dos casos (Golan, 1993; Many, 1995; Panting-Kemp, 1999). As gestações com polidrâmnio idiopático têm chance no mínimo duas vezes maior de lactente com peso ao nascer acima de 4.000 g (Lazebnik, 1999; Magann, 2010; Maymon, 1998). A justificativa para essa associação é que fetos maiores têm maior débito urinário, em razão de seu maior volume de distribuição, e a urina fetal é o principal contribuinte para o volume do lí-

quido amniótico. O polidrâmnio leve e idiopático é um achado benigno, e a evolução da gestação geralmente é favorável.

### Complicações

A não ser que o polidrâmnio seja grave ou se desenvolva rapidamente, é raro haver sintomas maternos. Com o polidrâmnio crônico, o acúmulo de líquido ocorre de forma gradual, podendo a gestante tolerar a excessiva distensão abdominal com desconforto relativamente pequeno. Já o polidrâmnio agudo tende a ocorrer mais cedo na gestação. Ele pode resultar em parto prematuro antes de 28 semanas ou em sintomas que se tornam tão debilitantes que determinam intervenção.

Os sintomas podem surgir pela pressão exercida no interior do útero excessivamente distendido e sobre os órgãos adjacentes. Quando a distensão é excessiva, a gestante pode apresentar dispneia e ortopneia em tal grau que só pode respirar confortavelmente quando em posição ereta (ver [Figura 11-2](#)). Também é possível haver edema como consequência de compressão do sistema venoso pelo útero aumentado, e esse edema tende a ser mais evidente nos membros inferiores, na vulva e na parede abdominal. Raramente, ocorre oligúria em razão de obstrução ureteral pelo útero aumentado ([Capítulo 53](#)). Complicações como essas, na gestante, são caracteristicamente associadas a polidrâmnio grave com etiologia subjacente.

Entre as complicações maternas associadas ao polidrâmnio estão descolamento de placenta, disfunção uterina e hemorragia pós-parto. O descolamento da placenta não é frequente, podendo resultar da descompressão rápida de um útero excessivamente distendido que se segue à ruptura das membranas fetais ou à amniorredução terapêutica. Nos casos com ruptura prematura das membranas, o descolamento da placenta às vezes ocorre dias ou semanas após a amniorrexe. A disfunção uterina consequente à hiperdistensão pode levar à atonia e, como consequência, à hemorragia pós-parto.

### Resultados de gravidez

Alguns resultados relatados como mais frequentes com polidrâmnio foram taxa de cesariana, peso ao nascer > 4.000 g e, mais importante, taxa de mortalidade perinatal. A taxa de cesariana aumentou cerca de três vezes quando foi diagnosticado polidrâmnio, e a mortalidade perinatal aumentou cerca de quatro vezes (Biggio, 1999; Hill, 1987; Maymon, 1998). Pri-Paz e colaboradores (2012) observaram que as gestações com polidrâmnio grave foram as com maior risco, mas não relataram morte perinatal com polidrâmnio *idiopático*.

O risco parece aumentar quando se identifica feto com restrição do crescimento e polidrâmnio. Erez e colaboradores (2005) relataram que essa combinação manteve associação independente com aumento de 20 vezes na taxa de mortalidade perinatal. A combinação também foi associada à trissomia do 18 (Sickler, 1997).

Considerando que a distensão uterina pode resultar em tamanho de útero próximo do observado na gestação a termo, o parto prematuro é uma preocupação justificável. De forma um tanto surpreendente, os estudos sobre polidrâmnio *idiopático* em geral não encontraram associação com parto prematuro (Magann, 2010; Many, 1995; Panting-Kemp, 1999). Por outro lado, o polidrâmnio grave e o polidrâmnio concomitante com anormalidades fetais foram associados a parto prematuro (Many, 1995; Pri-Paz, 2012).



## Condução

Como observado anteriormente, as etiologias do polidrâmnio são variadas, e o tratamento, na maioria das situações, deve ser direcionado à causa subjacente. Por vezes, o polidrâmnio grave resulta em parto prematuro ou em comprometimento da função respiratória materna. Nesses casos, é possível que haja necessidade de indicar a amniodrenagem – denominada *amniorredução*. A técnica para inserção da agulha é a mesma para amniocentese, a ser descrita no [Capítulo 14](#). Entretanto, deve-se conectar um vasilhame ou uma seringa de grande volume à agulha via tubo intravenoso esterilizado com uma válvula de fechamento. Em geral, retiram-se lentamente 1.000 a 1.500 mL de líquido em cerca de 30 minutos, dependendo do volume do polidrâmnio e da idade gestacional. O objetivo é restaurar o volume do líquido amniótico ao limite superior normal. O polidrâmnio grave é suficiente para necessitar de amniorredução quase invariavelmente apresenta uma etiologia subjacente, e é possível que haja novos procedimentos de amniorredução com periodicidade semanal, ou com mais frequência. É importante ressaltar que a amniorredução em geral é realizada tardiamente na gestação e implica riscos adicionais de ruptura de membranas, parto prematuro ou intensificação de parto prematuro, e descolamento da placenta.

## OLIGOIDRÂMNI

Trata-se de redução anormal no volume do líquido amniótico. O oligoidrâmnio complica cerca de 1 a 2% das gestações (Casey, 2000; Petrozella, 2011). Diferentemente do polidrâmnio, que com frequência é leve e tem prognóstico benigno na ausência de etiologia subjacente, o oligoidrâmnio causa preocupações. Quando não se identifica qualquer bolsão de líquido amniótico mensurável, utiliza-se o termo *anidrâmnio*.

O diagnóstico ultrassonográfico de oligoidrâmnio em geral tem como base um ILA  $\leq 5$  cm ou um MBV de líquido amniótico  $\leq 2$  cm (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). O diagnóstico também pode ser feito com base em um ILA abaixo dos percentis 5 ou 2,5 determinado por nomograma específico para a idade gestacional. Ou, ainda, pode ser feito com base na avaliação subjetiva de redução no volume do líquido amniótico. No nomograma de Moore, o limite de 5 cm está abaixo do 2,5º percentil no segundo e no terceiro trimestre (ver [Figura 11-1](#)). Quando se está avaliando a gestação de gemelares para síndrome de transfusão feto-fetal, a detecção de MBV  $\leq 2$  cm é usada para definir oligoidrâmnio MBV (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013).

Em geral, nenhum critério é considerado superior aos demais. Entretanto, como discutiremos subsequentemente, com o uso do ILA, em vez do MBV serão identificadas mais gestações como portadoras de oligoidrâmnio, embora sem evidência de melhora nos resultados da gravidez (Nabhan, 2010).

## Etiologia

As gestações com oligoidrâmnio incluem aquelas em que o volume do líquido amniótico esteve intensamente reduzido desde o início do segundo trimestre e aquelas em que o volume esteve normal até próximo do termo ou, mesmo, até o termo completo. O prognóstico depende muito da etiologia subjacente e

é variável. Sempre que se diagnostica oligoidrâmnio, esse fato passa a ser uma consideração importante nas decisões sobre a conduta.

## Oligoidrâmnio de início precoce

Quando o volume do líquido amniótico está anormalmente reduzido desde o início do segundo trimestre, esse fato pode refletir alguma anormalidade fetal que impeça a diurese normal, ou pode representar alguma anormalidade placentária grave o suficiente para prejudicar a perfusão. Em qualquer dessas circunstâncias, o prognóstico é ruim. A ruptura de segundo trimestre das membranas fetais pode resultar em oligoidrâmnio – e essa possibilidade deve ser excluída. Na maioria dos casos, a ruptura das membranas é acompanhada por extravasamento de líquido, sangramento vaginal ou contrações uterinas. Nos casos de oligoidrâmnio de instalação precoce, deve-se solicitar ultrassonografia específica para avaliação de anormalidades fetais.

## Oligoidrâmnio após o meio da gestação

Quando o volume do líquido amniótico fica anormalmente reduzido no final do segundo ou no terceiro trimestre, isso está mais provavelmente associado a restrição do crescimento fetal, anormalidade placentária, ou complicações maternas como pré-eclâmpsia ou doença vascular ([Tabela 11-3](#)). Nesses casos, uma das prováveis etiologias subjacentes é a insuficiência uteroplacentária, capaz de restringir o crescimento fetal e reduzir o débito urinário. A exposição a alguns medicamentos também foi associada a oligoidrâmnio, como será discutido adiante. A investigação de oligoidrâmnio do terceiro trimestre deve incluir avaliação de ruptura de membranas e ultrassonografia para avaliação do crescimento. Podem-se indicar estudos com Doppler da artéria umbilical se houver restrição do crescimento ([Capítulo 10](#)).

O oligoidrâmnio costuma ser encontrado nas gestações pós-termo, como será discutido no [Capítulo 43](#). Magann e colaboradores (1997) observaram que o volume do líquido amniótico reduz cerca de 8% por semana após 40 semanas. Nas gestações pós-termo, o oligoidrâmnio foi associado a padrões de batimentos fetais não tranquilizadores e a resultados adversos (Leveno, 1984).

## Anomalias congênitas

Com cerca de 18 semanas de gestação, os rins fetais são os principais contribuintes para o volume do líquido amniótico. Entre as gestações com anormalidades fetais, a maioria dos casos com redução intensa do volume amniótico com início precoce na gravidez é secundária a anomalias geniturinárias. Anomalias de outros sistemas orgânicos, aneuploidia e outras síndromes genéticas também têm potencial para causar oligoidrâmnio *indiretamente*, seja por descompensação fetal, restrição do crescimento fetal ou anormalidade placentária concomitante. Em geral, cerca de 3% dos recém-natos com anomalias congênitas apresentam oligoidrâmnio durante ultrassonografia pré-natal (Martinez-Frias, 1999).

Entre as anormalidades renais que levam à ausência de produção de urina pelo feto estão *agenesia renal* bilateral, *rins displásicos multicísticos*, agenesia renal unilateral com rim displásico multicístico contralateral, e a forma infantil da *doença do rim policístico autossômica recessiva*. As anormalidades urinárias



TABELA 11-3 Resultados das gestações em mulheres diagnosticadas com oligoidrâmnio entre 24 e 34 semanas

Fator	ILA ≤ 5 cm (n = 166)	ILA 8 a 24 cm (n = 28.185)	Valor p
Malformações maiores	42 (25)	634 (2)	< 0,001
Natimorto	8 (5)	133 (< 1)	< 0,001
Idade gestacional ao nascimento <sup>a</sup>	35,1 ± 3,3	39,2 ± 2,0	< 0,001
Parto prematuro, espontâneo <sup>a</sup>	49 (42)	1.698 (6)	< 0,001
Parto prematuro, indicado <sup>a</sup>	23 (20)	405 (2)	< 0,001
Cesariana indicada por estado fetal não tranquilizador <sup>a</sup>	10 (9)	1.083 (4)	< 0,001
Peso ao nascer < 10º percentil <sup>a</sup>	61 (53)	3.388 (12)	< 0,001
< 3º percentil <sup>a</sup>	43 (37)	1.130 (4)	< 0,001
Mortes neonatais	1 (1)	24 (< 1)	< 0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Análise realizada após a exclusão dos lactentes anômalos.  
<sup>b</sup>Esta diferença deixou de ser significativa após ajuste para a idade gestacional ao nascimento.  
ILA, índice do líquido amniótico.  
Dados expressos como número (%) e média ± desvio-padrão.  
Dados de Petrozella, 2011.

rias também podem resultar em oligoidrâmnio em razão de *obstrução do trato de saída da bexiga*. Como exemplos temos *válvula de uretra posterior, atresia ou estenose da uretra* e a *síndrome de hipoperistaltismo intestinal com microcolo e megabexiga*. Anormalidades geniturinárias fetais complexas, como *cloaca persistente* e *sirenomelia*, também podem resultar em carência de líquido amniótico. Essas anormalidades renais também foram discutidas no [Capítulo 10](#).

Quando a agenesia renal é bilateral, não há produção de urina, e o anidrâmnio resultante causa contraturas dos membros, fácies comprimida típica e morte por hipoplasia pulmonar ([Figura 11-4](#)). Quando essa combinação de anormalidades resulta de agenesia renal, recebe a denominação de *síndrome de Potter*, em homenagem à Dra. Edith Potter, que a descreveu em 1946. Quando esse conjunto tem origem em outra etiologia para a redução do líquido amniótico, em geral recebe a denominação de *sequência de Potter*.

Quando não há líquido amniótico visível além do meio do segundo trimestre com etiologia geniturinária, o prognóstico é extremamente indefinido, a não ser que haja possibilidade de terapia fetal. Os fetos com obstrução do trato de saída da bexiga são candidatos à instalação de derivação vesicoamniótica ([Capítulo 16](#)).

Medicamentos

A ocorrência de oligoidrâmnio foi associada à exposição a medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina. Aqui estão incluídos os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Quando administrados no segundo ou no terceiro trimestre, os inibidores da ECA e os bloqueadores do receptor da angiotensina podem produzir hipotensão fetal, hipoperfusão renal e isquemia renal, com subsequente insuficiência renal anúrica (Guron, 2000; Pryde, 1993). Esses resultados adversos parecem ser mais prevalentes após exposição aos bloqueadores do receptor da angiotensina, mas ambas as classes de medicamentos são contraindicadas durante a gravidez (Bullo, 2012). Os AINEs foram associados com constrição do canal arterial e redução da produção de urina fetal. Em neonatos, seu uso pode

resultar em insuficiência renal aguda ou crônica (Fanos, 2011). Todos esses agentes serão discutidos no [Capítulo 12](#).

Resultados de gravidez

O oligoidrâmnio está associado a aumento no risco de resultados adversos da gravidez. Casey e colaboradores (2000) observaram que um ILA ≤ 5 cm complicou 2% das gestações submetidas a ultrassonografia no Hospital Parkland após 34 semanas. Os recém-natos de gestações com oligoidrâmnio tiveram maior probabilidade de malformação do que aqueles com ILA > 5 cm.



FIGURA 11-4 Pulmões de tamanho normal (*acima*) em comparação com pulmões hipoplásicos (*abaixo*) de fetos com a mesma idade gestacional. (De Newbould, 1994, com autorização.)



- Fanos V, Marcialis MA, Bassareo PP, et al: Renal safety of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the pharmacologic treatment of patent ductus arteriosus. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 24(S1):50, 2011
- Golan A, Wolman I, Saller Y, et al: Hydramnios in singleton pregnancy: sonographic prevalence and etiology. *Gynecol Obstet Invest* 35:91, 1993
- Gramellini D, Fieni S, Verrotti C, et al: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: methods and clinical accuracy. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 75(Suppl 1):40, 2004
- Guron G, Friberg P: An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertens* 18(2):123, 2000
- Hernandez JS, Twickler DM, McIntire DM, et al: Hydramnios in twin gestations. *Obstet Gynecol* 120(4):759, 2012
- Hill LM, Breckle R, Thomas ML, et al: Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 69:21, 1987
- Hill LM, Sohaey R, Nyberg DA: Abnormalities of amniotic fluid. In Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, et al (eds): *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p 62
- Hinh ND, Ladinsky JL: Amniotic fluid index measurements in normal pregnancy after 28 gestational weeks. *Int J Gynaecol Obstet* 91:132, 2005
- Lazebnik N, Many A: The severity of polyhydramnios, estimated fetal weight and preterm delivery are independent risk factors for the presence of congenital anomalies. *Gynecol Obstet Invest* 48:28, 1999
- Leveno KJ, Quirk JG Jr, Cunningham FG, et al: Prolonged pregnancy, 1. Observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 150:465, 1984
- Machado MR, Cecatti JG, Krupa F, et al: Curve of amniotic fluid index measurements in low risk pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:37, 2007
- Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, et al: Amniotic fluid volume in normal singleton pregnancies. *Obstet Gynecol* 90(4):524, 1997
- Magann EF, Chauhan SP, Barrilleaux PS, et al: Ultrasound estimate of amniotic fluid volume: color Doppler overdiagnosis of oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 98:71, 2001
- Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, et al: A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 62:795, 2007
- Magann EF, Chauhan CP, Hitt WC, et al: Borderline or marginal amniotic fluid index and peripartum outcomes: a review of the literature. *J Ultrasound Med* 30(4):523, 2011
- Magann EF, Doherty D, Lutegendorf MA, et al: Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res* 36(2):268, 2010
- Magann EF, Sanderson M, Martin JN, et al: The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 182:1581, 2000
- Mann SE, Nijland MJ, Ross MG: Mathematic modeling of human amniotic fluid dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 175(4):937, 1996
- Manning FA, Harman CR, Morrison I, et al: Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 162(3):703, 1990
- Manning FA, Snijders R, Harman CR, et al: Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 169(4):755, 1993
- Many A, Hill LM, Lazebnik N, et al: The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 86(3):389, 1995
- Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al: Maternal and fetal factors related to abnormal amniotic fluid. *J Perinatol* 19:514, 1999
- Maymon E, Ghezzi F, Shoham-Vardi I, et al: Isolated hydramnios at term gestation and the occurrence of peripartum complications. *Eur J Obstet Gynecol* 77:157, 1998
- Modena AB, Fieni S: Amniotic fluid dynamics. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 75(Suppl 1):11, 2004
- Moore TR: Amniotic fluid dynamics reflect fetal and maternal health and disease. *Obstet Gynecol* 116(3):759, 2010
- Moore TR, Cayle JE: The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162(5):1168, 1990
- Nabhan AF, Abdelmoula YA: Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006953, 2008
- Newbould MJ, Lendon M, Barson AJ: Oligohydramnios sequence: the spectrum of renal malformations. *Br J Obstet Gynaecol* 101:598, 1994
- Panting-Kemp A, Nguyen T, Chang E, et al: Idiopathic polyhydramnios and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 181(5):1079, 1999
- Petrozella LN, Dashe JS, McIntire DD, et al: Clinical significance of borderline amniotic fluid index and oligohydramnios in preterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 117 (2 pt 1):338, 2011
- Phelan JP, Smith CV, Broussard P, et al: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36–42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 32:540, 1987
- Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, et al: Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(6):648, 2012
- Pryde PG, Sedman AB, Nugent CA, et al: Angiotensin-converting enzyme fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 3(9):1575, 1993
- Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, et al: The 4 quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol* 70(3 pt 1):353, 1987a
- Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP, et al: Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. Interobserver and intraobserver variation. *J Reprod Med* 32(8):587, 1987b
- Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, et al: Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination. *J Ultrasound Med* 16(9):609, 1997
- Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Guidelines, Simpson LL: Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):3, 2013
- Spellacy WN, Buhi WC, Bradley B, et al: Maternal, fetal, amniotic fluid levels of glucose, insulin, and growth hormone. *Obstet Gynecol* 41:323, 1973
- Weiss PA, Hofmann H, Winter R, et al: Amniotic fluid glucose values in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol* 65:333, 1985



# Teratologia, Teratógenos e Agentes Fetotóxicos

TERATOLOGIA . . . . .

CRITÉRIOS PARA DETERMINAR A TERATOGENICIDADE. . . .

ACONSELHAMENTO DEPOIS DA EXPOSIÇÃO A UM TERATÓGENO . . . . .

SUSCETIBILIDADE GENÉTICA E FISIOLÓGICA AOS TERATÓGENOS . . . . .

TERATÓGENOS CONHECIDOS E SUSPEITOS . . . . .

240

242

243

244

245

As anomalias congênitas são comuns – 2 a 3% de todos os recém-nascidos têm alguma malformação congênita significativa detectável ao nascer (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Em torno da idade de cinco anos, outros 3% são diagnosticados com malformação, e mais 8 a 10% têm uma ou mais anormalidades funcionais ou de desenvolvimento em torno dos 18 anos. É importante ressaltar que cerca de 70% das anomalias congênitas não têm causa evidente e, entre as que têm causa identificada, a malformação tem probabilidade muito maior de ter etiologia genética do que teratogênica (Schardein, 2000; Włodarczyk, 2011). A Food and Drug Administration (FDA) (2005b) estimou que menos de 1% de todas as anomalias congênitas seja causado por fármacos. A [Tabela 12-1](#) relaciona exemplos de fármacos considerados teratogênicos.

Embora apenas um número relativamente pequeno de fármacos cause efeitos deletérios comprovados, há preocupação significativa quanto ao uso de fármacos durante a gravidez. Isso se deve ao fato de que a maioria das gestantes usa fármacos e, para a maior parte deles, existem poucos dados quanto à sua segurança. Em uma revisão de mais de 150.000 gestações, 40% das gestantes tinham prescrições de outros fármacos, além de polivitamínicos recomendados no primeiro trimestre (Andrade, 2004). Mais recentemente, os dados do National Birth Defects Prevention Study demonstraram que as mulheres usam, em média, 2 a 3 fármacos em cada gravidez e que 70% utilizam fármacos no primeiro trimestre (Mitchell, 2011).

Apesar dos avanços no campo das informações sobre segurança, os dados são especialmente escassos no que se refe-

re aos fármacos mais novos. Por exemplo, em uma revisão dos fármacos aprovados pela FDA entre 2000 e 2010, um simpósio de especialistas do Teratogen Information System (TERIS) considerou o risco gestacional “indeterminado” para mais de 95% dos fármacos analisados (Adam, 2011).

TERATOLOGIA

O estudo das anomalias congênitas e de suas causas é conhecido como teratologia. A palavra teratógeno deriva do grego *teratos*, que significa monstro. Na prática, um teratógeno pode ser definido como qualquer agente que atue durante o desenvolvimento embrionário ou fetal de maneira a causar uma alteração irreversível da forma ou da função. Desse modo, um teratógeno pode ser um fármaco ou outra substância química, um fator físico ou ambiental (p. ex., calor ou radiação), um metabólito materno (p. ex., como ocorre na fenilcetonúria ou no diabetes), ou uma anormalidade genética ou infecção. Em termos mais estritos, um teratógeno causa anormalidades estruturais, enquanto um hadégeno – termo originado do deus Hades – é qualquer agente que interfere com a maturação e a função normais de um órgão. Um trofógeno é um agente que altera o crescimento. As substâncias incluídas nesses dois últimos grupos em geral afetam o desenvolvimento no período fetal ou depois do nascimento, quando as exposições costumam ser mais difíceis de comprovar. Na maioria dos casos, o termo teratógeno é usado com referência a todos os três tipos de agentes citados.

Estudos com gestantes

O estudo da segurança dos fármacos – ou teratogenicidade – nas gestantes tem muitas complicações. Os estudos com animais são considerados necessários, embora insuficientes, em vista da lição aprendida com a segurança da talidomida em várias espécies animais. Fármacos raramente são aprovados pela FDA com a indicação específica de uso durante a gravidez. Entre 1996 e 2011, por exemplo, o único fármaco aprovado especificamente para gestantes foi o caproato de hidroxiprogesterona para evitar nascimentos prematuros repetidos.



TABELA 12-1 Alguns teratógenos e agentes fetotóxicos

Ácido valproico	Iodo radioativo
Acitretina	Isotretinoína
Álcool	Lamotrigina
Ambrisentana	Leflunomida
Androgênios	Lenalidomida
Bexaroteno	Lítio
Bloqueadores do receptor de angiotensina	Mercúrio
Bosentano	Metimazol
Carbamazepina	Metotrexato
Chumbo	Micofenolato
Ciclofosfamida	Misoprostol
Cloranfenicol	Paroxetina
Cocaína	Ribavirina
Corticosteroides	Tabaco
Danazol	Talidomida
Dietilestilbestrol (DES)	Tamoxifeno
Efavirenz	Tetraciclina
Fenitoína	Tolueno
Fenobarbital	Topiramato
Fluconazol	Trastuzumabe
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Tretinoína
	Varfarina

Em geral, as gestantes são entendidas como uma população especial e excluídas dos estudos científicos. Uma razão óbvia é proteger o embrião e o feto dos efeitos potencialmente deletérios de um fármaco – seu(s) efeito(s) farmacodinâmico(s). Outra razão é que a fisiologia da gravidez afeta o fármaco – sua farmacocinética. Por exemplo, as alterações da distribuição de volume, do débito cardíaco, da absorção gastrointestinal, do metabolismo hepático e da depuração renal podem afetar individualmente a concentração de um fármaco e, como consequência, a exposição do embrião ou feto (Capítulo 4).

Relatos de casos e séries de casos

Vários teratógenos importantes foram descritos pela primeira vez por médicos sagazes. A síndrome da rubéola congênita foi reconhecida dessa forma por Gregg (1941), um oftalmologista australiano cujas observações colocaram em dúvida o conceito de que o ambiente uterino era impermeável aos agentes nocivos. Outros teratógenos identificados por meio de séries de casos publicados são a talidomida e o álcool (Jones, 1973; Lenz, 1962). Infelizmente, os teratógenos têm menos chances de chamar atenção por meio da detecção de casos clínicos quando a exposição não é comum, quando os efeitos são relativamente inespecíficos, ou quando ocorrem anormalidades apenas em uma porcentagem pequena dos fetos expostos. Uma limitação importante das séries de casos é que elas não incluem um grupo de controle.

Registros gestacionais

Agentes potencialmente perigosos podem ser monitorados por médicos que incluem de modo prospectivo gestantes expostas em um registro de dados. A FDA mantém uma lista de registros gestacionais atualizados em sua página [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Nesse registro estão incluídos grupos de fármacos usados para tratar asma, doenças autoimunes, câncer, epilepsia, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e rejeição de transplantes. Como também ocorre com as séries de casos publicados, os

registros pós-exposição são limitados pela inexistência de um grupo de controle. De forma a comparar a prevalência de uma anormalidade detectada entre os fetos expostos com a prevalência esperada na população geral, pesquisadores usam um registro de anomalias congênicas. Um exemplo é o Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, que é um programa de vigilância ativa iniciado em 1967 para incluir fetos e recém-nascidos com anomalias congênicas.

Estudos de caso-controle

Nesses estudos, os pesquisadores avaliam retrospectivamente a exposição pré-natal a substâncias específicas entre os fetos afetados e controles. Os registros de anomalias congênicas são ideais para confirmar casos. Entretanto, os estudos de caso-controle têm dois inconvenientes intrínsecos. Em primeiro lugar, existe a possibilidade de ocorrer um viés de recordação, por meio do qual a mãe de um feto afetado pode ter mais chances de se lembrar da exposição. Em segundo lugar, os estudos de caso-controle podem avaliar apenas correlações, em vez de causalidade; como consequência, esse tipo de estudo gera apenas hipóteses. Por essas razões, Grimes e Schulz (2012) alertaram que, a menos que as razões de chance (*odds ratios*) dos estudos de caso-controle sejam 3 a 4 vezes maiores, os resultados observados podem ser errôneos.

**National Birth Defects Prevention Study.** Esse estudo de caso-controle populacional envolve 10 estados norte-americanos que dispõem de programas de vigilância ativa para anomalias congênicas ([www.nbdps.org](http://www.nbdps.org)). Isso representa um esforço colaborativo importante dos Centers for Birth Defects Research and Prevention para avaliar fármacos como causadores de anomalias congênicas. Desde 1997, cada centro tem inscrito anualmente 300 casos ou mais – inclusive nativivos, natimortos e gestações interrompidas que tinham uma ou mais entre 30 anomalias congênicas estruturais, além de 100 controles selecionados randomicamente. Geneticistas clínicos revisam cada caso em potencial, e entrevistas telefônicas padronizadas são realizadas dentro de 6 e 24 meses depois do nascimento, de modo a obter informações acerca de exposição aos fármacos e aos fatores de risco clínico (Mitchell, 2011). Esse volume expressivo tem força estatística considerável e permite identificar associações relativamente fracas.

Até 2012, o National Birth Defects Prevention Study (NB-DPS) detectou associações entre anomalias congênicas específicas e as seguintes classes farmacológicas: sulfonamidas e nitrofurantoína, fármacos usados para tratar asma, antieméticos, anti-inflamatórios não esteroides e opioides (Broussard, 2011; Crider, 2009; Hernandez, 2012; Lin, 2012; Munsie, 2011). Para cada caso, os autores analisaram a possibilidade de que as associações observadas possam ser atribuídas ao acaso, ou que o distúrbio clínico coexistente para o qual o fármaco foi administrado possa ter causado a anomalia. Com base no grau de risco identificado, se algum desses fármacos finalmente fosse considerado teratogênico, ele seria classificado como teratógeno de baixo risco, conforme descrito adiante. Desse modo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) considera o uso da nitrofurantoína e das sulfonamidas apropriado ao primeiro trimestre apenas quando não há uma alternativa adequada; além disso, esses fármacos continuam como primeiras opções para o tratamento e a profilaxia das infecções urinárias que ocorrem depois do primeiro trimestre (Capítulo 53).



CRITÉRIOS PARA DETERMINAR A TERATOGENICIDADE

As diretrizes ilustradas na Tabela 12-2, que foram propostas por Shepard (1994) como estrutura básica para discussão, têm sido úteis há mais de 20 anos. Embora não sejam necessários todos os critérios para estabelecer a teratogenicidade, as seguintes considerações devem ser mantidas em mente (Shepard, 2002a):

- A anomalia foi caracterizada por completo. Isso é realizado preferencialmente por um geneticista ou dismorfologista, pois diversos fatores genéticos e ambientais podem causar anomalias semelhantes. É mais fácil provar a causalidade quando uma exposição rara produz uma anomalia rara, quando são identificados pelo menos três casos com a mesma exposição e quando a anomalia é grave.
- O agente deve atravessar a placenta. Embora quase todos os fármacos atravessem a placenta, o transporte deve ocorrer em quantidades suficientes para afetar diretamente o desenvolvimento embrionário ou fetal, ou alterar o metabolismo materno ou placentário a ponto de produzir algum efeito indireto. A transferência placentária depende do metabolismo materno, das características específicas do fármaco (como ligação às proteínas e armazenamento, peso molecular, carga elétrica e solubilidade lipídica) e do metabolismo placentário, inclusive os sistemas enzimáticos do citocromo P<sub>450</sub>. No início da gravidez, a placenta também possui uma membrana relativamente espessa, que retarda a difusão.
- A exposição deve acontecer durante um período crítico do desenvolvimento:
  1. O período pré-implantação dura duas semanas, desde a fertilização até a implantação, sendo tradicionalmente chamado de período do “tudo ou nada”. À medida que o zigoto passa por clivagens, algum dano que

TABELA 12-2 Critérios para determinar a teratogenicidade

<b>Critérios essenciais:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Descrição cuidadosa dos casos clínicos, principalmente quando há uma anomalia ou síndrome específica.</li><li>2. Prova de que houve exposição em um estágio crítico do desenvolvimento (ver Figura 12-1).</li><li>3. Achados consistentes com base no mínimo em dois estudos epidemiológicos com:<ol style="list-style-type: none"><li>a. exclusão de viés;</li><li>b. ajuste das variáveis que podem causar confusão;</li><li>c. tamanho suficiente da amostra (força estatística);</li><li>d. confirmação prospectiva, se possível; e</li><li>e. risco relativo (RR) de 3,0 ou mais; alguns recomendam RR de 6,0 ou mais.</li></ol></li></ol> <p style="text-align: center;"><b>ou</b></p> <p>Quando se tratar de uma exposição ambiental rara associada a alguma anomalia rara, no mínimo três casos publicados. Isso é mais fácil quando a anomalia é grave.</p> <b>Critérios complementares:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>4. A associação é biologicamente plausível.</li><li>5. A teratogenicidade nos animais de laboratório é importante, mas não essencial.</li><li>6. O agente atua do mesmo modo em um modelo experimental.</li></ol>
---

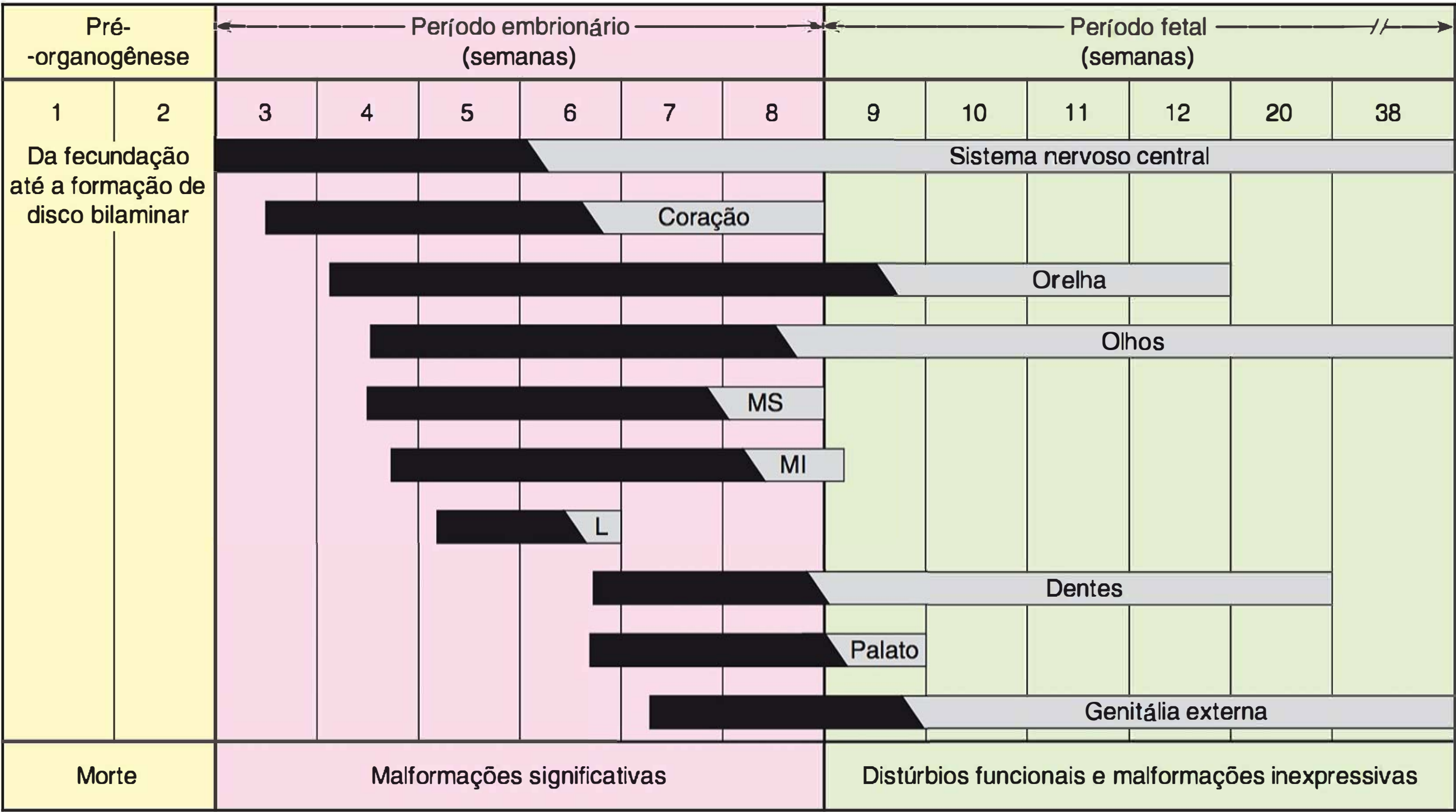
Modificada com base em Shepard, 1994, 2002a.

lese um número expressivo de células em geral causa morte do embrião. No entanto, quando apenas algumas células são lesadas, a compensação normalmente é possível, com desenvolvimento normal (Clayton-Smith, 1996). Com base em estudos com animais, as agressões que reduzem consideravelmente o número de células da massa celular interna podem causar diminuição dose-dependente do comprimento ou do tamanho do corpo (Iahnaccone, 1987).

2. O período embrionário estende-se da segunda à oitava semana. Isso inclui a fase de organogênese e, por essa razão, é o período mais crucial no que se refere às malformações estruturais. Os períodos críticos do desenvolvimento de cada sistema do corpo estão ilustrados na Figura 12-1.
  3. O período fetal, que se estende a partir de oito semanas, caracteriza-se pela continuação da maturação e do desenvolvimento funcional e, nesse período, alguns órgãos ainda são vulneráveis. Por exemplo, o desenvolvimento do cérebro continua suscetível às influências ambientais (p. ex., exposição ao álcool) durante toda a gravidez.
- A existência de uma associação biologicamente plausível reforça a hipótese inicial. Como as anomalias congênitas e as exposições aos fármacos são comuns, elas podem estar temporalmente relacionadas, embora não etiologicamente.
  - Os resultados epidemiológicos devem ser consistentes. Como a avaliação inicial da exposição ao teratógeno em geral é retrospectiva, isso pode ser dificultado por recordação, relato inadequado e avaliação incompleta da população exposta. Entre os fatores que podem causar confusão estão variações da dose, tratamento simultâneo com outros fármacos e doença(s) materna(s). Os fatores familiares e ambientais também podem influenciar o desenvolvimento das anomalias congênitas. Desse modo, um critério importante para provar a teratogenicidade é que dois ou mais estudos epidemiológicos de alta qualidade relatem resultados similares. Por fim, em geral se considera necessário um risco relativo de 3,0 ou mais para reforçar a hipótese, enquanto riscos menores são interpretados com cautela (Khoury, 1992).
  - O teratógeno suspeito causa uma anomalia nos estudos com animais. A teratogenicidade humana é mais provável quando um agente causa efeitos adversos em espécies animais diferentes. Entretanto, aprendemos uma lição com a tragédia da talidomida, pois sua teratogenicidade não foi reconhecida devido ao fato de que os estudos se basearam em dados obtidos de animais; a talidomida não produziu anomalias congênitas em várias espécies de animais. Apenas depois de milhares de fetos terem sido afetados pela embriopatia da talidomida, ficou evidente que esse fármaco era um teratógeno humano potente.

A falha em considerar esses requisitos e critérios tem contribuído para conclusões equivocadas acerca da segurança de alguns fármacos amplamente utilizados. O caso clássico desse fiasco médico-legal refere-se ao fármaco registrado com o nome de Bendectin®. Esse antiemético era uma combinação de doxilamina com piridoxina, que era utilizada com segurança e eficácia para tratar náuseas e vômitos comuns no início da gravidez. Mais de 30 milhões de mulheres usaram esse fármaco em todo o mundo, e o índice de anomalias congênitas de 3% entre os fetos expostos não era diferente do registrado na população





**FIGURA 12-1** Fases da organogênese durante o período embrionário. (Redesenhada com base em Sadler, 1990, com autorização.) MS, membros superiores; MI, membros inferiores; L, lábio.

geral (McKeigue, 1994). Apesar da evidência de que o Bendectin® não era teratogênico, esse fármaco foi alvo de numerosos processos legais, e o ônus financeiro causado por sua defesa resultou em sua retirada do mercado. Por essa razão, as internações hospitalares por hiperêmese duplicaram (Koren, 1998). Ironicamente, a combinação de doxilamina com piridoxina foi reintroduzida recentemente no mercado com o nome comercial de Diclegis®, que foi aprovado pela FDA em 2013.

**ACONSELHAMENTO DEPOIS DA EXPOSIÇÃO A UM TERATÓGENO**

As questões relativas ao uso de fármacos e drogas ilícitas devem fazer parte do cuidado pré-concepcional e do pré-natal rotineiros. As mulheres que buscam aconselhamento depois da exposição pré-natal a um fármaco geralmente estão mal informadas quanto a seu risco. Em muitos casos, elas podem subestimar o risco comum de anomalias congênitas na população geral e exagerar os riscos potenciais associados à exposição ao fármaco. Koren e colaboradores (1989) demonstraram que 25% das mulheres expostas a fármacos não teratogênicos acreditavam que seu risco de ter anomalias fetais era de 25%. A desinformação pode ser ampliada pelas reportagens inexatas veiculadas na imprensa leiga. O aconselhamento sensato pode atenuar expressivamente a ansiedade e, em alguns casos, até mesmo evitar a interrupção da gestação.

**Sistema de classificação da Food and Drug Administration**

Esse sistema de avaliação da segurança dos fármacos na gravidez foi desenvolvido em 1979. O sistema destinava-se a fornecer orientações terapêuticas com base em cinco categorias – A, B, C,

D ou X, conforme está ilustrado na Tabela 12-3, de forma a simplificar as informações sobre a relação risco-benefício. Em seu formato atual, o sistema tem limitações importantes, que são reconhecidas pela FDA. Uma é que os fármacos das categorias D e X, e alguns da categoria C, podem causar riscos similares, embora estejam classificados em categorias diferentes, em razão de considerações diversas quanto ao risco-benefício. Uma letra de grau mais avançado não acarreta necessariamente mais risco, e mesmo alguns fármacos da mesma categoria podem acarretar riscos muito diferentes. Além disso, apesar do entendimento de que os fármacos podem afetar de maneira diferente o desenvolvimento dos animais e dos seres humanos, as categorias de letras em geral se baseiam em dados obtidos de estudos com animais.

Em vista das considerações precedentes, segue-se que pode ser insuficiente ou mesmo inadequado confiar nessa classificação para tomar decisões terapêuticas complexas relativas às gestantes. Em vez de simplificar o aconselhamento, a classificação em letras transfere a responsabilidade ao médico, que precisa interpretar as informações de cada categoria no contexto de posologia, via de administração e época da exposição, outros fármacos usados e distúrbio(s) clínico(s) subjacente(s).

Em vista das limitações de seu sistema de classificação atual, a FDA (2011b) propôs um sistema novo para classificar os fármacos usados pelas gestantes e mulheres que amamentam. As categorias de letras A até X foram substituídas por: (1) um resumo do risco fetal; (2) uma seção com considerações clínicas – inclusive exposição acidental; (3) uma seção sobre decisões quanto à prescrição para gestantes e nutrízes; e (4) uma descrição detalhada dos resultados obtidos em animais e seres humanos. Espera-se que esse sistema de classificação com base em evidências esteja disponível em pouco tempo (Gee, 2014).

A FDA também ampliou as informações disponíveis em sua página [www.fda.gov](http://www.fda.gov). O site inclui informações detalhadas



TABELA 12-3 Categorias de fármacos com base no sistema da Food and Drug Administration

<b>Categoria A:</b>	Estudos com mulheres gestantes não demonstraram risco aumentado de anormalidades fetais quando foi administrado no primeiro trimestre (ou segundo, terceiro ou todos) de gravidez, e a possibilidade de lesão fetal parece remota. Menos de 1% de todos os fármacos estão nessa categoria. Exemplos são levotiroxina, suplementos de potássio e polivitamínicos utilizados no pré-natal, desde que sejam utilizados nas doses recomendadas.
<b>Categoria B:</b>	Estudos de reprodução em animais foram realizados e não revelaram evidência de redução da fertilidade ou risco ao feto. As informações de prescrição devem especificar o tipo de animal e como a dose se compara com a dose humana.  <b>ou</b>  Estudos em animais mostraram um efeito adverso, mas estudos adequados e bem controlados com gestantes não conseguiram demonstrar risco para o feto durante o primeiro trimestre de gravidez; também não há indícios de risco nos trimestres subsequentes. Exemplos são alguns antibióticos (p. ex., penicilinas), macrolídeos e a maioria das cefalosporinas.
<b>Categoria C:</b>	Estudos de reprodução em animais demonstraram que o fármaco é teratogênico (ou embriocida, ou causa outro efeito adverso), mas não há estudos adequados e bem controlados com gestantes. As informações de prescrição devem especificar o tipo de animal e como a dose se compara com a dose humana.  <b>ou</b>  Não existem estudos de reprodução em animais e nenhum estudo adequado e bem controlado em seres humanos. Cerca de dois terços de todos os fármacos enquadram-se nesta categoria. Isso inclui fármacos utilizados comumente para tratar distúrbios clínicos potencialmente fatais, inclusive albuterol, zidovudina e bloqueadores do canal de cálcio.
<b>Categoria D:</b>	Esses fármacos podem causar danos fetais quando são administrados às gestantes. Quando esses fármacos são utilizados na gravidez ou a paciente engravida enquanto os utiliza, ela deve ser alertada quanto aos riscos potenciais ao feto. Essa categoria também inclui fármacos usados para tratar distúrbios clínicos potencialmente fatais, inclusive corticoides, azatioprina, carbamazepina e lítio.
<b>Categoria X:</b>	Esses fármacos estão contraindicados às gestantes ou às pessoas que possam engravidar. Eles podem causar danos fetais. Quando esses fármacos são utilizados na gravidez ou a paciente engravida enquanto os utiliza, ela deve ser alertada quanto aos riscos potenciais ao feto. Existem alguns produtos dessa categoria que nunca causaram dano fetal comprovado, mas devem ser evitados (p. ex., vacina contra rubéola).

e atualizadas sobre fármacos potencialmente perigosos – na forma de alertas farmacológicos, registros e informação sobre o produto. Esse é um recurso excelente para aconselhamento. Hoje, também existem informações precisas nos serviços *online* de toxicidade reprodutiva como o Reprotox e o TERIS.

■ **Como apresentar as informações relativas ao risco**

Além dos riscos embrionários e fetais potenciais da exposição aos fármacos, o aconselhamento deve incluir uma descrição dos riscos e/ou das implicações genéticas da doença subjacente para a qual os fármacos foram prescritos, além dos riscos associados quando a doença não é tratada. Até mesmo a forma como a informação é apresentada afeta a compreensão. Jasper e colaboradores (2001) demonstraram que as mulheres que receberam informações negativas – p. ex., uma possibilidade de 2% de ter um recém-nascido malformado – tinham mais chances de perceber um risco exagerado que as mulheres que receberam informações positivas, isto é, uma possibilidade de 98% de ter um filho sem malformação. Em vez de se referir a uma razão de chance aumentada, pode ser útil falar em *risco absoluto* de ter determinada anomalia, ou em *risco atribuível*, que é a diferença entre prevalência nos indivíduos expostos e não expostos (Conover, 2011). A associação entre corticoides orais e fenda palatina parece ser muito mais preocupante quando é apresentada na forma de risco triplicado (ou aumento de 200%) do que quando é descrita como um aumento de 1 a 3 por 1.000, ou uma probabilidade de 99,7% de não desenvolver essa anomalia depois da exposição.

Com algumas notáveis exceções, as drogas e os fármacos prescritos com mais frequência podem ser usados com relativa segurança durante a gravidez. Todas as mulheres apresentam uma chance aproximada de 3% de ter um recém-nascido com alguma anomalia congênita. Embora a exposição a um teratogênio confirmado possa aumentar esse risco, a magnitude do aumento geralmente é de apenas 1 ou 2%, ou, na pior das hipóteses, é duplicada ou triplicada. Em geral, o conceito de *risco versus benefício* é fundamental ao aconselhamento. Algumas doenças não tratadas acarretam riscos mais graves à mãe e ao feto do que os riscos associados à exposição.

Sem dúvida alguma, existem alguns teratógenos importantes. Entretanto, muitos dos fármacos descritos neste capítulo são teratógenos de baixo risco, ou seja, fármacos que produzem anomalias em menos de 10 por 1.000 exposições maternas (Shepard, 2002a). Alguns exemplos são corticoides, lítio, trimetoprima e metimazol. Como os riscos acarretados pelos teratógenos de baixo risco ficam muito próximos dos riscos basais, eles podem não ser um fator importante para a decisão de interromper o tratamento de uma doença importante (Shepard, 2002b). Evidentemente, os médicos e suas pacientes devem comparar de maneira cuidadosa os riscos e os benefícios nesses casos.

**SUSCETIBILIDADE GENÉTICA E FISIOLÓGICA AOS TERATÓGENOS**

Os teratógenos agem alterando determinados processos fisiológicos, que, por sua vez, causam diferenciação celular anormal, proliferação tecidual alterada ou morte celular. Como os proces-



sos fisiopatológicos podem ser induzidos em vários tipos celulares e tecidos, a exposição pode causar vários efeitos; além disso, como diferentes teratógenos podem alterar processos semelhantes, eles podem causar anormalidades fenotípicas similares. Contudo, mesmo o teratógeno mais potente causa anomalias congênitas apenas em uma fração dos embriões expostos. Apesar dos diversos fatores que afetam a exposição, os teratógenos parecem simplesmente ter a possibilidade de causar anomalias fetais. As razões pelas quais alguns bebês são afetados, enquanto outros não, ainda são praticamente desconhecidas.

### ■ Genoma fetal

Em alguns casos, a constituição genética foi relacionada com a suscetibilidade aos efeitos teratogênicos de alguns fármacos. Por exemplo, os fetos expostos à hidantoína têm mais chances de desenvolver anomalias quando são homozigóticos para uma mutação gênica que resulte em níveis anormalmente baixos de epóxido-hidrolase (Buehler, 1990). Quando a atividade dessa enzima é reduzida, a hidantoína, a carbamazepina e o fenobarbital são metabolizados pelos microssomos em intermediários oxidativos, que se acumulam nos tecidos fetais (Horning, 1974). Esses radicais livres de oxigênio têm efeitos carcinogênicos, mutagênicos e outros efeitos tóxicos, que estão relacionados com a dose e aumentam quando são utilizados simultaneamente vários fármacos (Buehler, 1990; Lindhout, 1984).

### ■ Distúrbio do metabolismo do ácido fólico

Defeitos do tubo neural fetal, malformações cardíacas e fendas labiais podem ser causados por distúrbios da via metabólica do ácido fólico. Os folatos são essenciais à síntese de metionina, que é necessária à metilação dos genes e, como consequência, à produção de proteínas, lipídeos e mielina. Alguns anticonvulsivantes – fenitoína, carbamazepina, ácido valproico e fenobarbital – reduzem a absorção do ácido fólico ou atuam como antagonistas. Os níveis baixos resultantes de ácido fólico em torno da época da concepção de algumas mulheres epiléticas podem então causar malformações fetais (Dansky, 1987; Hii-lesmaa, 1983). Em um estudo com mais de 5.000 conceptos portadores de anomalias congênitas, a exposição a esses antagonistas do ácido fólico foi associada a um aumento de 2 a 3 vezes nos riscos de fendas orais e malformações cardíacas (Hernandez-Diaz, 2000).

Algumas malformações cardíacas estão relacionadas com as interações entre os genes do folato e fatores genéticos ou ambientais. Em um estudo de caso-controle com mais de 500 fetos portadores de malformações cardíacas, os polimorfismos maternos de três genes relacionados com o folato aumentavam o risco de anomalias cardíacas quando estavam combinados com tabagismo, ingestão de álcool ou obesidade materna (Hobbs, 2010). Os dados do National Down Syndrome Project demonstraram que os fetos com trissomia do 21 que nasceram de mães que não receberam suplementos de ácido fólico periconcepcionais poderiam ter mais chances de desenvolver anomalias do coxim endocárdico (Bean, 2011).

### ■ Exposições paternas

Em alguns casos, as exposições paternas aos fármacos ou às influências ambientais podem aumentar o risco de um desfecho fetal adverso. Entre os mecanismos propostos estão a indução de uma mutação genética ou anormalidade cromossômica do

espermatozoide. Em vista do período de 64 dias durante os quais as células germinativas masculinas amadurecem e se transformam em espermatogônias funcionantes, a exposição aos fármacos ao longo de dois meses antes da concepção poderia causar mutações genéticas. É possível que vias epigenéticas suprimam a apoptose das células germinativas ou interfiram com o *imprinting* (Cordier, 2008). Outra possibilidade é que, durante a relação sexual, o embrião em desenvolvimento seja exposto a um agente teratogênico presente no líquido seminal.

Existem algumas evidências a favor dessas hipóteses. Por exemplo, o álcool etílico, a ciclofosfamida, o chumbo e determinados opiáceos foram associados ao aumento do risco de distúrbios comportamentais na prole dos roedores masculinos expostos (Nelson, 1996). Nos seres humanos, a exposição ambiental paterna a mercúrio, chumbo, solventes, pesticidas, gases anestésicos ou hidrocarbonetos pode estar associada à perda precoce da gravidez (Savitz, 1994). Em um estudo de 20 anos realizado com funcionários de uma universidade sueca, a exposição paterna a solventes carcinogênicos resultou no aumento de mais de quatro vezes no risco de malformações da crista neural dos descendentes (Magnusson, 2004). Outras ocupações associadas ao aumento do risco de homens terem filhos com anomalias são zeladores, bombeiros, gráficos e pintores (Olshan, 1991; Schnitzer, 1995). A atribuição de riscos é limitada, pois a avaliação da exposição paterna costuma ser imprecisa, e existe a possibilidade de exposição materna simultânea, principalmente aos agentes ambientais como os pesticidas (Cordier, 2008).

## TERATÓGENOS CONHECIDOS E SUSPEITOS

Como se pode observar na [Tabela 12-1](#), o número de fármacos e outras substâncias fortemente suspeitos ou confirmados como teratógenos humanos é pequeno. Com poucas exceções, em todas as situações clínicas que exigem tratamento com um teratógeno conhecido, podem ser administrados fármacos alternativos com segurança relativa. Como regra geral, visto que não existem estudos adequados e bem controlados com gestantes para a maioria dos fármacos, e os estudos de reprodução em animais nem sempre são representativos da resposta humana, o uso de qualquer fármaco na gravidez deve ser cuidadosamente considerado e ele deve ser utilizado apenas quando é visivelmente necessário.

### ■ Álcool

O álcool etílico é um teratógeno potente e comum. O álcool é uma das causas não genéticas mais frequentes de deficiência intelectual, bem como a principal causa de anomalias congênitas evitáveis nos EUA. De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2012), 8% das mulheres referem ingerir álcool durante a gravidez, e o NBDPS detectou prevalência de até 30% (Ethen, 2009). Cerca de 1 a 2% das gestantes admitem que ingerem álcool em grandes quantidades.

Os efeitos fetais do abuso de álcool têm sido reconhecidos desde o século XIX. Lemoine (1968) e Jones (1973) e colaboradores receberam o crédito por descreverem o espectro das anomalias fetais associadas ao álcool, que são conhecidas como *síndrome alcoólica fetal* ([Tabela 12-4](#)). O Institute of Medicine (1996) estimou que a prevalência dessa síndrome varie de 0,6 a 3 por 1.000 nascimentos.



**TABELA 12-4** Síndrome alcoólica fetal e anomalias congênitas relacionadas com o álcool

<b>Critérios diagnósticos da síndrome alcoólica fetal – todos são necessários</b>
1. Aspectos faciais dismórficos (todos os três devem estar presentes) <ul style="list-style-type: none"><li>a. Fendas palpebrais pequenas</li><li>b. Borda fina do vermelhão labial</li><li>c. Filtro liso</li></ul>
2. Comprometimento do crescimento pré e/ou pós-natal
3. Anormalidades do sistema nervoso central (é necessária uma) <ul style="list-style-type: none"><li>a. Estrutural: circunferência craniana &lt; 10º percentil, anormalidade significativa do cérebro nos exames de imagem</li><li>b. Neurológica</li><li>c. Funcional: déficits cognitivos globais ou intelectuais, déficits funcionais no mínimo em três áreas</li></ul>
<b>Anomalias congênitas relacionadas com o álcool</b>
1. Cardíacas: anomalia do septo atrial ou ventricular, grandes vasos aberrantes, anomalias cardíacas conotruncais
2. Esqueléticas: sinostose radioulnar, anormalidades da segmentação vertebral, contraturas articulares, escoliose
3. Renais: rins aplásicos ou hipoplásicos, rins displásicos, rim em ferradura, duplicação ureteral
4. Olhos: estrabismo, ptose, anormalidades vasculares retinianas, hipoplasia do nervo óptico
5. Ouvidos: déficit auditivo de condução ou neurosensorial
6. Menores: unhas hipoplásicas, clinodactilia, peito escavado ou de pombo, camptodactilia, pregas palmares “em bastão de hóquei”, distúrbios da refração, orelhas “em trilho de trem”

Modificada com base em Bertrand, 2005; Hoyne, 2005.

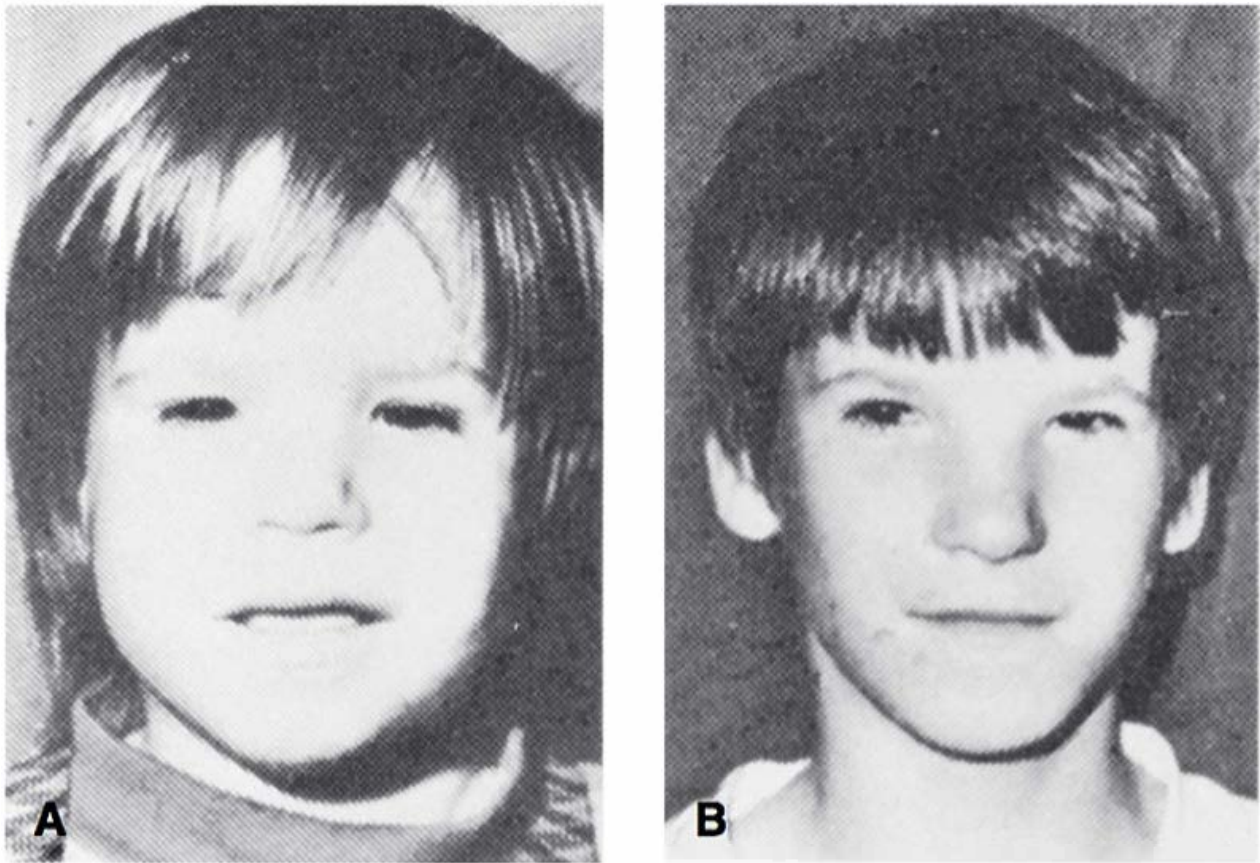
Para cada criança com síndrome alcoólica fetal, muitas mais nascem com déficits neurocomportamentais causados pela exposição ao álcool (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). *Distúrbio do espectro alcoólico fetal* é um termo abrangente, que inclui toda a gama de distúrbios pré-natais causados pelo álcool, mas que não preenchem os critérios que definem a síndrome alcoólica fetal. Nos EUA, a prevalência desse distúrbio foi estimada em até 1% dos nascimentos (Centers for Disease Control, 2012; Guerri, 2009).

**Manifestações clínicas**

A síndrome alcoólica fetal tem critérios específicos (ver [Tabela 12-4](#)), que incluem aspectos faciais dismórficos, limitação do crescimento pré-natal ou pós-natal e distúrbios do sistema nervoso central, que podem ser estruturais, neurológicos ou funcionais (Bertrand, 2005). Os aspectos faciais típicos estão ilustrados na [Figura 12-2](#). Outras anomalias congênitas maiores e menores relacionadas com o álcool incluem anomalias cardíacas e renais, problemas ortopédicos e anormalidades dos olhos e dos ouvidos. Também foi descrita uma associação entre ingestão alcoólica periconcepcional e onfalocele e gastrosquise (Richardson, 2011). Não existem critérios estabelecidos para firmar o diagnóstico pré-natal da síndrome alcoólica fetal, ainda que, em alguns casos, anormalidades significativas ou restrição do crescimento possam ser sugestivas (Paintner, 2012).

**Efeito da dose**

A vulnerabilidade fetal ao álcool é modificada por fatores genéticos, estado nutricional, fatores ambientais, doença coexis-



**FIGURA 12-2** Síndrome alcoólica fetal. **A.** Criança com 2 anos e meio. **B.** Mesma criança com 12 anos. Observe a persistência de fendas palpebrais curtas, pregas epicantais, face medial plana, filtro hipoplásico e borda fina do vermelhão labial. (Segundo Streissguth, 1985, com autorização.)

tente e idade materna (Abel, 1995). A dose mínima de álcool necessária para causar consequências fetais deletérias é desconhecida. Entretanto, a ingestão de grandes quantidades parece acarretar risco especialmente alto de anomalias congênitas associadas ao álcool e também foi relacionada com o aumento do risco de morte fetal (Centers for Disease Control, 2012; Maier, 2001; Strandberg-Larsen, 2008).

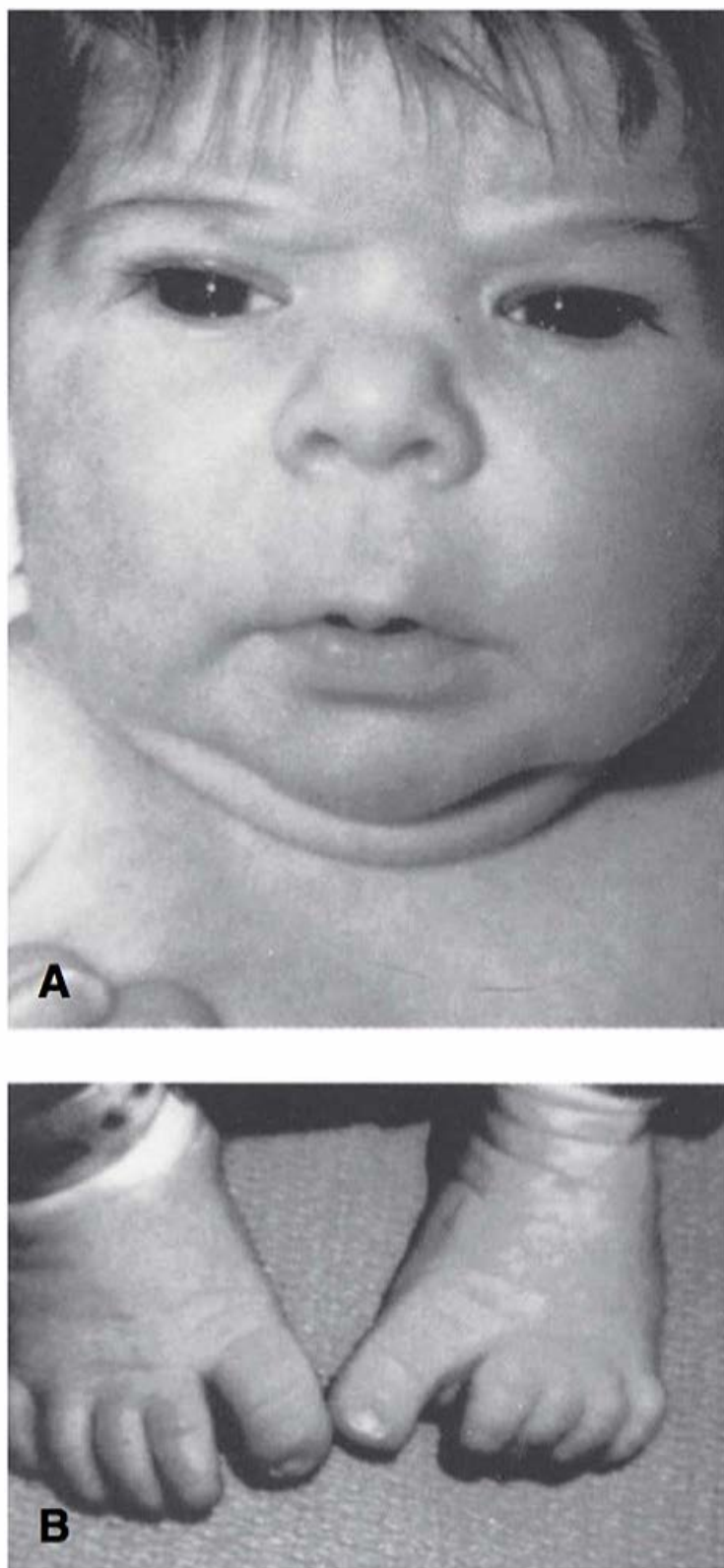
**Anticonvulsivantes**

Em termos práticos, nenhum anticonvulsivante é considerado realmente “seguro” na gravidez. Isso se deve ao fato de que a maioria dos fármacos usados para tratar epilepsia aumenta suposta ou comprovadamente o risco de malformações fetais. O North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry foi estabelecido para melhorar a informação do aconselhamento. Os médicos são instruídos a inscrever as gestantes tratadas com antiepilépticos na página da FDA.

O tratamento da epilepsia na gravidez, inclusive os riscos associados a anticonvulsivantes específicos, está descrito no [Capítulo 60](#). Tradicionalmente, as mulheres epiléticas eram informadas de que seu risco de malformações fetais era 2 a 3 vezes maior. Dados mais recentes sugerem que esse risco possa não ser tão alto quanto se pensava, principalmente quando se utilizam fármacos mais novos. Em um estudo populacional recente envolvendo mais de 800.000 gestantes, a exposição aos anticonvulsivantes mais novos foi associada ao risco de malformação significativa de 3%, em comparação com o risco de 2% para os fetos não expostos (Molgaard-Nielsen, 2011). Do mesmo modo, o United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Registry relatou um risco de malformações significativas de 3% das gestantes tratadas com um único anticonvulsivante (monoterapia). Esse índice é igual ao aferido para malformações entre as gestantes com epilepsia não tratada (Morrow, 2006). Existe uma exceção importante nesses dados. As gestantes tratadas com ácido valproico têm risco significativamente maior de malformações, conforme descrito adiante.

As anomalias mais descritas são fendas orofaciais, malformações cardíacas e defeitos do tubo neural (Food and Drug Administration, 2009). Vários anticonvulsivantes mais antigos causam um conjunto de malformações semelhantes à síndrome





**FIGURA 12-3** Síndrome fetal da hidantoína. **A.** As anormalidades faciais incluem nariz desviado para cima, hipoplasia branda da região facial central e lábio superior longo com borda fina do vermelho labial. **B.** Hipoplasia distal dos dedos dos pés. (De Buehler, 1990, com autorização.)

da hidantoína fetal (**Figura 12-3**). Entre os fármacos que são utilizados hoje, o ácido valproico acarreta maior risco. O NAAED Pregnancy Registry relatou que malformações significativas estavam presentes em 9% dos fetos expostos ao valproato no primeiro trimestre, e isso incluía um risco de 4% de desenvolver defeitos do tubo neural (Hernandez-Diaz, 2012). Além disso, as crianças expostas durante a vida intrauterina ao ácido valproico têm coeficientes de inteligência (QIs) significativamente menores com a idade de 3 anos, em comparação com os índices das crianças expostas à fenitoína, à carbamazepina ou à lamotrigina (Meador, 2009). Entre os fármacos mais novos, o topiramato foi citado recentemente pelo NAAED Pregnancy Registry e pelo NBDPS como capaz de aumentar o risco de fendas orofaciais no mínimo em cinco vezes, em comparação com as gestantes não expostas (Food and Drug Administration, 2011c; Margulis, 2012). Independentemente do anticonvulsivante usado, a ultrassonografia especializada deve ser considerada.

### ■ Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são considerados fetotóxicos e causam a chamada fetopatia do inibidor da ECA. O desenvolvimento renal normal depende do sistema renina-angiotensina fetal. Os inibidores da ECA causam hipotensão e hipoperfusão dos rins fetais, com isquemia e anúria subsequentes (Guron, 2000; Pryde, 1993). A perfusão reduzida pode causar restrição do crescimento fetal e anoma-

lia do desenvolvimento craniano, enquanto o oligodrânio pode causar hipoplasia pulmonar e contraturas dos membros (Barr, 1991). Como os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) têm mecanismo de ação semelhante, as preocupações quanto à fetotoxicidade têm sido generalizadas, de modo a incluir todo esse grupo de fármacos.

A embriotoxicidade potencial dessas duas classes farmacológicas é menos certa. Cooper e colaboradores (2006) demonstraram que a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre estava associada ao aumento de 2 a 3 vezes no risco de malformações do coração e do sistema nervoso central, mas essas observações não foram confirmadas. É recomendável oferecer ultrassonografia especializada às gestantes que tiveram exposição no primeiro trimestre. Em vista das diversas opções de tratamento da hipertensão durante a gravidez (descritas no **Capítulo 50**), recomenda-se que os inibidores da ECA e os BRA sejam evitados.

### ■ Antifúngicos

Nessa classe de fármacos, o fluconazol foi associado a um padrão de malformações congênitas que se assemelha à síndrome de Antley-Bixler autossômica recessiva. As anormalidades incluem fendas orais, fácies anormal e anomalias cardíacas, cranianas e dos ossos longos e das articulações. Essas anormalidades foram relatadas apenas depois do tratamento crônico com doses altas (doses de 400 a 800 mg por dia) no primeiro trimestre. Em um estudo de coorte populacional recente, com mais de 7.000 gestantes expostas ao fluconazol em dose baixa no primeiro trimestre, os autores detectaram um aumento de três vezes no risco de desenvolver tetralogia de Fallot (Molgaard-Nielsen, 2013). Entretanto, os riscos de ter outras anomalias congênitas não foram maiores. A FDA (2011e) inclui o fluconazol na categoria D, mas ressalta que uma única dose de 150 mg usada para tratar candidíase vulvovaginal não parece ser teratogênica.

### ■ Agentes anti-inflamatórios

#### Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Essa classe farmacológica inclui o ácido acetilsalicílico e os AINEs tradicionais, inclusive ibuprofeno e indometacina. Esses fármacos produzem seus efeitos por inibição da síntese das prostaglandinas. No mínimo 20% das gestantes referem usar esses fármacos no primeiro trimestre. Contudo, com base nos dados do NBDPS, essas exposições não parecem ser um fator de risco significativo para anomalias congênitas (Hernandez, 2012). O ácido acetilsalicílico não foi associado a aumento do risco global de malformações congênitas (Kozar, 2002). Em doses baixas (100 mg/dia ou menos), essa substância não aumenta o risco de fechamento do canal arterial ou de outros desfechos neonatais adversos (Di Sessa, 1994; Grab, 2000). Entretanto, como ocorre com outros AINEs, em doses altas deve ser evitado, principalmente no terceiro trimestre.

É importante ressaltar que os AINEs podem causar efeitos fetais adversos quando são utilizados no final da gravidez (Parilla, 2004; Rebordosa, 2008). A indometacina pode provocar estenose do canal arterial, resultando em hipertensão pulmonar. Além disso, esse fármaco pode reduzir a produção urinária do feto e, desse modo, diminuir o volume de líquido amniótico. É provável que isso se deva ao aumento dos níveis das concentrações e da sensibilidade à vasopressina (Rasanen,



1995; van der Heijden, 1994; Walker, 1994). A estenose do canal arterial do feto é mais provável quando esse fármaco é utilizado no terceiro trimestre por mais de 72 horas. Em um estudo com 60 gestantes expostas, a estenose do canal arterial ocorreu em 50% e era significativamente mais provável depois de 30 semanas (Vermillion, 1997). Felizmente, a velocidade do fluxo sanguíneo do canal arterial voltou ao normal em todos os fetos depois da interrupção do tratamento com indometacina. Outros AINEs supostamente causam riscos semelhantes.

### Leflunomida

Esse inibidor da síntese de pirimidinas é usado para tratar artrite reumatoide ([Capítulo 59](#)) e está contraindicado na gravidez porque, quando foi administrado em várias espécies animais em doses equivalentes ou menores que as utilizadas nos seres humanos, foi associado a diversas anormalidades. Isso inclui hidrocefalia, anomalias oculares e esqueléticas e morte do embrião (Sanofi-Aventis, 2012). O metabólito ativo da leflunomida é detectável no plasma por até dois anos depois da interrupção de seu uso. As mulheres com potencial reprodutivo que interrompam o uso desse fármaco devem considerar o tratamento (“limpeza”) com colestiramina, seguido da confirmação de que os níveis séricos são indetectáveis em dois exames realizados com um intervalo de 14 dias. Também existem diretrizes para o tratamento de “limpeza” dos homens que interrompem o uso de leflunomida e pretendem ter filhos (Brent, 2001).

### Antimicrobianos

Os fármacos usados para tratar infecções estão entre os compostos administrados mais comumente durante a gravidez. Ao longo dos anos, tem sido acumulada evidência acerca de sua segurança em geral. Com poucas exceções, citadas adiante, a maioria dos antimicrobianos utilizados com frequência é considerada segura para o embrião/feto.

#### Aminoglicosídeos

Os prematuros tratados com gentamicina ou estreptomicina desenvolvem nefrotoxicidade e ototoxicidade. Apesar da preocupação teórica quanto à toxicidade fetal potencial, não existem efeitos adversos demonstrados e nenhuma anomalia congênita resultante da exposição pré-natal.

#### Cloranfenicol

Esse antibiótico não é considerado teratogênico e também não é mais utilizado rotineiramente nos EUA. Há mais de 50 anos, alguns autores descreveram um conjunto de sinais e sintomas (“síndrome do bebê cinzento”) dos recém-nascidos tratados com cloranfenicol. Os prematuros não conseguiam conjugar e excretar esse fármaco e apresentavam distensão abdominal, anormalidades respiratórias, coloração cinzenta e colapso vascular (Weiss, 1960). Em seguida, o cloranfenicol começou a ser evitado no final da gestação em razão de preocupações teóricas.

#### Nitrofurantoína

Conforme mencionado anteriormente, o NBDPS detectou uma associação entre exposição à nitrofurantoína no primeiro trimestre e algumas anomalias congênitas. Isso inclui um aumento de quatro vezes no risco de desenvolver síndrome do coração esquerdo hipoplásico e microftalmia/anoftalmia e aumento de duas vezes no risco de ter fendas orais e anomalias do septo

atrial (Crider, 2009). Dentro das finalidades do aconselhamento pós-exposição, o risco absoluto de desenvolver essas anomalias ainda é muito baixo. Por exemplo, o aumento de quatro vezes na incidência da síndrome do coração esquerdo hipoplásico resultaria em um índice de prevalência menor que 1 por 1.000 fetos expostos (Texas Department of State Health Services, 2012). A nitrofurantoína é um tratamento de primeira linha comprovadamente eficaz para infecções urinárias. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) concluiu que o uso desse antibiótico no primeiro trimestre é apropriado, contanto que não existam alternativas adequadas.

### Sulfonamidas

Em geral, esses fármacos são combinados com trimetoprima e usados para tratar diversas infecções durante a gravidez. Um exemplo é o tratamento da infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). O NBDPS detectou as seguintes associações com a exposição às sulfonamidas no primeiro trimestre: risco três vezes maior de anencefalia e obstrução do trato de saída do ventrículo direito; risco oito vezes maior de atresia de coanas e risco duas vezes maior de hérnia diafragmática (Crider, 2009). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) aceita que o uso das sulfonamidas seja apropriado no primeiro trimestre, desde que não existam alternativas viáveis. Também existem preocupações teóricas de que, como esses fármacos deslocam a bilirrubina de seus sítios de ligação proteica, eles possam agravar a hiperbilirrubinemia se forem administrados pouco antes do nascimento de um prematuro. Contudo, uma revisão populacional recente com mais de 800.000 nascimentos ocorridos na Dinamarca não detectou qualquer associação entre o uso de sulfametoxazol no final da gestação e icterícia neonatal (Klarskov, 2013).

### Tetraciclina

Os fármacos desse grupo não são mais utilizados comumente nas gestantes. As tetraciclina estão associadas à coloração amarelo-acastanhada dos dentes provisórios, quando são administradas depois de 25 semanas de gestação, embora o risco de desenvolver cáries subsequentes não pareça ser maior (Billing, 2004; Kutscher, 1966).

### Antineoplásicos

O tratamento do câncer durante a gravidez inclui alguns quimioterápicos em geral considerados, no mínimo, potencialmente tóxicos para embriões, fetos ou ambos. Quanto aos diversos anticorpos policlonais mais novos indicados como antineoplásicos, existem poucos dados relativos à sua segurança. Alguns riscos associados ao tratamento do câncer com antineoplásicos estão descritos em outros capítulos – neoplasia trofoblástica gestacional no [Capítulo 20](#) e quimioterapia do câncer no [Capítulo 63](#). A seguir, serão considerados alguns fármacos mais comuns, com os quais existe alguma experiência acumulada quanto ao uso na gravidez.

#### Ciclofosfamida

Esse agente alquilante causa uma lesão química nos tecidos fetais em desenvolvimento, resultando em morte celular e alterações geneticamente transmissíveis do DNA das células sobreviventes. A incidência de morte fetal é maior, e as malformações relatadas são anomalias esqueléticas, malformações dos mem-



bros, fenda palatina e anomalias oculares (Enns, 1999; Kirshon, 1988). Os fetos que sobrevivem podem ter anormalidades do crescimento e atrasos do desenvolvimento. A exposição ambiental dos profissionais de saúde está associada ao aumento do risco de abortamento espontâneo (**Capítulo 18**).

### Metotrexato

Esse antagonista do ácido fólico é um teratógeno potente. O metotrexato é usado na quimioterapia do câncer, como imunossupressor para doenças autoimunes e psoríase, no tratamento não cirúrgico da gestação ectópica e, por fim, como abortivo. Seu mecanismo de ação é semelhante ao da aminopterina, que não é mais utilizada na prática clínica, e pode causar anomalias conhecidas coletivamente como síndrome fetal do metrotexato-aminopterina. Isso inclui craniossinostose com crânio em forma de “folha de trevo”, ponte nasal larga, implantação baixa das orelhas, micrognatismo e malformações dos membros (Del Campo, 1999). O período crítico para o desenvolvimento dessas anormalidades parece ser entre 8 e 10 semanas, e a dose mínima é de 10 mg/semana, ainda que não exista consenso quanto a isso (Feldcamp, 1993). Conforme descrito no **Capítulo 19**, a dose convencional de 50 mg/m<sup>2</sup> administrada para tratar gravidez ectópica ou induzir abortamento eletivo fica acima dessa dose limítrofe. Por essa razão, a continuação das gestações depois do tratamento com metotrexato – em especial quando é usado em combinação com misoprostol – suscita preocupações graves quanto à ocorrência de malformações fetais (Creinin, 1994; Nurmohamed, 2011).

### Tamoxifeno

Esse modulador seletivo do receptor de estrogênio (MSRE, de *selective estrogen-receptor modulator*) não esteroide é usado com adjuvante ao tratamento do câncer de mama (**Capítulo 63**). Embora não tenha sido associado a malformações fetais, o tamoxifeno é fetotóxico e carcinogênico nos roedores, causando malformações semelhantes às que são atribuídas à exposição ao dietilestilbestrol (DES). Desse modo, o tamoxifeno está na categoria D quanto ao uso na gravidez. Especialistas recomendam que as mulheres que engravidam durante o tratamento, ou nos primeiros dois meses depois de sua interrupção, sejam avaliadas quanto aos riscos potenciais de desenvolver uma síndrome semelhante à causada pelo DES em longo prazo. Os fetos expostos devem ser monitorados quanto à ocorrência de efeitos carcinogênicos por até 20 anos (Briggs, 2011).

### Trastuzumabe

Esse anticorpo monoclonal recombinante é dirigido contra a proteína do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O trastuzumabe é usado para tratar cânceres de mama com expressão aumentada da proteína HER2 (**Capítulo 63**). Esse fármaco não foi associado às malformações fetais, mas existem casos descritos de oligodrâmnio, anidrâmnio e insuficiência renal fetal (Beale, 2009; Sekar, 2007; Watson, 2005). O uso desse fármaco pode causar hipoplasia pulmonar fetal, anomalias esqueléticas e morte neonatal.

### Antivirais

O número de fármacos usados para tratar infecções virais tem aumentado rapidamente ao longo dos últimos 20 anos. Em sua maioria, há pouca experiência com o uso na gravidez.

### Ribavirina

Esse análogo nucleosídico é um dos componentes do tratamento recomendado para hepatite C, conforme descrito no **Capítulo 55**. A ribavirina causa anomalias congênitas em várias espécies animais em doses significativamente menores que as recomendadas para uso humano. Entre as malformações descritas estão anomalias de crânio, palato, olhos, esqueleto e trato gastrointestinal. A ribavirina tem meia-vida longa e persiste nos compartimentos extravasculares depois da interrupção do tratamento. O laboratório fabricante recomenda que as mulheres utilizem dois métodos anticoncepcionais enquanto estiverem usando ribavirina e que posterguem a concepção por seis meses depois da interrupção do tratamento (Schering Corporation, 2012).

### Efavirenz

Esse inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa é usado para tratar infecção por HIV (**Capítulo 65**). Anormalidades oculares e do sistema nervoso central foram descritas nos macacos *Cynomolgus* tratados com doses comparáveis às que são recomendadas aos seres humanos. Um fato mais preocupante são os diversos relatos de casos de anomalias do sistema nervoso central depois da exposição humana (Bristol-Meyers-Squibb, 2010).

## Antagonistas do receptor de endotelina

Dois antagonistas do receptor de endotelina – bosentana e ambrisentana – são usados para tratar hipertensão arterial pulmonar (**Capítulo 49**). As preocupações quanto aos efeitos teratogênicos desses fármacos provêm do fato de que camundongos com deficiência de receptores de endotelina desenvolvem anormalidades da cabeça, da face e dos vasos sanguíneos calibrosos. Entretanto, não existem informações quanto aos seres humanos (Clouthier, 1998). A bosentana e a ambrisentana podem ser obtidas apenas por meio de programas limitados – o Tracleer Access Program para a bosentana e o Letairis Education and Access Program (LEAP) para a ambrisentana. Esses dois programas têm requisitos rigorosos aplicáveis às mulheres, inclusive contracepção e testes mensais para gravidez (Actelion Pharmaceuticals, 2012; Food and Drug Administration, 2012).

## Hormônios sexuais

No **Capítulo 7**, há descrições de algumas funções e efeitos dos hormônios masculinos e femininos no feto em desenvolvimento. É lógico que a exposição dos fetos do sexo feminino aos hormônios sexuais masculinos em excesso – e vice-versa – poderia causar efeitos deletérios.

## Testosterona e esteroides anabólicos

Em geral, a exposição das mulheres em idade reprodutiva aos androgênios é causada pelo uso de esteroides anabolizantes para aumentar a massa corporal magra e a força muscular. A exposição de um feto do sexo feminino pode causar graus variáveis de virilização e pode formar genitália ambígua semelhante à encontrada nos casos de hiperplasia suprarrenal congênita (**Figura 7-18A**). As anormalidades incluem fusão labioescrotal depois de exposição no primeiro trimestre e crescimento fálico depois de exposição fetal mais tardia (Grumbach, 1960; Schardein, 1985).



## Danazol

Esse derivado etinílico da testosterona tem atividade androgênica fraca. O danazol é usado para tratar endometriose, púrpura trombocitopênica imune, enxaquecas, síndrome pré-menstrual e doença fibrocística da mama. Em uma revisão da exposição acidental durante a fase inicial da gravidez, Brunskill (1992) relatou que 40% dos fetos femininos expostos foram virilizados. O padrão de clitoromegalia, fusão labial e malformação do seio urogenital era dose-dependente.

## Dietilestilbestrol (DES)

Entre 1940 e 1971, cerca de 2 a 10 milhões de gestantes usaram esse estrogênio sintético. Mais tarde, Herbst e colaboradores (1971) relataram uma série de oito mulheres expostas ao DES durante a vida intrauterina que desenvolveram uma neoplasia até então rara, conhecida como adenocarcinoma vaginal de células claras. O risco absoluto de desenvolver câncer nos fetos expostos ao DES foi de cerca de 1 por 1.000, sem qualquer relação com a dose. As mulheres que tiveram exposição intrauterina ao DES também tiveram risco duas vezes maior de desenvolver neoplasias intraepiteliais vaginais e cervicais (Vessey, 1989).

A exposição ao DES também foi associada às anormalidades do trato genital dos fetos expostos de ambos os sexos. As mulheres podem ter cavidade uterina hipoplásica em forma de “T”; colares, cristas, septos e barretes cervicais, e trompas uterinas “estioladas”, conforme descrito e ilustrado no [Capítulo 3](#) (Goldberg, 1999; Salle, 1996). Nas fases subsequentes, as mulheres expostas *in utero* têm índices ligeiramente maiores de menopausa precoce e câncer de mama (Hoover, 2011). Os homens podem ter cistos epididimais, microfalo, hipospádia, criptorquidia e hipoplasia testicular (Klip, 2002; Stillman, 1982).

## Imunossupressores

Algumas das funções imunes necessárias à manutenção da gravidez estão descritas no [Capítulo 5](#). Em vista dessas interações importantes, seria lógico que os imunossupressores pudessem afetar a gravidez.

## Corticoides

Esse grupo farmacológico inclui os glicocorticoides e os mineralocorticoides, que têm ações anti-inflamatórias e imunossupressoras. Esses fármacos são usados comumente para tratar distúrbios graves como asma e doença autoimune. Os corticoides foram associados às fendas orais nos estudos com animais. Em uma metanálise dos estudos de caso-controle realizada pelo programa Motherisk, a exposição aos corticoides sistêmicos foi associada a um risco três vezes maior de fendas orais, representando um risco absoluto de 3 por 1.000 fetos expostos (Park-Wyllie, 2000). Entretanto, um estudo de coorte prospectivo de 10 anos realizado pelo mesmo grupo não detectou aumento dos riscos de desenvolver malformações significativas. Com base nesses resultados, os corticoides não parecem representar um risco teratogênico significativo. Ao contrário dos outros corticoides, o metabólito ativo da prednisona (prednisolona) é inativado pela enzima placentária 11-β-hidroxisteroide-desidrogenase 2 e não alcança o feto em níveis consideráveis.

## Micofenolato de mofetila

Esse inibidor de inosina-monofosfato-desidrogenase e um composto relacionado (ácido micofenólico) são imunossupressores

potentes usados para evitar rejeição nos receptores de transplantes de órgãos. Esses fármacos também são usados para tratar doenças autoimunes, inclusive nefrite lúpica ([Capítulo 59](#)). O National Transplantation Pregnancy Registry relatou que cerca de 50% das gestantes expostas abortaram espontaneamente e 20% dos fetos sobreviventes tinham malformações – cerca da metade dos casos era de anomalias das orelhas (Food and Drug Administration, 2008). Antes de prescrever esse fármaco, é necessária a inscrição no Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Os médicos recebem um livreto detalhando os riscos associados; os protocolos aceitáveis de anticoncepção durante o tratamento – porque o micofenolato pode reduzir a eficácia dos anticoncepcionais orais; a importância da notificação ao Pregnancy Registry das gestações que ocorreram durante o tratamento; e, por fim, um formulário de aceitação preenchido pelo cliente e médico.

## Iodo radioativo

O iodo-131 radioativo é usado para tratar câncer de tireoide e tireotoxicose e na cintilografia diagnóstica da tireoide ([Capítulo 63](#)). Além disso, o iodo radioativo é um dos componentes do tratamento com tositumomabe iodo-131, que é usado para tratar um tipo de linfoma não Hodgkin. O iodo radioativo está contraindicado durante a gravidez porque atravessa facilmente a placenta e, em seguida, concentra-se na glândula tireoide do feto em torno de 12 semanas. O iodo causa hipotireoidismo fetal irreversível e pode aumentar o risco de desenvolver câncer de tireoide na infância ([Capítulo 58](#)).

## Chumbo

A exposição pré-natal ao chumbo está associada às anormalidades do crescimento fetal e ao atraso do desenvolvimento e às anormalidades comportamentais infantis. De acordo com os CDC (2010), não existe um nível de exposição ao chumbo que possa ser considerado seguro na gravidez. No [Capítulo 9](#), há uma descrição dos cuidados recomendados às gestantes em risco.

## Mercúrio

Os derramamentos ambientais de metilmercúrio na Baía de Minamata (Japão) e na área rural do Iraque demonstraram que o sistema nervoso em desenvolvimento é especialmente suscetível a esse metal pesado. A exposição pré-natal provoca distúrbios da divisão e da migração das células neuronais, resultando em uma variedade de anomalias, desde atraso do desenvolvimento e anormalidades neurológicas brandas até microcefalia e lesão cerebral grave (Choi, 1978). A preocupação principal quanto à exposição pré-natal ao mercúrio é a ingestão de algumas espécies de peixes grandes ([Capítulo 9](#)). As gestantes devem ser orientadas a não ingerir carnes de tubarão, espadarte, cavala ou namorado, e o consumo de atum deve ser limitado a 180 g por semana (Food and Drug Administration, 2004).

## Fármacos psiquiátricos

No [Capítulo 61](#), descreve-se o tratamento dos transtornos psiquiátricos durante a gravidez, inclusive com uma discussão dos riscos e dos benefícios dos vários fármacos psiquiátricos. Algumas malformações congênitas e efeitos adversos associados a fármacos específicos estão descritos a seguir.



## Lítio

Esse fármaco foi associado à anomalia de Ebstein, uma malformação cardíaca evidenciada por deslocamento apical da valva atrioventricular direita. Em geral, a anomalia de Ebstein causa regurgitação tricúspide grave e dilatação acentuada do átrio direito, o que acarreta morbidade significativa. A prevalência dessa anomalia sem exposição ao lítio é de cerca de 1 por 20.000 nascimentos. Embora um relatório do Lithium Baby Register tenha sugerido inicialmente que o risco de desenvolver anomalia de Ebstein fosse de 3%, estudos subsequentes demonstraram que o risco atribuível era de apenas 1 a 2 por 1.000 gestantes expostas (Reprotox, 2012; Weinstein, 1977). A ecocardiografia fetal deve ser considerada para as gestantes expostas ao lítio no primeiro trimestre.

A toxicidade neonatal do lítio em consequência da exposição pouco antes do parto está bem documentada. Nos casos típicos, as anormalidades persistem por 1 a 2 semanas e podem incluir hipotireoidismo, diabetes insípido, cardiomegalia, bradicardia, anormalidades eletrocardiográficas, cianose e hipotonia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Briggs, 2011).

## Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina

Como classe farmacológica, esses fármacos não são considerados teratógenos significativos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Hviid, 2013). A única exceção é a paroxetina, que foi associada ao aumento do risco de anomalias cardíacas, principalmente malformações dos septos atrial e ventricular. Três grandes bases de dados – um registro nacional sueco, um banco de dados de ações contra empresas de seguros americanas e o Motherisk Program – detectaram aumentos comparáveis entre 1,5 a 2,0 vezes no risco de malformações cardíacas depois da exposição à paroxetina no primeiro trimestre (Bar-Oz, 2007; Food and Drug Administration, 2005a). Por essas razões, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) recomendou que a paroxetina seja evitada pelas mulheres que planejam engravidar e que a ecocardiografia fetal seja considerada pelas gestantes que tiveram exposição no primeiro trimestre.

Efeitos neonatais foram associados à exposição pré-natal aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e aos inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina (ISRNs). Cerca de 25% dos fetos expostos aos ISRSs no final da gestação tinham uma ou mais anormalidades inespecíficas consideradas representativas de adaptação neonatal precária (Chambers, 2006; Costei, 2002; Jordan, 2008). Conhecidas coletivamente como *síndrome comportamental neonatal*, as anormalidades podem incluir abalos, irritabilidade, hipertonia ou hipotonia, distúrbios alimentares, vômitos, hipoglicemia, instabilidade da termorregulação e distúrbios respiratórios. Felizmente, esses efeitos neonatais em geral são brandos e autolimitados e duram apenas cerca de dois dias. Jordan e colaboradores (2008) relataram que os recém-nascidos de mães com depressão tratada com fármacos não estavam mais sujeitos a necessitar de níveis mais altos de cuidados ou internação hospitalar prolongada do que os recém-nascidos não expostos aos ISRSs. Em casos raros, os fetos expostos aos ISRSs no final da gestação podem apresentar distúrbios de adaptação mais graves, inclusive convulsões, hiperpirexia, emagrecimento excessivo ou insuficiência respiratória. Essas alterações foram descritas em 0,3% e foram

comparadas com as manifestações tóxicas ou com a abstinência dos ISRSs nos adultos (Levin, 2004).

Outra preocupação com a exposição no final da gestação é a associação possível entre os ISRSs e hipertensão pulmonar neonatal persistente. A incidência basal é de 1 a 2 por 1.000 lactentes a termo, e a doença caracteriza-se por resistência vascular pulmonar elevada, *shunting* direita-esquerda e hipoxemia grave. Chambers e colaboradores (2006) detectaram um aumento de seis vezes na incidência de hipertensão pulmonar entre os fetos expostos aos ISRSs depois de 20 semanas. Um estudo de coorte populacional envolvendo 1,6 milhão de gestantes de cinco países nórdicos detectou aumento do risco em duas vezes depois da exposição no final da gravidez, representando um risco atribuível de cerca de 2 por 1.000 nascimentos (Kieker, 2012). Outros pesquisadores não conseguiram demonstrar qualquer aumento do risco (Wilson, 2011).

## Antipsicóticos

Nenhum antipsicótico é considerado teratogênico. Os recém-nascidos expostos apresentam movimentos musculares extrapiramidais anormais e sintomas de abstinência, inclusive agitação, tono muscular anormalmente aumentado ou reduzido, tremor, sonolência, distúrbios alimentares e anormalidades respiratórias. Essas alterações são inespecíficas e transitórias, semelhantes à síndrome comportamental neonatal descrita depois da exposição aos ISRSs. Um alerta da FDA (2011a) citou todos os fármacos dessa classe. Isso inclui os fármacos mais antigos como haloperidol e clorpromazina, bem como os mais novos como aripiprazol, olanzapina, quetiapina e risperidona.

## Retinoides

Esses derivados da vitamina A estão entre os teratógenos humanos mais potentes. Os três retinoides disponíveis nos EUA são altamente teratogênicos quando são usados por via oral – isotretinoína, acitretina e bexaroteno. Visto que inibem a migração das células da crista neural durante a embriogênese, esses fármacos causam um padrão de anomalias cranianas e da crista neural – conhecido como embriopatia do ácido retinoico – que afetam o sistema nervoso central, a face, o coração e o timo (**Figura 12-4**). As anomalias específicas podem incluir ventriculomegalia, falha do desenvolvimento dos ossos faciais ou cranianos, microtia ou anotia, micrognatismo, fenda palatina, malformações cardíacas conotrunciais e hipoplasia ou aplasia do timo.

## Isotretinoína

O ácido 13-*cis*-retinoico é um isômero da vitamina A que estimula a diferenciação das células epiteliais e é utilizado para tratar doenças dermatológicas, principalmente acne nodular cística. A exposição no primeiro trimestre está associada à incidência alta de morte fetal, e até um terço dos fetos tem malformações (Lammer, 1985). O programa iPLEDGE é uma REMS exigida pela FDA para a isotretinoína e está disponível na página [www.ipledgeprogram.com](http://www.ipledgeprogram.com). Esse programa de distribuição restrita com base na *internet* exige a participação de todos os pacientes, médicos e farmácias no sentido de eliminar a exposição de embriões ou fetos. Embora outros países além dos EUA tenham adotado programas semelhantes, a exposição acidental ainda é uma preocupação mundial (Crijns, 2011).



### Acitretina

Esse retinoide é usado para tratar psoríase grave. A acitretina foi introduzida em substituição ao etretinato, um retinoide lipofílico com meia-vida tão longa (120 dias) que as anomalias congênitas ocorriam mais de dois anos depois da interrupção do tratamento. Embora a acitretina tenha meia-vida curta, ela é metabolizada em etretinato e, desse modo, permanece no organismo por períodos prolongados (Stiefel Laboratories, 2011). De forma a evitar exposição, o fabricante da acitretina desenvolveu um programa de controle de risco gestacional conhecido como “Do Your P.A.R.T.” – Prevenção de Gravidez Ativamente Requerida durante e depois do Tratamento, que está disponível na página [www.soriatane.com](http://www.soriatane.com). Esse programa recomenda um intervalo mínimo de três anos entre a interrupção do tratamento e a concepção.

### Bexaroteno

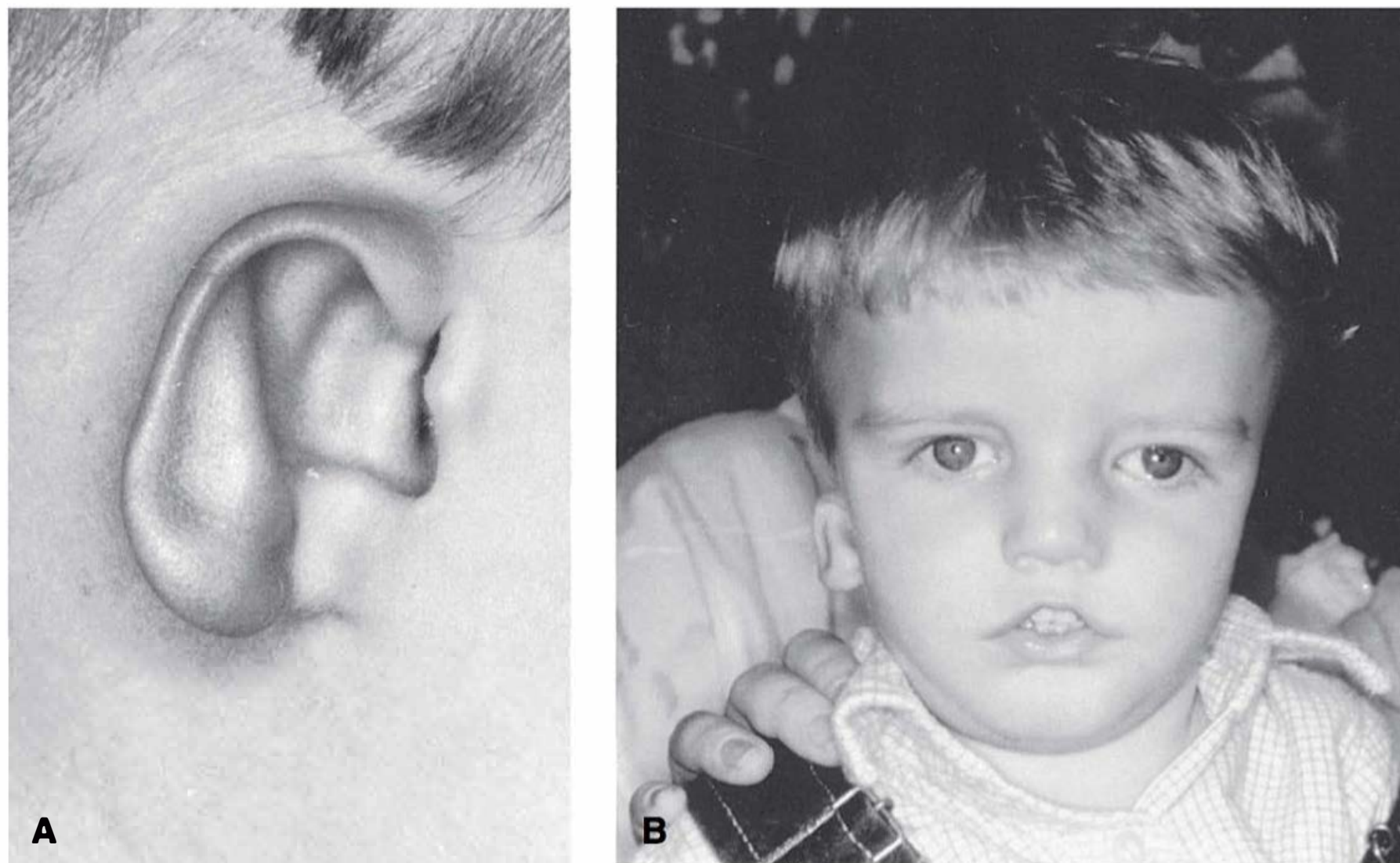
Esse retinoide é usado para tratar linfoma de células T cutâneo. Quando foi administrado a ratos em quantidades comparáveis às doses humanas, os fetos desenvolveram anomalias dos olhos e das orelhas, fenda palatina e ossificação parcial (Eisai Inc., 2011). De forma a obter esse fármaco, o fabricante exige dois métodos anticoncepcionais iniciados um mês antes do tratamento e mantidos por um mês depois da interrupção, além de testes mensais para gravidez durante o tratamento (Eisai Inc., 2011). Os pacientes do sexo masculino que têm parceiras que podem engravidar são aconselhados a usar preservativos durante as relações sexuais enquanto usarem bexaroteno e por um mês depois da interrupção do tratamento.

### Retinoides tópicos

Esses fármacos eram usados inicialmente para tratar acne e tornaram-se tão populares como tratamento das lesões provocadas pela exposição solar que passaram a ser conhecidos como cosmeceúticos (Panchaud, 2011). Exemplos são tretinoína e tazaroteno tópicos. A absorção sistêmica é pequena, e isso é um argumento contra sua teratogenicidade potencial. Ainda assim, o fabricante do tazaroteno alerta que a aplicação em uma superfície corporal suficiente poderia ser comparável ao tratamento oral, que causou anomalias cranianas e da crista neural nos animais (Allergan, 2011). Existem descritos casos isolados de malformações depois da aplicação tópica de tretinoína. Entretanto, um estudo prospectivo realizado pela European Network of Teratology Information Services, que incluiu mais de 200 gestações com exposição aos retinoides tópicos no primeiro trimestre, não detectou diferenças no índice de abortamento espontâneo ou anomalias congênitas quando comparado com o mesmo índice das gestantes não expostas (Panchaud, 2011).

### Vitamina A

Existem duas formas naturais de vitamina A. O betacaroteno, um precursor da provitamina A, é encontrado nas frutas e nos vegetais e nunca ficou demonstrado que causa anomalias con-



**FIGURA 12-4** Embriopatia da isotretinoína. **A.** Microtia ou anotia bilateral com estenose do canal auditivo externo. **B.** Ponte nasal plana e deprimida e hipertelorismo ocular. (Fotografia cedida por Dr. Edward Lammer.)

gênicas (Oakley, 1995). O retinol é a vitamina A pré-formada que foi associada às anomalias do crânio e da crista neural quando foram ingeridas mais de 10.000 UI por dia no primeiro trimestre (Rothman, 1995). Parece razoável evitar doses das preparações pré-formadas que excedam a cota de 3.000 UI por dia (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

### Talidomida e lenalidomida

A talidomida provavelmente é o teratôgeno humano mais famoso. Esse fármaco causa malformações em 20% dos fetos expostos entre 30 a 50 dias depois da última menstruação. A malformação típica é conhecida como focomelia – agenesia de um ou mais ossos longos, resultando na ligação direta das mãos ou dos pés ao tronco por meio de um pequeno osso rudimentar. Malformações cardíacas, anormalidades gastrintestinais e outras anomalias com redução dos membros também são comuns depois da exposição à talidomida.

A talidomida foi comercializada fora dos EUA entre 1956 e 1960, antes que sua teratogenicidade fosse conhecida. O desastre subsequente – milhares de crianças afetadas – foi instrutivo quanto a alguns princípios teratológicos importantes:

1. A placenta não é uma barreira totalmente eficaz contra a transferência de substâncias tóxicas da mãe ao feto (Dally, 1998).
2. Existe ampla variabilidade de suscetibilidade aos fármacos e às substâncias químicas entre as espécies. Como a talidomida não causou malformações nos camundongos e nos ratos de laboratório, supôs-se que fosse segura aos seres humanos.
3. Há uma relação direta entre época da exposição e tipo de malformação (Knapp, 1962). A focomelia do membro superior estava associada à exposição à talidomida entre os dias 27 e 30 de gestação. Isso coincide com a formação dos botões dos membros superiores com 27 dias. A focomelia do membro inferior estava associada à exposição entre os dias 30 e 33, a aplasia da vesícula biliar entre os dias 42 e 43, e a atresia duodenal entre os dias 40 e 47.



A talidomida foi aprovada pela primeira vez nos EUA em 1999 e, hoje, é usada para tratar hanseníase e mieloma múltiplo (Celgene, 2013). A FDA exige um REMS para talidomida, que é conhecido como THALOMID REMS e está disponível na página [www.thalomidrems.com/](http://www.thalomidrems.com/). A inscrição nesse programa de distribuição restrita com base na *internet* é obrigatória antes que pacientes, médicos e farmácias possam participar.

A lenalidomida é um análogo da talidomida e é usada para tratar alguns tipos de síndrome mielodisplásica e mieloma múltiplo. Em razão das preocupações quanto à teratogenicidade evidente, também foi elaborado um REMS semelhante ao da talidomida, que é conhecido como Revlimid REMS e está disponível na página [www.revlimidrems.com/](http://www.revlimidrems.com/).

### ■ Varfarina

Como ocorre com outros derivados cumarínicos, a varfarina é um antagonista da vitamina K e um anticoagulante potente. O peso molecular da varfarina é pequeno, e ela atravessa facilmente a placenta, causando efeitos embriotóxicos e fetotóxicos. A exposição entre 6 e 9 semanas pode causar embriopatia da varfarina, que se caracteriza por pontilhados nas vértebras e nas epífises femorais e por hipoplasia nasal com depressão da ponte nasal, como se pode observar na **Figura 12-5** (Hall, 1980). Os conceitos afetados também podem ter atresia de coanas, que acarreta sofrimento respiratório. A síndrome é uma fenocópia da condrodisplasia pontilhada, um grupo de doenças genéticas que parecem ser causadas por anormalidades da osteocalcina. Nos estudos realizados antes de meados da década de 1980, a embriopatia da varfarina foi relatada em cerca de 10% das gestantes expostas (Briggs, 2011). Um estudo mais recente, realizado pela European Network of Teratology Information Services, envolvendo mais de 600 gestantes expostas aos antagonistas da vitamina K, demonstrou que a embriopatia da varfarina ocorreu em menos de 1% dos casos. Entretanto, o índice global de anormalidades estruturais aumentou em quase quatro vezes (Schaefer, 2006). O risco de embriopatia pode ser maior nas mulheres que precisam usar doses diárias maiores que 5 mg (Vitale, 1999).

Quando é utilizada depois do primeiro trimestre, a exposição à varfarina pode causar hemorragias dentro das estruturas fetais, que podem acarretar crescimento anormal e deformidades secundárias à fibrose (Warkany, 1976). As anormalidades podem incluir agenesia do corpo caloso; agenesia do *vermix*

cerebelar, também conhecida como malformação de Dandy-Walker; microftalmia e atrofia do nervo óptico (Hall, 1980). Os fetos afetados também estão sujeitos a ter cegueira, surdez e atrasos do desenvolvimento (Briggs, 2011).

### ■ Fitoterápicos

É difícil estimar os riscos associados aos diversos fitoterápicos porque esses compostos não são regulamentados pela FDA. Desse modo, a composição, a quantidade e a pureza de cada ingrediente em geral são desconhecidas. Como não foram realizados estudos com animais, o conhecimento das complicações pode ser limitado aos relatos de efeitos tóxicos agudos (Hepner, 2002; Sheehan, 1998). Em vista dessas incertezas, parece ser prudente recomendar que as gestantes evitem essas substâncias. Na **Tabela 12-5**, há uma lista de alguns fitoterápicos e seus efeitos potenciais.

### ■ Drogas ilícitas

No mínimo 10% dos fetos são expostos a uma ou mais drogas ilícitas (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). A avaliação das consequências atribuíveis às drogas ilícitas pode ser dificultada por fatores como saúde materna precária, desnutrição, doenças infecciosas e abuso simultâneo de várias drogas. Conforme está descrito anteriormente, o álcool é um teratógeno importante e, por ser legalmente obtido e difundido, seu uso também se confunde com o das drogas ilícitas. Além disso, muitas substâncias ilegais contêm contaminantes como chumbo, cianeto, herbicidas e pesticidas. As impurezas acrescentadas como diluentes podem causar efeitos perinatais adversos intrínsecos graves. Alguns exemplos são contas diminutas de vidro, serragem, estricnina, arsênio, anti-histamínicos e varfarina.

### Anfetaminas

Essas aminas simpaticomiméticas não são consideradas teratógenos importantes. Algumas são usadas para diluir outras drogas ilícitas. A metanfetamina é prescrita para tratar obesidade, narcolepsia e transtornos de déficit de atenção. A exposição intrauterina à metanfetamina está associada à restrição do crescimento fetal e às anormalidades comportamentais no primeiro ano de vida e no início da infância. Existem poucas informações acerca do desenvolvimento subsequente dessas crianças (LaGasse, 2011a,b; Little, 1988).

### Cocaína

Esse estimulante do sistema nervoso central é derivado das folhas da planta *Erythroxylum coca*. A maior parte das consequências adversas associadas à cocaína resulta de seus efeitos vasoconstritores e hipertensivos. A droga pode causar complicações maternas graves, inclusive hemorragia vascular cerebral, isquemia/infarto do miocárdio e descolamento prematuro da placenta. Estudos sobre anomalias congênitas depois da exposição à cocaína chegaram a resultados conflitantes, mas existem associações descritas com fenda palatina, distúrbios cardiovasculares e anomalias das vias urinárias (Chasnoff, 1988; Chavez, 1989; Lipshultz, 1991; van Gelder, 2009). O uso de coca-



**FIGURA 12-5** Embriopatia da varfarina, ou síndrome fetal da varfarina: hipoplasia nasal e depressão da ponte nasal em uma imagem de ultrassonografia (A) e no mesmo recém-nascido (B).



TABELA 12-5 Ações farmacológicas e efeitos adversos de alguns fitoterápicos

Nome comum (nome científico)	Efeitos farmacológicos importantes	Efeitos preocupantes
Erva-de-são-cristóvão ( <i>Cimicifuga racemosa</i> )	Estimulante da musculatura lisa	Causa contrações uterinas; também contém um composto estrogênico
Acteia azul ( <i>Caulophyllum thalictroides</i> )	Estimulante da musculatura lisa	Causa contrações uterinas; contém compostos teratogênicos para várias espécies animais
Equinácea ( <i>Echinacea augustifolia</i> )	Ativa a imunidade celular	Reações alérgicas; reduz a eficácia dos imunossupressores; pode causar imunossupressão se for usada por períodos longos
Efedra, <i>ma huang</i> ( <i>Ephedra sinica</i> )	Simpaticomimético com ações diretas e indiretas; taquicardia e hipertensão	Hipertensão, arritmias, isquemia miocárdica, acidente vascular encefálico; esgota as reservas de catecolaminas endógenas; interage de modo potencialmente fatal com inibidores de monoaminoxidase
Óleo de primula ( <i>Primula poliantha</i> )	Contém ácidos linoleicos, que são precursores das prostaglandinas	Pode causar complicações se for usado para induzir o trabalho de parto
Alho ( <i>Allium sativum</i> )	Inibe a agregação plaquetária; aumenta a fibrinólise; possui atividade anti-hipertensiva	Risco de sangramento, principalmente quando é combinado com outros inibidores da agregação plaquetária
Gengibre ( <i>Zingiber officinalis</i> )	Inibição da ciclo-oxigenase	Aumenta o risco de sangramento
Nogueira-do-japão ( <i>Ginkgo biloba</i> )	Anticoagulante	Risco de sangramento; interfere com os inibidores de monoaminoxidase
Ginseng ( <i>Panax ginseng</i> )	Reduz a glicose sanguínea; inibe a agregação plaquetária	Hipoglicemia; hipertensão; risco de sangramento
Kava-kava ( <i>Piper methysticum</i> G.)	Sedação e efeito ansiolítico	Sedação; tolerância e síndrome de abstinência
Valeriana ( <i>Valeriana officinalis</i> )	Sedação	Sedação; hepatotoxicidade; síndrome de abstinência aguda semelhante à dos benzodiazepínicos
Ioimbina ( <i>Pausinystalia johimbe</i> )	Sedação	Hipertensão, arritmias

Dados de Ang-Lee, 2001; Briggs, 2011; Hall, 2012.

ina também foi associado à restrição do crescimento fetal e ao nascimento prematuro. As crianças expostas durante o período fetal estão mais sujeitas a ter anormalidades comportamentais e déficits cognitivos (Bada, 2011; Gouin, 2011; Singer, 2002).

Opioides-narcóticos

Como classe farmacológica, os opioides não são considerados teratógenos importantes. Apesar disso, o NBDPS detectou riscos ligeiramente maiores de espinha bífida, gastrosquise e mal-formações cardíacas depois da exposição periconcepcional aos opioides de uso terapêutico (Broussard, 2011).

Por outro lado, o uso de opioides está diretamente relacionado com efeitos fetais e neonatais adversos. As gestantes dependentes de heroína têm riscos mais altos de nascimento prematuro, descolamento prematuro da placenta, restrição do crescimento fetal e morte fetal – em parte devido aos efeitos da abstinência repetida aos narcóticos no feto e na placenta (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a; Center for Substance Abuse Treatment, 2008). A abstinência neonatal aos narcóticos, que também é conhecida como síndrome de abstinência neonatal, pode evidenciar-se em até 90% dos fetos expostos (Blinick, 1973; Finnegan, 1975; Zelson, 1973). Essa síndrome caracteriza-se por irritabilidade do sistema nervoso central, que pode evoluir para convulsões se não for tratada, além de taquipneia, episódios de apneia, distúrbio alimentar e déficit de crescimento. Os recém-nascidos em risco devem ser monitorados cuidadosamente por um sistema de graduação, enquanto os neonatos gravemente afetados devem ser tratados com opioides (Center for Substance Abuse Treatment, 2008;

Finnegan, 1975). Os dados do Birth Events Records Database do estado de Washington sugerem que a porcentagem de fetos expostos que desenvolvem a síndrome de abstinência neonatal tenha aumentado na última década (Creanga, 2012).

A metadona é um opioide sintético oferecido rotineiramente às gestantes usuárias de heroína desde a década de 1970 para atenuar os sintomas da abstinência de narcóticos não controlada. Ela tem meia-vida de 24 a 36 horas e bloqueia o desejo incontrolável de usar a droga, sem causar intoxicação. Estudos demonstraram que as mulheres tratadas com metadona durante a gravidez têm riscos aumentados de nascimento prematuro e restrição do crescimento fetal (Cleary, 2010). A síndrome de abstinência fetal pode ocorrer em 40 a 70% dos fetos expostos à metadona e pode ser mais duradoura que a causada pela exposição à heroína (Cleary, 2011; Dashe, 2002; Seligman, 2010). Existe controvérsia quanto a se há uma relação de dose-resposta entre a dose de metadona usada pela mãe e a síndrome de abstinência neonatal. No Parkland Hospital, as gestantes usuárias de opioides têm a opção de internação hospitalar para redução progressiva e controlada da dose de metadona com o objetivo de reduzir as chances de ocorrer síndrome de abstinência neonatal (Dashe, 2002; Stewart, 2013). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) não recomenda a abstinência de metadona durante a gravidez, pois os índices de recaída são altos.

Drogas diversas

O uso da *maconha* não foi associado ao aumento do risco de anomalias fetais humanas. O ingrediente ativo dessa droga – delta-9-tetraidrocanabinol – é teratogênico quando adminis-



trado em doses altas a animais. A *fenilciclídina* (PCP, ou pó de anjo) não está associada às anomalias congênitas. Entretanto, mais de 50% dos recém-nascidos expostos têm sintomas de abstinência evidenciada por tremores, inquietude e irritabilidade. O *tolueno* é um solvente usado comumente em tintas e colas. Relatos indicam que a exposição ocupacional cause riscos significativos ao feto (Wilkins-Haug, 1997). Ele é usado como droga ilícita por inalação intencional, que produz tontura, sonolência e perda da consciência. Quando é usada abusivamente por gestantes no início da gravidez, essa droga está associada à embriopatia do tolueno, cujo fenótipo é semelhante ao da síndrome alcoólica fetal. As anormalidades incluem déficits de crescimento pré-natal e pós-natal, microcefalia e anormalidades típicas da face e das mãos. Isso inclui hipoplasia da região central da face, fendas palpebrais curtas, ponte nasal larga e sulcos palmares anormais (Pearson, 1994). Até 40% das crianças expostas têm retardos do desenvolvimento (Arnold, 1994).

## ■ Tabaco

O cigarro contém uma mistura complexa de substâncias como nicotina, cotinina, cianeto, tiocianeto, monóxido de carbono, cádmio, chumbo e vários hidrocarbonetos (Stillerman, 2008). Além de serem fetotóxicas, muitas dessas substâncias têm efeitos vasoativos ou diminuem os níveis de oxigênio. O tabaco não é considerado um teratógeno significativo, embora tenham sido relatadas algumas anomalias congênitas com frequência aumentada entre os fetos de mães fumantes. É possível que as propriedades vasoativas da fumaça do tabaco produzam anomalias congênitas relacionadas com distúrbios vasculares. Por exemplo, a prevalência da sequência de Poland, que é causada por uma interrupção da irrigação sanguínea de um lado do tórax e do braço ipsilateral do feto, é duas vezes mais comum (Martinez-Frias, 1999). Alguns autores também relataram risco aumentado de anomalias cardíacas, que pode ser dose-dependente (Alverson, 2011; Malik, 2008). Um estudo que usou os dados do National Vital Statistics System com mais de 6 milhões de nascidos vivos nos EUA encontrou uma associação entre tabagismo materno e hidrocefalia, microcefalia, onfalocelo, gastrosquise, fendas labial e palatina e anormalidades da mão (Honein, 2001).

A consequência reprodutiva adversa mais bem documentada e relacionada com o tabagismo é redução dose-dependente do crescimento fetal. Os recém-nascidos de mães fumantes pesam em média 200 g a menos que os bebês das mulheres que não fumam (D'Souza, 1981). O tabagismo duplica o risco de baixo peso ao nascer e aumenta em 2 a 3 vezes o risco de restrição do crescimento fetal (Werler, 1997). A discrepância de crescimento pode ser detectada por ultrassonografia entre 10 e 20 semanas de gestação (Mercer, 2008). As gestantes que param de fumar no início da gravidez geralmente têm fetos com pesos normais ao nascer (Cliver, 1995). O tabagismo também foi relacionado com baixa fertilidade e abortamentos espontâneos, com riscos aumentados de placenta prévia e descolamento prematuro e com nascimento prematuro.

## REFERÊNCIAS

Abel EL, Hannigan, JH: Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol* 17(4):445, 1995  
Actelion Pharmaceuticals: Tracleer (Bosentan) risk evaluation mitigation strategy. 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021290s018REMS.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021290s018REMS.pdf). Accessed April 10, 2013

Adam MP, Polifka JE, Friedman JM: Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet Part C* 157:175, 2011  
Allergan: Tazorac. Available at: [http://www.allergan.com/assets/pdf/tazorac\\_cream\\_pi.pdf](http://www.allergan.com/assets/pdf/tazorac_cream_pi.pdf). Accessed April 10, 2013  
Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, et al: Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics* 127:e647, 2011  
American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. 2012  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. Committee Opinion No. 524, May 2012a  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Practice Bulletin No. 92, April 2008, Reaffirmed 2012b  
American College of Obstetricians and Gynecologists: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. Committee Opinion No. 496, August 2013a  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. Committee Opinion No. 494, June 2011, Reaffirmed 2013b  
Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al: Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191:398, 2004  
Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS: Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 286:208, 2001  
Arnold GL, Kirby RS, Langendoerfer S, et al: Toluene embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. *Pediatrics* 93:216, 1994  
Bada HS, Bann C, Bauer CR, et al: Preadolescent behavior problems after prenatal cocaine exposure: relationship between teacher and caretaker ratings. *Neurotoxicol Teratol* 33:78, 2011  
Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al: Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 29:918, 2007  
Barr M, Cohen MM: ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 44:485, 1991  
Beale JM, Tuohy J, McDowell SJ: Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 201(1):e13, 2009  
Bean LJH, Allen EG, Tinker SW, et al: Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91:885, 2011  
Bertrand J, Floyd RL, Weber MK: Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR* 54(11):1, 2005  
Billings RJ, Berkowitz RI, Watson G: Teeth. *Pediatrics* 113(4):1120, 2004  
Blinick G, Jerez E, Wallach RC: Methadone maintenance, pregnancy, and progeny. *JAMA* 225:477, 1973  
Brent RL: Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava), a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 63(2):106, 2001  
Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011  
Bristol-Meyers Squibb: Efavirenz (Sustiva) prescribing information 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020972s035,021360s0231bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020972s035,021360s0231bl.pdf). Accessed April 10, 2013  
Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al: Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 204:e1, 2011  
Brunskill PJ: The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol* 99:212, 1992  
Buehler BA, Delimont D, van Waes M, et al: Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 322:1567, 1990  
Celgene Corporation: Thalomid: highlights of prescribing information. 2013. Available at: [http://www.thalomid.com/pdf/Thalomid\\_PI.pdf](http://www.thalomid.com/pdf/Thalomid_PI.pdf). Accessed April 10, 2013  
Center for Substance Abuse Treatment. Medication-assisted treatment for opioid addiction during pregnancy. In SAHMSA/CSAT (eds): *Treatment Improvement Protocols*. 2008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26113>. Accessed April 10, 2013  
Centers for Disease Control and Prevention: Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age—United States, 2006–2010. *MMWR* 61(28):534, 2012  
Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/leadandpregnancy2010.pdf>. Accessed April 10, 2013



- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 354(6):579, 2006
- Chasnoff IJ, Chisum GM, Kaplan WE: Maternal cocaine use and genitourinary tract malformations. *Teratology* 37:201, 1988
- Chavez GF, Mulinare J, Cordero JF: Maternal cocaine use during early pregnancy as a risk factor for congenital urogenital abnormalities. *JAMA* 262:795, 1989
- Choi BH, Lapham LW, Amin-Zaki L, et al: Abnormal neuronal migration, deranged cerebellar cortical organization, and diffuse white matter astrocytosis of human fetal brain. A major effect of methyl mercury poisoning in utero. *J Neuropathol Neurol* 37:719, 1978
- Clayton-Smith J, Donnai D: Human malformations. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1996, p 383
- Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, et al: Methadone dose and neonatal abstinence syndrome—systematic review and meta-analysis. *Addiction* 105:2071, 2010
- Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, et al: Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 204:139.e1, 2011
- Cliver SP, Goldenberg RL, Lutter R, et al: The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* 85:625, 1995
- Clouthier DE, Hosoda K, Richardson JA, et al: Cranial and cardiac neural crest defects in endothelin-A receptor-deficient mice. *Development* 235:813, 1998
- Conover EA, Polifka JE: The art and science of teratogen risk communication. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157:227, 2011
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al: Major congenital malformation after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 354:2443, 2006
- Cordier S: Evidence for a role of paternal exposures in developmental toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 102(2):176, 2008
- Costei AM, Kozer E, Ho T, et al: Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:1129, 2002
- Cragan JD, Giboa SM: Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Birth Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85(1):20, 2009
- Creanga AA, Sabel JC, Ko JY, et al: Maternal drug use and its effect on neonates: a population-based study in Washington state. *Obstet Gynecol* 119:924, 2012
- Creinin MD, Vittinghoff E: Methotrexate and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion: a randomized controlled trial. *JAMA* 272:1190, 1994
- Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al: Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:978, 2009
- Crijns HJMJ, Straus SM, Gispen-de Wied, et al: Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol* 164:238, 2011
- Dally A: Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 351:1197, 1998
- Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, et al: Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol* 21:176, 1987
- Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, et al: Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 100:1244, 2002
- Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, et al: Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 60:10, 1999
- Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, et al: Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171(4):892, 1994
- Dolk H, Loane M, Garne E: The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 686:349, 2010
- D'Souza SW, Black P, Richards B: Smoking in pregnancy: associations with skinfold thickness, maternal weight gain, and fetal size at birth. *BMJ* 282:1661, 1981
- Eisai Inc.: Targretin (bexarotene) prescribing information. 2011. Available at: [http://us.eisai.com/pdf\\_files/TargretinCaps\\_PL.pdf](http://us.eisai.com/pdf_files/TargretinCaps_PL.pdf). Accessed April 9, 2013
- Enns GM, Roeder E, Chan RT, et al: Apparent cyclophosphamide (Cytosan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 86:237, 1999
- Ethen MK, Ramadhani TA, Scheurele AE, et al: National Birth Defects Prevention Study. Alcohol consumption by women before and during pregnancy. *Matern Child Health J* 13(2):274, 2009
- Feldcamp M, Carey JC: Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 47:533, 1993
- Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF, et al: Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug dependent mother. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 12:19, 1975
- Food and Drug Administration: Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns. 2011a. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: EPA and FDA advice for women who might become pregnant, women who are pregnant, nursing mothers, young children. 2004. Available at: <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/BuyStoreServeSafeFood/ucm110591.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: FDA approves Diclegis for pregnant women experiencing nausea and vomiting. 2013. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm347087.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: Information for healthcare professionals: mycophenolate mofetil (marketed as Cellcept) and mycophenolic acid (marketed as Myfortic), 2008. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124776.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: Information for healthcare professionals: risk of neural tube birth defects following prenatal exposure to valproate. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm192649.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: Letairis (ambrisentan) safety information. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233391.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: Pregnancy and lactation labeling. 2011b. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: Pregnancy categories for prescription drugs. FDA Bulletin, 1979
- Food and Drug Administration: Public health advisory: paroxetine. 2005a. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051731.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: Reviewer guidance: evaluating the risks of drug exposure in human pregnancies. 2005b. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/UCM133359.pdf>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: Risk of oral clefts in children born to mothers taking Topamax (topiramate). 2011c. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245085.htm>. Accessed April 9, 2013
- Food and Drug Administration: Use of long-term, high-dose Diflucan (fluconazole) during pregnancy may be associated with birth defects in infants. 2011e. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>. Accessed April 9, 2013
- Gee RE, Wood SF, Schubert KG: Women's Health, Pregnancy, and the U.S. Food and Drug Administration. *Obstet Gynecol* 123(1):161, 2014
- Goldberg JM, Falcone T: Effect of diethylstilbestrol on reproductive functions. *Fertil Steril* 72:1, 1999
- Gouin K, Murphy K, Shah PS, et al: Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 204:340.e1, 2011
- Grab D, Paulus WE, Erdmann M, et al: Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15:19, 2000
- Gregg NM: Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc* 3:35, 1941
- Grimes DA, Schulz KF: False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol* 120:920, 2012
- Grumbach MM, Ducharme JR: The effects of androgens on fetal sexual development. Androgen-induced female pseudohermaphroditism. *Fertil Steril* 11:157, 1960
- Guerri C, Bazinet A, Riley EP: Foetal alcohol spectrum disorders and alterations in brain and behaviour. *Alcohol* 44(2):108, 2009
- Guron G, Friberg P: An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertension* 18:123, 2000
- Hall JG, Pauli RM, Wilson K: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 68:122, 1980
- Hall HG, McKenna LG, Griffiths DL: Complementary and alternative medicine for induction of labor. *Women Birth* 25(3):142, 2012



- Hepner DL, Harnett M, Segal S, et al: Herbal medicine use in parturients. *Anesth Analg* 94:690, 2002
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy. *N Engl J Med* 284:878, 1971
- Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 206:228.e1, 2012
- Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 78:1692, 2012
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 343:1608, 2000
- Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, et al: Serum folate concentrations in women with epilepsy. *BMJ* 287:577, 1983
- Hobbs CA, Cleves MA, Karim MA, et al: Maternal folate-related gene environment interactions and congenital heart defects. *Obstet Gynecol* 116:316, 2010
- Honein MA, Paulozzi LJ, Watkins ML: Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation. *Public Health Rep* 116:327, 2001
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365:1304, 2011
- Horning MG, Stratton C, Wilson A, et al: Detection of 5-(3,4)-diphenylhydantoin in the newborn human. *Anal Lett* 4:537, 1974
- Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, et al: A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. *Pediatrics* 115:39, 2005
- Hviid A, Melbye M, Pasternak B: Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and the risk of autism. *N Engl J Med* 369:2406, 2013
- Iahnaccone PM, Bossert NL, Connelly CS: Disruption of embryonic and fetal development due to preimplantation chemical insults: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 157:476, 1987
- Institute of Medicine, National Academy of Sciences: Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention and Treatment. Washington, DC, National Academies Press, 1996
- Jasper JD, Goel R, Einarson A, et al: Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women. *Lancet* 358:1237, 2001
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, et al: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1:1267, 1973.
- Jordan AE, Jackson GL, Deardorff D, et al: Serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy and the neonatal behavioral syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21(10):745, 2008
- Khoury MI, James IM, Flanders WD, et al: Interpretation of recurring weak association obtained from epidemiologic studies of suspected human teratogens. *Teratology* 46:69, 1992
- Kieler H, Artama M, Engeland A, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 344:d8012, 2012
- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, et al: Teratogenic effects of first trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 72:462, 1988
- Klarskov P, Andersen JT, Jimenez-Solem E, et al: Short-acting sulfonamides near term and neonatal jaundice. *Obstet Gynecol* 122(1):105, 2013
- Klip H, Verloop J, van Gool JD, et al: Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 359:1102, 2002
- Knapp K, Lenz W, Nowack E: Multiple congenital abnormalities. *Lancet* 2:725, 1962
- Koren G, Bologa M, Long D, et al: Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 160:1190, 1989
- Koren G, Pastuszak A, Ito S: Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 338(16):1128, 1998
- Kozer E, Nikfar S, Costei A, et al: Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 187:1623, 2002
- Kutscher AH, Zegarelli EV, Tovell HM, et al: Discoloration of deciduous teeth induced by administration of tetracycline antepartum. *Am J Obstet Gynecol* 96:291, 1966
- LaGasse LL, Derauf C, Smith LM, et al: Prenatal methamphetamine exposure and childhood behavior problems at 3 and 5 years of age. *Pediatrics* 129:681, 2012
- LaGasse LL, Woudes T, Newman E, et al: Prenatal methamphetamine exposure and neonatal neurobehavioral outcome in the USA and New Zealand. *Neurotoxicol Teratol* 33:166, 2011
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837, 1985
- Lemoine P, Haroussseau H, Borteyru JP, et al: Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées, a propos de 127 cas. *Ouest Med* 21:476, 1968
- Lenz W, Knapp K: Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health* 5:100, 1962
- Levin R: Neonatal adverse events associated with in utero SSRI/SNRI exposure. 2004. Available at: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4050S1\\_11\\_Levin.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4050S1_11_Levin.ppt). Accessed April 9, 2013
- Lin S, Munsie JW, Herdt-Losavio ML: Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics* 129:317, 2012
- Lindhout D, Rene JE, Hoppener A, et al: Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation of carbamazepine. *Epilepsia* 25:77, 1984
- Lipshultz SE, Frassica JJ, Orav EJ: Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr* 118:44, 1991
- Little BB, Snell LM, Gilstrap LC: Methamphetamine abuse during pregnancy: outcome and fetal effects. *Obstet Gynecol* 72:541, 1988
- Maier SE, West JR: Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol Res Health* 25:168, 2001
- Magnusson LL, Bonde J, Olsen J, et al: Paternal laboratory work and congenital malformations. *J Occup Environ Med* 46:761, 2004
- Malik S, Cleves MA, Honein MA, et al: Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 121(4):e810, 2008
- Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al: Use of topiramate in pregnancy and the risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 207:292.405.e1, 2012
- Martinez-Frias ML, Czeizel AE, Rodriguez-Pinilla E, et al: Smoking during pregnancy and Poland sequence: results of a population-based registry and a case-control registry. *Teratology* 59:35, 1999
- McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, et al: Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 50:27, 1994
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 360:1597, 2009
- Mercer BM, Merlino AA, Milluzzi CJ, et al: Small fetal size before 20 weeks' gestation: associations with maternal tobacco use, early preterm birth, and low birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 198(6):673, 2008
- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al: Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol* 205(1):51.e1, 2011
- Molgaard-Nielsen D, Hviid A: Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 305:1996, 2011
- Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A: Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 369(9):830, 2013
- Morrow JI, Russell A, Guthrie E, et al: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psych* 77:193, 2006
- Munsie JW, Lin S, Browne ML, et al: Maternal bronchodilator use and the risk of oral clefts. *Hum Reprod* 26:3147, 2011
- Nelson BK, Moorman WJ, Schrader SM: Review of experimental male-mediated behavioral and neurochemical disorders. *Neurotoxicology* 18:611, 1996
- Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, et al: Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):533.e1, 2011
- Oakley GP, Erickson JD: Vitamin A and birth defects. *N Engl J Med* 333:1414, 1995
- Olshan AF, Teschke K, Baird PA: Paternal occupation and congenital anomalies. *Am J Ind Med* 20:447, 1991
- Paintner A, Williams AD, Burd L: Fetal alcohol spectrum disorders—implications for child neurology, Part 2: Diagnosis and management. *J Child Neurol* 27:355, 2012
- Panchaud A, Csajka C, Merlob P, et al: Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: a multicenter prospective study. *J Clin Pharmacol* 52:1844, 2012
- Parilla BV: Using indomethacin as a tocolytic. *Contemp Ob/Gyn* 49:90, 2004
- Park-Wyllie L, Mazzota P, Pastuszak A, et al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 62(6):385, 2000
- Pearson MA, Hoyme HE, Seaver LH, et al: Toluene embryopathy: delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 93:211, 1994
- Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, et al: Angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 3:1575, 1993
- Rasanen J, Jouppila P: Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 173:20, 1995
- Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, et al: Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 198(2):178, 2008



- Reprotox-Micromedex 2.0: Lithium. Available at: <http://www.reprotox.org/Search/result.aspx?txtSearch=lithium>. Accessed November 3, 2013
- Richardson S, Browne ML, Rasmussen SA et al: Associations between periconceptional alcohol consumption and craniosynostosis, omphalocele, and gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91:623, 2011
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al: Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 333:1369, 1995
- Sadler TW (ed): *Langman's Medical Embryology*, 6th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, p 130
- Salle B, Sergeant P, Awada A, et al: Transvaginal ultrasound studies of vascular and morphological changes in uteri exposed to diethylstilbestrol in utero. *Hum Reprod* 11:2531, 1996
- Sanofi-aventis: Arava tablets: prescribing information. 2012. Available at: <http://products.sanofi.us/arava/arava.html>. Accessed April 10, 2013
- Savitz DA, Sonnenfeld N, Olshan AF: Review of epidemiological studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 25:361, 1994
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al: Vitamin K antagonists and pregnancy outcome—a multicenter prospective study. *Thromb Haemost* 95(6):949, 2006
- Schardein JL (ed): *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2000
- Schardein JL: Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology* 22:251, 1985
- Schering Corporation: PegIntron Medication Guide. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM133677.pdf>. Accessed April 10, 2013
- Schnitzer PG, Olshan AF, Erickson JD: Paternal occupation and risk of birth defects in the offspring. *Epidemiology* 6:577, 1995
- Sekar R, Stone PR: Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 110:507, 2007
- Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ, et al: Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. *J Pediatr* 157:428, 2010
- Sheehan DM: Herbal medicines, phytoestrogens and toxicity: risk:benefit considerations. *Proc Soc Exp Biol Med* 217:379, 1998
- Shepard TH: Annual commentary on human teratogens. *Teratology* 66:275, 2002a
- Shepard TH: Letters: “proof” of human teratogenicity. *Teratology* 50:97, 1994
- Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, et al: Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 65:153, 2002b
- Singer LT, Arendt R, Minnes S, et al: Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *JAMA* 287:1952, 2002
- Stewart RD, Nelson DB, Adhikari EH, et al: The obstetrical and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 209(3):267, 2013
- Stiefel Laboratories Soriatane (acitretin) Medication Guide. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089133.pdf>. Accessed April 10, 2013
- Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, et al: Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci* 15(7):631, 2008
- Stillman RJ: In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 142:905, 1982
- Strandberg-Larsen K, Nielsen NR, Grønbaek M, et al: Binge drinking in pregnancy and risk of fetal death. *Obstet Gynecol* 111(3):602, 2008
- Streissguth AP, Clarren SK, Jones KL: Natural history of fetal alcohol syndrome: a 10-year follow-up of eleven patients. *Lancet* 2:85, 1985
- Texas Department of State Health Services: Birth defect risk factor series: hypoplastic left heart syndrome. 2012. Available at: <http://www.dshs.state.tx.us/birthdefects/risk/risk-hlhs.shtm>. Accessed April 10, 2013
- van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, et al: Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 171:617, 1994
- Van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR, et al: Maternal periconceptional illicit drug use and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 20:60, 2009
- Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, et al: The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 177:256, 1997
- Vessey MP: Epidemiological studies of the effects of diethylstilbestrol. *IARC Sci Publ* 335, 1989
- Vitale N, DeFeo M, De Santo LS, et al: Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 33:1637, 1999
- Walker MPR, Moore TR, Brace RA: Indomethacin and arginine vasopressin interaction in the fetal kidney. A mechanism of oliguria. *Am J Obstet Gynecol* 171:1234, 1994
- Warkany J: Warfarin embryopathy. *Teratology* 14:205, 1976
- Watson WJ: Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 105:642, 2005
- Weinstein MR: Recent advances in clinical psychopharmacology. I. Lithium carbonate. *Hosp Form* 12:759, 1977
- Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK: Chloramphenicol in the newborn infant: a physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *N Engl J Med* 262:787, 1960
- Werler MM: Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology* 55:382, 1997
- Wilkins-Haug L: Teratogen Update: toluene. *Teratology* 55:145, 1997
- Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, et al: Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 28:19, 2011
- Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Chapa CJ, et al: Genetic basis of susceptibility to teratogen induced birth defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157:215, 2011
- Zelson C, Lee SJ, Casalino M: Neonatal narcotic addiction: comparative effects of maternal intake of heroin and methadone. *N Engl J Med* 289:1216, 1973



# Genética

GENÔMICA EM OBSTETRÍCIA.....	259
ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS.....	260
ANORMALIDADES NO NÚMERO DE CROMOSSOMOS.....	260
ANORMALIDADES NA ESTRUTURA DOS CROMOSSOMOS.....	265
MODOS DE HERANÇA.....	269
TESTES GENÉTICOS.....	275
ANÁLISE CROMOSSÔMICA POR MICROARRAY.....	277
DNA FETAL NA CIRCULAÇÃO MATERNA.....	279

A genética estuda os genes, a hereditariedade e a variação nas características herdadas. A genética médica lida com a etiologia e a patogênese das doenças humanas que tenham origem pelo menos parcial na genética, mais sua predição e prevenção. Assim, está intimamente relacionada com a genômica, que é o estudo sobre como os genes funcionam e interagem. Além das condições cromossômicas genéticas mendelianas e não mendelianas revisadas neste capítulo, a genética médica inclui os diagnósticos pré-implantação e pré-natais, a terapia genética e o rastreamento de neonatos, que serão discutidos, respectivamente, nos [Capítulos 14, 16 e 32](#).

A doença genética é comum. Entre 2 e 3% dos neonatos apresentam um defeito estrutural identificado. Em torno dos 5 anos de idade, outros 3% serão diagnosticados com alguma malformação, e, ao redor dos 18 anos, outros 8 a 10% serão descobertos como portadores de uma ou mais anormalidades funcionais ou de desenvolvimento. Impressionantes 66% da população vivenciarão uma doença com componentes genéticos considerando todo o período de vida. Os avanços havidos na genômica são usados para proporcionar informações crescentes acerca da suscetibilidade às doenças genéticas, e há muitas indicações de que esse campo irá remodelar o diagnóstico pré-natal (Bodurtha, 2012).

## GENÔMICA EM OBSTETRÍCIA

Concluído em 2003, o Projeto Genoma Humano identificou quase 25.000 genes humanos, levando à rápida expansão da pesquisa genômica para compreender melhor a biologia das doenças (Bodurtha, 2012; Feero, 2010; McKusick, 2003). Um exemplo é o Projeto do Mapa Internacional de Haplótipos (HapMap), que estuda os efeitos da variação genética (National Human Genome Research Institute, 2012). O HapMap investiga os quase 10 milhões de polimorfismos de nucleotídeo único, que representam 0,5% do nosso DNA. Os pesquisadores buscam entender como os grupos de polimorfismos comuns afetam fatores como propensão a doenças específicas e resposta ao tratamento. Outro exemplo é o dbGaP, o banco de dados de Genótipos e Fenótipos (de *database of Genotypes and Phenotypes*), que é mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) (2013a). Esse banco de dados inclui estudos das interações entre genótipos e fenótipos, como os estudos de associação genômica ampla e os ensaios de diagnósticos médicos. Espera-se que esses dados do dbGaP sejam usados para desenvolver testes ou produtos que abordem as necessidades de saúde pública.

O NCBI também mantém diversos bancos de dados genéticos e genômicos úteis para a prática de obstetrícia e de medicina materno-fetal. Entre eles estão o Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), o GeneTests e o Genetics Home Reference. Todos são livremente acessíveis a médicos e pesquisadores. Desses, o OMIM é um catálogo abrangente de genes e fenótipos humanos originalmente criado pela National Library of Medicine em colaboração com a Johns Hopkins University. Os médicos podem usar o OMIM para obter informações detalhadas acerca de síndromes específicas e sua base genética. Ou, se houver suspeita de uma síndrome, mas o diagnóstico não estiver definido, o banco de dados pode auxiliar a formular o diagnóstico diferencial buscando por síndromes que incluam os traços ou as anormalidades específicas. Até o ano de 2013, o OMIM incluiu mais de 14.000 genes diferentes com sequências conhecidas e quase 4.000 quadros mendelianos ou mitocondriais – fenótipos – com base molecular conhecida (Johns Hopkins University, 2013).



TABELA 13-1 Exemplos de descrição de cariótipos usando a International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009)

Cariótipo	Descrição
46,XY	Constituição cromossômica masculina normal
47,XX,+21	Feminino com trissomia do 21
47,XY,+21/46,XY	Masculino que é um mosaico de células com trissomia do 21 e células com constituição normal
46,XY,del(4)(p14)	Masculino com deleção terminal do braço curto do cromossomo 4 na banda p14
46,XX,dup(5)(p14p15.3)	Feminino com duplicação do braço curto do cromossomo 5 entre a banda p14 e a banda p15.3
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	Masculino com translocação robertsoniana “balanceada” dos braços longos dos cromossomos 13 e 14 – o cariótipo atualmente possui um 13 normal, um 4 normal e a translocação cromossômica, o que reduz o complemento normal de 46 para 45 cromossomos
46,XY,t(11;22)(q23;q11.2)	Masculino com translocação recíproca balanceada entre os cromossomos 11 e 22 – os pontos de quebra estão em 11q23 e 22q11.2
46,XX,inv(3)(p21q13)	Feminino com inversão do cromossomo 3 que se estende de p21 a q13; trata-se de inversão pericêntrica porque inclui o centrômero
46,X,r(X)(p22.1q27)	Feminino com um X normal e um cromossomo X em anel. Os pontos de quebra indicam que as regiões distais a p22.1 e q27 foram deletadas do anel
46,X,i(X)(q10)	Feminino com um cromossomo X normal e um isocromossomo do braço longo do outro cromossomo X

Adaptada de Jorde, 2006. Tabela cedida pelo Dr. Frederick Elder.

Outro banco de dados, o GeneTests, fornece informações sobre os quadros genéticos, os benefícios e as limitações dos testes disponíveis para um dado distúrbio e como enviar uma amostra a um laboratório em particular. Até o ano de 2013, a página na *internet* do GeneTests continha 575 revisões clínicas e mais de 3.000 testes genéticos e fornecia informações de contato para mais de 600 laboratórios. Há informações adicionais sobre os laboratórios que realizam testes genéticos no Genetic Testing Registry do NCBI (2013c). O NCBI (2013b) também formou um banco de dados de informações genéticas voltado aos pacientes, o Genetics Home Reference. Esse banco de dados contém informações sobre mais de 2.000 doenças genéticas e genes.

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS

As anormalidades cromossômicas destacam-se nas doenças genéticas. Estão presentes em cerca de 50% dos abortamentos espontâneos, 5% dos natimortos e 0,5% dos nascidos vivos (Parker, 2010; Schwartz, 2012). Na rede de registros de base populacional denominada European Surveillance of Congenital Anomalies (Eurocat), foram identificadas anormalidades cromossômicas em 0,4% das gestações, sendo que a síndrome de Down representou mais da metade dos casos (Dolk, 2010).

Nomenclatura padronizada

Nos seres humanos, os 22 pares de cromossomos autossômicos e o par de cromossomos sexuais podem ser afetados por diversas anormalidades. Os cariótipos são descritos usando o International System for Human Cytogenetic Nomenclature, uma forma padronizada aceita por toda a comunidade genética (Shaffer, 2009). As anormalidades são classificadas em duas grandes categorias – aquelas com alteração no número de cromossomos, como as trissomias, e aquelas com alterações na estrutura dos cromossomos, como as deleções ou translocações. Cada cromossomo possui um braço curto (o “p”, de *petit*) e um braço longo (o “q”), assim denominado em função de ser essa a

letra seguinte ao “p” no alfabeto. Os dois braços são separados pelo centrômero.

Ao descrever um cariótipo, o número total de cromossomos é designado em primeiro lugar e corresponde ao número de centrômeros presentes. A isto se segue a informação sobre os cromossomos sexuais – XX ou XY –, seguida pela descrição de qualquer variação estrutural. As anormalidades específicas são indicadas por abreviaturas padronizadas, como del (deleção) e inv (inversão). As regiões ou as bandas dos braços p ou q afetadas são, então, designadas, de forma que o leitor saiba a localização exata da anormalidade e o modo como o complemento do cromossomo ficou anormal. A Tabela 13-1 mostra alguns exemplos da nomenclatura-padrão para o cariótipo.

Anormalidades no número de cromossomos

As anormalidades cromossômicas mais facilmente reconhecidas são as numéricas. Denomina-se aneuploidia a herança de um cromossomo extra (trissomia), ou a perda de um cromossomo (monossomia). Diferencia-se da poliploidia, que é a situação em que há número anormal de conjuntos haploides de cromossomos, como a triploidia. A incidência estimada das diversas anormalidades numéricas cromossômicas é apresentada na Tabela 13-2.

Trissomias autossômicas

As trissomias representam cerca de 50% das anormalidades cromossômicas. Na maioria dos casos, resultam de não disjunções, que são a não ocorrência do pareamento e da separação normais dos cromossomos durante a meiose. A não disjunção pode ocorrer se os cromossomos: (1) não pareiam, (2) pareiam de maneira apropriada, mas se separam prematuramente, ou (3) não se separam.

O risco de qualquer trissomia autossômica aumenta de modo acentuado com a idade materna, em particular após 35 anos (Figura 13-1). Acredita-se que com a idade haveria quebra dos quiasmas que mantêm o alinhamento dos cromossomos pareados. Os oócitos são mantidos em repouso na prófase 1 da meiose desde o nascimento até a ovulação – em alguns casos,



**TABELA 13-2** Frequência de anormalidades numéricas dos cromossomos

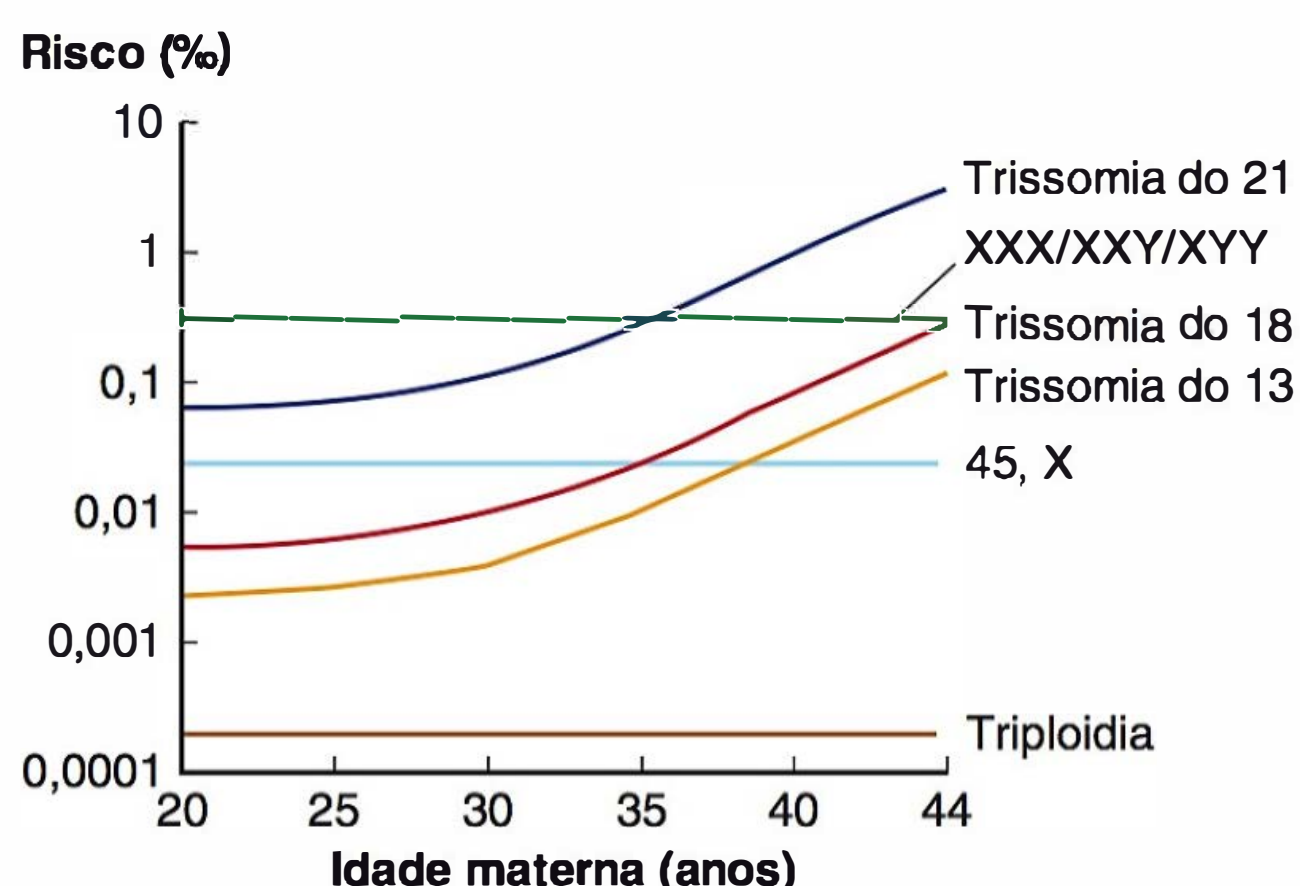
Anormalidade	Frequência (%)		
	Abortos	Natimortos	Nascidos vivos
Trissomia, qualquer	25	4	—
Trissomia do 21, 18 ou 13	4,5	2,7	0,14-0,16
Trissomia do 21	—	—	0,12-0,14
Trissomia do 18	—	—	0,01-0,02
Trissomia do 13	—	—	0,01
Monossomia do X	8,7	0,1	0,01
Triploidia	6,4	0,2	0,0002
Tetraploidia	2,4	—	—

Dados de Cragan, 2009; Parker, 2010; Schwartz, 2012.

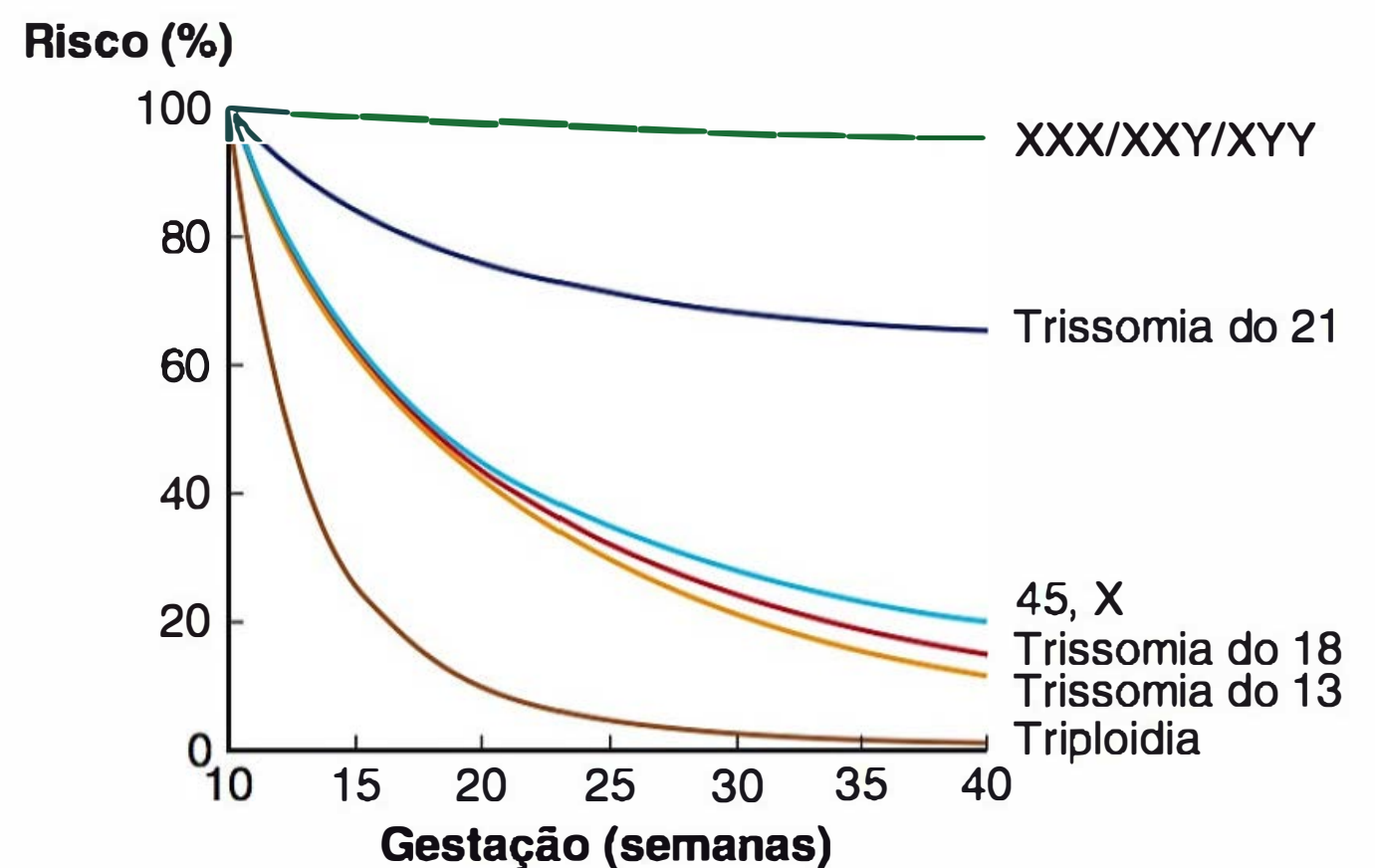
por 50 anos. Com a finalização da meiose na ovulação, a não disjunção resulta em um gameta com duas cópias do cromossomo afetado, levando à trissomia se houver fecundação. O outro gameta, não recebendo a cópia do cromossomo afetado, será monossômico se fecundado. Entre 10 e 20% dos oócitos são aneuploides em consequência de erros na meiose, comparados aos 3 a 4% dos espermatozoides. Embora a probabilidade de cada par cromossômico sofrer um erro de segregação seja a mesma, é raro que outras trissomias além daquelas dos cromossomos 21, 18 e 13 resultem em gestações a termo. Como mostra a **Figura 13-2**, muitos fetos com trissomia autossômica serão perdidos antes de a gravidez chegar a termo.

Após uma gestação com trissomia autossômica, o risco de qualquer trissomia em gestação futura é de cerca de 1% até que o risco relacionado com a idade da gestante supere esse valor. Como consequência, há indicação de diagnóstico pré-natal invasivo nas gestações subsequentes (**Capítulo 14**). Não há necessidade de exame cromossômico dos pais, a não ser que a síndrome de Down tenha sido causada por translocação não balanceada.

**Trissomia do 21 – síndrome de Down.** Em 1866, J. L. H. Down descreveu um grupo de crianças portadoras de deficiência intelectual\* com características físicas distintivas. Quase 100 anos

**FIGURA 13-1** Risco relacionado com a idade materna para algumas aneuploidias. (Reproduzida de Nicolaidis, 2004, com autorização.)

\* N. de T. Anteriormente denominado retardo mental.

**FIGURA 13-2** Risco relacionado com a idade gestacional para anormalidades cromossômicas específicas em relação ao risco com 10 semanas de gestação. (Reproduzida de Nicolaidis, 2004, com autorização.)

depois, Lejeune (1959) demonstrou que a síndrome de Down é causada por uma trissomia autossômica. O cariótipo da trissomia do 21 é apresentado na **Figura 13-3**. Essa trissomia é a etiologia de 95% dos casos de síndrome de Down, enquanto 3 a 4% são causados por translocação robertsoniana. Os demais 1 a 2% são secundários a isocromossomo ou a mosaicismo. A não disjunção que resulta na trissomia do 21 ocorre durante a meiose I em quase 75% dos casos. Os demais episódios ocorrem durante a meiose II.

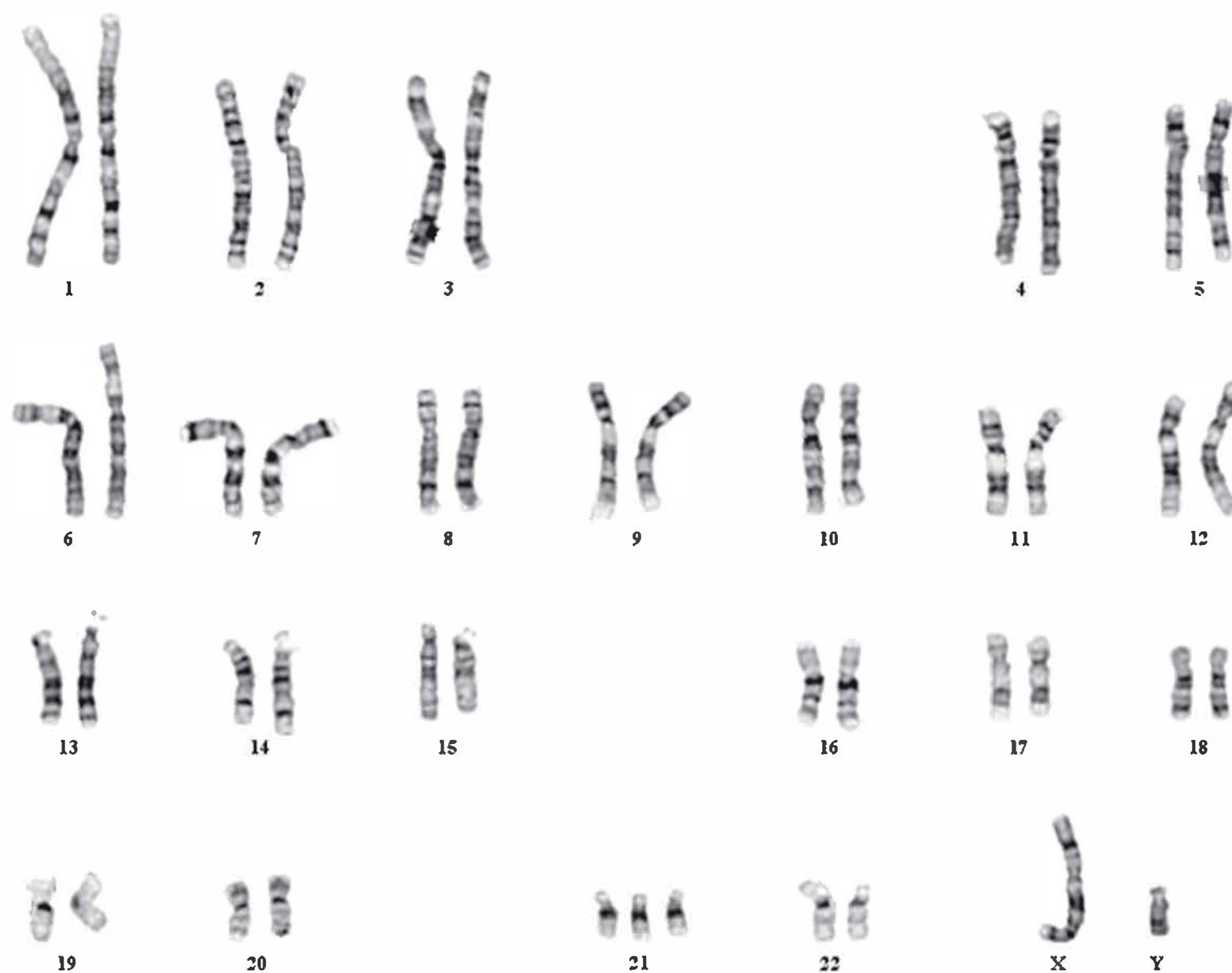
A síndrome de Down é a trissomia não letal mais comum. Sua prevalência é de cerca de 1 a cada 500 gestações identificadas, incluindo abortos, natimortos e nascidos vivos (Dolk, 2010). Há uma taxa significativa de perdas fetais, como revela a **Figura 13-2**. Cerca de 30% dos fetos com síndrome de Down são perdidos entre 12 e 40 semanas de gestação, e 20% entre 16 e 40 semanas (Snijders, 1999). Como consequência, essa síndrome é encontrada em 1 a cada 740 nascidos vivos nos Estados Unidos ou 13,5 por 10.000. Isso representa um aumento de cerca de 33% em comparação com a taxa no final dos anos de 1970 (Parker, 2010; Shin, 2009). O aumento na prevalência é explicado pelo aumento na distribuição por idade materna nesse período.

Os indivíduos do sexo feminino portadores da síndrome de Down são férteis, e cerca de um terço de seus descendentes será portador da síndrome (Scharrer, 1975). As opções contraceptivas são discutidas no **Capítulo 38**. Os indivíduos do sexo masculino com síndrome de Down quase sempre são estéreis em razão da redução acentuada da espermatogênese.

**Achados clínicos.** Estima-se que 25 a 30% dos fetos no segundo trimestre com síndrome de Down terão malformação maior que pode ser identificada na ultrassonografia (Vintzileos, 1995). Cerca de 40% dos nascidos vivos com síndrome de Down apresentam malformação cardíaca, em particular defeito no coxim endocárdico e defeitos no septo interventricular (**Figuras 10-22 e 10-23**). As anormalidades gastrintestinais ocorrem em 7% e incluem atresia duodenal, atresia do esôfago e doença de Hirschsprung (**Figura 10-28**) (Rankin, 2012).

Os sinais característicos da síndrome de Down são apresentados na **Figura 13-4**. Os sinais característicos são braquicefalia; epicanto e fendas palpebrais oblíquas voltadas para cima; manchas de Brushfield, que são manchas acinzentadas na periferia da íris; ponte nasal achatada e hipotonia. Com frequência, observam-se no lactente frouxidão da pele na nuca, dedos das





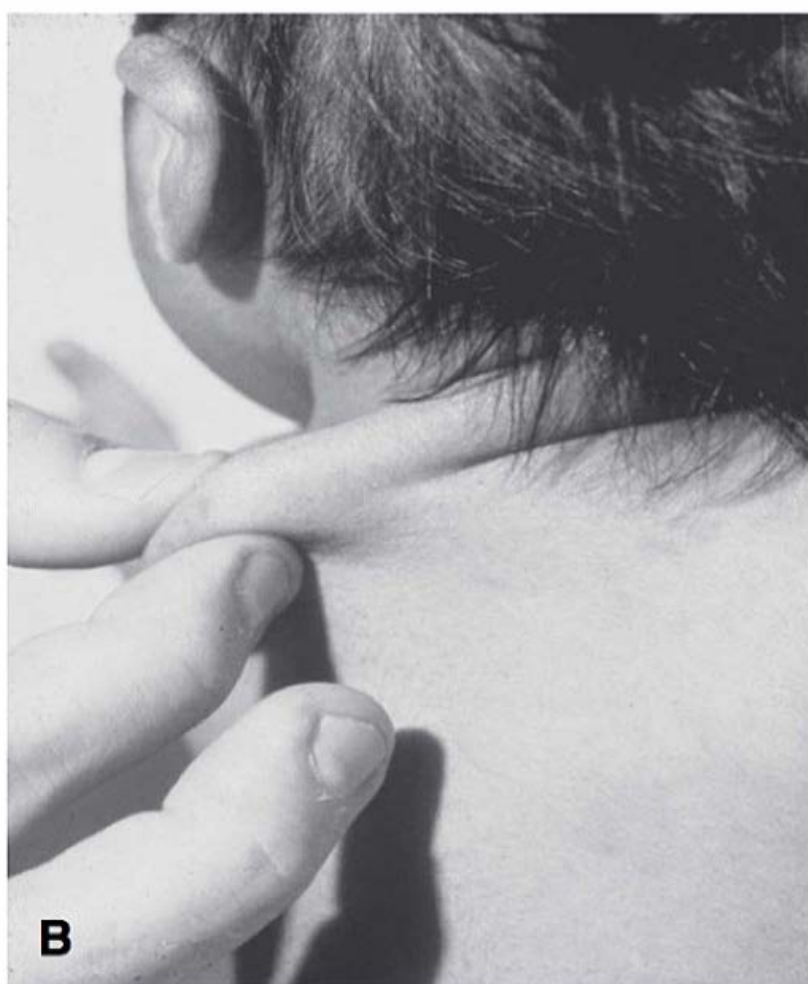
**FIGURA 13-3** Cariótipo masculino anormal com trissomia do 21, compatível com síndrome de Down (47,XY,+21). (Fotografia cedida pelo Dr. Frederick Elder.)

mãos curtos, prega palmar única, hipoplasia da falange média do quinto dedo e espaço evidentemente maior entre o primeiro e o segundo artelhos. Alguns desses sinais são marcadores ultrassonográficos da síndrome de Down, e serão revisados no [Capítulo 14](#).

As crianças com síndrome de Down são mais propensas a problemas de saúde, incluindo perda auditiva em 75%, erros graves de refração óptica em 50%, catarata em 15%, doença tireoidiana em 15%, e aumento na incidência de leucemia (American Academy of Pediatrics, 2001). O grau de déficit mental geralmente é leve a moderado, com quociente de inteligência (QI) médio entre 35 e 70. As habilidades sociais das crianças afetadas com frequência são maiores do que seria previsível com base no QI.

Dados recentes sugerem que cerca de 95% dos nascidos vivos com síndrome de Down sobrevivem o primeiro ano. A taxa geral de sobrevivência em 10 anos é de no mínimo 90%, chegando a 99% quando não há malformações maiores (Rankin, 2012; Vendola, 2010). Diversas organizações oferecem educação e apoio aos pais que se deparam com o diagnóstico de síndrome de Down em seu filho, nos Estados Unidos. Entre outras estão March of Dimes, National Down Syndrome Congress ([www.ndscenter.org](http://www.ndscenter.org)) e National Down Syndrome Society ([www.ndss.org](http://www.ndss.org)).

**Trissomia do 18 – síndrome de Edwards.** Essa síndrome e sua associação com outra trissomia autossômica foram descritas pela primeira vez por Edwards (1960). Nas séries de base populacional, a prevalência da trissomia do 18 é de cerca de 1



**FIGURA 13-4** Trissomia do 21 – síndrome de Down. **A.** Aspecto facial característico. **B.** Tecido redundante na nuca. **C.** Prega palmar única. (Fotografias cedidas por Dr. Charles P. Read e Dr. Lewis Waber.)



a cada 2.000 gestações identificadas, incluindo abortos, natimortos e nascidos vivos, e de cerca de 1 a cada 6.600 nascidos vivos (Dolk, 2010; Parker, 2010). A diferença na prevalência é explicada pela elevada letalidade *in utero*, já que 85% dos fetos com trissomia do 18 são perdidos entre 10 semanas e o final da gestação (ver **Figura 13-2**). Não é surpresa que a sobrevivência dos nascidos vivos também seja baixa. Mais de 50% morrem na primeira semana, e a taxa de sobrevivência em 1 ano é apenas de cerca de 2% (Tennant, 2010; Vendola, 2010). A síndrome é 3 a 4 vezes mais comum no sexo feminino (Lin, 2006; Rosa, 2011). Diferentemente do que ocorre nas síndromes de Down e de Patau, que envolvem cromossomos acrocêntricos e, assim, podem ter origem em translocações robertsonianas, é raro que a síndrome de Edwards resulte de rearranjo cromossômico.

**Achados clínicos.** Quase todos os sistemas orgânicos são afetados pela trissomia do 18. As anomalias maiores mais comuns são malformações cardíacas em quase 95% dos casos – em particular defeitos no septo interventricular, assim como agenesia do *vermis* cerebelar, aumento da cisterna magna, mielomeningocele, hérnia diafragmática, onfalocele, ânus imperfurado e anomalias renais como rim em ferradura (Lin, 2006; Rosa, 2011; Yeo, 2003). Imagens ultrassonográficas de diversas dessas malformações foram apresentadas no **Capítulo 10**.

Anormalidades cranianas e de membros também são particularmente comuns e incluem proeminência occipital, orelhas malformadas e giradas posteriormente, micrognatia, boca pequena, mãos cerradas com sobreposição dos dedos, aplasia radial, hipoplasia de unhas e pé torto, ou plano congênito. Entre os achados ultrassonográficos característicos estão crânio em “forma de morango” e cistos do plexo coroide (**Figura 13-5**). Em gestações de baixo risco, o risco de trissomia do 18 aumenta apenas quando se encontra cisto do plexo coroide associado a outras anormalidades. Isoladamente, esse cisto pode ser considerado uma variação normal.

As gestações com trissomia do 18 que alcançam o terceiro trimestre com frequência evoluem com restrição do crescimento fetal, e o peso médio ao nascer é inferior a 2.500 g (Lin, 2006; Rosa, 2011). A forma do nascimento deve ser discutida antecipadamente, uma vez que traçados anormais nos batimentos cardíacos fetais são comuns durante o trabalho de parto. Nos relatos antigos, mais de metade dos fetos não diagnosticados nascia com cesariana indicada por “sofrimento fetal” (Schneider, 1981).

**Trissomia do 13 – síndrome de Patau.** Essa síndrome e sua associação com outra trissomia autossômica foram descritas por Patau e colaboradores (1960). A prevalência da trissomia do 13 é de cerca de 1 a cada 12.000 nascidos vivos e de 1 a cada 5.000 gestações identificadas, incluindo abortos e natimortos (Dolk, 2010; Parker, 2010). Assim como é observado com a trissomia do 18, a trissomia do 13 é altamente letal, e a maioria dos fetos acometidos morre entre 10 semanas e o final de gestação (ver **Figura 13-2**).

Cerca de 80% das gestações com síndrome de Patau resultam da trissomia do 13. As demais são causadas por translocação robertsoniana envolvendo os cromossomos 13 e 14, der(13;14)(q10;q10). Essa translocação é o rearranjo estrutural cromossômico mais comum. É portado por cerca de 1 em cada 1.300 indivíduos, embora o risco de um nascido vivo afetado seja inferior a 2% (Nussbaum, 2007).

**Achados clínicos.** A trissomia do 13 está associada com anormalidades em quase todos os sistemas orgânicos. Um achado característico é a holoprosencefalia. Isso ocorre em cerca de 66% dos casos e pode ser acompanhado por microcefalia, hipotelorismo e anormalidades nasais que variam desde narina única até probóscide (Solomon, 2010). Malformações cardíacas são encontradas em até 90% dos fetos com trissomia do 13 (Shipp, 2002). Outras anormalidades sugestivas dessa trissomia são defeitos no tubo neural – em particular cefalocele, microftalmia, fenda labial-palatina, onfalocele, displasia cística renal, polidactilia, pé plano e áreas com aplasia de pele (Lin, 2007). Para o feto ou o lactente com cefalocele, rins císticos e polidactilia, o diagnóstico diferencial inclui a trissomia do 13 e a síndrome autossômica recessiva de Meckel-Gruber, que é letal. As imagens ultrassonográficas de diversas dessas anormalidades foram apresentadas no **Capítulo 10**.

Poucos fetos com trissomia do 13 sobrevivem até o nascimento. Desses, a sobrevivência em uma semana aproxima-se de 40%, sendo de apenas 3% em 1 ano (Tennant, 2010; Vendola, 2010). O aconselhamento acerca do diagnóstico e das opções de condução é semelhante àquele descrito para a trissomia do 18.

Para a mãe, a trissomia do 13 é a única aneuploidia ligada a aumento no risco de pré-eclâmpsia. Hiperplacentose e pré-eclâmpsia desenvolvem-se em 50% das gestações de fetos portadores dessa trissomia que chegam ao segundo trimestre (Tuohy 1992). O cromossomo 13 contém o gene para a tirosina quinase 1 solúvel semelhante a FMS, conhecida como sFlt-1 (de



**FIGURA 13-5** Trissomia do 18 – síndrome de Edwards. **A.** Este corte ultrassonográfico transventricular revela a presença de cistos do plexo coroide fetal e crânio em “forma de morango” (com angulação incomum). Embora não esteja aparecendo aqui, o perfil do feto demonstra micrognatia com mandíbula muito pequena e recuada. **B.** Ultrassonografia tridimensional (3D) revelando a posição característica da mão, fechada com os dedos sobrepostos. **C.** Ultrassonografia 3D mostrando pé plano congênito.



*soluble FMS-like tyrosine kinase 1*), que é uma proteína antian-giogênica associada à pré-eclâmpsia. Pesquisadores comprovaram sobre-expressão da proteína sFlt-1 em placentas trissômicas do 13 e no soro de gestantes com pré-eclâmpsia (Bdolah, 2006; Silasi, 2011). O papel dos fatores de crescimento antian-giogênico na etiopatogênese da pré-eclâmpsia será discutido no **Capítulo 40**.

**Outras trissomias.** Quando não há mosaicismo, que será discutido adiante, é raro que outras trissomias autossômicas resultem em nascidos vivos. Há relatos de caso de nascidos vivos com trissomia do 9 e com trissomia do 22 (Kannan, 2009; Tinkle, 2003). A trissomia do 16 é a mais comumente encontrada nos abortamentos espontâneos de primeiro trimestre, que representam 16%, mas não é identificada até mais tarde na gestação. Não há relatos de trissomia do 1.

### Monossomia

A não disjunção cria igual número de gametas nulissômicos e dissômicos. Como regra, perder material cromossômico é mais devastador do que ter material cromossômico extra, e quase todos os conceitos monossômicos morrem antes da implantação. A única exceção é a monossomia para o cromossomo X, a síndrome de Turner, discutida adiante. Apesar da forte associação entre idade materna e trissomia, não há associação entre idade materna e monossomia (ver **Figura 13-1**).

### Poliploidia

Define-se poliploidia como um número anormal de conjuntos cromossômicos haploides completos. As poliploidias respondem por cerca de 20% dos abortos espontâneos, mas raramente são encontradas em gestações mais avançadas.

As gestações triploides apresentam três conjuntos haploides ou 69 cromossomos. Para que haja esses três conjuntos haploides é preciso que um dos pais contribua com dois conjuntos, e a apresentação fenotípica varia de acordo com a origem paterna. Na *triploidia diândrica*, também conhecida como triploidia tipo I, o conjunto extra tem origem paterna, resultando da fecundação de um óvulo por dois espermatozoides ou por um espermatozoide diploide – e, portanto, anormal. A triploidia diândrica produz uma gravidez molar parcial, que será discutida no **Capítulo 20**. Ela responde pela maioria das concepções triploides, mas a taxa de gestações perdidas no primeiro trimestre é extremamente alta. Como resultado, 66% das gestações triploides identificadas além do primeiro trimestre são causados por *triploidia digínica* (Jauniaux, 1999). Na triploidia digínica, também conhecida como triploidia tipo II, o conjunto extra de cromossomos tem origem materna, e o óvulo não realiza a primeira ou a segunda divisão meiótica antes da fecundação. As placentas triploides digínicas não desenvolvem alterações molares. Contudo, o feto costuma apresentar restrição assimétrica do crescimento (Jauniaux, 1999).

A triploidia é uma aneuploidia letal, e mais de 90% dos fetos com qualquer das formas, diândrica ou digínica, apresentam múltiplas anomalias estruturais. Entre elas estão anormalidade do sistema nervoso central, do coração, da face e dos membros, assim como restrição grave do crescimento (Jauniaux, 1999). O aconselhamento, o diagnóstico pré-natal e as opções de nascimento são semelhantes àqueles para as trissomias do 18 e do 13. O risco de recorrência para uma gestante cujo feto triploide tenha sobrevivido ao primeiro trimestre é de 1 a 1,5% e, como

consequência, há indicação para diagnóstico pré-natal em gestações futuras (Gardner, 1996).

As gestações tetraploides têm quatro conjuntos haploides ou 92 cromossomos. Quatro conjuntos de cromossomos resultam em 92,XXXX ou 92,XXYY. Isso sugere falha pós-zigótica de completar a divisão de clivagem precoce. O conceito invariavelmente morre, e o risco de recorrência é mínimo.

### Anormalidades nos cromossomos sexuais

**45,X – síndrome de Turner.** Trata-se da única monossomia compatível com a vida. Contudo, também é a aneuploidia mais comum nos fetos abortados, sendo responsável por 20% dos abortamentos espontâneos do primeiro trimestre. A prevalência da síndrome de Turner é de cerca de 1 a cada 5.000 nascidos vivos ou 1 a cada 2.500 meninas (Cragan, 2009; Dolk, 2010). O cromossomo X faltante tem origem paterna em 80% dos casos (Cockwell, 1991; Hassold, 1991).

A monossomia do X inclui três fenótipos distintos. Cerca de 98% dos conceitos são tão anormais que sofrem aborto precocemente no primeiro trimestre. Em um segundo grupo, são identificados grandes higromas císticos no primeiro ou no segundo trimestre, com frequência acompanhados por hidropsia (**Figura 10-16** e **Capítulo 15**). Nesses casos, a morte fetal ocorre quase invariavelmente. Apenas o terceiro, e mais raro, fenótipo tem possibilidade de sobreviver após o nascimento. Os fetos acometidos podem apresentar pequenos higromas císticos visíveis no primeiro ou no segundo trimestre, que não causam hidropsia, e com frequência apresentam outras anormalidades. Uma razão para a ampla variedade de fenótipos da síndrome de Turner é que apenas metade dos nascidos vivos de fato tem monossomia do X. Cerca de 25% têm mosaicismo, como 45,X/46,XX ou 45,X/46,XY. Outros 15% apresentam isocromossomo X, ou seja, 46,X,i(Xq) (Milunsky, 2004; Nussbaum, 2007).

Entre as anormalidades associadas à síndrome de Turner estão malformações cardíacas maiores – como coarctação da aorta ou valva da aorta – em 30 a 50%; anomalias renais, em particular rim em ferradura e hipotireoidismo. Outras características são baixa estatura, tórax largo com mamilos bem espaçados, linfedema congênito, pescoço alado (como resultado dos higromas císticos) e anormalidades menores em ossos e cartilagens. A inteligência em geral fica dentro do espectro normal, ainda que os indivíduos afetados costumem manifestar déficits na organização visuoespacial e dificuldade na resolução de problemas não verbais e na interpretação de normas sociais sutis (Jones, 2006). O hormônio do crescimento normalmente é administrado na infância para minorar a baixa estatura (Kappelgaard, 2011). Mais de 90% apresentam disgenesia ovariana e necessitam de reposição de estrógenos, com início imediatamente antes da adolescência. Uma exceção é o mosaicismo envolvendo um cromossomo Y. Esses casos estão sob risco de neoplasia de células germinativas, independentemente de a criança ter fenótipo masculino ou feminino, e há indicação de gonadectomia bilateral profilática (Cools, 2011; Schorge, 2012).

**47,XXX.** Cerca de 1 em cada 1.000 fetos do sexo feminino apresenta um cromossomo X adicional – 47,XXX. O X extra tem origem materna em mais de 90% dos casos (Milunsky, 2004). O desenvolvimento puberal e a fertilidade em geral são normais, embora tenha sido relatada insuficiência ovariana prematura (Holland, 2001). É comum a estatura elevada. A taxa global de



malformações maiores não está aumentada nos fetos 47,XXX. Isso posto, foram descritas características fenotípicas atípicas em alguns indivíduos, incluindo epicanto, clinodactilia, hipotonia, problemas geniturinários e transtornos convulsivos (Taglia, 2010). Transtornos com déficit de atenção e atrasos no desenvolvimento da linguagem e das habilidades motoras também foram relatados (Linden, 2002). Estima-se que, em razão da variabilidade das apresentações e da sutileza das anormalidades, apenas 10% das crianças afetadas sejam identificadas clinicamente.

As meninas com dois ou mais cromossomos X extras – 48,XXXX ou 49,XXXXX – provavelmente apresentam anormalidades físicas evidentes ao nascimento. Esses complementos X anormais estão associados a graus variáveis de deficiência intelectual. Para crianças masculinas e femininas, o QI é reduzido a cada cromossomo X adicional.

**47,XXY – síndrome de Klinefelter.** Trata-se da anormalidade cromossômica sexual mais comum. Ocorre em cerca de 1 a cada 600 lactentes masculinos. O cromossomo X adicional tem origem materna ou paterna em iguais proporções (Jacobs, 1995; Lowe, 2001). Também há uma discreta associação com as idades materna ou paterna avançadas (Milunsky, 2004).

Os lactentes XXY parecem fenotipicamente normais e em geral não apresentam maior incidência de anomalias. Na infância, os meninos geralmente são altos e têm desenvolvimento pré-puberal normal. Entretanto, apresentam disgenesia gonadal e não evoluem com virilização normal, necessitando da administração de testosterona suplementar com início na adolescência. É possível haver ginecomastia. De forma geral, os escores do QI ficam dentro da faixa normal, mas um pouco abaixo dos irmãos, e os atrasos na fala, na leitura e nas habilidades motoras não são incomuns (Girardin, 2011).

**47,YYY.** Essa aneuploidia ocorre em cerca de 1 em cada 1.000 lactentes do sexo masculino. Não há associação com idade paterna, as taxas de anomalias não estão aumentadas, e não há características fenotípicas incomuns. Os indivíduos afetados tendem a ter maior estatura, evoluem com puberdade normal e não apresentam problemas na fertilidade. Eles têm maior risco de déficits nas linguagens oral e escrita, mas a inteligência geralmente é normal (Ross, 2009). Um conceito equivocado foi o de que o cariótipo XYY estaria associado a comportamento violento ou criminoso. Contudo, esses trabalhos iniciais foram refutados.

Os indivíduos do sexo masculino com mais de dois cromossomos Y – 48,YYYY – ou com cromossomos X e Y adicionais – 48,XXYY ou 49,XXYY – apresentam anormalidades físicas evidentes e deficiência intelectual significativa.

## ■ Anormalidades na estrutura dos cromossomos

As anormalidades cromossômicas estruturais incluem deleções, duplicações, translocações, isocromossomos, inversões, anéis cromossômicos e mosaïcismo (ver Tabela 13-1). A prevalência global no nascimento é de cerca de 0,3% (Nussbaum, 2007). A identificação da anormalidade estrutural cromossômica levanta duas questões primárias. Primeira, que anormalidades fenotípicas ou anormalidades no desenvolvimento tardio estão associadas a esse achado? Segunda, há indicação para a cariotipagem dos pais – especificamente, os pais apresentam

maior risco de serem portadores dessa anormalidade? Se assim for, qual é o risco de haver descendentes futuros afetados?

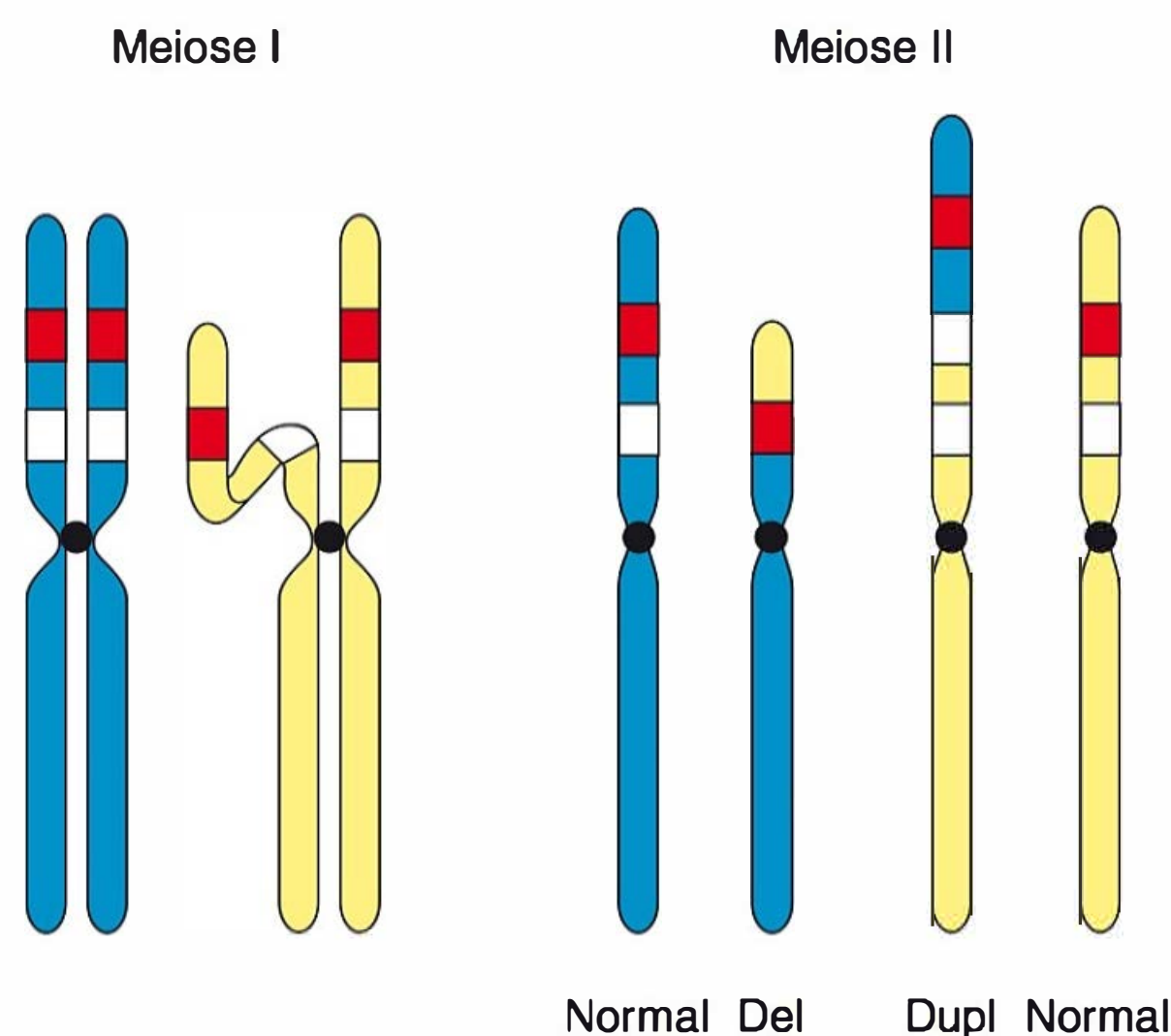
## Deleções e duplicações

Uma deleção cromossômica indica que está faltando um segmento de um cromossomo, e uma duplicação significa que um segmento foi incluído duas vezes. Deleções envolvendo segmentos de DNA longos o suficiente para serem vistos com a cariotipagem citogenética convencional são identificadas em cerca de 1 a cada 7.000 nascidos (Nussbaum, 2007). As deleções comuns podem ser designadas por epônimos – por exemplo, del 5p é denominada síndrome cri du chat.

A maioria das deleções e duplicações ocorre durante a meiose e resulta de mau alinhamento ou desencontro durante o pareamento de cromossomos homólogos. Quando isso ocorre, o segmento mau alinhado pode ser deletado (Figura 13-6). Ou, se o desencontro se mantém quando os dois cromossomos se recombinam, o resultado poderá ser uma deleção em um cromossomo e uma duplicação no outro. Se for identificada deleção ou duplicação em um feto ou lactente, deverá ser oferecida cariotipagem aos pais para determinar se qualquer um carrega consigo uma translocação balanceada, uma vez que isso significa aumento no risco de recorrência.

**Síndromes de microdeleção.** Uma deleção cromossômica com menos de 3 milhões de pares de bases talvez não seja detectável por cariotipagem convencional. As chamadas microdeleções podem necessitar de técnicas de citogenética molecular para serem identificadas. A despeito de seu tamanho relativamente pequeno, a microdeleção pode envolver um segmento de DNA que contenha múltiplos genes – causando uma síndrome de genes contíguos, que pode incluir anormalidades fenotípicas graves, mas não relacionadas (Schmickel, 1986). Quando há suspeita de uma microdeleção específica, normalmente a confirmação é obtida com hibridização *in situ* fluorescente (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*). Na Tabela 13-3 encontram-se exemplos de síndromes de microdeleção.

A região do DNA deletada em uma síndrome de microdeleção (ou duplicada em uma microduplicação) é denominada uma



**FIGURA 13-6** O erro no emparelhamento durante o pareamento de cromossomos homólogos pode levar à deleção em um cromossomo e à duplicação no outro. del, deleção; dupl, duplicação.



variação no número de cópias genômicas quando aplicada à análise cromossômica por *microarray*, discutida adiante. Com o uso de tecnologia com base em *array* foram identificadas variações no número de cópias que resultam em síndromes de microdeleção previamente não caracterizadas – incluindo deleções de gene único e intragênicas (Mikhail, 2011; Schwartz, 2012). É provável que, com a evolução dessa tecnologia, nosso conhecimento sobre a base genética das doenças cresça exponencialmente.

**Síndrome da microdeleção 22q11.** Também conhecida como síndrome de DiGeorge, síndrome de Shprintzen e síndrome velocardiofacial, trata-se da microdeleção mais comum, com prevalência de 1 a cada 2.000 a 7.000 nascidos (Shprintzen, 2008). Embora seja transmitida de modo autossômico dominante, a maioria dos casos ocorre com mutações *de novo*. A deleção plena inclui 3 milhões de pares de bases, abrange 40 genes e pode incluir 180 caracteres distintos – o que gera alguns desafios ao aconselhamento (Shprintzen, 2008). Já se supôs que grupos diferentes de características definiriam os fenótipo DiGeorge e Shprintzen, mas atualmente se aceita que representem a mesma microdeleção (McDonald-McGinn, 2011).

Entre as anormalidades associadas estão anomalias cardíacas conotruncais em mais de 75% dos indivíduos afetados, como tetralogia de Fallot, atresia pulmonar, *truncus arteriosus*, arco aórtico interrompido e defeitos no septo ventricular. Em cerca de 75% dos casos ocorre deficiência imune, como linfopenia de células T. Mais de 70% apresentam insuficiência velofaríngea ou fenda palatina. Outras manifestações são incapacidade e deficiência intelectual, hipocalcemia, anomalias renais, dismotilidade esofágica, perda auditiva, transtornos comportamentais e doença psiquiátrica. Fenda palpebral curta, ponta do nariz em forma de bulbo, micrognatia, filtro curto e orelhas pequenas ou com rotação posterior são traços faciais característicos (McDonald-McGinn, 2011).

**Síndromes com microduplicação.** Essas síndromes são causadas por duplicação de regiões do DNA com menos de 3 milhões de pares de bases. Em alguns casos, uma microduplicação pode envolver a região exata do DNA que causa uma síndrome de microdeleção identificada. São exemplos disso as síndromes velocardiofacial, de Smith-Magenis e de Williams-Beuren (Hassed, 2004; Potocki, 2000; Somerville, 2005).

Translocações cromossômicas

Trata-se de rearranjos de DNA, nos quais um segmento do DNA sofre quebra e se liga a outro cromossomo. Os cromossomos rearranjados são denominados derivativos (der). Há dois tipos – translocações recíprocas e robertsonianas.

**Translocações recíprocas.** Uma translocação recíproca ou de duplo segmento ocorre quando há quebras em dois cromossomos distintos e os fragmentos quebrados são trocados, de forma que o cromossomo afetado passa a conter um fragmento do outro. Se nesse processo não houver perda ou ganho de material cromossômico, estaremos diante de uma translocação balanceada. A prevalência de translocações recíprocas é de cerca de 1 a cada 600 nascimentos (Nussbaum, 2007). Embora a transposição de segmentos de cromossomos possa causar anormalidades – em razão do reposicionamento de genes específicos – o portador balanceado em geral é fenotipicamente normal. O risco de anormalidade maior na estrutura ou no desenvolvimento em um portador de translocação aparentemente balanceada é de cerca de 6%. É interessante observar que, utilizando estudos com técnica de *microarray*, até 20% dos indivíduos que de resto pareceriam ter translocação balanceada apresentavam segmentos de DNA redundantes ou ausentes que estavam abaixo da resolução da cariotipagem convencional (Manning, 2010).

Os portadores de translocação balanceada estão sob risco de produzir gametas não balanceados que resultam em prole anormal. Como mostra a [Figura 13-7](#), se um oócito ou um

TABELA 13-3 Algumas síndromes de microdeleção detectáveis por hibridização *in situ* fluorescente (FISH)

Síndrome	Características	Localização
Angelman	Fácies dismórfica – aspecto de “boneca feliz”, deficiência intelectual, ataxia, hipotonia e convulsões	15q11.2-q13 (genes maternos)
Cri du chat (miado do gato)	Desenvolvimento anormal da laringe com choro lembrando o “miado do gato”, hipotonia e deficiência intelectual	5p15.2-15.3
Langer-Giedion	Síndrome tricornorinofalangeana, fácies dismórfica, rarefação capilar, pele redundante, deficiência intelectual	8q24.1
Miller-Dieker	Anormalidades na migração neuronal com lisencefalia, microcefalia e fácies dismórfica	17p13.3
Prader-Willi	Obesidade, hipotonia, deficiência intelectual, baixa estatura, hipogonadismo hipogonadotrópico, mãos e pés pequenos	15q11.2-q13 (genes paternos)
Smith-Magenis	Fácies dismórfica, retardo na fala, perda auditiva, distúrbios do sono e comportamento autodestrutivo	17p11.2
Velocardiofacial/DiGeorge	Inclui malformações cardíacas conotruncais, fenda palatina, incompetência velofaríngea, anormalidades de timo e paratireoide, dificuldade de aprendizagem	22q11.2
WAGR	Tumor de <u>Wilms</u> , <u>aniridia</u> , anomalias geniturinárias (incluindo genitália ambígua), deficiência intelectual ( <u>Retardo mental</u> na sigla original)	11p13
Wolf-Hirschhorn	Fácies dismórfica, polidactilia, aplasia da cútis	4p16.3
Ictiose ligada ao X/síndrome de Kallmann	Ictiose: deficiência da esteroide-sulfatase, opacidade da córnea; Kallmann: hipogonadismo hipogonadotrópico, anosmia	Xp22.3

Adaptada do Online Mendelian Inheritance in Man (Johns Hopkins University, 2013).



espermatozoide contiver translocação em um cromossomo, a fertilização resultará em translocação não balanceada – monossomia de parte de um cromossomo afetado e trissomia de parte do outro. O risco de translocações específicas pode ser estimado no aconselhamento genético. De forma geral, os portadores de translocação identificados após o nascimento de uma criança anormal apresentam risco entre 5 e 30% de ter descendentes nascidos vivos com cromossomos não balanceados. Os portadores identificados por outras razões, por exemplo, durante investigação de infertilidade, têm risco de apenas 5%. Isso provavelmente ocorre porque os gametas são tão anormais que os conceitos são inviáveis.

**Translocações robertsonianas.** Essas translocações envolvem apenas cromossomos *acrocêntricos*, que são os cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22. Em um cromossomo acrocêntrico, o braço p é extremamente curto. Na translocação robertsoniana, os braços q de dois cromossomos acrocêntricos sofrem fusão em um centrômero para formar um cromossomo derivado. Além disso, um centrômero e os braços p de cada cromossomo são perdidos. Os braços p contêm as regiões satélites, que contêm apenas genes que codificam o RNA ribossomal. Como estes estão presentes em múltiplas cópias em outros cromossomos acrocêntricos, o portador da translocação costuma ser fenotipicamente normal. Considerando que o número de centrômeros determina a contagem de cromossomos, o portador de translocação robertsoniana apresentará apenas 45 cromossomos.

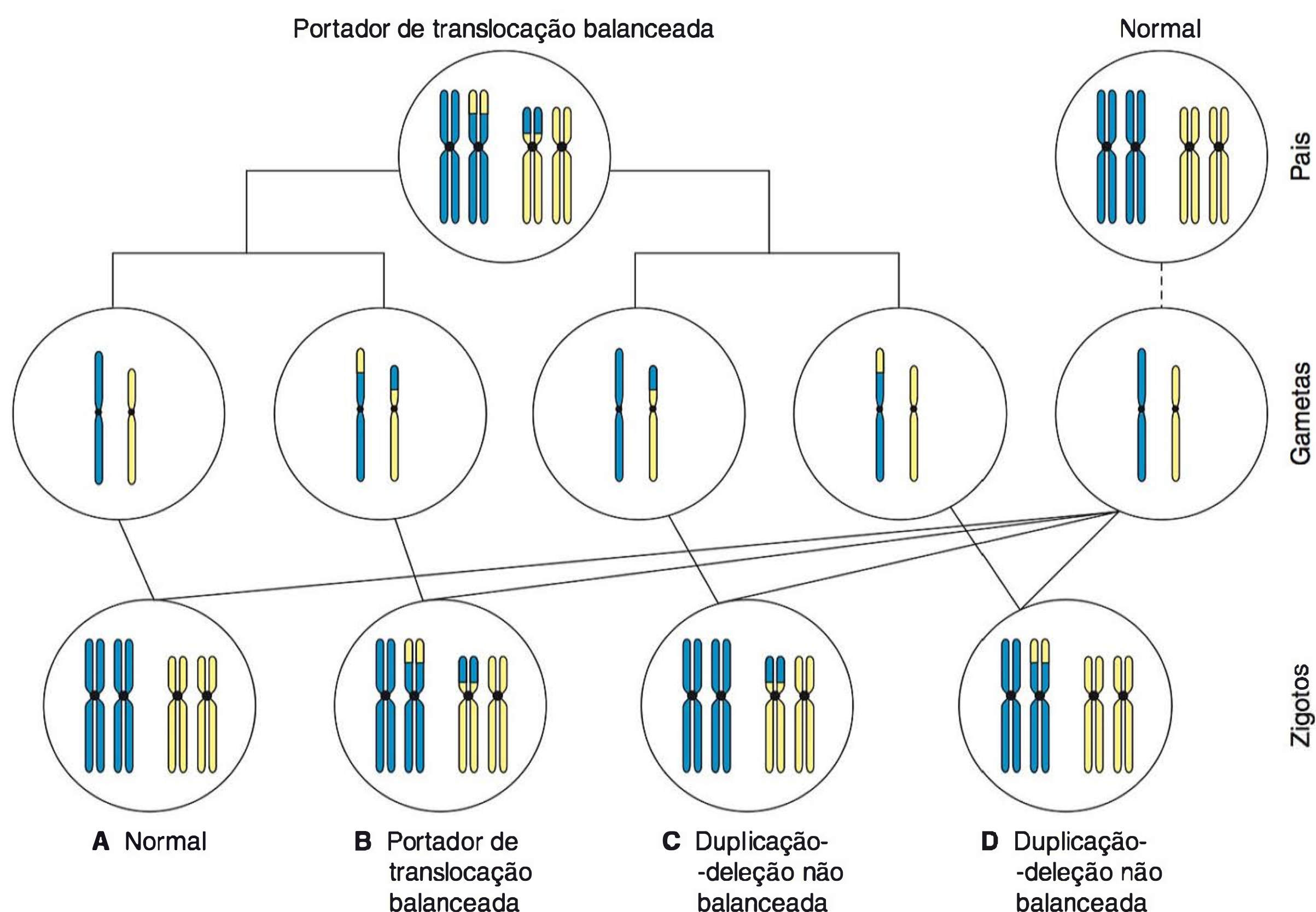
Translocações robertsonianas são encontradas em cerca de 1 a cada 1.000 recém-natos. Os portadores balanceados têm

dificuldades reprodutivas por diversas razões. Se os cromossomos fusionados forem homólogos, originados no mesmo par cromossômico, o portador produzirá apenas gametas não balanceados. Cada óvulo ou espermatozoide contém ambas as cópias do cromossomo que sofreu translocação, o que, em caso de fecundação, resultaria em trissomia, ou nenhuma cópia, o que originaria monossomia. Se os cromossomos fusionados não forem homólogos, 4 de 6 gametas seriam anormais.

A translocação robertsoniana mais comum é der(13;14) (q10;q10), que pode resultar na síndrome de Patau, discutida anteriormente. A incidência observada de descendentes anormais é de cerca de 15% caso a translocação robertsoniana esteja na mãe, e de 2% se o portador for o pai. As translocações robertsonianas não são uma causa importante de abortamentos espontâneos e são encontradas em menos de 5% dos casais com perdas recorrentes de gestação. Quando se descobre um feto ou um lactente portador de trissomia por translocação, há indicação de submeter os pais a uma análise de cariótipo. Se nenhum deles for portador, o risco de recorrência é extremamente baixo.

### Isocromossomos

Esses cromossomos anormais são formados pela fusão de dois braços q ou dois braços p de um cromossomo. Acredita-se que os isocromossomos surjam quando o centrômero se quebra transversalmente em vez de longitudinalmente durante a meiose II ou a mitose. Também podem resultar de um erro na meiose em um cromossomo com uma translocação robertsoniana. Um isocromossomo contendo os braços q de um cromossomo acrocêntrico se comporta como uma translocação robertsoniana.



**FIGURA 13-7** Um portador de uma translocação balanceada pode produzir descendentes também portadores do rearranjo balanceado (B), descendentes com translocação não balanceada (C, D), ou descendentes com complementos cromossômicos normais (A).



na homóloga, e este portador só é capaz de produzir gametas anormais não balanceados. Quando um isocromossomo envolve cromossomos não acrocêntricos, com braços p contendo material genético funcional, a fusão e a quebra do centrômero anormal resultam em dois isocromossomos; um é composto por ambos os braços p, e o outro, por ambos os braços q. É provável que um desses isocromossomos se perca durante a divisão celular, resultando em deleção de todos os genes localizados no braço perdido. Assim, o portador costuma ser fenotipicamente anormal e produz gametas anormais. O isocromossomo mais comum envolve o braço longo do cromossomo X, i(Xq), e é a etiologia de 15% dos casos de síndrome de Turner.

### Inversões cromossômicas

Ocorrem quando há duas quebras em um mesmo cromossomo, e o material genético interveniente é invertido antes que as quebras sejam reparadas. Embora nenhum material genético seja perdido ou duplicado, o rearranjo pode alterar a função genética. Há dois tipos de inversão – pericêntrica e paracêntrica.

**Inversão pericêntrica.** Se houver quebras nos braços p e q de um cromossomo, de forma que o material invertido inclua o centrômero, a inversão é dita pericêntrica (Figura 13-8). Isso causa problemas no alinhamento cromossômico durante a meiose e implica risco significativo para o portador de produzir gametas anormais e descendentes anormais. Em geral, o risco observado de descendentes anormais para o portador de inversão pericêntrica é de 5 a 10% se a averiguação tiver sido feita após o nascimento de uma criança anormal. Contudo, o risco diminui para apenas 1 a 3% se a investigação tiver sido motivada por outra indicação. Uma exceção importante é a inversão pericêntrica no cromossomo 9 – inv(9)(p11q12), que é uma variante normal que se apresenta em cerca de 1% dos indivíduos.

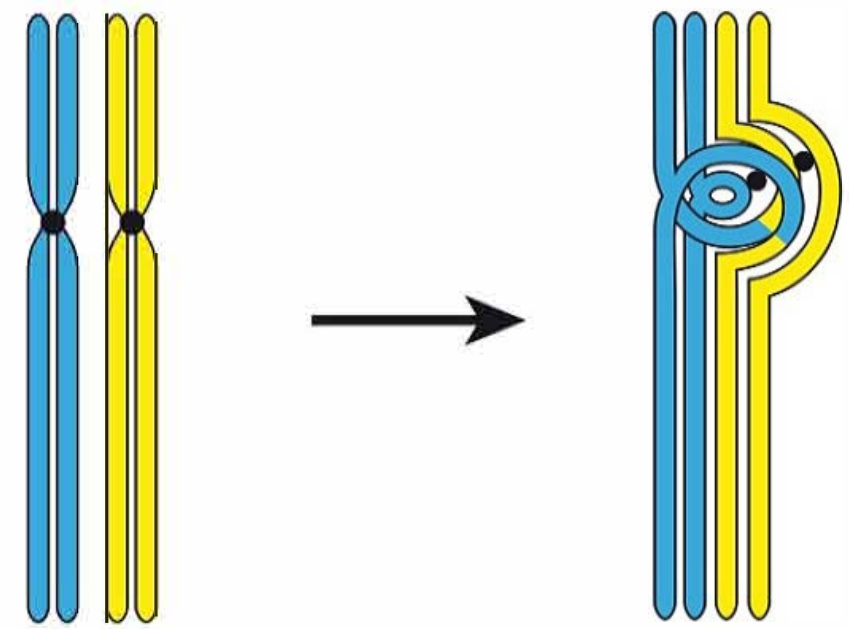
**Inversão paracêntrica.** Se houver duas quebras em um mesmo braço do cromossomo, e o material invertido não incluir o centrômero, a inversão é dita paracêntrica (ver Figura 13-8). O portador produz gametas balanceados normais ou com anormalidades tão intensas que impedem que haja fecundação. Assim, embora a infertilidade possa ser um problema, o risco de ocorrerem descendentes anormais é extremamente baixo.

### Cromossomos em anel

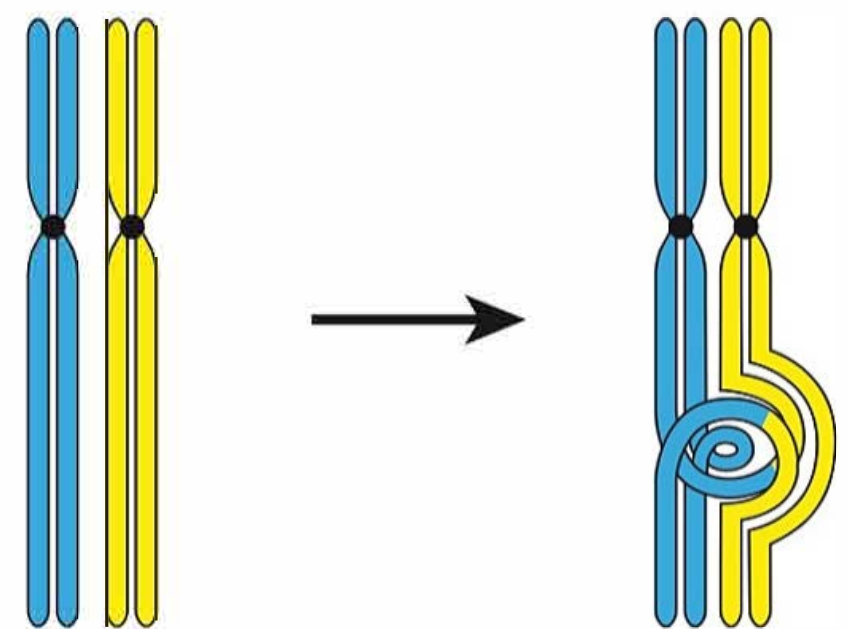
Se houver deleções em ambas as extremidades do mesmo cromossomo, essas extremidades podem se juntar para formar um cromossomo em anel. As regiões ao final de cada cromossomo são chamadas de telômeros e contêm nucleoproteínas especializadas responsáveis por estabilizar os cromossomos. Se apenas os telômeros se perderem, todo o material genético importante será preservado, e o portador se manterá essencialmente balanceado. Se as deleções estenderem-se mais no sentido proximal, ultrapassando os telômeros, é provável que o portador seja fenotipicamente anormal. Um exemplo disso é o cromossomo X em anel, que pode causar síndrome de Turner.

Os portadores de cromossomo em anel têm dificuldades na reprodução. O anel impede o alinhamento normal do cromossomo durante a meiose e, assim, produz gametas anormais. Também corrompe a divisão celular, o que pode causar crescimento anormal de muitos tecidos e levar a baixa estatura, deficiência intelectual limítrofe a moderada e dismorfismos menores. O cromossomo em anel pode se formar no próprio

Inversão pericêntrica



Inversão paracêntrica



**FIGURA 13-8** Mecanismo da meiose nas situações de inversão pericêntrica (envolvendo o centrômero) ou paracêntrica (sem envolvimento do centrômero). Os indivíduos com inversões pericêntricas têm maior risco de produzir descendentes com duplicação/deleção. Aqueles com inversões paracêntricas possuem maior risco de perda prematura da gravidez.

indivíduo ou ser herdado de pais portadores. A transmissão aos descendentes sempre tem origem materna, possivelmente em razão do comprometimento da espermatogênese.

### Mosaicismo cromossômico

Um indivíduo com mosaicismo possui duas ou mais linhagens celulares citogeneticamente distintas, derivadas de um único zigoto. A expressão fenotípica do mosaicismo depende de vários fatores, incluindo se as células citogeneticamente anormais envolvem a placenta, o feto, parte do feto ou alguma combinação. Por exemplo, o mosaicismo encontrado em células de cultura do líquido amniótico nem sempre reflete o complemento cromossômico fetal. Os diferentes níveis de mosaicismo e sua importância clínica são apresentados na Tabela 13-4. Quando as células anormais estão presentes em um único frasco de líquido amniótico, é provável que estejamos diante de pseudo-mosaicismo, causado por artefato na cultura celular (Bui, 1984; Hsu, 1984). Entretanto, quando as células anormais ocorrem em diversas culturas, é mais provável que estejamos diante de mosaicismo verdadeiro, e há indicação para novos exames do sangue ou de fibroblastos da pele fetal. Uma segunda linhagem celular é confirmada em 60 a 70% desses fetos (Hsu, 1984; Worton, 1984).

**Mosaicismo restrito à placenta.** De acordo com exames feitos em amostras de vilosidades coriônicas, 2% das placentas são mosaicos, mesmo que o feto associado geralmente seja normal (Henderson, 1996). O mecanismo subjacente ao mosaicismo restrito à placenta pode ser não disjunção mitótica ou



TABELA 13-4 Tipos de mosaicismo encontrados em cultura de líquido amniótico

Tipo	Prevalência (%)	Descrição e importância
Nível I	2-3	Célula única com cariótipo anormal em uma única cultura – restrita a um entre vários frascos ou a uma entre diversas colônias sobre uma placa de vidro. Em geral trata-se de artefato da cultura de células, ou seja, pseudomosaicismo.
Nível II	1	Múltiplas células com cariótipo anormal em uma única cultura – restritas a um entre vários frascos ou a uma entre diversas colônias sobre uma placa de vidro. Em geral trata-se de artefato da cultura de células, ou seja, pseudomosaicismo.
Nível III	0,1-0,3	Múltiplas células em múltiplas culturas com cariótipo normal. Requer avaliação complementar, uma vez que 60 a 70% desses fetos terão uma segunda linhagem celular, ou seja, mosaicismo verdadeiro.

correção parcial de um erro na meiose, e esse mecanismo parece ser cromossomo-específico (Robinson, 1997). De 15 a 20% dos casos são associados a resultados adversos na gravidez, como aborto espontâneo, restrição do crescimento fetal ou natimortalidade (Reddy, 2009).

A restrição do crescimento fetal por mosaicismo placentário pode surgir de duas formas. Se a placenta tiver uma população de células aneuploides, o prejuízo ao funcionamento placentário pode afetar o crescimento de um feto citogeneticamente normal (Kalousek, 1983). Por outro lado, se o feto receber duas cópias de resto normais de um cromossomo, mas as duas tiverem origem no mesmo progenitor (dissomia uniparental), é possível que o resultado seja crescimento anormal.

Em alguns casos, a sobrevida de fetos citogeneticamente anormais pode ser explicada pelo mosaicismo placentário. Exemplos disso são os fetos com a trissomia do 13 ou do 18, que chegam a termo em razão da “correção trissômica” precoce em algumas células que se transformam em trofoblastos (Kalousek, 1989).

**Mosaicismo gonadal.** O mosaicismo restrito às gônadas provavelmente tem origem em um erro na mitose de células destinadas à formação das gônadas em uma população de células germinativas anormais. Considerando que as espermatogônias e as oogônias se dividem ao longo da vida fetal, e as espermatogônias continuam a se dividir ao longo da vida adulta, esse mosaicismo também pode ser causado por um erro meiótico ocorrido em células germinativas anteriormente normais. O mosaicismo gonadal pode explicar novas mutações autossômicas dominantes nos descendentes de progenitores normais. Ele pode causar doenças autossômicas dominantes, como acondroplasia e osteogênese imperfeita, assim como doenças ligadas ao X, como distrofia muscular de Duchenne. Também explica a recorrência dessas doenças em mais de uma criança de uma família anteriormente não afetada. É o potencial para mosaicismo gonadal que explica o risco de recorrência de cerca de 6% após o nascimento de uma criança com doença causada por uma “nova” mutação.

MODOS DE HERANÇA

Herança monogênica (mendeliana)

Um distúrbio monogênico é causado por mutação ou alteração em um único locus ou gene em um dos membros de um par de genes, ou em ambos. Os distúrbios monogênicos também são chamados de mendelianos para indicar que sua transmissão segue as leis de herança propostas por Gregor Mendel. Os modos

tradicionais de herança mendeliana são a autossômica dominante, a autossômica recessiva, a ligada ao X e a ligada ao Y. Outros padrões monogênicos de herança consistem na herança mitocondrial, na dissomia uniparental, no imprinting e na expansão da repetição de trinucleotídeos, também denominada antecipação. Em torno dos 25 anos, cerca de 0,4% da população apresenta uma anormalidade atribuída a um distúrbio monogênico, e 2% apresentarão ao menos um desses distúrbios ao longo da vida. A Tabela 13-5 lista alguns dos distúrbios de gene único mais comuns.

Relação entre fenótipo e genótipo

Quando se considera a herança, é o fenótipo que é dominante ou recessivo, e não o genótipo. Com uma doença dominante, o gene normal pode determinar a produção da proteína normal, mas o fenótipo é anormal porque é determinado pela proteína produzida pelo gene anormal. Com uma doença recessiva, o portador heterozigoto pode produzir níveis detectáveis de um produto do gene anormal, mas não apresenta característica da doença porque o fenótipo é determinado pelo produto do gene normal. Por exemplo, os eritrócitos de portadores de estigma falcêmico contêm cerca de 30% de hemoglobina S; contudo, como os 70% restantes da hemoglobina são do tipo A, essas células não sofrem falcização *in vitro*.

**Heterogeneidade.** A heterogeneidade genética explica como os diferentes mecanismos genéticos podem resultar no mesmo fenótipo. A heterogeneidade de locus indica que uma doença específica pode ser causada por mutações em diferentes loci genéticos. Também explica por que algumas doenças parecem seguir mais de um tipo de herança. Um exemplo é a retinite pigmentosa, que pode desenvolver mutações no mínimo em 35 genes ou loci diferentes e pode resultar nas formas autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X.

A heterogeneidade alélica descreve como mutações diferentes do mesmo gene podem afetar a apresentação de determinada doença. Por exemplo, embora apenas um gene tenha sido associado à fibrose cística – o gene regulador da condutância transmembrana na fibrose cística (CFTR, de cystic fibrosis conductance transmembrane regulator) –, foram descritas mais de 1.000 mutações nesse gene, as quais resultam em diversos graus de intensidade da doença. Esse tópico será discutido no Capítulo 14.

A heterogeneidade fenotípica explica como diferentes estados de doença podem surgir de mutações distintas no mesmo gene. Por exemplo, mutações no gene do receptor do fator 3 de crescimento de fibroblasto (FGFR3, de fibroblast growth factor receptor 3) podem resultar em diversos distúrbios esqueléticos



TABELA 13-5 Algumas doenças de gene único comuns

Autossômicas dominantes
Acondroplasia
Câncer de mama e/ou ovário com mutação em BRCA1 e BRCA2
Coreia de Huntington
Deficiência de antitrombina III
Distrofia miotônica
Doença de von Willebrand
Doença do rim policístico do adulto
Esclerose tuberosa
Esferocitose hereditária
Hipercolesterolemia familiar
Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva
Neurofibromatose tipos 1 e 2
Polipose adenomatosa familiar
Porfiria aguda intermitente
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Síndrome do QT longo
Telangiectasia hemorrágica hereditária
Autossômicas recessivas
Anemia falciforme
Deficiência de $\alpha_1$ -antitripsina
Doença de Gaucher
Doença de Tay-Sachs
Doença de Wilson
Fenilcetonúria
Fibrose cística
Hemocromatose
Hiperplasia suprarrenal congênita
Homocistinúria
Síndromes talassêmicas
Ligadas ao X
Acromatopsia
Albinismo ocular tipos 1 e 2
Deficiência de glicose-6-fosfato
Distrofia muscular – Duchenne e Becker
Doença de Fabry
Doença granulomatosa crônica
Hemofilia A e B
Raquitismo hipofosfatêmico
Síndrome de insensibilidade aos andrógenos
Síndrome do X frágil

diferentes, incluindo acondroplasia e displasia tanatofórica, ambas discutidas no [Capítulo 10](#).

Herança autossômica dominante

Se apenas um dos membros de um par de genes determina o fenótipo, esse gene é considerado o dominante. Os portadores têm probabilidade de 50% de transmitir o gene afetado a cada concepção. Um gene com mutação dominante costuma determinar o fenótipo em detrimento do gene normal. Isso posto, nem todos os indivíduos necessariamente irão manifestar da mesma forma um problema autossômico dominante. Entre os fatores que influenciam o fenótipo de uma condição autossômica dominante estão a penetrância, a ex-

pressividade e, ocasionalmente, a presença de genes codominantes.

**Penetrância.** O termo descreve a proporção em que um gene autossômico dominante se expressa. Um gene com expressão fenotípica identificável em todos os indivíduos tem penetrância de 100%. Se alguns portadores expressam o gene e outros não, a penetrância é dita parcial ou incompleta. Isso é expresso quantitativamente pela relação entre os indivíduos com a característica fenotípica do gene e o número total de portadores do gene. Por exemplo, um gene que se expressa de alguma forma em 80% dos indivíduos portadores apresenta penetrância de 80%. A penetrância incompleta pode explicar por que algumas doenças autossômicas dominantes parecem “pular” gerações.

**Expressividade.** Indivíduos com o mesmo traço autossômico dominante – mesmo dentro de uma mesma família – podem manifestar a condição de forma diferente. Os genes com essa expressividade variável podem produzir manifestações da doença de leves a muito graves. Como exemplos temos neurofibromatose, esclerose tuberosa e doença do rim policístico do adulto.

**Genes codominantes.** Se dois alelos diferentes em um par de genes são ambos expressos em um fenótipo, eles são considerados codominantes. O tipo sanguíneo, por exemplo, é determinado pela expressão dos antígenos de glóbulos vermelhos A e B dominantes que podem ser expressos simultaneamente. Outro exemplo é o grupo de genes responsáveis pela produção de hemoglobina. Um indivíduo com um gene determinando a produção de hemoglobina S e outro determinando a produção de hemoglobina C produz ambas as hemoglobinas, S e C.

**Idade paterna avançada.** A idade paterna acima de 40 anos está associada a aumento do risco de mutações genéticas espontâneas, em particular substituições de uma única base. Isso pode resultar em descendentes com novos distúrbios autossômicos dominantes ou estados de portador ligados ao X. O risco é maior para algumas doenças. Em especial, a idade paterna avançada foi associada com mutações do gene do *receptor do fator 2 de crescimento de fibroblasto (FGFR2)*, que podem causar síndromes de craniossinostose como as de Apert, Crouzon e Pfeiffer; mutações no gene *FGFR3*, que podem resultar em acondroplasia e displasia tanatofórica; e mutações no *proto-oncogene RET*, que podem causar diversas síndromes de neoplasia endócrina (Jung, 2003; Toriello, 2008). Como essas doenças são raras, o risco real para cada uma individualmente é baixo.

A idade paterna avançada também foi associada a risco ligeiramente aumentado de síndrome de Down e de anormalidades estruturais isoladas (Grewal, 2011; Toriello, 2008; Yang, 2007). Em geral, não se acredita que indique aumento do risco de outras aneuploidias, provavelmente porque o espermatozoide de aneuploide é incapaz de fecundar o óvulo.

Herança autossômica recessiva

Um traço recessivo é expresso apenas quando ambas as cópias do gene funcionam da mesma forma. Assim, as doenças autossômicas recessivas desenvolvem-se apenas quando ambas as cópias do gene são anormais. Os portadores heterozigotos em geral não são detectáveis clinicamente, mas podem apresentar anormalidades nos testes bioquímicos. Muitas doenças com deficiência enzimática têm herança autossômica recessiva, e a



atividade enzimática no portador é aproximadamente metade da normal. Embora essa redução em geral não produza doença clínica, ela representa uma alteração fenotípica que pode ser usada para o rastreamento de portadores. Outras doenças recessivas só podem ser identificadas por testes genéticos moleculares.

A não ser que sejam triados para uma doença específica, como fibrose cística, os portadores em geral não são identificados até o nascimento de uma criança afetada ou até que tenha sido feito o diagnóstico em algum membro de sua família (**Capítulo 14**). Se um casal tem uma criança com uma doença autossômica recessiva, o risco de recorrência será de 25% para cada gravidez subsequente. Assim, 25% da descendência serão homozigotos normais, 50% serão portadores heterozigotos, e 25% serão homozigotos anormais. Em outras palavras, três em quatro crianças serão fenotipicamente normais, e dois terços dos irmãos fenotipicamente normais serão portadores.

Um portador heterozigoto de uma doença recessiva só apresenta risco de ter um filho afetado se seu par for heterozigoto ou homozigoto para aquela doença. Os genes para doenças autossômicas recessivas raras têm baixa prevalência na população. Assim, a probabilidade de que o parceiro seja portador do gene é baixa – exceto em caso de consanguinidade ou de o parceiro ser membro de um grupo de risco (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009b). Isso será discutido com mais detalhes no **Capítulo 14**.

**Erros inatos do metabolismo.** A maioria dessas doenças autossômicas recessivas resulta da ausência de uma enzima essencial, que leva ao metabolismo incompleto de proteínas, lipídeos ou carboidratos. Os intermediários metabólicos concentrados são tóxicos para vários tecidos, resultando em deficiência intelectual ou outras anormalidades.

**Fenilcetonúria.** Esse exemplo clássico de doença autossômica recessiva é causado por mutações no gene da *fenilalanina-hidroxilase* (PAH, de *phenylalanine hydroxylase*). A PAH é necessária para o metabolismo da fenilalanina à tirosina, e os indivíduos homozigotos apresentam redução ou ausência da atividade enzimática. Isso leva a níveis anormalmente altos de fenilalanina, que resultam em déficit intelectual progressivo, autismo, crises convulsivas, déficits motores e anormalidades neuropsicológicas (Blau, 2010). Além disso, como a fenilalanina atua competitivamente inibindo a tirosina-hidroxilase, que é essencial para a produção de melanina, os indivíduos afetados apresentam hipopigmentação de pelos, olhos e pele.

Nos Estados Unidos, cerca de 3.000 mulheres em idade fértil têm fenilcetonúria (PKU, de *phenylketonuria*). A frequência de portadores é de cerca de 1 em 60, e a doença afeta 1 a cada 10.000 a 15.000 neonatos brancos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009a). A PKU é um dos poucos distúrbios metabólicos para os quais existe tratamento. Contudo, o diagnóstico deve ser precoce, e a restrição dietética à fenilalanina deve ser iniciada na lactância, sendo ambos essenciais para evitar que haja danos neurológicos. Como consequência, em todos os estados norte-americanos e em muitos países, o exame de triagem para PKU é obrigatório para os recém-natos, e cerca de 100 casos por milhão de nascimentos são identificados em todo o mundo. A dieta especial deve ser mantida indefinidamente, uma vez que os pacientes que abandonam a dieta restritiva à fenilalanina apresentam redução significativa do QI e prejuízos neuropsicológicos (Blau, 2010).

As mulheres afetadas que não aderirem à dieta livre de fenilalanina apresentam risco de gestar um bebê de resto normal (heterozigoto) que sofre lesão *in utero* por estar exposto a concentrações tóxicas de fenilalanina. A fenilalanina é transportada ativamente até o feto, e a hiperfenilalaninemia aumenta o risco de abortamento e de embriopatia por PKU. Essa embriopatia caracteriza-se por deficiência intelectual, microcefalia, crises convulsivas, restrição do crescimento e anomalias cardíacas. Entre as mulheres com dieta sem restrição, o risco de ter um filho com deficiência intelectual pode exceder 90%, e até 1 em cada 8 crianças apresentam malformação cardíaca (Lenke, 1980). No ensaio Maternal Phenylketonuria Collaborative Study, no qual foram incluídas 572 gestações acompanhadas por mais de 18 anos, foi relatado que a manutenção de níveis séricos de fenilalanina entre 160 e 360  $\mu\text{mol/L}$  (2 a 6  $\text{mg/dL}$ ) reduziu de maneira significativa o risco de anormalidade fetal (Koch, 2003; Platt, 2000). As mulheres que atingiram níveis ideais de fenilalanina antes de 10 semanas de gestação tiveram filhos com QI médio dentro dos limites normais quando avaliados entre 6 e 7 anos de idade (Koch, 2003). Recomenda-se aconselhamento antes da concepção com o objetivo de manter a fenilalanina em concentrações ideais desde três meses antes da concepção e por todo o período da gestação (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009a).

**Consanguinidade.** Dois indivíduos são considerados consanguíneos quando possuem ao menos um ancestral recente comum. Os parentes de primeiro grau compartilham metade dos genes, os de segundo grau compartilham um quarto, e os de terceiro grau (primos) compartilham um oitavo. Em razão da possibilidade de compartilhamento de genes deletérios, a consanguinidade implica aumento do risco de ter descendentes com doenças autossômicas recessivas ou distúrbios multifatoriais raros. Primos de primeiro grau têm risco dobrado – em geral, 4 a 6%, quando não há história familiar de doença genética.

Define-se como incesto a relação sexual entre parentes de primeiro grau, como pais e filhos ou irmão e irmã, sendo algo universalmente ilegal. A progênie dessas uniões é a que apresenta o risco mais elevado de resultados anormais, e até 40% dos descendentes são anormais em razão de doenças recessivas e multifatoriais (Freire-Maia, 1984; Nadiri, 1979).

### Herança ligada ao X e ligada ao Y

A maioria das doenças ligadas ao X é recessiva. São exemplos comuns acromatopsia, hemofilias A e B e distrofias musculares de Duchenne e de Becker. Quando uma mulher é portadora de um gene causador de doença recessiva ligada ao cromossomo X, seus filhos apresentam risco de 50% de serem afetados, e suas filhas têm chance de 50% de serem portadoras.

Os indivíduos do sexo masculino portadores de um gene recessivo ligado ao X em geral manifestam a doença, uma vez que lhes falta o segundo cromossomo X para expressar o gene dominante normal. O indivíduo masculino com uma doença ligada ao X não pode produzir descendentes masculinos afetados, já que eles não receberiam seu cromossomo X. As mulheres com uma doença recessiva ligada ao X em geral não são afetadas pela doença. Em alguns casos, entretanto, a inativação randômica de um cromossomo X em cada célula – a chamada lionização – é desviada, e as portadoras do sexo feminino podem apresentar características da doença. Por exemplo, cerca de 10% das portadoras femininas de hemofilia A apresentam níveis de



fator VIII inferiores a 30% do valor normal, e uma proporção semelhante de mulheres portadoras de hemofilia B apresenta níveis de fator IX abaixo de 30% do valor normal. Para ambos os tipos de hemofilia, a portadora do sexo feminino tem risco aumentado de sangramento anormal durante o parto (Plug, 2006). De forma semelhante, como as portadoras femininas da distrofia de Duchenne ou de Becker têm risco aumentado de miocardiopatia, recomenda-se avaliação periódica para disfunção cardíaca e distúrbios neuromusculares (American Academy of Pediatrics, 2005).

As doenças dominantes ligadas ao X afetam principalmente as mulheres, uma vez que tendem a ser letais nos homens. Dois exemplos são raquitismo resistente à vitamina D e incontinência pigmentar. Uma exceção é a síndrome do X frágil, que será discutida adiante.

A prevalência de distúrbios cromossômicos ligados ao Y é baixa. O cromossomo Y carrega genes importantes para a determinação do sexo e para diversas funções celulares relacionadas à espermatogênese e ao desenvolvimento ósseo. A deleção de genes sobre o braço longo do Y resulta em problemas graves na espermatogênese, e os genes na extremidade do braço curto são essenciais ao pareamento dos cromossomos durante a meiose e para a fertilidade.

Herança mitocondrial

As células humanas contêm centenas de mitocôndrias, cada qual com seu genoma próprio e sistema de replicação associado. Os oócitos humanos contêm cerca de 100.000 mitocôndrias, mas os espermatozoides contêm apenas cerca de 100, que são destruídas após a fecundação. Cada mitocôndria possui múltiplas cópias de uma molécula de DNA circular de 16,5 kb que contêm 37 genes. O DNA mitocondrial codifica os peptídeos necessários à fosforilação oxidativa, assim como RNAs ribossômicos e de transferência.

As mitocôndrias são herdadas exclusivamente da mãe. Assim, embora indivíduos masculinos e femininos possam ser afetados por distúrbios mitocondriais, a transmissão se dá apenas pela mãe. Quando uma célula se divide, o DNA mitocondrial distribui-se aleatoriamente a cada uma das células filhas, em um processo denominado segregação replicativa. Uma consequência da segregação replicativa é que qualquer mutação mitocondrial será transmitida aleatoriamente para as células filhas. Como há múltiplas cópias de DNA mitocondrial em cada célula, a mitocôndria pode conter apenas DNA normal ou apenas DNA anormal (homoplasmia), ou pode conter ambos, DNA normal e anormal com mutação (heteroplasmia). Se um oócito heteroplásmico for fecundado, a proporção relativa de DNA anormal pode influenciar na manifestação individual de determinada doença mitocondrial. Não é possível prever o grau de heteroplasmia entre os descendentes, o que representa um desafio para o aconselhamento genético.

A partir de 2013, haviam sido descritas 28 doenças ou distúrbios mitocondriais com base molecular conhecida na OMIM (Johns Hopkins University, 2013). São exemplos epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rotas (MERRF, de *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*), atrofia óptica de Leber, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Leigh, diversas formas de miopatia e miocardiopatia mitocondriais e suscetibilidade à surdez induzida por aminoglicosídeos e à toxicidade ao clo-ranfenicol. Até o envelhecimento é considerado uma doença mitocondrial.

Expansão de uma repetição de trincas de DNA – antecipação

Segundo a primeira lei de Mendel, os genes são transmitidos inalterados dos pais à descendência, e, exceto para novas mutações, essa lei aplica-se a muitos genes ou traços. Entretanto, alguns genes são instáveis, e seu tamanho e, como consequência, suas funções podem ser alterados na transmissão de pais para filhos. Clinicamente, isso se manifesta como antecipação – um fenômeno no qual os sintomas da doença parecem mais graves e aparecem mais precocemente a cada geração sucessiva. A Tabela 13-6 apresenta exemplos de outras doenças por repetição de trincas (trinucleotídeos) de DNA.

**Síndrome do X frágil.** Esta é a forma mais comum de deficiência intelectual familiar, afetando cerca de 1 em cada 3.600 indivíduos masculinos e 1 em cada 4.000 a 6.000 femininos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010). A síndrome do X frágil é causada por expansão da repetição de um segmento de trinucleotídeos do DNA – citosina-guanina-guanina (CGG) – no cromossomo Xq27. Quando o número de repetições CGG atinge um valor crítico – a mutação completa – o gene *FMR1* (*fragile X mental retardation 1*) é metilado. A metilação inativa o gene, o que interrompe a expressão da proteína FMR1.

Embora a transmissão da síndrome esteja ligada ao X, tanto o sexo do indivíduo afetado quanto o número de repetições CGG determinam se os descendentes serão afetados e em que grau. A incapacidade intelectual geralmente é mais grave no sexo masculino, em que o QI médio fica entre 35 e 45 (Nelson, 1995). Os indivíduos afetados podem apresentar problemas de fala e de linguagem e transtorno de déficit de atenção-hiperatividade. A síndrome do X frágil também é a causa conhecida mais comum de autismo. As anormalidades fenotípicas tornam-se mais evidentes com a idade e incluem face estreita com mandíbula larga, orelhas proeminentes, anormalidades do tecido conectivo e macro-orquidia em indivíduos masculinos após a puberdade. Clinicamente, foram descritos quatro grupos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010):

- Mutação completa – mais de 200 repetições
- Pré-mutação – 55 a 200 repetições
- Intermediário – 45 a 54 repetições
- Não afetado – menos de 45 repetições

Nos casos com mutação completa, os indivíduos masculinos em geral apresentam anormalidades cognitivas e comportamentais, além de caracteres fenotípicos. Entretanto, no sexo feminino, a inativação aleatória do X resulta em expressão variável, e a incapacidade pode ser menos grave.

Nos indivíduos com pré-mutação, a avaliação e o aconselhamento são mais complexos. Uma paciente com pré-mutação

TABELA 13-6 Alguns distúrbios causados por expansão de uma repetição de trincas de DNA

Ataxia de Friedreich
Ataxias espinocerebelares
Atrofia dentatorrubro-palidoluisiana
Coreia de Huntington
Distrofia miotônica
Doença de Kennedy – atrofia muscular espinobulbar
Síndrome do X frágil



de X frágil apresenta risco de descendentes com mutação completa. A probabilidade de expansão até o número crítico para mutação completa depende do número atual de repetições maternas. O risco de mutação completa em um descendente é de 5% ou menos se o número de repetições CGG for menor do que 70, mas supera 95% nos casos com 100 a 200 repetições CGG (Nolin, 2003). A expansão é extremamente improvável em um portador masculino de pré-mutação, mas todas as suas filhas serão portadoras da pré-mutação. Entre as mulheres sem qualquer fator de risco, cerca de 1 em cada 250 é portadora de pré-mutação de X frágil, com risco de cerca de 1 em 90 naquelas com história familiar de deficiência intelectual (Cronister, 2008). Os portadores de pré-mutação podem apresentar consequências significativas para a saúde. Os homens com a pré-mutação têm risco aumentado para síndrome de ataxia/tremor do X frágil (FXTAS, de *fragile X tremor ataxia syndrome*). As mulheres têm menor probabilidade de apresentar FXTAS, embora tenham risco de 20% de insuficiência ovariana primária associada ao X frágil.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2010) recomenda testar as mulheres com história familiar de síndrome do X frágil, indivíduos com deficiência intelectual inexplicável, atraso no desenvolvimento, ou autismo, e mulheres com insuficiência ovariana prematura. O diagnóstico pré-natal pode ser feito com amniocentese ou biópsia de vilos coriais (Capítulo 14). As amostras obtidas de ambas as formas podem ser usadas para determinar com precisão o número de repetições CGG, embora com a biópsia de vilos coriais não seja possível determinar de modo acurado o estado de metilação do gene *FMR1*. Assim, há preferência por testes moleculares com base no DNA com *Southern blot* e reação em cadeia de polimerase.

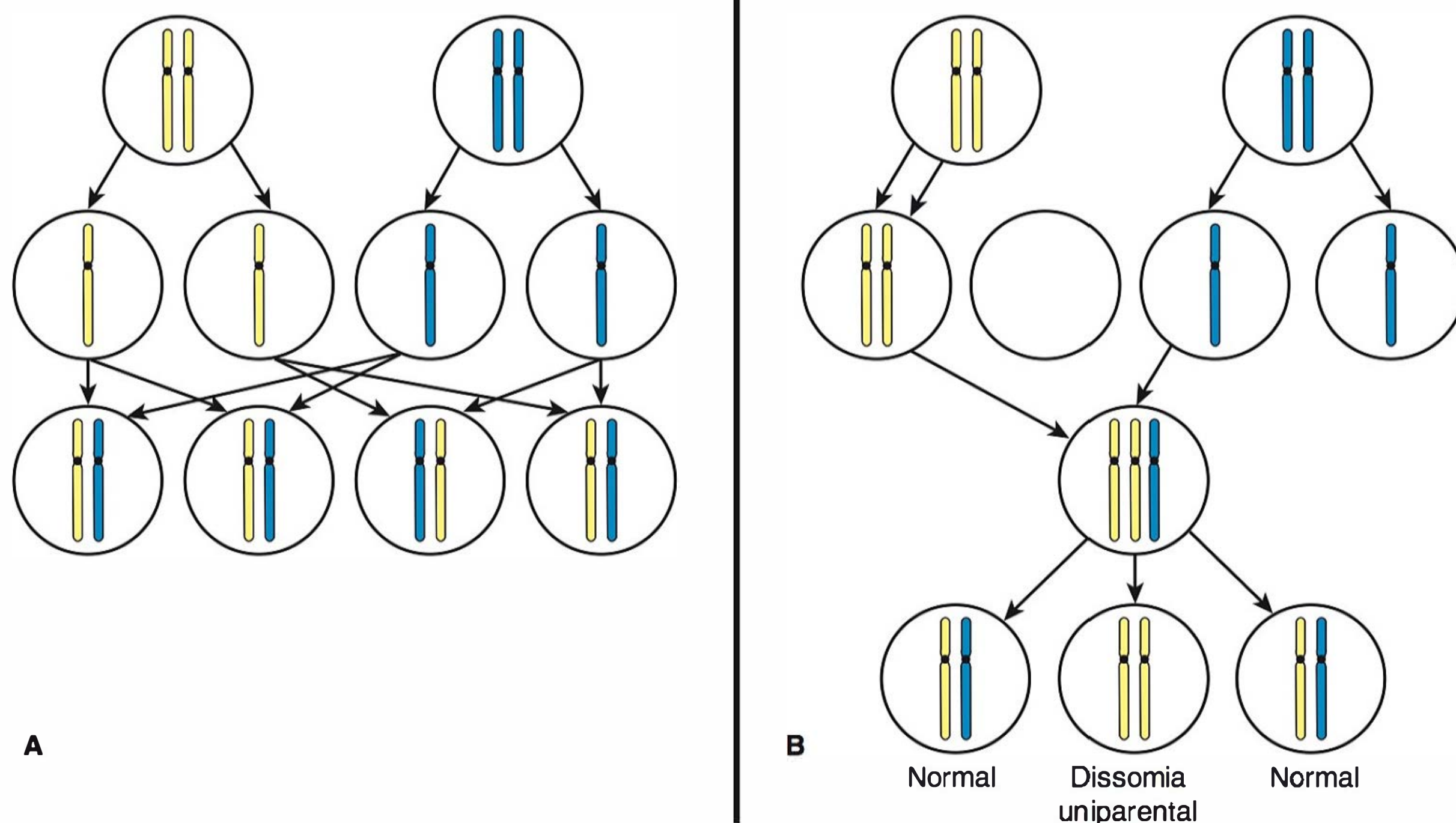
### Dissomia uniparental

Ocorre quando ambos os membros de um par de cromossomos são herdados do mesmo progenitor. Com frequência, a dissomia uniparental não tem consequências clínicas. Entretanto, se os cromossomos 6, 7, 11, 14 ou 15 estiverem envolvidos, os descendentes terão risco aumentado de anormalidades em razão das diferenças na expressão gênica do progenitor de origem (Shaffer, 2001). Embora diversos mecanismos genéticos possam causar dissomia uniparental, o mais comum é o resgate trissômico, representado na Figura 13-9. Depois que um episódio de não disjunção produz um conceito trissômico, um dos três homólogos pode se perder. Isso resulta em dissomia uniparental para aquele cromossomo em cerca de um terço dos casos.

A isodissomia é uma situação particular em que um indivíduo recebe duas cópias idênticas de um cromossomo em um par vindo de um dos progenitores. Tal mecanismo explica alguns casos de fibrose cística, em que apenas um dos pais é portador, mas o feto herda duas cópias do mesmo cromossomo anormal desse genitor (Spence, 1988; Spotila, 1992). O fenômeno também foi implicado com crescimento anormal relacionado com mosaicismo placentário.

### Imprinting

Um gene pode ser herdado em estado transcricionalmente silencioso – herdado, mas não expresso –, dependendo de ter sido herdado da mãe ou do pai. O fenótipo do indivíduo varia de acordo com a origem materna ou paterna. O *imprinting* afeta a expressão do gene por meio de controle epigenético, ou seja, regulação da atividade do gene por modificação da estrutura genética diferente de alteração na sequência de nucleotídeos subjacente. Por exemplo, a adição de grupamento metila pode alterar a expressão do gene e, assim, afetar o fe-



**FIGURA 13-9** Mecanismo da dissomia uniparental a partir do "resgate" trissômico. **A.** Na meiose normal, um membro de cada par de cromossomos homólogos é herdado de cada progenitor. **B.** Se a não disjunção resulta em conceito trissômico, um homólogo algumas vezes se perde. Em 33% dos casos, a perda de um homólogo leva à dissomia uniparental.



nótipo sem modificar o genótipo. É importante observar que o efeito pode ser revertido em uma geração subsequente, pois um indivíduo feminino que herde um gene com *imprint* de seu pai o transmitirá a seus oócitos com *imprint* materno – e não paterno – e vice-versa.

A **Tabela 13-7** mostra algumas doenças que podem estar envolvidas com *imprinting*. Um exemplo útil é o de duas doenças muito diferentes que podem ser causadas por microdeleção, dissomia uniparental, ou *imprinting* na região 15q11-q13 do DNA. A primeira, a síndrome de Prader-Willi, caracteriza-se por obesidade e hiperfagia; baixa estatura; mãos, pés e genitália externa pequenos; e deficiência intelectual leve. Em mais de 70% dos casos, a síndrome de Prader-Willi é causada por microdeleção ou ruptura na região 15q11.2-q13 paterna. Os demais casos são devidos à dissomia uniparental materna, ou ao *imprinting* de gene materno com inativação do gene paterno.

Por outro lado, na síndrome de Angelman, observam-se deficiência intelectual grave; estatura e peso normais; fala ausente; transtorno convulsivo; ataxia e movimentos espasmódicos do braço; e paroxismos de riso em condições impróprias. Em cerca de 70% dos casos, a síndrome é causada por microdeleção na região 15q11.2-q13 materna. Em 2%, a síndrome é causada por dissomia uniparental paterna, e, em outros 2 a 3%, por *imprinting* do gene paterno com inativação dos genes maternos.

Há outros exemplos de *imprinting* importantes na obstetrícia. A mola hidatiforme completa, com complemento cromossômico diploide de origem paterna, caracteriza-se por crescimento placentário abundante sem qualquer estrutura fetal (**Capítulo 20**). Por outro lado, o teratoma ovariano, que possui complemento cromossômico diploide de origem materna, é caracterizado pelo crescimento de diversos tecidos fetais sem qualquer estrutura placentária (Porter, 1993). Assim, parece que os genes paternos são vitais para o desenvolvimento placentário, os genes maternos são vitais para o desenvolvimento fetal, e ambos são necessários para o desenvolvimento normal do feto.

Herança multifatorial

Considera-se que traços ou doenças tenham herança multifatorial quando são determinados pela combinação de múltiplos genes e fatores ambientais. Traços poligênicos são determinados pelos efeitos combinados de mais de um gene. A maioria das doenças congênitas e adquiridas, assim como os traços, apresenta herança multifatorial. Exemplos incluem malformações como fendas e defeitos no tubo neural, doenças como diabetes melito e cardiopatias, e caracteres ou traços como tamanho da cabeça ou estatura. As anormalidades com herança

multifatorial tendem a recorrer nas famílias, mas sem respeitar o padrão mendeliano. Se um casal tiver tido uma criança com malformação congênita multifatorial, o risco empírico de outro filho ser afetado é de 3 a 5%. Esse risco diminui de modo exponencial com relações sucessivamente mais distantes. Algumas características de doenças multifatoriais estão apresentadas na **Tabela 13-8**.

Traços multifatoriais que tenham distribuição normal na população são denominados continuamente variáveis. Uma medida que esteja mais de 2 desvios-padrão acima ou abaixo da média populacional é considerada anormal. Os traços continuamente variáveis tendem a ser menos extremos nos descendentes de indivíduos afetados, em razão do princípio estatístico da regressão para a média.

Traços limiares

Alguns traços multifatoriais não se manifestam até que determinado limiar seja excedido. Os fatores genéticos e ambientais que produzem tendência ou propensão ao traço normalmente são distribuídos, e apenas os indivíduos nos extremos dessa distribuição superam o limiar e manifestam o traço ou a malformação. Assim, a anormalidade fenotípica é um fenômeno de tudo ou nada. São exemplos a fenda labial-palatina e a estenose do piloro.

Determinados traços limiares apresentam evidente predominância masculina ou feminina. Se um indivíduo do sexo com menor propensão apresentar a característica ou o defeito, o risco de recorrência será maior em sua descendência (**Figura 13-10**). Um exemplo é a estenose pilórica, que é cerca de quatro vezes mais comum no sexo masculino (Krogh, 2012). Uma mulher com estenose pilórica provavelmente terá herdado mais fatores genéticos predisponentes do que os necessários para produzir o defeito em um indivíduo do sexo masculino, e o risco de recorrência em seus filhos ou irmãos é, portanto, mais alto do que os 3 a 5% esperados. Seus irmãos ou descendentes do sexo masculino serão os com maior propensão, uma vez que não apenas herdarão um número maior que o esperado de genes predisponentes como também fazem parte do sexo mais suscetível.

O risco de recorrência de traços limiares também é maior se a malformação for grave. Um exemplo é que o risco de recorrência após o nascimento de uma criança com fenda labial e

TABELA 13-7 Alguns distúrbios que podem envolver imprinting

Distúrbio	Região cromossômica	Origem parental
Angelman	15q11.2-q13	Materna
Beckwith-Wiedemann	11p15.5	Paterna
Distonia mioclônica	7q21	Materna
Prader-Willi	15q11.2-q13	Paterna
Pseudo-hipoparatiroidismo	20q13.2	Depende do tipo
Síndrome de Russell-Silver	7p11.2	Materna

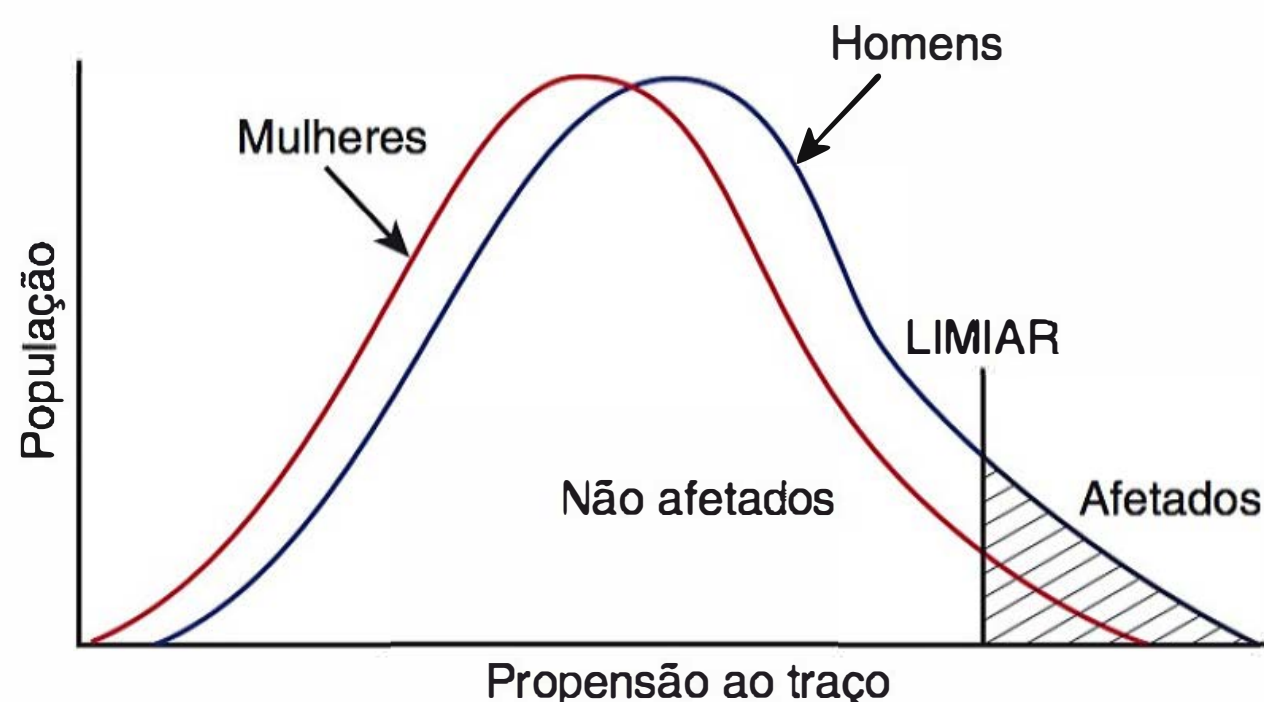
Dados do Online Mendelian Inheritance in Man (Johns Hopkins University, 2013).

TABELA 13-8 Características das doenças multifatoriais

<b>Há contribuição genética:</b> Sem padrão de herança mendeliana Sem evidência de distúrbio ligado a um único gene
<b>Também há fatores não genéticos envolvidos na gênese da doença:</b> Falta de penetrância a despeito de genótipo predisponente Gêmeos monozigóticos podem ter manifestações discordantes
<b>Pode haver agregação familiar:</b> Os parentes têm maior chance de apresentar alelos predisponentes à doença
<b>Expressão mais comum entre parentes próximos:</b> Torna-se menos frequente à medida que o parentesco se afasta; menos alelos predisponentes Maior concordância entre gêmeos monozigóticos quando comparados aos dizigóticos

Adaptada de Nussbaum, 2007.





**FIGURA 13-10** Exemplo esquemático de traço limiar, como a estenose pilórica, com predileção pelo sexo masculino. A curva de distribuição por sexo é normal – porém, para o mesmo limiar, mais indivíduos do sexo masculino desenvolvem o problema.

palatina bilateral é de cerca de 8%, mas é de apenas 4% após o nascimento de uma criança com fenda labial unilateral.

### Malformações cardíacas

As anomalias estruturais cardíacas são as malformações congênitas mais comuns, com prevalência ao nascimento de 8 em 1.000. Foram identificados mais de 100 genes que se acredita que estejam envolvidos na morfogênese cardiovascular, incluindo aqueles dirigidos à produção de diversas proteínas, receptores de proteínas e fatores de transcrição (Olson, 2006; Weissmann, 2007).

O risco de ter uma criança com anomalia cardíaca é de cerca de 5 a 6% se a mãe tiver o defeito, e de 2 a 3% se o pai tiver o defeito (Burn, 1998). As lesões específicas do lado esquerdo, incluindo síndrome do coração esquerdo hipoplásico, coarctação da aorta, valva aórtica bicúspide, podem ter risco de recorrência 4 a 6 vezes maior (Lin, 1988; Lupton, 2002; Nora, 1988). Os riscos de recorrência observados para malformações cardíacas específicas estão listados na [Tabela 49-4](#).

### Malformações do tubo neural

Esta é a segunda classe mais comum de malformações após as anomalias cardíacas. Suas características ultrassonográficas e seu diagnóstico pré-natal estão descritos, respectivamente, nos [Capítulos 10 e 14](#), e a prevenção com ácido fólico foi discutida no [Capítulo 9](#).

As malformações do tubo neural são exemplos clássicos de herança multifatorial. Sua ocorrência pode ser influenciada por hipertermia, hiperglicemia, exposição a teratógenos, etnia, história familiar, sexo fetal e diversos genes. Alguns fatores de risco estão mais fortemente associados à localização específica do defeito. A hipertermia foi associada ao risco de anencefalia; o diabetes pré-gestacional foi associado a defeitos cranianos e cervicais-torácicos, e a exposição ao ácido valproico foi associada a defeitos lombossacros (Becerra, 1990; Hunter, 1984; Lindhout, 1992).

Há quase 50 anos, Hibbard e Smithells (1965) postularam que o metabolismo anormal do folato seria responsável por muitos defeitos no tubo neural. Para uma mulher com um filho anterior afetado, o risco de recorrência de 3 a 5% é reduzido no mínimo em 70% – e potencialmente até em 85 a 90% – com suplementação periconcepcional de ácido fólico na dose de 4 mg/dia (Grosse, 2007; MRC Vitamin Study Research Group, 1991). Contudo, a maioria dos casos de defeito no tubo neural

não ocorre em cenário de deficiência materna de ácido fólico, e já está claro que as interações entre gene e nutriente subjacentes aos defeitos no tubo neural responsivos ao folato são complexas. O risco de defeitos no tubo neural pode ser afetado por variações genéticas no transporte ou no acúmulo de folato, na utilização do folato via deficiências secundárias, como de vitamina B<sub>12</sub> ou de colina, e por variações genéticas na atividade das enzimas metabólicas folato-dependentes (Beaudin, 2009).

## TESTES GENÉTICOS

Os dois testes genéticos pré-natais mais utilizados, análise citogenética e FISH, são usados principalmente para detecção de aneuploidia. Para o diagnóstico de uma doença específica para a qual se conheça a base genética, os testes com base no DNA com frequência são empregados, normalmente a reação em cadeia de polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*), para amplificação rápida das sequências de DNA. Uma nova tecnologia que se tornou clinicamente disponível é a análise cromossômica por *microarray* (CMA, de *chromosomal microarray analysis*), que permite rastrear todo o genoma buscando por diferenças em pequenas sequências do DNA que caracterizam doenças genéticas. Tradicionalmente, esses testes eram realizados em amostras de líquido amniótico ou de vilo corial. Contudo, recentemente, as pesquisas têm-se voltado para o uso de DNA fetal livre encontrado na circulação materna. Uma técnica denominada sequenciamento massivo em paralelo permitiu que pesquisadores identificassem a trissomia do 21 e outras aneuploidias usando DNA fetal livre obtido no sangue materno, e há potencial para usar essa técnica no futuro para testar o DNA fetal para uma gama de doenças genéticas.

### Análise citogenética

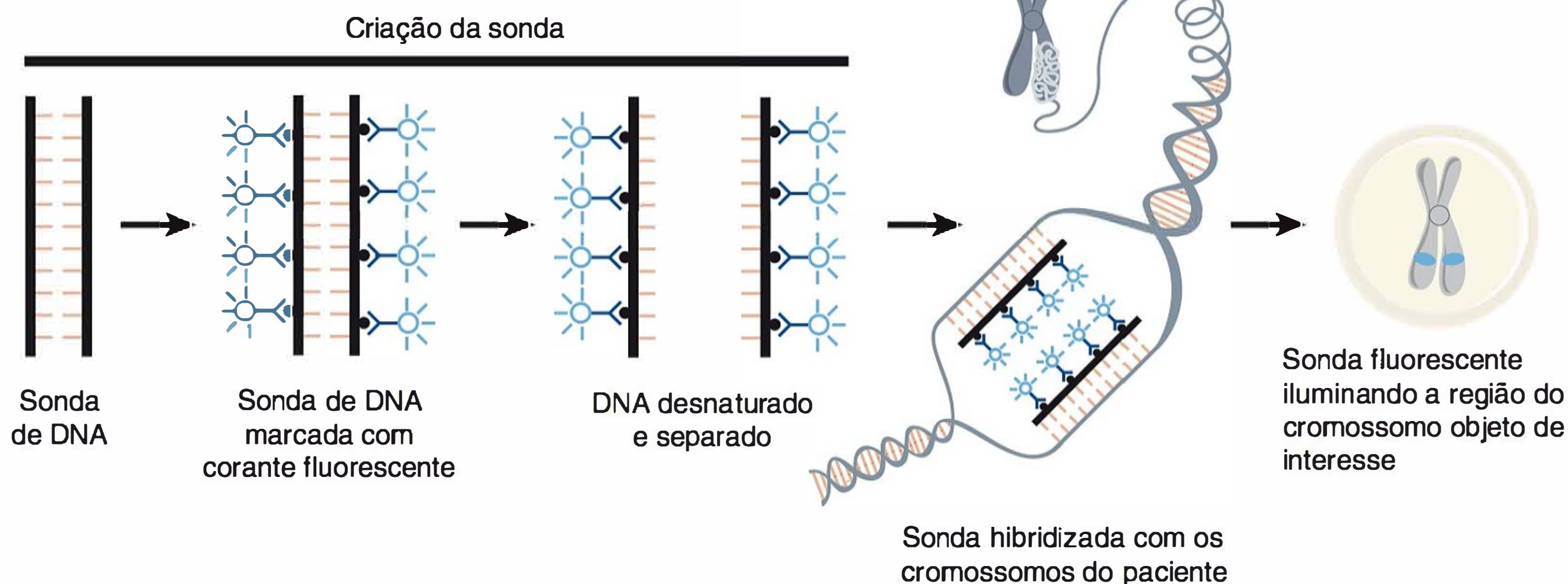
Qualquer tecido contendo células em divisão ou que possam ser estimuladas a se dividirem está sujeito à análise citogenética. A divisão celular é interrompida na metáfase, e os cromossomos são corados para revelar bandas claras e escuras. A técnica mais utilizada é a coloração por Giemsa, que produz as bandas G mostradas na [Figura 13-3](#). Cada cromossomo possui um padrão singular de bandas que permite sua identificação, assim como a detecção de segmentos deletados, duplicados ou rearranjados. A precisão da análise citogenética aumenta de acordo com o número de bandas produzidas. A bandagem de alta resolução em metáfase rotineiramente permite visualizar 450 a 550 bandas por conjunto de cromossomos haploides. A bandagem de cromossomos em prófase em geral permite visualizar 850 bandas.

Considerando que apenas as células em divisão podem ser avaliadas, a rapidez com que os resultados são obtidos se correlaciona com a rapidez do crescimento das células em cultura. As células sanguíneas fetais costumam produzir resultados em 36 a 48 horas. O líquido amniótico, que contém células epiteliais, células da mucosa gastrointestinal e amniócitos, em geral permite resultados em 7 a 10 dias. Se fibroblastos cutâneos fetais forem examinados *postmortem*, a estimulação do crescimento celular poderá ser mais difícil, e a análise citogenética poderá levar 2 a 3 semanas.

### Hibridização *in situ* fluorescente

Esta ferramenta representa um método rápido para identificar alterações numéricas de determinados cromossomos e confir-





**FIGURA 13-11** Etapas da hibridização fluorescente *in situ* (FISH).

mar a presença ou a ausência de algum gene ou sequência de DNA. A FISH é particularmente útil para a identificação rápida de alguma aneuploidia específica e para a confirmação da suspeita de síndromes de microdeleção ou de duplicação. A velocidade é importante em algumas situações considerando que os achados podem mudar a condução da gravidez.

Para realizar a FISH, células são fixadas em lâmina de vidro, e cromossomos ou sondas gênicas com marcação fluorescente são hibridizados aos cromossomos fixados, como mostram as Figuras 13-11 e 13-12. Cada sonda é uma sequência de DNA complementar a uma região específica do cromossomo ou gene sendo investigado. Se a sequência de DNA objeto de interesse estiver presente, a hibridização será detectada sob a forma de um sinal brilhante, visível ao microscópio. O número de sinais indica o número de cromossomos ou genes daquele tipo na célula sob análise. Os achados são específicos para a sonda. Assim, a FISH não fornece informações sobre todo o complemento cromossômico, mas sim sobre a região cromossômica ou a região dos genes de interesse.

As aplicações pré-natais mais comuns para a FISH incluem teste de cromossomos em interfase com sequências de DNA específicas para os cromossomos 21, 18, 13, X e Y. A Figura 13-12 mostra um exemplo de FISH de interfase usando sondas  $\alpha$ -satélites para os cromossomos 18, X e Y para confirmar trissomia do 18. Em uma revisão de mais de 45.000 casos, a concordância entre análise de FISH e cariotipagem citogenética convencional foi de 99,8% (Tepperberg, 2001). O American College of Medical Genetics (2000) recomenda que, para a decisão clínica tomada com base em resultado da FISH, também sejam consideradas informações clínicas consistentes ou análise cromossômica confirmatória.

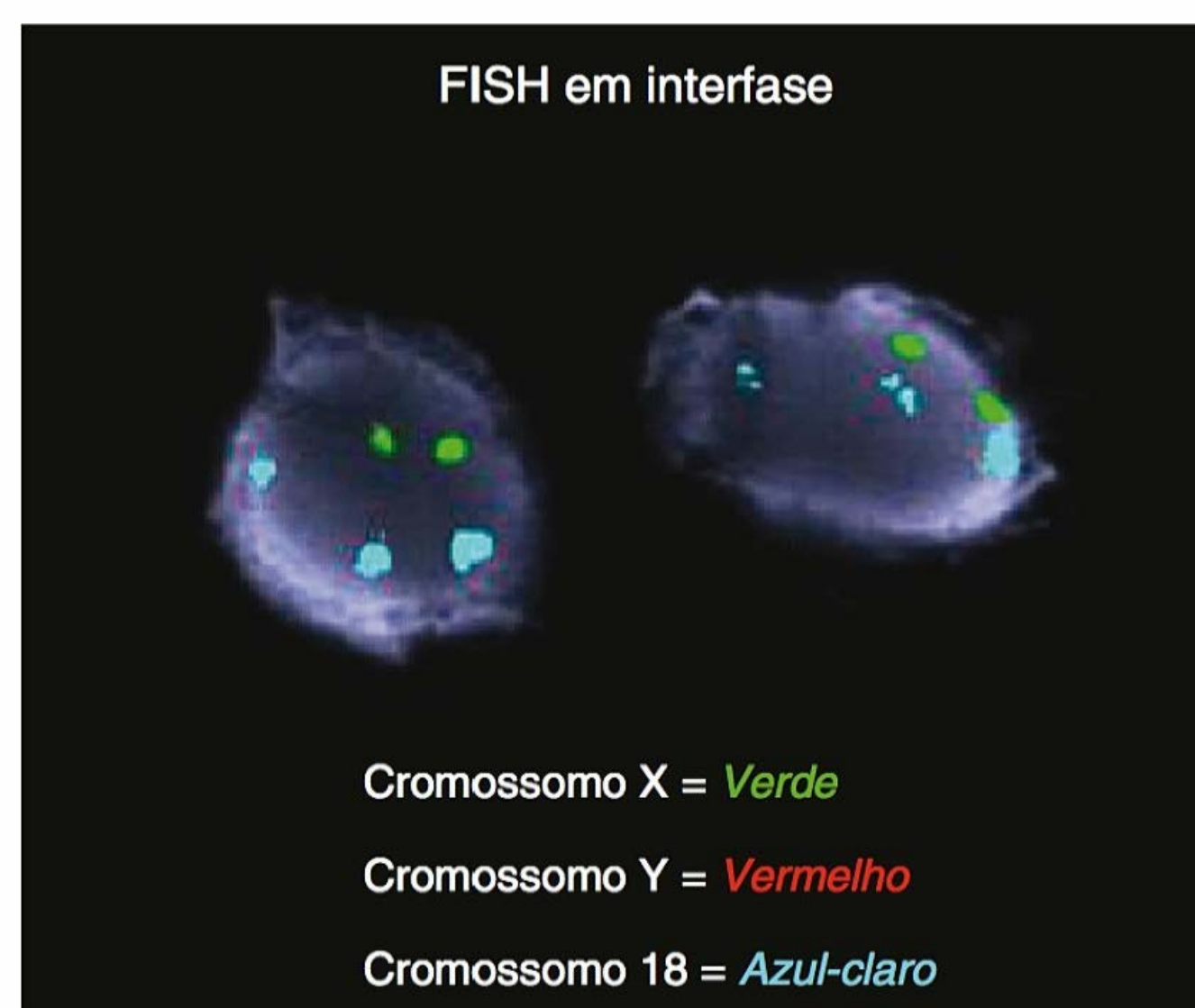
### ■ Southern blotting

Nomeada em homenagem a seu criador, Edward Southern, essa técnica permite identificar um ou vários fragmentos de DNA entre milhões obtidos por digestão enzimática de todo o genoma humano. Como ilustrado na Figura 13-13, uma enzima endonuclease de restrição digere o DNA, resultando em fragmentos que são separados usando eletroforese em gel de agarose. Segue-se a transferência para uma membrana de nitrocelulose

que se liga ao DNA. Sondas homólogas ao segmento de interesse do DNA são, então, hibridizadas ao DNA já ligado à membrana, com um marcador que permita sua identificação. Os princípios básicos da técnica *Southern blotting* também podem ser aplicados ao RNA, na técnica denominada *Northern blotting*, e às proteínas – o *Western blotting*.

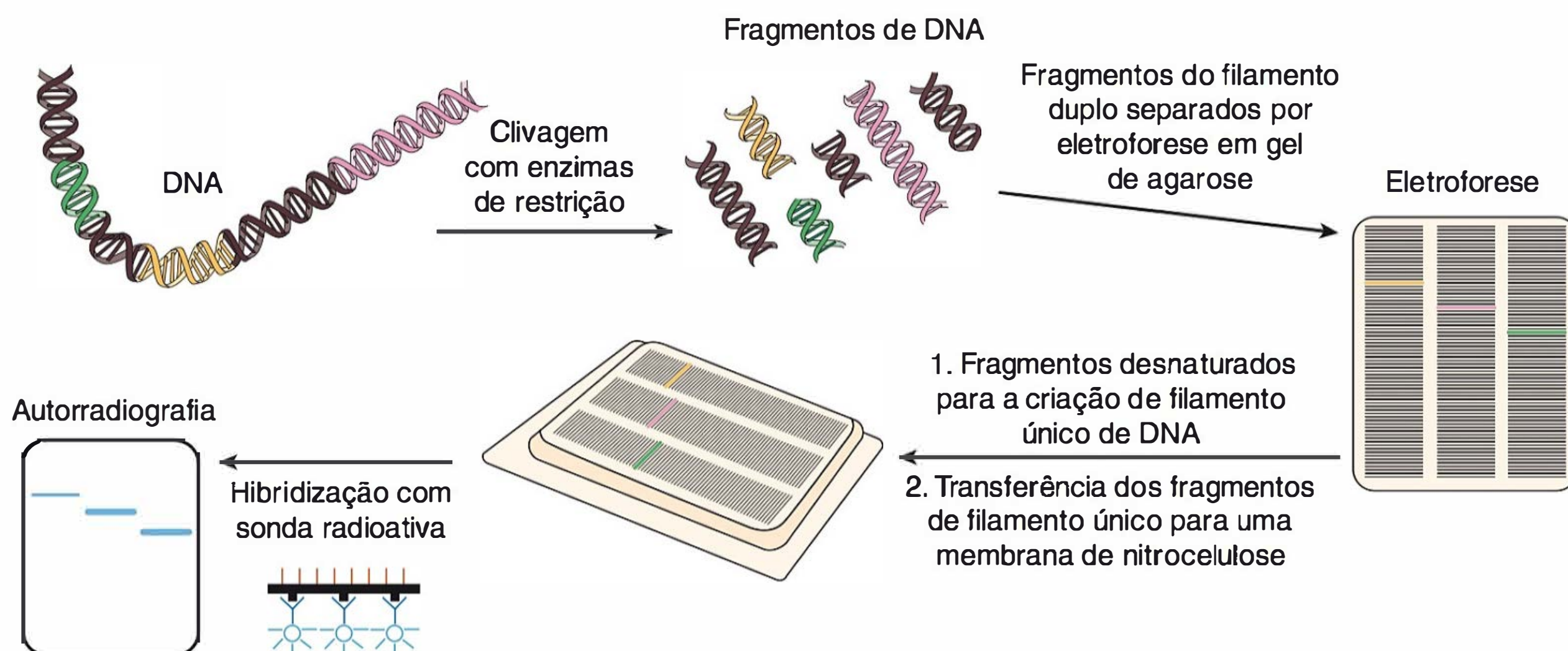
### ■ Reação em cadeia de polimerase

Essa ferramenta permite a síntese rápida de grandes quantidades de uma sequência específica de DNA ou gene. Para tanto, devem ser conhecidas toda a sequência do gene ou as sequências do DNA que iniciam e finalizam o gene. A PCR é feita em três etapas repetidas diversas vezes. Na primeira, o filamento duplo de DNA é desnaturado com calor. A seguir, preparados



**FIGURA 13-12** Hibridização fluorescente *in situ* (FISH) em interfase usando sondas  $\alpha$ -satélites para os cromossomos 18, X e Y. Nesse caso, os três sinais de cor azul-claro, os dois sinais de cor verde e a ausência de sinais vermelhos indicam que se trata de feto feminino com trissomia do 18. (Imagem cedida pelo Dr. Frederick Elder.)





**FIGURA 13-13** Análise por *Southern blotting*. O DNA genômico é isolado de leucócitos ou de amniócitos e digerido com uma enzima de restrição. Esse procedimento produz uma série de fragmentos reproduzíveis que são separados por eletroforese em gel de agarose. Os fragmentos de DNA separados são então transferidos (*blotted* – esfregados) para uma membrana de nitrocelulose que se liga ao DNA. A membrana é tratada com uma solução contendo sonda radioativa de ácido nucleico de filamento único, o que forma um complexo de ácido nucleico de filamento duplo nos locais em que há DNA homólogo presente. A seguir, essas regiões são detectadas por autorradiografia.

de oligonucleotídeos correspondentes à sequência-alvo de cada filamento de DNA separado são adicionados e se fixam às duas extremidades da sequência-alvo. Finalmente, adiciona-se uma mistura de nucleotídeos e DNA-polimerase estável ao calor para alongar a sequência preparada e para que sejam sintetizados novos filamentos complementares de DNA. Esse procedimento é repetido diversas vezes para permitir a amplificação exponencial do segmento de DNA.

A *PCR em tempo real* é usada para amplificar um gene específico ao mesmo tempo em que quantifica o gene-alvo. Isso permite a quantificação precisa da expressão do gene. No *sequenciamento genômico massivo em paralelo* ou “sequenciamento em tiro de escopeta” utilizam-se pequenos fragmentos aleatórios de DNA, que são amplificados utilizando milhões de sequências marcadoras. Essas pequenas sequências amplificadas são alinhadas em computador, permitindo que se estabeleça toda a sequência do genoma. O número de sequências singulares pode, então, ser contado e expresso na forma de porcentagem. Isso permite a quantificação relativa de genes específicos ou, em caso de determinação de aneuploidia, de cromossomos.

### ■ Análise de ligação (*linkage analysis*)

Quando não se identifica um gene específico causador de doença, pode-se usar a análise de ligação para estimar a probabilidade de um indivíduo ou feto ter herdado o traço anormal. Essa técnica é usada para estimar a localização de diferentes genes e a distância aproximada entre eles.

Selecionam-se marcadores específicos para o estudo com base na suposta localização do gene responsável pelo problema. A seguir, analisa-se o DNA de cada membro da família para determinar se qualquer um dos marcadores selecionados foi transmitido junto com o gene da doença. Se os indivíduos que manifestaram a doença possuem o marcador, mas aqueles sem a doença não possuem, o gene causador é dito ligado ao marcador. Isso sugere que eles estão próximos um do outro

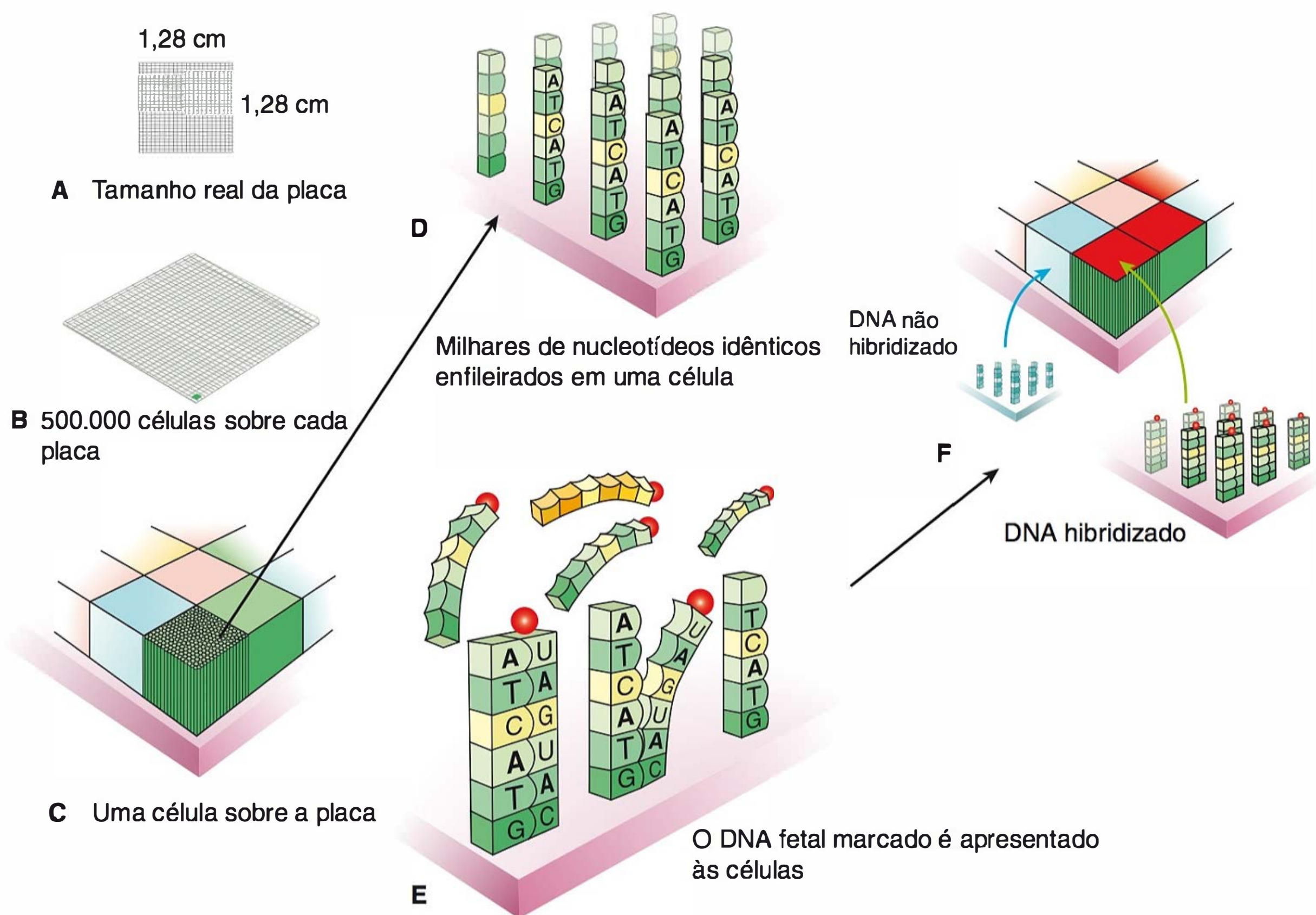
em um mesmo cromossomo. Entre as limitações desse teste, estão imprecisão, dependência do tamanho da família e da disponibilidade de seus membros para se submeterem ao exame, e necessidade da presença de marcadores informativos próximos ao gene.

### ■ Análise cromossômica por *microarray*

Nesse teste, utilizam-se os princípios da PCR e da hibridização do ácido nucleico para rastrear o DNA na busca simultânea por muitos genes e mutações. Dessa forma, é possível identificar deleções e duplicações com apenas 1 kilobase – número de cópias genômicas variantes –, enquanto a resolução da cariotipagem convencional é de cerca de 3 megabases. Na prática clínica, são utilizados dois tipos de análise: (1) hibridização genômica comparativa (CGH, de *comparative genomic hybridization*), capaz de detectar microdeleções e microduplicações no DNA; e (2) polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, de *single-nucleotide polymorphism*), no qual a variação pode envolver apenas um nucleotídeo. Como mostra a **Figura 13-14**, a plataforma CGH contém fragmentos de DNA com sequência conhecida. O DNA do indivíduo (ou feto) sendo testado é marcado com corante fluorescente e, então, exposto aos fragmentos de DNA fixados sobre a placa. O DNA normal de controle é marcado com uma sonda fluorescente diferente. Finalmente, a intensidade dos sinais emitidos pela sonda fluorescente é determinada por um escâner a *laser*. O uso da plataforma SNP é semelhante, exceto pelo fato de o DNA ser comparado com variações conhecidas das sequências, permitindo determinar se o feto é homozigoto ou heterozigoto para uma dada mutação.

As seleções podem ser genômicas amplas ou com alvo em síndromes genéticas conhecidas. Os estudos genômicos amplos são usados em pesquisa, por exemplo, para identificação de novas síndromes de microdeleção em indivíduos com incapacidade intelectual (Slavotinek, 2008). No cenário pré-natal, utilizam-se apenas plataformas com alvo definido. Um grande problema de ambos os tipos de estudo é a detecção de variação





**FIGURA 13-14** Análise cromossômica por *microarray*. **A.** Tamanho real da placa de *microarray*. **B.** Cada placa contém milhares de células (*quadrados*). **C** e **D.** Cada célula contém milhares de oligonucleotídeos idênticos sobre sua superfície, e cada célula é única em seu conteúdo de nucleotídeos. **E.** Na análise genética, é apresentada uma mistura contendo o DNA fetal alvo à placa. As sequências de DNA que forem complementares sofrerão ligação. **F.** Quando se aplica um *laser* à placa, as sequências de DNA ligadas irão brilhar. Com isso, identificam-se as sequências compatíveis. (De Doody, 2012, com autorização.)

no número de cópias com relevância clínica indeterminada (Manning, 2010). Quando em uma gravidez anormal é encontrada uma variação que não tenha sido associada a alguma anormalidade, talvez seja possível determinar se a variação é benigna ou patológica.

### Aplicações clínicas

Na prática clínica, a CMA é usada para o diagnóstico pré-natal e para a investigação em caso de natimortalidade. Com a técnica, espera-se identificar trissomias autossômicas, anormalidades de cromossomos sexuais e outros rearranjos cromossômicos não balanceados visíveis à análise convencional por cariotipagem. Entretanto, rearranjos cromossômicos balanceados, como translocações e inversões, talvez não sejam identificados. Além disso, os *arrays* CGH não são capazes de detectar triploidia, mosaicismos inferiores a 20%, ou alguns cromossomos marcadores (Bui, 2011). Um possível benefício do *array* SNP é a detecção de triploidias. Os *arrays* SNP também podem demonstrar a perda da heterozigosidade em uma amostra, o que é importante para a detecção de dissomia uniparental e consanguinidade.

Em pediatria, a CMA é considerada como teste de primeira linha para o diagnóstico de crianças com deficiência intelectual, anormalidades congênitas ou caracteres dismórficos, mas com cariótipo normal. Nesses casos, a CMA identifica alguma anormalidade em até 15% (Manning, 2010; Miller, 2010).

Para a investigação de natimortalidade é mais provável obter um diagnóstico genético com a CMA do que com a cariotipagem

convencional, o que, em parte, pode ser explicado pela não necessidade de células em divisão. A Stillbirth Collaborative Research Network observou que, entre os casos em que a cariotipagem não agregou informações, 6% tiveram aneuploidia ou variação patogênica no número de cópias identificado com a CMA (Reddy, 2012). Em geral, com a CMA, obtêm-se resultados com frequência quase 25% maior do que com a cariotipagem convencional realizada isoladamente.

Os *arrays* com alvo determinado são realizados em cenário de pré-natal utilizando biópsia de vilos coriais ou líquido amniótico. Em um ensaio multicêntrico com mais de 4.000 gestações, Wapner e colaboradores (2012) observaram que, com a CMA, foram identificados todos os casos de aneuploidias comuns e de rearranjos cromossômicos não balanceados encontrados com a cariotipagem convencional. Quando os resultados da cariotipagem convencional foram normais, encontraram-se microdeleção ou microduplicação com significância clínica conhecida ou provável em 6% dos casos em que a indicação foi anormalidade estrutural fetal, e em quase 2% entre os exames realizados em razão de idade materna avançada ou de rastreamento sérico positivo para aneuploidia. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores (Hillman, 2011). O problema é que em 2% dos casos também são encontradas variações de significância clínica indeterminada, o que implica dificuldades para o aconselhamento (Dugoff, 2012; Wapner, 2012). Quando são encontradas variações no número de cópias de significado clínico indeterminado, há indicação para realizar testes em ambos os pais.



Recentemente, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) concordou com a indicação de CMA quando a ultrassonografia pré-natal identificar anormalidade fetal maior. Se as anormalidades sugerirem trissomia do 21, do 18 ou do 13, o teste inicial poderá ser cariotipagem ou FISH, e a CMA também poderá ser considerada. Há necessidade de aconselhamento genético abrangente antes e após o teste de CMA. Além disso, dependendo da plataforma usada, pode ser necessário incluir não apenas a possibilidade de detectar achados de significância clínica indeterminada, mas também de doenças com instalação na vida adulta, consanguinidade e, até mesmo, negação de paternidade (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

### DNA fetal na circulação materna

Há células fetais presentes em concentração muito baixa no sangue materno – apenas 2 a 6 células por mililitro (Bianchi, 2006). E algumas células podem se manter intactas na circulação materna por décadas após o parto. Células fetais persistentes podem resultar em microquimerismo, que foi implicado na gênese de doenças autoimunes maternas, como esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite de Hashimoto. Para diagnóstico pré-natal, o uso de células fetais intactas é limitado em razão de baixa concentração, persistência em gestações sucessivas e dificuldades para fazer a distinção entre células fetais e maternas. O DNA fetal livre supera essas limitações.

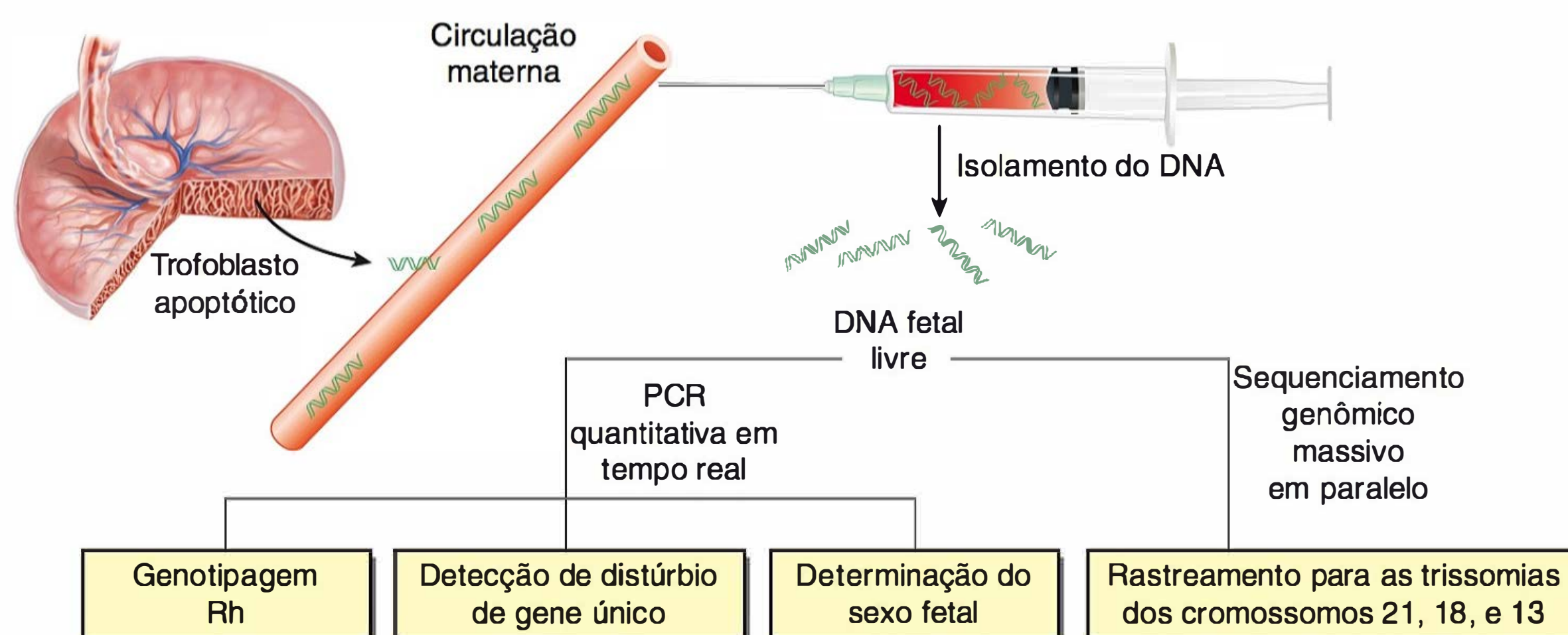
### DNA fetal livre

Esse DNA é liberado de trofoblastos placentários apoptóticos – e não de células fetais propriamente ditas – e pode ser detectado de forma confiável no sangue materno após sete semanas de gestação (Bodurtha, 2012). Ele corresponde a 3 a 6% do DNA livre circulando no plasma materno, com proporções crescentes à medida que a gestação avança (Lo, 1998). Diferentemente do que acontece com as células fetais intactas, o DNA fetal é depurado do sangue materno em minutos (Lo, 1999). No ambiente de pesquisa, o DNA livre tem sido usado para detectar diversos distúrbios de gene único por alelos de herança paterna. Entre esses distúrbios estão distrofia miotônica, acondroplasia, co-

reia de Huntington, hiperplasia suprarrenal congênita, fibrose cística e  $\beta$ -talassemia (Wright, 2009). Entre as aplicações clínicas do DNA fetal livre estão determinação do genótipo Rh (CDE), determinação do sexo fetal e detecção de trissomias autossômicas (Figura 13-15).

**Avaliação de genótipo Rh D.** A avaliação do genótipo fetal Rh D no sangue materno oferece diversos benefícios potenciais. Não há necessidade de administrar imunoglobulina anti-D a uma gestante Rh D-negativo gestando um feto Rh D-negativo. Em cenário de aloimunização Rh D, a identificação precoce de feto Rh D-negativo evita amniocentese desnecessária e/ou avaliação seriada com Doppler da artéria cerebral média fetal. A avaliação do genótipo Rh D usando DNA fetal livre é realizada usando PCR em tempo real com alvo em múltiplos éxons do gene *RHD*. Em uma metanálise com mais de 3.000 gestações feita por Geifman-Holtzman e colaboradores (2006), a acurácia diagnóstica média foi de cerca de 95%, e apenas 3% das amostras tiveram resultados inconclusivos. Estudos subsequentes descreveram acurácia entre 99 e 100% (Minon, 2008; Tynan, 2011). A genotipagem Rh D utilizando DNA fetal livre é usada rotineiramente na Europa. Contudo, até o ano de 2013, esse exame não havia sido amplamente adotado nos Estados Unidos. Uma preocupação teórica é que as mulheres com resultado falso-negativo não receberiam imunoglobulina anti-D, levando a risco potencialmente aumentado de aloimunização Rh D (Szczepura, 2011).

**Determinação do sexo fetal.** Do ponto de vista das doenças genéticas, a determinação do sexo fetal pode ser clinicamente útil se o feto estiver em risco de distúrbio ligado ao X. Também pode ser útil se o feto estiver em risco de hiperplasia suprarrenal congênita, pois a terapia com corticosteroide aplicada à gestante pode ser evitada se o feto for geneticamente masculino. Em uma metanálise com mais de 6.000 gestações realizada por Devaney e colaboradores (2011), a sensibilidade do teste de DNA fetal livre para determinação do sexo foi de cerca de 95% entre 7 e 12 semanas de gestação, aumentando para 99% após 20 semanas. A especificidade do teste foi de 99% em ambos os períodos, sugerindo que o DNA



**FIGURA 13-15** O DNA fetal livre de fato tem origem em trofoblastos apoptóticos. O DNA é isolado do plasma materno, e pode-se usar reação em cadeia de polimerase (PCR) quantitativa em tempo real para atingir regiões ou seqüências específicas. É possível o uso para genotipagem de Rh D, identificação de distúrbios de gene único de herança paterna ou determinação do sexo genético. Utilizando uma técnica denominada sequenciamento genômico massivo em paralelo, é possível realizar rastreamento para as trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13.



fetal livre é uma alternativa justificável aos testes invasivos em casos selecionados.

**Rastreamento de aneuploidia.** A síndrome de Down e outras trissomias autossômicas podem ser detectadas no plasma materno usando sequenciamento massivo em paralelo ou sequenciamento de alvo (seletivo) de regiões cromossômicas específicas (Chiu, 2008; Fan, 2008; Sparks, 2012). Com o sequenciamento simultâneo de milhões de fragmentos de DNA, os pesquisadores são capazes de identificar se a proporção ou razão de fragmentos de um cromossomo é maior do que a esperada. Como as sequências do DNA fetal são específicas de cromossomos específicos, as amostras de fetos com síndrome de Down apresentarão maior proporção de sequências de DNA do cromossomo 21. Essa tecnologia foi denominada teste pré-natal não invasivo (NIPT, de *noninvasive prenatal testing*).

Ensaio recentes avaliando o NIPT em gestações de alto risco proporcionaram taxas de detecção das trissomias do 21, do 18 e do 13 de cerca de 98%, a uma taxa de resultados falso-positivos igual ou inferior a 0,5% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012; Bianchi, 2012; Palomaki, 2011, 2012). O NIPT recentemente tornou-se clinicamente disponível como teste de rastreamento, mas no momento não é considerado um teste diagnóstico substituto. Recomenda-se aconselhamento pré-teste, com aconselhamento genético formal caso seja encontrado um resultado anormal. As recomendações para seu uso serão discutidas no [Capítulo 14](#).

**Limitações.** Há limitações muito importantes ao uso do teste de DNA fetal livre em sua forma atual (Benn, 2012; Geifman-Holtzman, 2006). Como a avaliação é feita com células placentárias, é possível que um mosaicismo restrito à placenta produza resultados anormais que não reflitam o cariótipo fetal. De modo semelhante, os resultados talvez não sejam tão precisos em caso de gestação multifetal ou de gêmeo desaparecido *vanishing twin* ([Capítulo 45](#)). É possível haver resultados falso-negativos se os níveis de DNA fetal forem insuficientes na amostra. Teoricamente, isso resulta em impossibilidade de detectar fetos Rh-negativos. Em caso de aneuploidia, é possível que haja impossibilidade de diferenciar trissomia de translocação não balanceada (Benn, 2012; Geifman-Holtzman, 2006). Finalmente, como essa tecnologia identifica diferenças na proporção relativa de fragmentos cromossômicos, é possível que não haja identificação de triploidia.

## REFERÊNCIAS

- American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 107(2):442, 2001
- American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery: Clinical report: cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 116(6):1569, 2005
- American College of Medical Genetics: Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. I. Technical considerations. *Genet Med* 2(6):356, 2000
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Maternal phenylketonuria. Committee Opinion No. 449, December 2009a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. Committee Opinion No. 442, October 2009b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening for fragile X syndrome. Committee Opinion No. 469, October 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine: Noninvasive testing for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 545, December 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. Committee Opinion No. 581, December 2013
- Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al: Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 194(1):239, 2006
- Beaudin AE, Stover PJ: Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85(4):274, 2009
- Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, et al: Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 85(1):1, 1990
- Benn P, Cuckle H, Pergament E: Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: the paradigm will shift, but slowly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(2):127, 2012
- Bianchi DW, Hanson J: Sharpening the tools: a summary of a National Institutes of Health workshop on new technologies for detection of fetal cells in maternal blood for early prenatal diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19(4):199, 2006
- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al: Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 119(5):890, 2012
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL: Phenylketonuria. *Lancet* 376(9750):1417, 2010
- Bodurtha J, Strauss JF III: Genomics and perinatal care. *N Engl J Med* 366(1):64, 2012
- Bradshaw: Anatomic disorders. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 490
- Bui TH, Iselius L, Lindsten J: European collaborative study on prenatal diagnosis: mosaicism, pseudomosaicism and single abnormal cells in amniotic fluid cultures. *Prenat Diagn* 4(7):145, 1984
- Bui TH, Vetro A, Zuffardi O, et al: Current controversies in prenatal diagnosis 3: is conventional chromosomal analysis necessary in the post-array CGH era? *Prenat Diagn* 31(3):235, 2011
- Burn J, Brennan P, Little J, et al: Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 351(9099):311, 1998
- Chiu RW, Chan KC, Gao Y, et al: Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(51):20458, 2008
- Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, et al: A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet* 28(3):151, 1991
- Cools M, Pleskacova J, Stoop H, et al: Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):E1171, 2011
- Cragan JD, Gilboa SM: Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85(1):20, 2009
- Cronister A, Teicher J, Rohlf EM, et al: Prevalence and instability of fragile X alleles: implications for offering fragile X premutation diagnosis. *Obstet Gynecol* 111(3):596, 2008
- Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, et al: Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306(6):627, 2011
- Dolk H, Loane M, Garne E: The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 686:349, 2010
- Doody KJ: Treatment of the infertile couple. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Dugoff L: Application of genomic technology in prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 367(23):2249, 2012
- Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, et al: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1(7128):787, 1960
- Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, et al: Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(42):16266, 2008
- Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—an updated primer. *N Engl J Med* 362(21):2001, 2010
- Freire-Maia N: Effects of consanguineous marriages on morbidity and precocious mortality: genetic counseling. *Am J Med Genet* 18(3):401, 1984
- Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 2nd ed. Oxford Monographs on Medical Genetics No. 29. Oxford, Oxford University Press, 1996
- Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP: Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood—a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 195(4):1163, 2006



- Girardin CM, Vliet GV: Counselling of a couple faced with a prenatal diagnosis of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 100(6):917, 2011
- Grewal J, Carmichael SL, Yang W, et al: Paternal age and congenital malformations in offspring in California, 1989–2002. *Matern Child Health J* 16(2):385, 2012
- Grosse SD, Collins JS: Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79(11):737, 2007
- Halvorson LM: Amenorrhea. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 445
- Hassed SJ, Hopcus-Niccum D, Zhang L, et al: A new genomic duplication syndrome complementary to the velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Clin Genet* 65(5):400, 2004
- Hassold T, Arnovitz K, Jacobs PA, et al: The parental origin of the missing or additional chromosome in 45,X and 47,XXX females. *Birth Defects Orig Artic Ser* 26(4):297, 1990
- Henderson KG, Shaw TE, Barrett LJ, et al: Distribution of mosaicism in human placentae. *Hum Genet* 97(5):650, 1996
- Hibbard ED, Smithells RW: Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1:1254, 1965
- Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, et al: Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(1):6, 2011
- Holland CM: 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 14(2):77, 2001
- Hsu LY, Perlis TE: United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 4(7):97, 1984
- Hunter AGW: Neural tube defects in Eastern Ontario and Western Quebec: demography and family data. *Am J Med Genet* 19(1):45, 1984
- Jacobs PA, Hassold TJ: The origin of numerical chromosomal abnormalities. *Adv Genet* 33:101, 1995
- Jauniaux E: Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta* 20(5–6):379, 1999
- Johns Hopkins University: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): OMIM entry statistics. 2013. Available at: <http://omim.org/statistics/> entry. Accessed April 4, 2013
- Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006
- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al: *Medical Genetics*, 3rd ed. Philadelphia, Elsevier-Mosby-Saunders, 2006
- Jung A, Schuppe HC, Schill WB: Are children of older fathers at risk for genetic disorders? *Andrologia* 35(4):191, 2003
- Kalousek DK, Barrett LJ, McGillivray BC: Placental mosaicism and intrauterine survival of trisomies 13 and 18. *Am J Hum Genet* 44(3):338, 1989
- Kalousek DK, Dill FJ: Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions. *Science* 221(4611):665, 1983
- Kannan TP, Hemlatha S, Ankathil R, et al: Clinical manifestations in trisomy 9. *Indian J Pediatr* 76(7):745, 2009
- Kappelgaard A, Laursen T: The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome, and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res* 21(6):305, 2011
- Koch R, Hanley W, Levy H, et al: The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984–2002. *Pediatrics* 112(6 Pt 2):1523, 2003
- Krogh C, Gortz S, Wohlfahrt J, et al: Pre- and perinatal risk factors for pyloric stenosis and their influence on the male predominance. *Am J Epidemiol* 176(1):24, 2012
- Lejeune J, Turpin R, Gautier M: Chromosomal diagnosis of mongolism. *Arch Fr Pediatr* 16:962, 1959
- Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303(21):1202, 1980
- Lin AE, Garver KL: Genetic counseling for congenital heart defects. *J Pediatr* 113(6):1105, 1988
- Lin HY, Chen YJ, Hung HY, et al: Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988–2004. *Am J Med Genet* 140(9):945, 2006
- Lin HY, Lin SP, Chen YJ, et al: Clinical characteristics and survival of trisomy 13 in a medical center in Taiwan, 1985–2004. *Pediatr Int* 49(3):380, 2007
- Linden MG, Bender BG: Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 110(1):11, 2002
- Lindhout D, Omtzigt JGC, Cornel MC: Spectrum of neural tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 42(suppl 5):111, 1992
- Lo YM, Tein MS, Lau TK, et al: Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 62(4):768, 1998
- Lo YM, Zhang J, Leung TN, et al: Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 64(1):218, 1999
- Lowe X, Eskenazi B, Nelson DO, et al: Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 69(5):1046, 2001
- Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G, et al: Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14(2):137, 2002
- Manning M, Hudgins L, Professional Practice and Guidelines Committee: Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 12(11):742, 2010
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine* 90(1):1, 2011
- McKusick VA, Ruddle FH: A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 1:1, 2003
- Mikhail FM, Lose EJ, Robin NH, et al: Clinically relevant single gene or intragenic deletions encompassing critical neurodevelopmental genes in patients with developmental delay, mental retardation, and/or autism spectrum disorders. *Am J Med Genet A* 155A(10):2386, 2011
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al: Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 86(5):749, 2010
- Milunsky A, Milunsky JM: Genetic counseling: preconception, prenatal, and perinatal. In Milunsky A (ed): *Genetic Disorders of the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment*, 5th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 2004
- Minon JM, Gerard C, Senterre JM, et al: Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion* 48(2):373, 2008
- MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338(8760):131, 1991
- Nadiri S: Congenital abnormalities in newborns of consanguineous and nonconsanguineous parents. *Obstet Gynecol* 53(2):195, 1979
- National Center for Biotechnology Information: dbGaP: database of genotypes and phenotypes. 2013a. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/about.html#dac>. Accessed April 4, 2013
- National Center for Biotechnology Information: Genetics home reference. 2013b. Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/> Accessed April 4, 2013
- National Center for Biotechnology Information: Genetic Testing Registry. 2013c. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/> Accessed April 4, 2013
- National Human Genome Research Institute: International HapMap Project. 2012. Available at: <http://www.genome.gov/10001688>. Accessed April 4, 2013
- Nelson DL: The fragile X syndromes. *Semin Cell Biol* 6(1):5, 1995
- Nicolaides KH: *The 11 to 13 +6 Weeks Scan*. London, Fetal Medicine Foundation, 2004
- Nolin SL, Brown WT, Glickspan A, et al: Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 72(2):454, 2003
- Nora JJ, Nora AH: Updates on counseling the family with a first-degree relative with a congenital heart defect. *Am J Med Genet* 29(1):137, 1988
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds): *Clinical cytogenetics: disorders of the autosomes and sex chromosomes*. In Thompson & Thompson *Genetics in Medicine*, 7th ed. Elsevier-Saunders, 2007, p 89
- Olson EN: Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science* 313(5795):1922, 2006
- Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al: DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 14(3):296, 2012
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al: DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 13(11):913, 2011
- Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al: Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(12):1008, 2010
- Patau K, Smith DW, Therman E, et al: Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1(7128):790, 1960



- Platt LD, Koch R, Hanley WB, et al: The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol* 182(2):326, 2000
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al: Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 108(1):52, 2006
- Porter S, Gilks CB: Genomic imprinting: a proposed explanation for the different behaviors of testicular and ovarian germ cell tumors. *Med Hypotheses* 41(1):37, 1993
- Potocki L, Chen KS, Park SS, et al: Molecular mechanism for duplication 17p11.2—the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nat Genet* 24(1):84, 2000
- Rankin J, Tennant PWG, Bythell M, et al: Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. *Pediatrics* 129(6):e1373, 2012
- Reddy UM, Goldenber R, Silver R, et al: Stillbirth classification—developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 114(4):901, 2009
- Reddy UM, Grier PP, Saade GR, et al: Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 367(23):2185, 2012
- Robinson WP, Barrett LJ, Bernard L, et al: Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction. *Am J Hum Genet* 60(4):917, 1997
- Rosa RFM, Rosa RCM, Lorenzen MB, et al: Trisomy 18: experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet A* 155A(7):1529, 2011
- Ross JL, Zeger MP, Kushner H, et al: An extra X or Y chromosome: contrasting the cognitive and motor phenotypes in childhood in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 15(4):309, 2009
- Scharrer S, Stengel-Rutkowski S, Rodewald-Rudescu A, et al: Reproduction in a female patient with Down's syndrome. Case report of a 46,XY child showing slight phenotypical anomalies born to a 47,XX, +21 mother. *Humangenetik* 26(3):207, 1975
- Schmickel RD: Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 109(2):231, 1986
- Schneider AS, Mennuti MT, Zackai EH: High cesarean section rate in trisomy 18 births: a potential indication for late prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 140(4):367, 1981
- Schorge JO: Ovarian germ cell and sex cord-stromal tumors. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 882
- Schwartz S, Hassold T: Chromosome disorders. In Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD, et al: American College of Medical Genetics Statement on diagnostic testing for uniparental disomy. *Genet Med* 3(3):206, 2001
- Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ (eds): *ISCN 2009: International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009): Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetics Nomenclature*. Basel, Karger, 2009
- Shin M, Besser LM, Kucik JE, et al: Prevalence of Down syndrome in children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics* 124(6):1565, 2009
- Shipp TD, Benacerraf BR: Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 22(4):296, 2002
- Shprintzen RJ: Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev* 14(1):3, 2008
- Silasi M, Rana S, Powe C, et al: Placental expression of angiogenic factors in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 204(6):546.e1, 2011
- Slavotinek AM: Novel microdeletion syndromes detected by chromosomal microarrays. *Hum Genet* 124(1):1, 2008
- Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, et al: Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13(3):167, 1999
- Solomon BD, Rosenbaum KN, Meck JM, et al: Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C(1):146, 2010
- Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, et al: Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 353(16):1694, 2005
- Sparks AB, Wang ET, Struble CA, et al: Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenat Diagn* 32(1):3, 2012
- Spence JE, Perciaccante RG, Greig FM, et al: Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet* 42(2):217, 1988
- Spotila LD, Sereda L, Prockop DJ: Partial isodisomy for maternal chromosome 7 and short stature in an individual with a mutation at the COLIA2 locus. *Am J Hum Genet* 51(6):1396, 1992
- Szczepura A, Osipenko L, Freeman K: A new fetal RHD genotyping test: costs and benefits of mass testing to target *antenatal* anti-D prophylaxis in England and Wales. *BMC Pregnancy Childbirth* 18(11):5.e1, 2011
- Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, et al: A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis* 5:8, 2010
- Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, et al: 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet* 375(9715):649, 2010
- Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN, et al: Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multi-center retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn* 21(4):293, 2001
- Tinkle BT, Walker ME, Blough-Pfau RI, et al: Unexpected survival in a case of prenatally diagnosed non-mosaic trisomy 22: clinical report and review of the natural history. *Am J Med Genet A* 118A(1):90, 2003
- Toriello HV, Meck JM, Professional Practice and Guidelines Committee: Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med* 10(6):457, 2008
- Tuohy JF, James DK: Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol* 99(11):891, 1992
- Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, et al: Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):251.e1, 2011
- Vendola C, Canfield M, Daiger SP, et al: Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. *Am J Med Genet A* 152A(2):360, 2010
- Vintzileos AM, Egan JF: Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 172(3):837, 1995
- Wapner RJ, Martin CL, Levy B: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 367(23):2175, 2012
- Weismann CG, Gelb BD: The genetics of congenital heart disease: a review of recent developments. *Curr Opin Cardiol* 22(3):200, 2007
- Worton RG, Stern R: A Canadian collaborative study of mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn* 4(7):131, 1984
- Wright CF, Burton H: The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 15(1):139, 2009
- Yang Q, Wen SW, Leader A, et al: Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Human Reprod* 22(3):696, 2007
- Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D, et al: Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med* 22(6):581, 2003



# Diagnóstico Pré-natal

DEFEITOS DO TUBO NEURAL .....	283
SÍNDROME DE DOWN E OUTRAS ANEUPLOIDIAS .....	288
TRIAGEM DO PRIMEIRO TRIMESTRE .....	289
TRIAGEM DO SEGUNDO TRIMESTRE .....	290
TRIAGEM ULTRASSONOGRÁFICA .....	292
GESTAÇÕES COM RISCO AUMENTADO DE DISTÚRBIOS GENÉTICOS .....	294
EXAMES DIAGNÓSTICOS PRÉ-IMPLANTAÇÃO E PRÉ-NATAIS .....	297

Anomalias congênitas significativas são detectadas durante a gravidez ou logo depois do nascimento em 2 a 3% das gestações. Essas anomalias são responsáveis por 20% dos óbitos neonatais ocorridos nos Estados Unidos, suplantando a prematuridade como causa mais comum (Kochanek, 2011). Diagnóstico pré-natal é a ciência especializada em detectar malformações, disrupções, anomalias cromossômicas e outras síndromes genéticas do feto. Esse procedimento inclui testes rotineiros de triagem para aneuploidia e defeitos do tubo neural; exames diagnósticos invasivos, inclusive obtenção de amostras do viló corial e amniocentese; outros exames de triagem e diagnóstico oferecidos às gestantes em risco de doenças genéticas específicas; diagnóstico de malformações estruturais por ultrassonografia especializada e outras técnicas de imageamento fetal descritas no [Capítulo 10](#). O objetivo do diagnóstico pré-natal é fornecer informações precisas quanto ao prognóstico de curto e longo prazo, ao risco de recidiva e ao potencial terapêutico e, desse modo, facilitar o aconselhamento e melhorar os desfechos gestacionais.

As anomalias fetais estruturais podem se desenvolver no mínimo de três formas. O mecanismo mais comum consiste em *malformação* – uma anormalidade intrínseca “programada” no desenvolvimento, independentemente se a etiologia genética exata é conhecida. Espinha bífida e onfalocele são exemplos de malformação. O segundo mecanismo é *deformação*, em razão da

qual um feto desenvolve anomalias em consequência de forças mecânicas intrínsecas impostas pelo ambiente uterino. Um exemplo são as contraturas dos membros que se desenvolvem nos fetos com oligodrânio secundário à agenesia renal bilateral. O terceiro mecanismo consiste em uma *disrupção*, que é uma alteração mais grave da forma ou da função e que acontece quando o tecido geneticamente normal é modificado em consequência de uma lesão específica. Um exemplo é a lesão causada por uma banda amniótica, que pode ocasionar uma anomalia com redução do membro.

Várias anomalias estruturais ou do desenvolvimento também podem se combinar na forma de uma síndrome, sequência ou associação. Uma *síndrome* é um conjunto de várias anomalias ou malformações que têm a mesma causa – por exemplo, trissomia do 18. O termo *sequência* descreve todas as anomalias que se desenvolvem sequencialmente em razão de uma lesão inicial. Um exemplo é a sequência de Pierre-Robin, na qual o micrognatismo causa deslocamento posterior da língua – glossoptose – que, por sua vez, acarreta uma fenda palatina arredondada posterior. Uma *associação* é um grupo de anormalidades específicas que com frequência se combinam, embora não pareçam estar relacionadas etiológicamente. Por exemplo, o diagnóstico da associação VACTERL inclui três ou mais das seguintes anormalidades: malformações vertebrais, atresia anal, anomalias cardíacas, fístula traqueoesofágica, anomalias renais e malformações dos membros (*limb*, em inglês). Em razão da superposição dos padrões de anomalias, compreende-se facilmente por que a classificação das malformações fetais é difícil, e periodicamente são necessárias revisões dos sistemas de classificação.

DEFEITOS DO TUBO NEURAL

Esses defeitos incluem anencefalia, espinha bífida, cefalocele e outras anormalidades raras de fusão (*schisis*) vertebral. As características dessas anomalias estão descritas com detalhes no [Capítulo 10](#), e os procedimentos cirúrgicos fetais para espinha bífida estão descritos no [Capítulo 16](#). Os defeitos do tubo neural (DTN) representam o segundo tipo mais comum de anomalias congênitas (o primeiro são as malformações cardíacas), e



**TABELA 14-1** Fatores de risco dos defeitos do tubo neural

<b>Causa genética</b>
História familiar – padrão hereditário multifatorial
Mutação da MTHFR – 677C→T
Síndromes com padrão hereditário autossômico recessivo – Meckel Gruber, Roberts, Joubert, Jarcho-Levin, HARDE (hidrocefalia-argiria-displasia da retina-encefalocele)
Aneuploidia – trissomias do 13 e do 18, triploidia
<b>Exposições ambientais</b>
Diabetes – hiperglicemia
Hipertermia – banheira quente ou sauna, febre (controverso)
Fármacos – ácido valproico, carbamazepina, varfarina, talidomida, efavirenz
<b>Fatores étnico-geográficos, dieta e outros fatores</b>
Reino Unido, Índia, China, Egito, México, estados sul-americanos dos EUA

MTHFR, metileno-tetra-hidrofolato-redutase.

sua frequência relatada é de cerca de 0,9 por 1.000 nascimentos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Há mais de 40 anos, Brock e colaboradores (1972, 1973) observaram que as gestações complicadas por DTN tinham níveis mais altos de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) no soro materno e no líquido amniótico. Essa foi a base do primeiro teste de triagem para uma anomalia fetal a partir do soro materno.

### Fatores de risco

A Tabela 14-1 relaciona alguns fatores de risco para DTN, e, entre eles, os fatores genéticos representam o grupo mais numeroso. Os DTNs isolados demonstram um padrão hereditário multifatorial. O risco de recidiva é de cerca de 3 a 5% quando um casal já teve um filho com anencefalia ou espinha bífida; 5% quando um dos pais nasceu com um DTN, e até 10% quando um casal tem dois filhos afetados. É importante salientar que quase 95% dos DTNs se desenvolvem sem história familiar. Polimorfismos do gene da metileno-tetraidrofolato-redutase, que causa distúrbios do metabolismo da homocisteína e do folato, foram associados ao aumento dos riscos de anencefalia e espinha bífida, além de malformações cardíacas (Aneji, 2012; Harisha, 2010; Munoz, 2007; Yin, 2012). Os DTNs fazem parte de mais de 80 síndromes genéticas, das quais algumas incluem outras anomalias fetais passíveis de diagnóstico pré-natal (Milunsky, 2004).

Outros fatores de risco para DTNs são hipertermia, fármacos que interferem com o metabolismo do ácido fólico e hiperglicemia causada por diabetes insulino-dependente. Embora o mecanismo exato pelo qual o diabetes causa essas anormalidades seja desconhecido, estudos com roedores demonstraram que o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia embrionária estava associado à apoptose durante o desenvolvimento do tubo neural (Li, 2012; Sugimura, 2009; Yang, 2008). O risco de desenvolver esses defeitos também é mais alto em alguns grupos étnicos ou raciais, assim como nas populações originadas de algumas regiões geográficas. Por exemplo, dados recentes obtidos de registros populacionais indicaram que a prevalência de DTN era de 1,0 a 1,3 por 1.000 nascimentos ocorridos no Reino Unido, em comparação com 0,9 por 1.000 nos EUA (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Nos EUA, o risco pode ser duas vezes maior que o das mulheres nascidas no México (Velie, 2006).

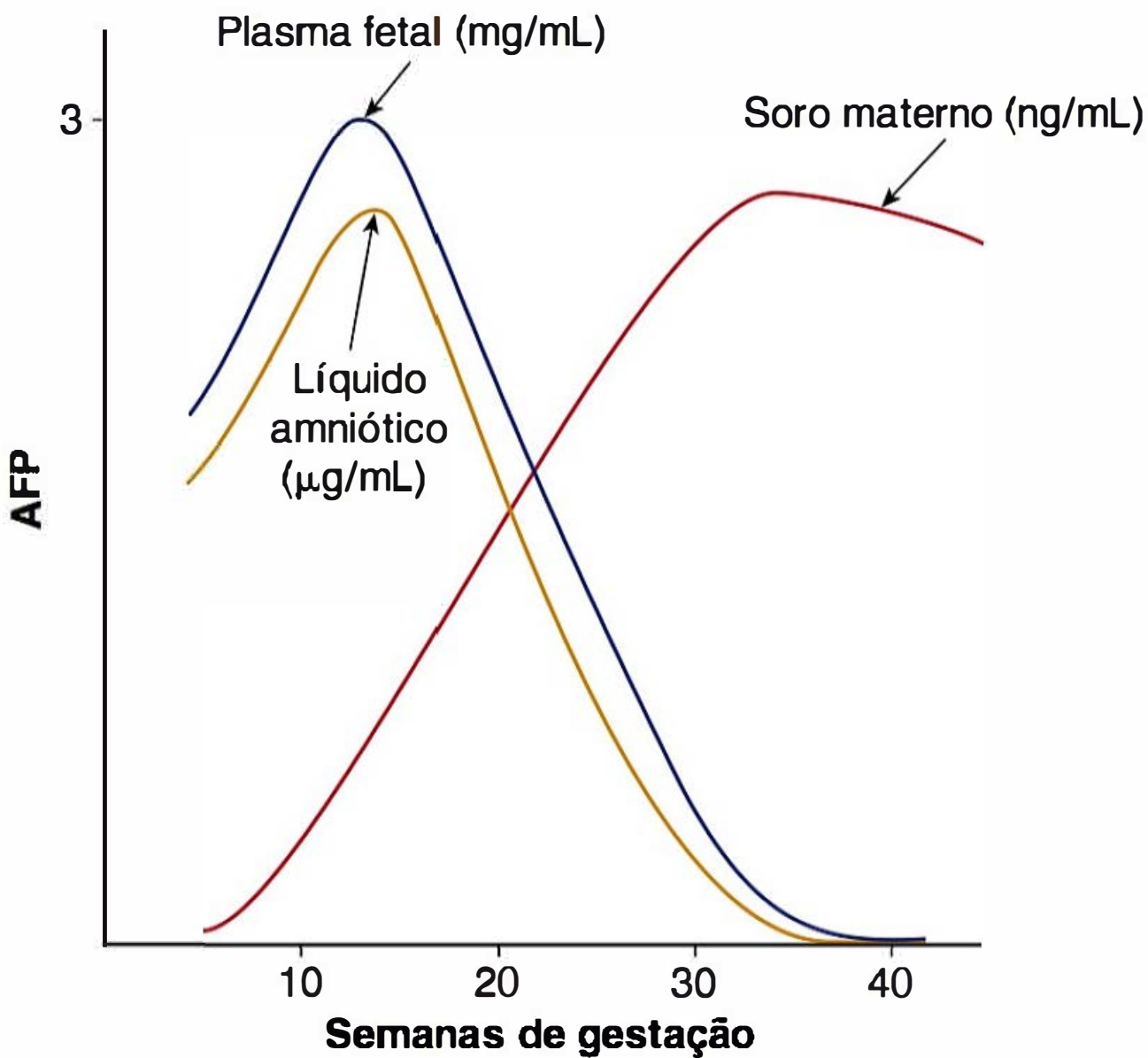
### Profilaxia

A maioria das mulheres com risco aumentado de DTNs é protegida com a ingestão diária de 4 mg de ácido fólico antes de engravidar e ao longo do primeiro trimestre. Isso é especialmente importante quando a gestante teve uma ou mais crianças afetadas no passado, ou quando a mulher ou seu parceiro tem DTN. A suplementação de ácido fólico pode não reduzir o risco de DTN das pacientes tratadas com ácido valproico ou que tenham diabetes pré-gestacional, febre ou exposição a banhos de banheira quentes no primeiro trimestre, ou anomalias associadas a uma síndrome genética (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b).

A norma de enriquecimento rotineiro dos grãos de cereais com ácido fólico, que foi implantada nos Estados Unidos a partir de 1998, fornece cerca de 200 microgramas a mais de ácido fólico por dia e pode reduzir a ocorrência primária (primeiro caso) de DTN em cerca de 20% entre as *gestantes de baixo risco* (Honein, 2001). É recomendável que todas as mulheres de baixo risco recebam 400  $\mu$ g de ácido fólico oral em dias alternados antes de engravidar e ao longo do primeiro trimestre, de forma a reduzir o risco de DTN em cerca de 80% (Capítulo 8).

### Triagem da $\alpha$ -fetoproteína no soro materno

A AFP é uma glicoproteína sintetizada pelo saco gestacional fetal e, mais tarde, pelo trato gastrointestinal e pelo fígado do feto. A AFP é a principal proteína sérica do embrião e do feto e, desse modo, é análoga à albumina. Como se pode observar na Figura 14-1, sua concentração aumenta continuamente tanto no soro fetal quanto no líquido amniótico até 13 semanas, depois os níveis diminuem rapidamente. Em contrapartida, a AFP é encontrada em quantidades continuamente crescentes no soro materno depois de 12 semanas. O gradiente de concentração normal entre o plasma fetal e o soro materno oscila na ordem de 50.000:1. As anomalias do tegumento fetal, inclusive malforma-



**FIGURA 14-1** Diagrama da concentração de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) de acordo com a idade gestacional no plasma fetal, no líquido amniótico e no soro materno. A escala refere-se ao nível plasmático fetal, que é cerca de 150 vezes maior que a concentração no líquido amniótico e 50.000 vezes maior que a concentração no soro materno.



ções do tubo neural e da parede abdominal, permitem que a AFP extravase para o líquido amniótico, resultando em aumentos acentuados dos níveis dessa proteína no soro materno.

Há mais de 30 anos, estudos demonstraram que as concentrações de AFP no soro materno (AFPSM) entre 16 e 18 semanas eram mais de 2,5 múltiplos da média (MoM, de *multiples of the median*) em uma porcentagem expressiva das mulheres portadoras de fetos com anencefalia ou espinha bífida (Wald, 1977). A partir de meados da década de 1980, a concentração de AFPSM começou a ser dosada rotineiramente como teste de triagem para DTN.

Em geral, a triagem da AFPSM é realizada entre 15 e 20 semanas de gestação, de acordo com um protocolo que inclui controle de qualidade, aconselhamento e seguimento clínico. A AFP é medida em nanogramas/mililitro (ng/mL) e o valor é relatado como MoM da população não afetada. O uso do MoM normaliza a distribuição dos níveis de AFP e permite comparar os resultados fornecidos por diversos laboratórios e obtidos em diferentes populações. Considerando o limite superior da normalidade da AFPSM entre 2,0 e 2,5 MoM, a maioria dos laboratórios relata índices de detecção – *sensibilidade do exame* – no mínimo de 90% para anencefalia e 80% para espinha bífida, com índice de triagem positiva de 3 a 5% (Milunsky, 2004). O *valor preditivo positivo* – a porcentagem dos casos de elevação da AFP que têm um feto afetado – é de apenas 2 a 6%. Isso é explicado pela superposição das distribuições dos níveis de AFP entre as gestantes normais e afetadas, conforme se pode observar na **Figura 14-2**.

Vários fatores afetam os níveis séricos maternos de AFP e devem ser levados em consideração ao se calcular seu MoM:

1. **Peso materno** – A concentração de AFP é ajustada com base no volume de distribuição materno.
2. **Idade gestacional** – A concentração sérica materna aumenta em cerca de 15% a cada semana durante o segundo trimestre (Knight, 1992). Em geral, o MoM deve ser recalculado quando o diâmetro biparietal difere em mais de uma semana do que seria esperado pela idade gestacional.
3. **Raça/etnia** – As mulheres afro-americanas têm concentrações séricas de AFP no mínimo 10% maiores, mas têm risco mais baixo de gerar fetos com DTNs.
4. **Diabetes** – Os níveis séricos podem ser entre 10 e 20% menores nas mulheres com diabetes tratado com insulina, apesar do risco 3 a 4 vezes maior de desenvolver DTN (Greene, 1988; Huttly, 2004). Existem controvérsias quanto a se esses ajustes também são necessários, ou se os re-

sultados deveriam ser aplicados a todos os tipos de diabetes (Evans, 2002; Sancken, 2001; Thornburg, 2008).

5. **Gestação multifetal** – Nas gestações multifetais, os valores limítrofes da triagem são mais altos (Cuckle, 1990). Por exemplo, no Parkland Hospital, o nível da AFP é considerado elevado em uma gestação gemelar quando é maior que 3,5 MoM, mas outros laboratórios utilizam o limite de 4,0 ou mesmo 5,0 MoM.

De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b), todas as gestantes devem ter a opção de realizar uma triagem para DTNs. As gestantes que iniciam o pré-natal nas primeiras semanas de gestação costumam ter a opção de realizar vários testes de triagem diferentes para aneuploidia, conforme será descrito adiante. As mulheres que preferem fazer triagem para vários marcadores séricos no segundo trimestre também têm incluída uma dosagem do nível de AFP. As gestantes que escolhem a triagem do primeiro trimestre ou uma biópsia do vilo corial podem realizar a triagem para DTNs por dosagem de AFP entre 15 e 20 semanas, ou por ultrassonografia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c).

### Elevação da $\alpha$ -fetoproteína no soro materno

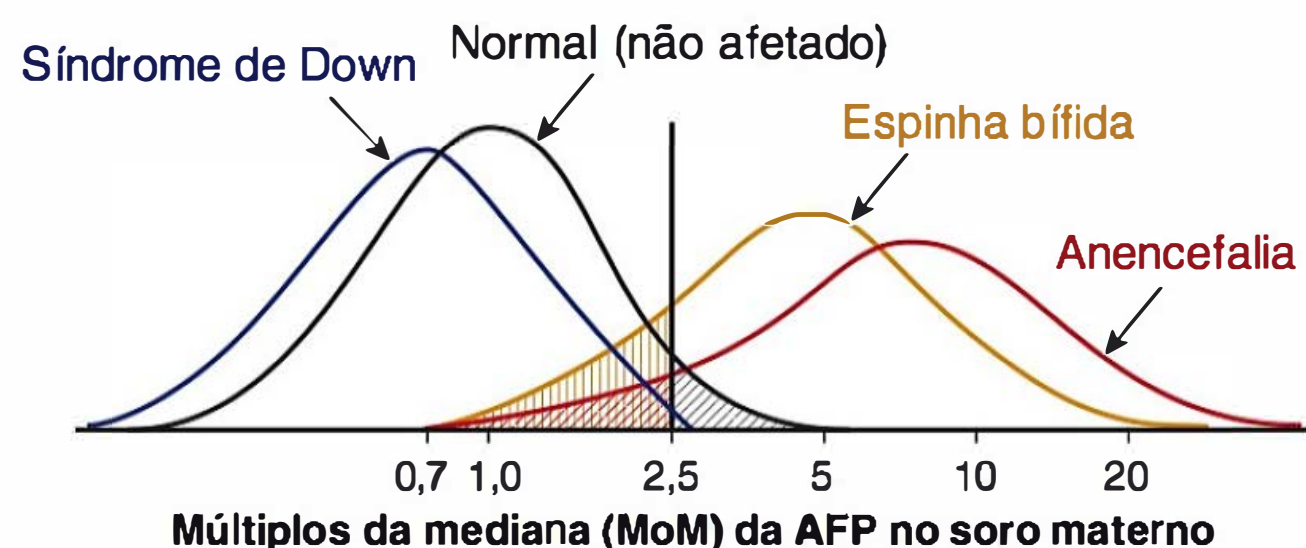
A **Figura 14-3** ilustra um algoritmo para avaliar os níveis altos de AFPSM. Essa avaliação começa com uma ultrassonografia obstétrica (se ainda não tiver sido realizada antes), porque esse exame pode excluir de maneira confiável três causas comuns de elevação do nível de AFP: subestimação da idade gestacional, gestação multifetal e óbito fetal. Quase todos os casos de anencefalia e muitos casos de espinha bífida podem ser detectados ou sugeridos por um exame de ultrassonografia obstétrica realizado no segundo trimestre (Dashe, 2006). Quando a idade gestacional é confirmada e o teste de triagem é comprovadamente anormal, a gestante deve ter a opção de realizar uma investigação diagnóstica.

Diversas anormalidades fetais e placentárias foram associadas à elevação da AFP (**Tabela 14-2**). A probabilidade de ter uma dessas anormalidades, ou de um desfecho gestacional adverso sem qualquer anormalidade detectada, aumenta de maneira proporcional à elevação do nível de AFP. Mais de 40% das gestações podem ser anormais quando o nível da AFP é superior a 7,0 MoM (Reichler, 1994).

Com base nessas razões citadas, as mulheres com nível sérico comprovadamente alto de AFP devem ser encaminhadas para receber aconselhamento adicional e devem ter a opção de realizar um exame diagnóstico, seja ultrassonografia especializada ou amniocentese. Algumas gestantes têm fatores de risco que justificam seu encaminhamento a um exame diagnóstico, mesmo que o nível de AFP esteja normal. Isso inclui história pessoal de DTN ou de um parente de primeiro grau com essa anomalia, diabetes insulino-dependente e exposição no primeiro trimestre a um fármaco associado à elevação do risco.

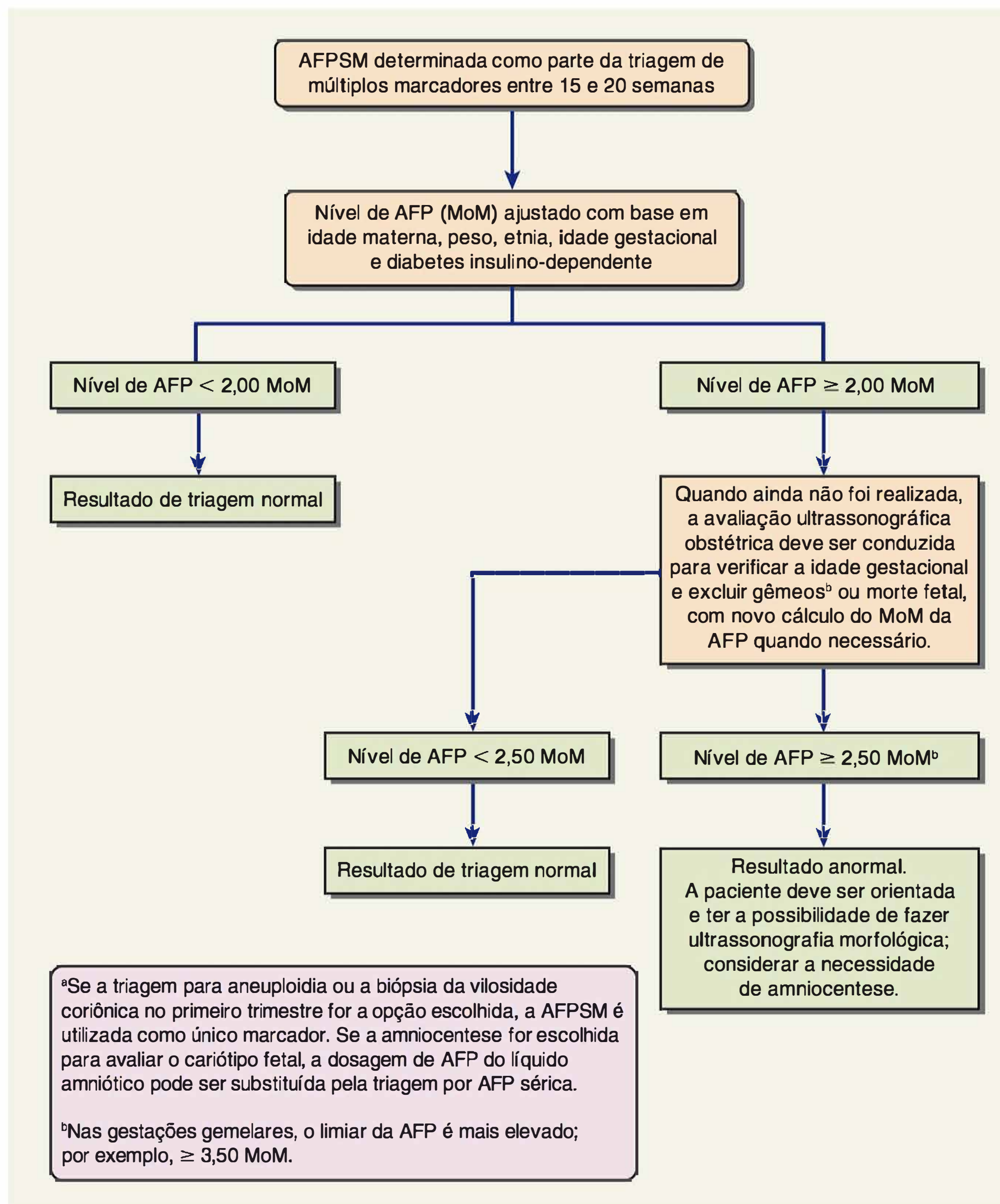
### Ultrassonografia morfológica

Há mais de 25 anos, Nicolaides e colaboradores (1986) descreveram acavamento dos ossos frontais – *sinhal do limão* – e curvatura anterior do cerebelo com obliteração da cisterna magna – *sinhal da banana* – nos fetos do segundo trimestre com espinha bífida aberta (**Figura 14-4**). Esses pesquisadores também detectaram frequentemente diâmetro biparietal reduzido e ventriculomegalia nesses casos. Watson e colaboradores (1991) relataram que



**FIGURA 14-2** Distribuição dos níveis de  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna nas gestações unifetais de 15 a 20 semanas. É esperado que o valor limítrofe da triagem de 2,5 múltiplos da média resulte em um índice de resultados falso-positivos de até 5% (*área sombreada em negro*) e de falso-negativos de até 20% para espinha bífida (*área sombreada em castanho*), bem como de 10% para anencefalia (*área sombreada em vermelho*).





**FIGURA 14-3** Exemplo de um algoritmo para avaliar os valores de triagem da  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna (AFPSM). MoM, múltiplos da mediana.

99% dos fetos com espinha bífida aberta tinham uma ou mais dessas anormalidades. Além dessas anormalidades cranianas, as imagens transversais e sagitais da coluna vertebral são usadas com frequência crescente para caracterizar a dimensão e a localização das anomalias vertebrais ([Capítulo 10](#)). Utilizando essas alterações, pesquisadores experientes conseguiram a detecção de quase 100% dos DTNs abertos (Norem, 2005; Sepulveda, 1995). O risco global de DTN pode ser no mínimo 95% menor quando não se observa alguma anormalidade do crânio ou da coluna vertebral (Morrow, 1991; Van den Hof, 1990).

A maioria dos centros especializados utiliza a ultrassonografia morfológica como método principal para avaliar gestantes com nível sérico alto de AFP. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomenda que as mulheres sejam orientadas quanto aos riscos e benefícios da ultrassonografia

morfológica e da amniocentese; ao risco associado ao grau de elevação da AFP ou a outros fatores de risco; e à qualidade e aos resultados do exame ultrassonográfico antes de tomar uma decisão.

### Amniocentese

Embora a amniocentese realizada para dosar o nível de AFP no líquido amniótico tenha sido considerada como padrão para o diagnóstico de DTN aberto, esse exame foi substituído pela ultrassonografia morfológica na maioria dos centros especializados. Quando o nível de AFP no líquido amniótico estava elevado, realizava-se um ensaio para acetilcolinesterase e, se fosse positivo, o resultado confirmava o diagnóstico de um DTN. A acetilcolinesterase extravasa diretamente dos tecidos neurais expostos para o líquido amniótico. A sensibilidade global da amniocentese é de cerca de 98% para DTNs abertos, com índice



**TABELA 14-2** Condições associadas às concentrações anormais de  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna

<b>Níveis elevados</b>
Idade gestacional subestimada
Gestação multifetal <sup>a</sup>
Morte fetal
Defeitos do tubo neural
Gastrosquise
Onfalocele
Higroma cístico
Obstrução do esôfago ou do intestino
Necrose hepática
Anomalias renais – rins policísticos, agenesia renal, nefrose congênita, obstrução do trato urinário
Extrofia da cloaca
Osteogênese imperfeita
Teratoma sacrococcígeo
Anomalia congênita da pele
Cisto pilonidal
Corioangioma da placenta
Trombose intervilosa da placenta
Descolamento prematuro da placenta
Oligoidrâmnio
Pré-eclâmpsia
Restrição do crescimento fetal
Hepatoma ou teratoma materno
<b>Níveis baixos</b>
Obesidade <sup>a</sup>
Diabetes melito <sup>a</sup>
Trissomia do 21 ou do 18
Doença trofoblástica gestacional
Morte fetal
Idade gestacional superestimada

<sup>a</sup>O nível de  $\alpha$ -fetoproteína é ajustado com base nesses fatores quando são calculados múltiplos da mediana.

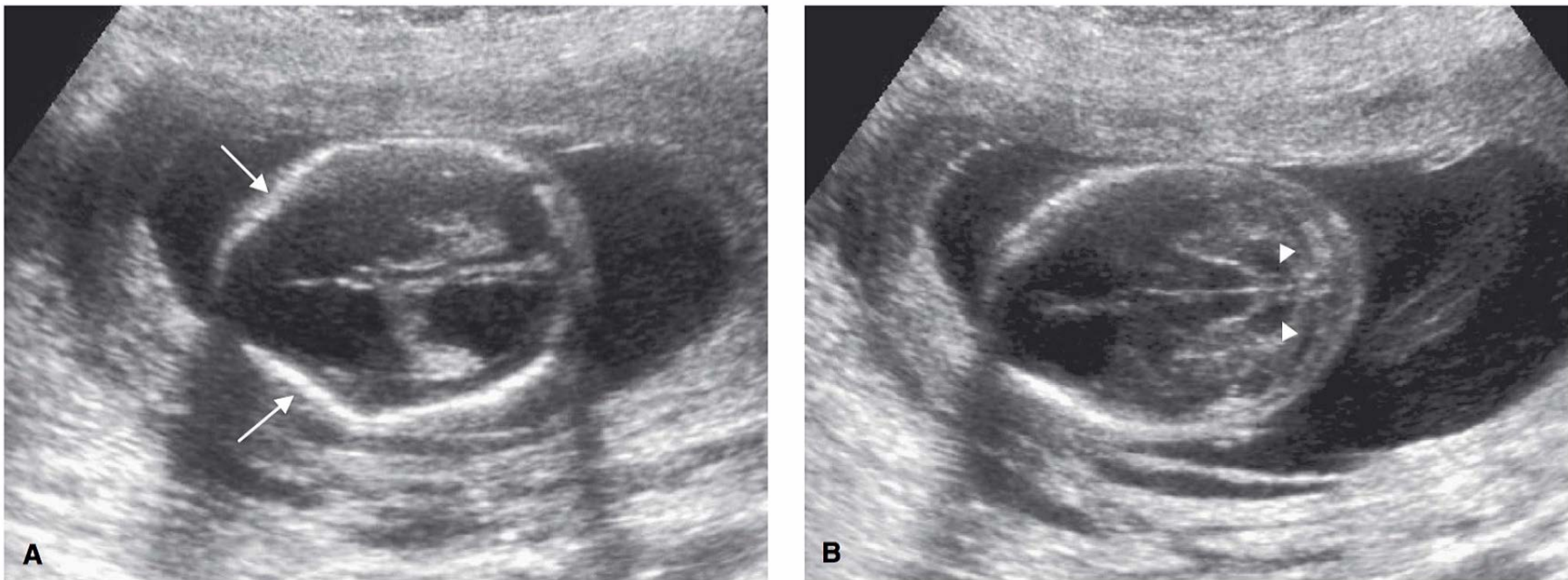
de resultados falso-positivos de 0,4% (Milunsky, 2004). Outras anormalidades fetais podem estar associadas à AFP elevada no líquido amniótico e ao ensaio positivo para acetilcolinesterase, inclusive anomalias da parede abdominal, atresia de esôfago, teratoma fetal, extrofia da cloaca e anormalidades cutâneas, como epidermólise bolhosa.

**Elevação inexplicável da  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna**

Quando nenhuma anormalidade fetal ou placentária é detectada depois de um exame ultrassonográfico morfológico, com ou sem amniocentese, a elevação da AFPSM é considerada inexplicável. Essas gestantes estão mais sujeitas a ter vários desfechos gestacionais adversos, inclusive anomalias ou síndromes genéticas fetais indetectáveis por ultrassonografia, restrição do crescimento fetal, oligoidrâmnio, descolamento prematuro da placenta, ruptura prematura da placenta, nascimento prematuro e morte fetal. Algumas dessas complicações supostamente resultam de lesões ou disfunção da placenta. É importante ressaltar que o nível alto de AFP *não* é considerado clinicamente útil como triagem para desfechos gestacionais adversos, em vista de sua sensibilidade e de seu valor preditivo positivo baixos. Nenhum programa específico de vigilância materna ou fetal mostrou afetar favoravelmente os resultados da gravidez (Dugoff, 2010). No Parkland Hospital, o cuidado pré-natal dessas mulheres não é alterado, a menos que surja uma complicação específica. Apesar da extensa lista de possíveis resultados adversos, muitas mulheres com elevação inexplicável da AFP têm desfechos gestacionais normais. Os níveis anormalmente altos ou baixos de outras variáveis séricas analisadas nos protocolos de triagem para aneuploidia estão resumidos adiante.

**Tratamento do feto com espinha bífida**

Ainda existe controvérsia quanto à modalidade preferida de nascimento de um feto com espinha bífida aberta. Alguns autores recomendaram cesariana antes do início do trabalho de parto, alegando que isso possa reduzir o risco de traumatismo mecânico e infecção da medula espinal. Embora alguns autores tenham relatado melhora da função motora das crianças nascidas de parto operatório, outros não detectaram resultados



**FIGURA 14-4 A.** Imagem da cabeça de um feto com espinha bífida no nível dos ventrículos laterais, demonstrando abaulamento interno ou acavalamento dos ossos frontais (*setas*) – sinal do limão. A imagem também demonstra ventriculomegalia. **B.** Imagem da cabeça fetal no nível da fossa posterior, demonstrando encurvamento anterior do cerebelo (*setas brancas*) e obliteração da cisterna magna – sinal da banana.



benéficos de curto ou longo prazo (Lewis, 2004; Luthy, 1991; Merrill, 1998). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomendou que a modalidade de nascimento dos fetos com espinha bífida seja escolhida individualmente.

Vários estudos clínicos avaliaram procedimentos de cirurgia fetal aberta para reparar DTNs. Adzick e colaboradores (2011) realizaram um estudo clássico elaborado para comparar o procedimento cirúrgico fetal aberto para espinha bífida com os cuidados pós-natais convencionais. Esses autores do estudo Management of Myelomeningocele (MOMS) demonstraram que, em casos selecionados, o procedimento cirúrgico fetal melhorou o prognóstico motor e reduziu a necessidade de implantar um *shunt* ventriculoperitoneal com a idade de 2 a 3 anos. Entretanto, os mesmos autores relataram que o procedimento cirúrgico estava diretamente associado a riscos materno-fetais significativos. Esse tema está descrito com mais detalhes no **Capítulo 16**.

SÍNDROME DE DOWN E OUTRAS ANEUPLOIDIAS

No mínimo 8% dos conceptos são aneuploides, contribuindo com 50% dos abortos do primeiro trimestre e 5 a 7% de todos os natimortos e das mortes neonatais. Como está descrito no **Capítulo 13**, o risco de trissomia fetal aumenta com a idade materna, principalmente depois dos 35 anos. As **Tabelas 14-3** e **14-4** descrevem os riscos de aneuploidias específicas com relação à idade materna para gestações unifetais e gemelares. Outros fatores de risco significativos são gestação pregressa com trissomia autossômica ou triploidia, ou gestante ou cônjuge com uma anormalidade cromossômica numérica ou recombinação cromossômica estrutural (p. ex., translocação compensada).

Tipos de exames de triagem

Até meados da década de 1980, os exames diagnósticos pré-natais para aneuploidia fetal eram oferecidos para gestantes com “idade materna avançada”. Entretanto, isoladamente a idade

TABELA 14-3 Riscos relacionados com a idade materna para síndrome de Down e qualquer aneuploidia no segundo trimestre e a termo em gestação unifetal

Idade	Síndrome de Down		Qualquer aneuploidia	
	Segundo trimestre	A termo	Segundo trimestre	A termo
35	1/250	1/385	1/132	1/204
36	1/192	1/303	1/105	1/167
37	1/149	1/227	1/83	1/130
38	1/115	1/175	1/65	1/103
39	1/89	1/137	1/53	1/81
40	1/69	1/106	1/40	1/63
41	1/53	1/81	1/31	1/50
42	1/41	1/64	1/25	1/39
43	1/31	1/50	1/19	1/30
44	1/25	1/38	1/15	1/24
45	1/19	1/30	1/12	1/19

Adaptada de Hook, 1983.

TABELA 14-4 Riscos relacionados com a idade materna para síndrome de Down e qualquer aneuploidia no segundo trimestre e a termo em gestação gemelar dizigótica<sup>a</sup>

Idade	Síndrome de Down		Qualquer aneuploidia	
	Segundo trimestre	A termo	Segundo trimestre	A termo
32	1/256	1/409	1/149	1/171
33	1/206	1/319	1/116	1/151
34	1/160	1/257	1/91	1/126
35	1/125	1/199	1/71	1/101
36	1/98	1/153	1/56	1/82
37	1/77	1/118	1/44	1/67
38	1/60	1/92	1/35	1/54
39	1/47	1/72	1/27	1/44
40	1/37	1/56	1/21	1/35
41	1/29	1/44	1/17	1/28
42	1/23	1/33	1/13	1/22

<sup>a</sup>O risco aplica-se a um ou aos dois fetos. Adaptada de Meyers, 1997.

não é um parâmetro adequado à triagem, porque cerca de 70% das gestações com síndrome de Down ocorrem nas mulheres com menos de 35 anos. Há cerca de 30 anos, Merkatz e colaboradores (1984) observaram que as gestações com síndrome de Down se caracterizavam por níveis mais baixos de AFPSM entre 15 e 20 semanas, e a triagem foi disponibilizada para gestantes mais jovens. Durante as últimas décadas, houve quatro avanços significativos na área da triagem para aneuploidia:

1. O acréscimo de outras variáveis séricas à triagem do segundo trimestre aumentou os índices de detecção da síndrome de Down para cerca de 80% quando se utilizam quatro marcadores (**Tabela 14-5**).
2. A triagem do primeiro trimestre (entre 11 e 14 semanas de gestação) utilizando a medida de translucência nugal fetal e os marcadores séricos alcançou índices de detecção da síndrome de Down comparáveis aos conseguidos com a triagem do segundo trimestre nas mulheres com menos de 35 anos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c).
3. As combinações das triagens do primeiro e do segundo trimestre alcançaram índices de detecção da síndrome de Down entre 90 e 95% (Malone, 2005b).
4. Os testes de DNA fetal livre no soro materno para trissomias do 21, do 18 e do 13 se tornaram disponíveis como recursos de triagem para gestantes de alto risco, com índice de detecção de 98% e índice de resultados falso-positivos de 0,5% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Bianchi, 2012; Palomaki, 2011, 2012).

Com exceção dos testes de DNA fetal livre no soro materno, cada teste de triagem para aneuploidia no primeiro e/ou segundo trimestre tem como base uma razão de probabilidade composta, e o risco relacionado com a idade materna é multiplicado por esse valor. Esse princípio também se aplica à modificação do risco de síndrome de Down por anormalidades



TABELA 14-5 Alguns testes de triagem para síndrome de Down e seus índices de detecção

Teste	Variáveis	Índice de detecção <sup>a</sup> (%)
Triagem do primeiro trimestre	TN, PAPP-A e hCG ou β-hCG livre	79-87
TN	Apenas TN	64-70
Teste tríplice	AFPSM, hCG ou β-hCG livre, uE3	61-70
Teste quádruplo (Quad) integrado	AFPSM, hCG ou β-hCG livre, uE3, inh	74-81
Triagem integrada	Triagem do primeiro trimestre e teste Quad; resultados suspensos até que o teste Quad seja concluído	94-96
Triagem sequencial progressiva	Triagem do primeiro trimestre e teste Quad Teste diagnóstico oferecido a 1% depois da triagem do primeiro trimestre 99% prosseguiram com o teste Quad; resultados suspensos até que o teste Quad seja concluído	90-95
Triagem sequencial contingencial	Triagem do primeiro trimestre e teste Quad Teste diagnóstico oferecido a 1% depois da triagem do primeiro trimestre 15% prosseguiram com o teste Quad; resultados suspensos até que o teste Quad seja concluído 84% não fizeram teste adicional depois da triagem do primeiro trimestre	88-94
Teste de DNA fetal em soro acelarar (gestações de alto risco)	Nenhum marcador – sequenciamento genômico globalmente paralelo	98

<sup>a</sup>Com base no índice de triagem positiva de 5%.  
β-hCG livre, subunidade β livre da hCG; hCG, gonadotrofina coriônica humana, de *human chorionic gonadotropin*; inh, inibina α dimérica, de *inhibin*; AFPSM, α-fetoproteína sérica materna; TN, translucência nual; PAPP-A, proteína A plasmática associada à gravidez, de *pregnancy-associated plasma protein-A*; uE3, estriol não conjugado, de *unconjugated estriol*.  
Dados segundo Alldred, 2012; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Cuckle, 2005; Malone, 2005b; Wapner, 2003.

ultrassonográficas selecionadas. A cada gestante atribuiu-se um risco específico, expresso como uma razão (1:X). Entretanto, cada exame de triagem tem um valor predeterminado, que é considerado “positivo” ou anormal. Com os testes realizados no segundo trimestre, esse limiar foi estabelecido tradicionalmente no risco de síndrome de Down fetal para uma mulher de 35 anos – cerca de 1 em 385 gestações a termo (ver [Tabela 14-3](#)). As mulheres com um teste de triagem positivo devem ter a opção de realizar exames diagnósticos para definir o cariótipo fetal por biópsia da vilosidade coriônica ou amniocentese (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a).

Aconselhamento

Como os avanços tecnológicos aumentaram os índices de detecção de aneuploidia utilizando os testes de triagem disponíveis, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) recomenda que seja oferecida triagem a todas as mulheres que iniciem o pré-natal antes de 20 semanas. A [Tabela 14-5](#) descreve os paradigmas da triagem disponível. Um resultado positivo no teste de triagem indica risco aumentado, mas não confirma o diagnóstico de aneuploidia. Por outro lado, um resultado negativo no teste de triagem indica que o risco não seja maior, mas não garante que o feto seja normal. Embora a síndrome de Down seja o foco da maioria dos protocolos de triagem para aneuploidia, essa síndrome representa apenas 50% de todas as anomalias cromossômicas fetais. Os exames diagnósticos invasivos, inclusive biópsia da vilosidade coriônica e amniocentese, são seguros e eficazes. Independentemente da idade, *todas* as mulheres são orientadas quanto às diferenças entre os exames diagnósticos e de triagem e têm a opção de realizar um exame diagnóstico invasivo.

Triagem do primeiro trimestre

O protocolo utilizado mais comumente consiste em determinar a translucência nual por ultrassonografia e dois marcadores séricos maternos. Essa triagem é realizada entre 11 e 14 semanas de gestação.

Translucência nual (TN)

Essa medida representa a espessura máxima da área de translucência subcutânea entre a pele e os tecidos moles que recobrem a coluna vertebral do feto na região posterior do pescoço ([Figura 14-5](#)). A TN é medida no plano sagital, quando o comprimento cabeça-nádega mede entre 38 e 84 mm. A [Tabela 10-3](#) descreve os critérios específicos para medição da TN. A medida da TN é expressa como um múltiplo da mediana específica para a idade materna, semelhante aos marcadores séricos usados na triagem para aneuploidia. O aumento da espessura da TN não é uma anormalidade fetal intrínseca, mas um marcador que confere risco aumentado. Cerca de um terço dos fetos com aumento da espessura da TN tem alguma anomalia cromossômica, sendo cerca de 50% representados pela síndrome de Down (Snijders, 1998).

Como se pode observar na [Tabela 14-5](#), quando é utilizada como único marcador, a TN detecta 64 a 70% dos casos de síndrome de Down, com índice de resultados falso-positivos de 5%; esse exame tem sensibilidade máxima quando é realizado com 11 semanas (Malone, 2005b). O risco conferido pelo aumento da espessura da TN é independente do risco atribuído pelos marcadores séricos, e a combinação da TN com estes últimos aumenta expressivamente o índice de detecção das aneuploidias (Spencer, 1999). Desse modo, a TN costuma ser usada como marcador único apenas na triagem das gestações multifetais, nas quais a triagem sérica não é tão precisa ou pode





**FIGURA 14-5** Imagem sagital de um feto normal com 12 semanas, demonstrando a posição correta do *caliper* (+) para medir a translucência nuchal. O osso nasal fetal e a pele sobrejacente estão assinalados. A imagem também demonstra a ponta do nariz e o 3º e o 4º ventrículo (*asterisco*), que são outras marcas que devem estar visíveis na imagem dos ossos nasais. (Imagem cedida pelo Dr. Michael Zaretsky.)

não estar disponível (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c). Uma exceção é que, quando a medida da TN está aumentada para 3 a 4 mm, o risco de aneuploidia provavelmente não é normalizado quando se utiliza a análise de marcadores séricos; nesses casos, deve-se oferecer um exame invasivo (Comstock, 2006).

O aumento da espessura da TN também está associado a outras aneuploidias, síndromes genéticas e várias anomalias congênitas, inclusive malformações cardíacas fetais (Atzei, 2005; Simpson, 2007). Por essa razão, quando a medida da TN é igual ou maior que 3,5 mm, a gestante deve ter a opção de realizar ultrassonografia morfológica, com ou sem ecocardiografia fetal, além da análise do cariótipo fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c).

A TN deve ser avaliada e medida com alto grau de precisão, de forma que o índice de detecção de aneuploidia seja exato. Isso resultou em programas padronizados de treinamento, certificação e controle de qualidade. Nos EUA, as atividades de treinamento, credenciamento e monitoração estão disponíveis por meio do programa Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) ([www.ntqr.org](http://www.ntqr.org)). O treinamento também pode ser realizado na Fetal Medicine Foundation ([www.fetalmedicineusa.com](http://www.fetalmedicineusa.com)). Além da TN, o NTQR oferece um programa educativo que leva à certificação para medir o osso nasal fetal, conforme descrito adiante e ilustrado na **Figura 14-5**.

### Marcadores séricos

Dois marcadores séricos utilizados na triagem para aneuploidia no primeiro trimestre são *gonadotrofina coriônica humana* – total ou subunidade  $\beta$ -livre ( $\beta$ -hCG livre) – e *proteína A plasmática associada à gravidez* (PAPP-A). No caso da síndrome de Down, o nível sérico de  $\beta$ -hCG livre no primeiro trimestre é mais alto (cerca de 2,0 MoM), e o nível de PAPP-A é menor (cerca de 0,5 MoM). No caso da trissomia do 18 e trissomia do 13, os níveis dos dois marcadores são mais baixos (Cuckle, 2000; Malone, 2005b; Spencer, 1999, 2000; Tul, 1999). Quando a idade gestacional está cor-

reta, o uso desses marcadores séricos – *sem medição da TN* – assegura índices de detecção da síndrome de Down fetal de até 67%, com índice de resultados falso-positivos de 5% (Wapner, 2003). O índice de detecção de aneuploidia é significativamente maior quando os marcadores avaliados no primeiro trimestre são: (1) combinados com a medida da TN por ultrassonografia, ou (2) combinados com os marcadores séricos do segundo trimestre, abordagem conhecida como *triagem integrada sérica*.

Com as gestações gemelares, os níveis séricos de  $\beta$ -hCG livre e PAPP-A são praticamente duplicados em comparação com os valores aferidos nas gestações unifetais (Vink, 2012). Mesmo com curvas específicas, um gêmeo dicoriônico normal tende a normalizar os resultados da triagem e, por essa razão, o índice de detecção de aneuploidias é no mínimo 15% menor (Bush, 2005).

### Triagem combinada do primeiro trimestre

O protocolo de triagem utilizado costuma combinar a medição da TN com a hCG e a PAPP-A séricas. Com a utilização desse protocolo, os índices de detecção da síndrome de Down nos estudos prospectivos de grande porte variam entre 79 e 87%, com índice de resultados falso-positivos de 5% (ver **Tabela 14-5**). O índice de detecção é cerca de 5% maior quando é realizado com 11 semanas, em comparação com 13 semanas de gestação (Malone, 2005b). Os índices de detecção das trissomias do 18 e do 13 ficam em torno de 90%, com índice de resultados falso-positivos de 2% (Nicolaidis, 2004; Wapner, 2003).

A idade materna afeta o desempenho dos testes de triagem para aneuploidia no primeiro trimestre. Nos estudos prospectivos, a triagem combinada no primeiro trimestre resultou em índices de detecção da síndrome de Down entre 67 e 75% das mulheres com menos de 35 anos por ocasião do nascimento, ou seja, um índice 10% menor que os índices de detecção global desses estudos (Malone, 2005b; Wapner, 2003). Contudo, entre as mulheres com mais de 35 anos por ocasião do nascimento, os índices de detecção da síndrome de Down oscilaram entre 90 e 95%, embora o índice de resultados falso-positivos fosse maior (15 a 22%).

### Anormalidades inexplicáveis dos marcadores séricos no primeiro trimestre

Há uma associação significativa entre os níveis séricos da PAPP-A abaixo do 5º percentil e nascimento prematuro, restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia e morte fetal (Dugoff, 2004). Do mesmo modo, níveis baixos de  $\beta$ -hCG livre foram associados à morte fetal (Goetzl, 2004). A sensibilidade e os valores preditivos positivos desses marcadores são considerados muito baixos para serem utilizados clinicamente como testes de triagem. Como ocorre com as anormalidades de outros marcadores séricos, nenhum estudo demonstrou que qualquer abordagem terapêutica melhore os desfechos gestacionais quando os níveis desses marcadores estão anormalmente baixos (Dugoff, 2010).

### Triagem do segundo trimestre

As gestações com síndrome de Down fetal caracterizam-se por níveis mais baixos de AFPSM (cerca de 0,7 MoM), níveis mais altos de hCG (cerca de 2,0 MoM) e concentrações mais baixas de estriol não conjugado (cerca de 0,8 MoM) (Merkatz, 1984; Wald, 1988). Como se pode observar na **Tabela 14-5**, esse *teste tríplice* pode detectar entre 61 e 70% dos casos de síndrome de Down (Allred, 2012). Os níveis de todos esses três marcadores



são mais baixos nas gestações com trissomia do 18 – índice de detecção semelhante ao da síndrome de Down e índice de resultados falso-positivos de apenas 0,5% (Benn, 1999).

Os níveis de um quarto marcador – *inibina  $\alpha$  dimérica* – estão elevados na síndrome de Down, com valor médio de 1,8 MoM (Spencer, 1996). O acréscimo da inibina dimérica aos outros três marcadores constitui o *teste quádruplo* ou *Quad*, que oferece índice de detecção da trissomia do 21 de cerca de 80% e índice de resultados falso-positivos de 5% (ver [Tabela 14-5](#)). Como também ocorre com a triagem do primeiro trimestre, os índices de detecção das aneuploidias são um pouco menores em mulheres mais jovens e mais altas em mulheres com mais de 35 anos de idade no momento do parto. Se a triagem sérica de segundo trimestre for utilizada em gestações gemelares, os índices de detecção das aneuploidias são significativamente menores (Vink, 2012).

O teste Quad é o teste de triagem sérica para aneuploidia utilizado mais comumente no segundo trimestre. Como teste isolado, ele costuma ser usado quando as gestantes não iniciam o pré-natal antes do segundo trimestre, ou quando a triagem do primeiro trimestre não está disponível. Como está descrito adiante, a combinação do teste Quad com a triagem do primeiro trimestre aumenta ainda mais os índices de detecção de aneuploidias.

### Anormalidades inexplicáveis dos marcadores séricos do segundo trimestre

Existe uma associação significativa entre elevação do nível de hCG ou inibina  $\alpha$  dimérica no segundo trimestre e desfechos gestacionais adversos. Os desfechos relatados são semelhantes aos associados à elevação dos níveis de AFP e incluem restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia, nascimento prematuro, morte fetal e natimortos. Além disso, a probabilidade de ter um desfecho adverso aumenta quando os níveis de vários marcadores estão elevados (Dugoff, 2005). Entretanto, a sensibilidade e o valor preditivo positivo desses marcadores são considerados muito baixos para que sejam úteis à triagem ou às decisões terapêuticas (Dugoff, 2010).

**Níveis séricos baixos de estriol materno.** Os níveis séricos de estriol materno  $< 0,25$  MoM foram associados a duas condições incomuns, ainda que importantes. A primeira, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, é uma doença autossômica recessiva evidenciada por mutações do gene da 7-desidrocolesterol-redutase. Essa síndrome pode estar associada a anomalias do sistema nervoso central, do coração, dos rins e dos membros; genitália ambígua, e restrição do crescimento fetal. Por essa razão, a Society for Maternal-Fetal Medicine recomendou que seja realizado exame ultrassonográfico quando o nível de estriol não conjugado for  $< 0,25$  MoM (Dugoff, 2010). Quando são detectadas anormalidades, um nível alto de 7-desidroxicoesterol no líquido amniótico pode confirmar o diagnóstico.

A segunda condição é a deficiência de sulfatase dos esteroides, também conhecida como ictiose ligada ao X. Nos casos típicos, essa condição ocorre isoladamente, mas também pode estar associada a uma síndrome de deleção de genes adjacentes ([Capítulo 13](#)). Nesses casos, a ictiose ligada ao X pode estar associada a síndrome de Kallmann, condrodysplasia puntiforme e/ou deficiência intelectual (Langlois, 2009). Quando o nível de estriol é  $< 0,25$  MoM e o feto parece ser masculino, pode-se considerar a realização de hibridização *in situ* fluorescente para avaliar o locus da sulfatase dos esteroides no cromossomo X (Dugoff, 2010).

### Triagens combinadas do primeiro e do segundo trimestre

As estratégias de triagem combinada aumentam o índice de detecção das aneuploidias. Por essa razão, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) recomendou que deva ser oferecida uma estratégia que incorpore as triagens do primeiro e do segundo trimestre às gestantes que iniciam o pré-natal no primeiro trimestre. Existem disponíveis três tipos de estratégias de triagem:

1. A *estratégia integrada* combina os resultados dos testes de triagem do primeiro e do segundo trimestre. Isso inclui uma avaliação combinada da TN fetal e dos níveis dos marcadores séricos entre 11 e 14 semanas de gestação, acrescidos do teste Quad realizado com 15 a 20 semanas. Em seguida, calcula-se o risco de aneuploidia com base nesses sete parâmetros. Como seria esperado, a triagem integrada oferece o índice de detecção mais alto para síndrome de Down – 94 a 96%, com índice de resultados falso-positivos de 5% (ver [Tabela 14-5](#)). Quando não é possível determinar a espessura da TN, a *triagem sérica integrada* inclui todos os seis marcadores no cálculo do risco. Entretanto, essa modalidade de triagem é menos eficaz.
2. A *triagem sequencial* oferece os resultados da triagem do primeiro trimestre às mulheres com riscos mais altos, que, em seguida, têm a possibilidade de realizar exames invasivos como biópsia da vilosidade coriônica ou amniocentese. Nessa categoria, existem duas estratégias de testagem:
  - Com a *triagem sequencial progressiva*, as mulheres cujos resultados da triagem do primeiro trimestre conferem risco de síndrome de Down acima de um limite específico têm a opção de realizar um exame invasivo, enquanto as demais gestantes são submetidas à triagem do segundo trimestre. O limite é estabelecido em cerca de 1% porque, em uma população submetida à triagem, o grupo de 1% com risco mais alto inclui cerca de 70% das gestações com síndrome de Down (Cuckle, 2005). Essa modalidade de triagem pode alcançar um índice de detecção de 95% (ver [Tabela 14-5](#)).
  - Com a *triagem sequencial contingencial*, as gestantes são divididas em grupos de risco alto, moderado e baixo. O grupo de risco mais alto (p. ex., a faixa superior de 1%) tem a opção de realizar um exame invasivo. As gestantes de risco moderado, que representam 15 a 20% da população, são submetidas à triagem do segundo trimestre. O grupo restante (80 a 85% do total), que tem risco de 1:1.000 ou menos, recebem os resultados negativos da triagem e não realizam outros exames adicionais (Cuckle, 2005). Desse modo, a maioria das gestantes que são submetidas à triagem recebe os resultados quase imediatamente, embora ainda seja mantido um índice de detecção elevado. Esse índice oscila na faixa de 88 a 94% (ver [Tabela 14-5](#)). Essa opção também tem relação de custo-benefício mais favorável, porque a triagem do segundo trimestre é evitada em até 85% dos casos.

As estratégias de triagem integrada e sequencial requerem coordenação entre o médico e o laboratório, de forma a garantir que a segunda amostra seja obtida durante o intervalo de idade gestacional apropriado, enviada ao mesmo laboratório e correlacionada com os resultados do primeiro trimestre.



Triagem de DNA fetal livre

Com a utilização do *sequenciamento global paralelo* ou do *sequenciamento cromossômico seletivo*, a síndrome de Down fetal e outras trissomias autossômicas podem ser detectadas a partir de 10 semanas de gestação (Capítulo 13). Estudos recentes realizados com essas técnicas nas gestações de alto risco alcançaram índices de detecção das trissomias do 21, do 18 e do 13 em torno de 98%, com índice de resultados falso-positivos de 0,5% ou menos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Bianchi, 2012; Palomaki, 2011, 2012; Sparks, 2012). Essa tecnologia moderna recentemente se tornou disponível na prática como teste de triagem, mas não é considerada um substituto para os exames diagnósticos. O aconselhamento pré-teste é recomendado. Quando o resultado é anormal, o aconselhamento genético deve ser realizado, e um exame diagnóstico pré-natal invasivo deve ser oferecido para confirmar os resultados. Hoje, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) recomenda que esse teste seja oferecido aos seguintes grupos de gestantes:

- Mulheres de 35 anos ou mais na ocasião do parto.
- Gestantes com ultrassonografia indicando risco aumentado de aneuploidia fetal.
- Pacientes com gestações pregressas complicadas por trissomia do 21, do 18 ou do 13.
- Paciente ou cônjuge portador de uma translocação robertsoniana compensada indicando risco aumentado de trissomia do 21 ou do 13.
- Gestantes com resultados anormais para aneuploidia na triagem do primeiro ou do segundo trimestre, ou nas triagens combinadas do primeiro e do segundo trimestre.

O American College não recomenda que seja ofertado um teste às mulheres com gestações de baixo risco ou multifetais (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b).

Triagem ultrassonográfica

Anormalidades significativas e marcadores ultrassonográficos de segunda linha contribuem expressivamente para a detecção de aneuploidias. Como se pode observar na Tabela 14-6, com pou-

cas exceções, o risco de aneuploidia associado a qualquer anormalidade significativa é alto o suficiente para justificar o oferecimento de um exame invasivo para análise do cariótipo fetal e/ou análise de *microarray* cromossômica (Capítulo 13). É importante salientar que um feto com uma dessas anormalidades pode ter outros problemas, que têm menos chances de ser detectados por ultrassonografia, ou que são até mesmo indetectáveis por essa modalidade de exame, mas que afetam expressivamente o prognóstico fetal. A maioria dos fetos com aneuploidias que tendem a ser fatais durante a vida intrauterina – por exemplo, trissomia do 18 e do 13 e triploidia – costuma ter anormalidades ultrassonográficas que podem ser detectadas no segundo trimestre. Entretanto, apenas 25 a 30% dos fetos no segundo trimestre com síndrome de Down têm malformações significativas detectáveis à ultrassonografia (Vintzileos, 1995).

Marcadores ultrassonográficos do segundo trimestre – “sinais brandos”

Há mais de duas décadas, pesquisadores reconheceram que a detecção ultrassonográfica das aneuploidias, principalmente síndrome de Down, pode ser aumentada pelo acréscimo de marcadores ultrassonográficos de menos importância, coletivamente referidos como “sinais brandos”. Esses marcadores são variações normais, em vez de anormalidades fetais, e, nos casos em que não há aneuploidia ou uma malformação associada, não afetam de maneira significativa o prognóstico. A Tabela 14-7 descreve alguns exemplos dessas alterações ultrassonográficas. Seis desses marcadores foram enfatizados em estudos de ultrassonografia morfológica, nos quais foram derivadas razões de verossimilhança que permitem calcular um risco numérico (Tabela 14-8). Em geral, esses marcadores de segunda linha são usados apenas entre 15 e 20 semanas de gestação. O risco de aneuploidia aumenta nitidamente com o número de marcadores detectados.

Infelizmente, no mínimo 10% das gestações normais têm um desses marcadores, limitando significativamente sua utilidade na triagem da população geral (Bromley, 2002; Nyberg, 2003). O acréscimo dos marcadores de segunda linha aos protocolos de triagem do segundo trimestre foi estudado principalmente nas populações de alto risco. Nesse grupo, os índices

TABELA 14-6 Risco de aneuploidia associado a algumas anomalias fetais significativas

Anormalidade	Prevalência ao nascer	Risco de aneuploidia (%)	Aneuploidias comuns <sup>a</sup>
Higroma cístico	1/5.000	50-70	45,X; 21; 18; 13; triploidia
Hidropsia não imune	1/1.500-4.000	10-20	21, 18, 13, 45X, triploidia
Ventriculomegalia	1/1.000-2.000	5-25	13, 18, 21, triploidia
Holoprosencefalia	1/10.000-15.000	30-40	13, 18, 22, triploidia
Malformação de Dandy-Walker	1/12.000	40	18, 13, 21, triploidia
Fenda labial/palatina	1/1.000	5-15	18, 13
Malformações cardíacas	5-8/1.000	10-30	21; 18; 13; 45,X; microdeleção 22q11.2
Hérnia diafragmática	1/3.000-4.000	5-15	18, 13, 21
Atresia de esôfago	1/4.000	10	18, 21
Atresia duodenal	1/10.000	30	21
Gastrosquise	1/2.000-4.000	Nenhum aumento	
Onfalocele	1/4.000	30-50	18, 13, 21, triploidia
Pé torto	1/1.000	5-30	18, 13

<sup>a</sup>Os números indicam trissomias autossômicas, exceto quando é assinalado em contrário; por exemplo, 45,X indica síndrome de Turner. Dados segundo Best, 2012; Canfield, 2006; Colvin, 2005; Cragan, 2009; Dolk, 2010; Ecker, 2000; Gallot, 2007; Long, 2006; Orioli, 2010; Pedersen, 2012; Sharma, 2011; Solomon, 2010; Walker, 2001.



**TABELA 14-7** Marcadores ultrassonográficos do segundo trimestre ou “sinais brandos” associados aos fetos com síndrome de Down

Marcador ultrassonográfico <sup>a</sup>
Agenesia ou hipoplasia dos ossos nasais
Ângulo ilíaco alargado
Artéria umbilical única
Braquicefalia ou lobo frontal encurtado
Clinodactilia (hipoplasia da falange média do quinto dedo)
Dilatação (branda) da pelve renal
“Espaço de sandália” entre o primeiro e o segundo pododáctilo
Espessamento da prega nugal
Fácies plana
Fêmur curto
Foco ecogênico intracardíaco
Intestino ecogênico
Orelha encurtada
Prega palmar única e transversal
Úmero curto

<sup>a</sup>Listados em ordem alfabética.

de detecção da síndrome de Down foram referidos na faixa de 50 a 75% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c). Com exceção do aumento da espessura da prega cutânea nugal, a detecção de um marcador isolado no segundo trimestre de uma gestação de baixo risco sob outros aspectos em geral não é considerada suficiente para atribuir o estado de “alto risco”. Uma metanálise concluiu que, quando os marcadores de segunda linha foram usados como base para decidir se a amniocentese deveria ser oferecida, o número de perdas fetais foi maior que o número de casos detectados com síndrome de

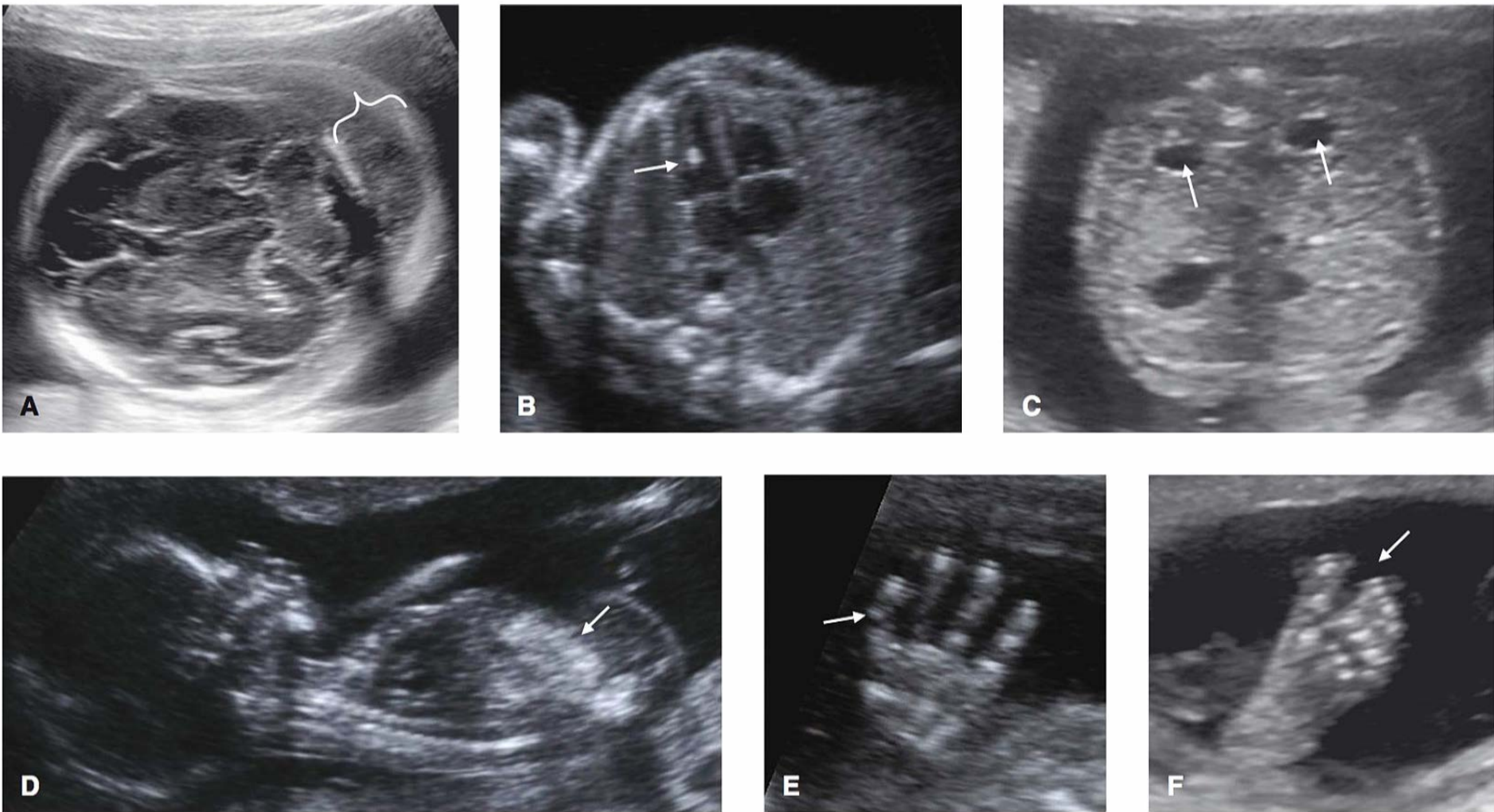
**TABELA 14-8** Razões de verossimilhança e índices de resultados falso-positivos dos marcadores do segundo trimestre usados isoladamente nos protocolos de triagem da síndrome de Down

Marcador ultrassonográfico	Razão de verossimilhança	Prevalência nos fetos normais (%)
Espessamento da prega nugal	11-17	0,5
Dilatação da pelve renal	1,5-1,9	2,0-2,2
Foco ecogênico intracardíaco	1,4-2,8	3,8-3,9 <sup>a</sup>
Intestino ecogênico	6,1-6,7	0,5-0,7
Fêmur curto	1,2-2,7	3,7-3,9
Úmero curto	5,1-7,5	0,4
Qualquer outro marcador	1,9-2,0	10,0-11,3
Dois marcadores	6,2-9,7	1,6-2,0
Três ou mais	80-115	0,1-0,3

<sup>a</sup>Maior nos indivíduos asiáticos.  
Dados segundo Bromley, 2002; Nyberg, 2001; Smith-Bindman, 2001.

Down (Smith-Bindman, 2001). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) recomenda que o ajuste dos riscos com base nos marcadores ultrassonográficos do segundo trimestre fique restrito aos centros especializados.

A *prega nugal* é medida na incidência transcerebelar da cabeça fetal, entre a borda externa do crânio e a borda externa da pele (**Figura 14-6A**). As medidas  $\geq 6$  mm em geral são consideradas anormais (Benacerraf, 1985). Essa alteração está presente em cerca de 1 entre 200 gestações e aumenta o risco de síndrome de Down em mais de 10 vezes (Bromley, 2002; Nyberg, 2001;



**FIGURA 14-6** Marcadores ultrassonográficos de segunda linha que foram associados ao risco aumentado de síndrome de Down fetal. **A.** Espessamento da prega nugal (*colchete*). **B.** Foco ecogênico intracardíaco (*seta*). **C.** Dilatação branda da pelve renal (pielectasia) (*setas*). **D.** Intestino ecogênico (*seta*). **E.** Clinodactilia – hipoplasia da falange média do quinto dedo, formando uma curvatura voltada para dentro (*seta*). **F.** “Espaço de sandália”.



Smith-Bindman, 2001). Ao contrário dos outros marcadores relacionados na **Tabela 14-8**, a espessura da prega cutânea da nuca deve indicar um exame ultrassonográfico morfológico imediato e a consideração da amniocentese, mesmo que seja uma anormalidade isolada de uma gestante de baixo risco sob outros aspectos.

O *foco ecogênico intracardiaco (FEI)* é uma calcificação focal dos músculos papilares que não representa uma anormalidade cardíaca estrutural ou funcional. Em geral, o foco está localizado no lado esquerdo (**Figura 14-6B**). Essa alteração está presente em cerca de 4% dos fetos, mas pode ser detectada em até 30% das pacientes asiáticas (Shipp, 2000). Como alteração isolada, o FEI praticamente duplica o risco de síndrome de Down fetal (ver **Tabela 14-8**). Principalmente quando são bilaterais, essas alterações também são comuns nos fetos com trissomia do 13 (Nyberg, 2001).

Como descrito no **Capítulo 10**, a *dilatação branda da pelve renal* geralmente é transitória ou fisiológica e não representa uma anormalidade coexistente (Nguyen, 2010). As pelves renais são medidas no plano transversal dos rins em incidência anteroposterior, com o *caliper* aplicado nas bordas internas da coleção de líquidos (**Figura 14-6C**). Medidas iguais ou maiores que 4 mm são detectadas em cerca de 2% dos fetos e quase duplicam o risco de síndrome de Down (ver **Tabela 14-8**). A dilatação pélvica em mais de 4 mm correlaciona-se com a probabilidade de haver alguma anomalia renal e, em geral, devem ser realizados outros exames em torno de 34 semanas de gestação (**Capítulo 10**).

O *intestino fetal ecogênico* evidencia-se por sinais com mesmo brilho que os ossos e pode ser detectado em cerca de 0,5% das gestações (**Figura 14-6D**). Embora geralmente esteja associada a um prognóstico normal, essa alteração aumenta o risco de síndrome de Down em cerca de seis vezes (ver **Tabela 14-8**). O intestino ecogênico pode ser causado por pequenos volumes de sangue deglutido e também pode estar associado à elevação do nível de AFP. Essa alteração também foi associada à infecção por citomegalovírus e à fibrose cística – representando espessamento meconial nesta última doença.

O fêmur e o úmero são ligeiramente mais curtos nos fetos com síndrome de Down, embora a razão entre comprimento femoral e circunferência abdominal (CF/CA) geralmente esteja dentro da faixa normal no segundo trimestre. O fêmur é considerado “curto” na triagem para síndrome de Down quando mede  $\leq 90\%$  do valor esperado. O comprimento esperado do fêmur é o que se correlaciona com o diâmetro biparietal medido (Benacerraf, 1987). Embora essa alteração possa ser detectada em cerca de 4% dos fetos, sua sensibilidade pode variar nas diferentes etnias. Como alteração isolada de uma gestante de baixo risco sob outros aspectos, essa alteração geralmente não é considerada indicativa de aumento suficiente do risco para justificar uma modificação do aconselhamento. Do mesmo modo, o encurtamento do úmero em  $\leq 89\%$  do esperado com base no diâmetro biparietal medido também foi associado ao aumento do risco de síndrome de Down (ver **Tabela 14-8**).

### Anormalidades ultrassonográficas do primeiro trimestre

Ao contrário dos sinais brandos do segundo trimestre, que podem ser prontamente detectados por meio de um exame ultrassonográfico convencional, as anormalidades do primeiro trimestre associadas às aneuploidias requerem treinamento especializado. A TN fetal é singular, pois passou a fazer parte da triagem para aneuploidia oferecida a todas as gestantes. Outras anormalidades do primeiro trimestre associadas ao aumento do risco de síndrome de Down são as seguintes: agenesia dos

ossos nasais, ângulo facial frontomaxilar ampliado – indicando um perfil facial plano –, regurgitação tricúspide e fluxo anormal no ducto venoso (Borenstein, 2008; Cicero, 2001; Faiola, 2005; Huggon, 2003; Matias, 1998; Sonek, 2007). Todas essas alterações também foram associadas ao aumento dos riscos de trissomias do 18 e do 13 e outras aneuploidias. Entretanto, esses sinais não foram amplamente adotados para uso rotineiro nos Estados Unidos.

**Osso nasal fetal.** Em cerca de dois terços dos fetos com síndrome de Down, o osso nasal não é detectável no exame realizado entre 11 e 14 semanas de gestação (Cicero, 2004; Rosen, 2007; Sonek, 2006). Hoje, além da TN, esse é o único marcador do primeiro trimestre para o qual o programa NTQR dispõe de um programa de treinamento. Os critérios de uma avaliação adequada são os seguintes: que o feto ocupe a maior parte da imagem; que o ângulo de insonação seja de 45 graus com o perfil fetal; que o perfil esteja bem definido no plano mesossagital, com a ponta do nariz e o terceiro e o quarto ventrículos visíveis, e que o brilho do osso nasal seja igual ou maior que o brilho da pele sobrejacente (Nuchal Translucency Quality Review Program, 2013). A **Figura 14-5** ilustra um exemplo. O otimismo inicial quanto a esse marcador foi até certo ponto arrefecido quando o estudo FASTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk) concluiu que a dificuldade em realizar o exame poderia limitar sua utilidade como triagem para aneuploidia (Malone, 2004, 2005a).

## GESTAÇÕES COM RISCO AUMENTADO DE DISTÚRBIOS GENÉTICOS

Os casais com história pessoal ou familiar de algum distúrbio genético hereditário devem ter a opção de fazer aconselhamento genético. Eles devem conhecer o risco estimado de que tenham um filho afetado e devem receber informações acerca dos benefícios e das limitações dos testes pré-natais disponíveis. Conforme descrito no **Capítulo 13**, o *site* GeneTests custeado com recursos públicos, contém informações detalhadas sobre centenas de distúrbios genéticos específicos e informações sobre exames laboratoriais para mais de 3.000 doenças genéticas (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests>). O diagnóstico pré-natal pode estar disponível quando uma ou mais mutações que causam a doença são conhecidas. Apesar disso, alguns distúrbios genéticos caracterizam-se por um grau elevado de penetrância, embora com expressividade variável, de modo que a previsão do fenótipo – mesmo quando outros familiares foram afetados – não é possível hoje. Exemplos comuns são neurofibromatose, esclerose tuberosa e síndrome de Marfan. Também existem distúrbios nos quais o risco pode ser definido com mais precisão por detecção de anormalidades ultrassonográficas associadas, ou por determinação do sexo fetal quando a anomalia está ligada ao cromossomo X.

A *triagem do estado de portador com base na etnia* é realizada para alguns distúrbios autossômicos recessivos encontrados com frequência mais alta em determinados grupos raciais ou étnicos (**Tabela 14-9**). Um fenômeno conhecido como *efeito fundador* ocorre quando um gene de outra forma raro é encontrado com maior frequência em determinada população e pode ser rastreado até um único familiar ou um pequeno grupo de ancestrais. Esse fenômeno pode ocorrer quando gerações de indivíduos procriam apenas dentro de seus próprios grupos em razão de proibições religiosas ou étnicas, ou de isolamento geográfico.



**TABELA 14-9** Distúrbios autossômicos recessivos detectados com frequência mais alta em determinados grupos étnicos

Doença	Ancestralidade dos grupos de alto risco
Hemoglobinopatias falcêmicas	África, Mediterrâneo, Oriente Médio, Índia
α-talassemia	África, Mediterrâneo, Oriente Médico, oeste da Índia, sudeste da Ásia
β-talassemia	África, Mediterrâneo, Oriente Médio, Índia, sudeste da Ásia
Fibrose cística	Brancos não hispânicos, judeus <i>ashkenazi</i> , índios americanos (Zuni, Pueblo)
Erros inatos do metabolismo:	Judeus <i>ashkenazi</i>
Doença de Tay-Sachs	Essa doença também é mais comum entre os descendentes de origem franco-canadense e da cultura Cajun
Doença de Canavan	
Disautonomia familiar	
Anemia de Fanconi, grupo C	
Doença de Niemann-Pick tipo A	
Mucopolidose tipo IV	
Síndrome de Bloom	
Doença de Gaucher	

A triagem do estado de portador deve ser oferecida aos indivíduos com risco mais alto de ter alguns distúrbios autossômicos recessivos, seja antes de engravidar ou no início da gestação.

**Fibrose cística**

Essa doença é causada por uma mutação do gene do *regulador da condutância transmembrana na fibrose cística* (*CFTR*, de *cystic fibrosis conductance transmembrane regulator*), que está localizado no braço longo do cromossomo 7 e codifica uma proteína do canal de cloreto. Embora a mutação do gene *CFTR* associada mais comumente à fibrose cística (FC) clássica seja conhecida como mutação  $\Delta F508$ , existem descritas mais de 1.900 mutações (*Cystic Fibrosis Mutation Database*, 2012). A FC pode ser causada por mutações *homozigóticas* ou *heterozigóticas compostas* do gene *CFTR*. Em outras palavras, uma mutação deve estar presente em cada cópia do gene, mas não necessariamente a mesma mutação. Como seria esperado, isso acarreta variação extrema de gravidade da doença clínica. A sobrevida média é de cerca de 37 anos, mas em torno de 15% têm uma forma mais branda da doença e podem sobreviver por mais décadas (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2011). No **Capítulo 51**, há uma descrição dos cuidados recomendados para as gestantes com FC.

O painel de triagem atual contém 23 mutações panéticas do gene da FC, que foram selecionadas porque estão presentes no mínimo em 0,1% dos pacientes com a forma clássica da doença (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2011). As frequências aproximadas do estado de portador são de 1 em 25 norte-americanos brancos não hispânicos e judeus de descendência *ashkenazi* originados da Europa oriental. Desse modo, a incidência de FC em uma criança nascida de um casal branco não hispânico é de cerca de  $\frac{1}{4} \times \frac{1}{25} \times \frac{1}{25}$ , ou 1:2.500. Como se pode observar na **Tabela 14-10**, a incidência e a sensibilidade do teste de triagem são mais baixas nos outros grupos étnicos.

De acordo com o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2011), as recomendações da triagem do estado de portador são as seguintes:

- A informação quanto à triagem do estado de portador deve estar disponível a todos os casais que buscam aconselhamento pré-concepcional ou assistência pré-natal.
- Quando os dois cônjuges provêm de um grupo étnico de alto risco, a triagem do estado de portador deve ser oferecida antes de engravidar, ou nas primeiras semanas de gestação.

**TABELA 14-10** Detecção da fibrose cística e índices do estado de portador antes e depois da realização do teste de triagem

Grupo racial ou étnico	Detecção (%)	Risco de ser portador antes do teste	Risco de ser portador depois de teste negativo
Judeus <i>ashkenazi</i>	94,0	1/24	1 em 384
Caucasoides	88,3	1/25	1 em 206
Hispano-americanos	71,7	1/58	1 em 203
Afro-americanos	64,5	1/61	1 em 171
Sino-americanos	48,9	1/94	1 em 183

Modificada de acordo com o *American College of Medical Genetics*, 2006.

- Reconhecendo que se torna cada vez mais difícil definir que um indivíduo provém de um único grupo étnico, é recomendável oferecer triagem do estado de portador a todos os grupos étnicos.
- Para os indivíduos com história pessoal ou familiar de FC, pode ser necessário realizar triagem com um painel ampliado de mutações, ou até mesmo o sequenciamento completo do gene *CFTR*, caso ainda não tenha sido realizado.

Embora um teste de triagem negativo não exclua a possibilidade de que o indivíduo seja portador de uma mutação menos comum, isso reduz substantivamente o risco em comparação com o índice basal (ver **Tabela 14-10**). Quando os dois genitores são portadores, o feto pode ser testado por meio de biópsia da vilosidade corial ou amniocentese para determinar se ele herdou uma ou duas mutações dos pais. O aconselhamento depois da detecção de duas mutações causadoras de doença é difícil, pois a previsão do fenótipo é razoavelmente precisa apenas quanto à doença pancreática e, nesses casos, apenas quando as mutações estão bem caracterizadas. O prognóstico depende basicamente da gravidade da doença pulmonar, que varia de maneira considerável, mesmo entre os indivíduos com o genótipo associado mais comumente à doença clássica, isto é, nos pacientes homozigóticos para a mutação  $\Delta F508$ . Isso provavelmente reflete o efeito dos modificadores genéticos na função das proteínas, que pode variar ainda mais, dependendo da mutação do *CFTR* e da exposição e da suscetibilidade aos fatores ambientais (Cutting, 2005; Drumm, 2005).



## Hemoglobinopatias falcêmicas

Esse grupo inclui anemia falciforme, doença da hemoglobina C falciforme e  $\beta$ -talassemia falciforme. Nos EUA, a anemia falciforme é a doença hereditária infantil que mais reduz a expectativa de vida das crianças. A hemoglobina normal do adulto consiste em duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias  $\beta$ . Conforme descrito no Capítulo 56, a hemoglobina S resulta de uma única mutação pontual do gene que codifica a cadeia  $\beta$ . Um indivíduo heterozigótico tem apenas uma cópia das hemoglobinas A e S, isto é, traço falcêmico ou *hemoglobina AS*. Um paciente homozigótico herda uma cópia da hemoglobina S de cada genitor e expressa anemia falciforme ou *hemoglobina SS*. A hemoglobina C é transmitida geneticamente de forma semelhante, e a doença SC é causada por uma cópia de cada hemoglobina (S e C).

Os pacientes africanos e afro-americanos estão mais sujeitos a serem portadores de hemoglobina S e outras hemoglobinopatias, e a estes grupos deve-se oferecer triagem pré-concepcional ou pré-natal. 1 em cada 12 afro-americanos tem traço falciforme, um em 40 é portador de hemoglobina C, e 1 em 40 é portador do traço para  $\beta$ -talassemia. A hemoglobina S também é mais comum entre os grupos descendentes do Mediterrâneo, do Oriente Médio e da Ásia e Índia (Davies, 2000). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) recomenda que a todos os indivíduos de descendência africana seja oferecida eletroforese da hemoglobina. Quando o casal está sujeito a ter um filho com hemoglobinopatia falcêmica, também deve ser oferecido aconselhamento genético. O diagnóstico pré-natal pode ser confirmado por biópsia da vilosidade corial ou amniocentese.

## Talassemias

Essas síndromes são as doenças genéticas unigênicas mais comuns em todo o mundo, e até 200 milhões de pessoas são portadoras de um gene dessas hemoglobinopatias. Alguns pacientes com talassemia têm anemia microcítica causada pela síntese reduzida das cadeias  $\alpha$  ou  $\beta$  da hemoglobina. Em geral, as *deleções* das cadeias  $\alpha$  da globina causam  $\alpha$ -talassemia, enquanto as *mutações* das cadeias  $\beta$  da globina causam  $\beta$ -talassemia. Em casos menos comuns, mutações das cadeias  $\alpha$  da globina também causam  $\alpha$ -talassemia. Os cuidados recomendados às gestantes com talassemia estão descritos no Capítulo 56.

### $\alpha$ -talassemia

O número de genes da cadeia  $\alpha$  da globina que estão deletados pode variar de um a quatro. Quando dois genes da cadeia  $\alpha$  estão deletados, a deleção pode ter afetado o mesmo cromossomo – configuração *cis* ( $\alpha\alpha/-$ ), ou um pode ter sido deletado de cada cromossomo – configuração *trans* ( $\alpha/-\alpha$ ). O traço da  $\alpha$ -talassemia é comum nos indivíduos descendentes da África, do Mediterrâneo, do Oriente Médio, do oeste da Índia e do sudeste da Ásia e causa anemia branda. A configuração *cis* é mais comum entre os indivíduos originados do sudeste asiático, enquanto os grupos descendentes de africanos têm mais chances de herdar a configuração *trans*. O significado clínico dessa diferença é que, quando os dois genitores são portadores de deleções *cis*, os filhos estão sujeitos a não ter  $\alpha$ -hemoglobina, condição conhecida como doença da hemoglobina de Barts, que geralmente causa hidropsia e morte fetal (Capítulo 15).

A detecção da  $\alpha$ -talassemia ou do traço da  $\alpha$ -talassemia baseia-se em testes de genética molecular e não pode ser reali-

zada com base na eletroforese da hemoglobina. Por essa razão, a triagem do estado de portador não é oferecida. Quando há anemia microcítica sem deficiência de ferro e a eletroforese da hemoglobina é normal, deve-se considerar o teste para  $\alpha$ -talassemia, principalmente para os descendentes do sudeste asiático (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a).

### $\beta$ -talassemia

As mutações dos genes das cadeias  $\beta$  da globina podem reduzir ou suprimir completamente a síntese dessas cadeias da hemoglobina. Quando a mutação afeta um gene, o resultado é  $\beta$ -talassemia *minor*. Quando as duas cópias são afetadas, o paciente tem  $\beta$ -talassemia *major* (também conhecida como anemia de Cooley) ou  $\beta$ -talassemia intermediária. Em razão da produção reduzida de hemoglobina A entre os portadores, a eletroforese demonstra aumentos das hemoglobinas que não contêm cadeias  $\beta$ , inclusive as hemoglobinas F e A<sub>2</sub>.

A  $\beta$ -talassemia *minor* é mais comum nas populações de descendentes da África, do Mediterrâneo e do sudeste da Ásia. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) recomenda que lhes seja oferecida triagem do estado de portador com eletroforese de hemoglobina, principalmente quando têm anemia microcítica sem deficiência de ferro. Níveis de hemoglobina A<sub>2</sub> acima de 3,5% confirmam o diagnóstico. Outras etnias com risco mais alto são os descendentes do Oriente Médio, do oeste da Índia e hispânicos.

## Doença de Tay-Sachs

Essa doença autossômica recessiva do armazenamento lisossômico caracteriza-se pela ausência da enzima hexosaminidase A. Isso resulta em acumulação dos gangliosídeos GM2 no sistema nervoso central, neurodegeneração progressiva e morte nos primeiros anos da infância. Os indivíduos afetados praticamente não têm níveis detectáveis dessa enzima, enquanto os portadores são assintomáticos, mas têm atividade de hexosaminidase A menor que 55%. A frequência do estado de portador da doença de Tay-Sachs entre os judeus originados do leste europeu (*ashkenazi*) é de cerca de 1 em 30, mas é muito menor (apenas cerca de 1 em 300) na população em geral. Outros grupos mais sujeitos a desenvolver essa doença são franco-canadenses e descendentes Cajun. Na década de 1970, iniciou-se uma campanha internacional de triagem do estado de portador da doença de Tay-Sachs, que alcançou sucesso sem precedentes entre a população de judeus *ashkenazi*. Algum tempo depois, a incidência da doença de Tay-Sachs diminuiu em mais de 90% (Kaback, 1993). Hoje, a maioria dos casos da doença ocorre nas populações de não judeus.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2010) propôs as seguintes recomendações quanto à triagem da doença de Tay-Sachs:

- A triagem deve ser oferecida antes de engravidar quando os dois membros do casal são judeus *ashkenazi*, franco-canadenses ou de descendência Cajun, ou quando há história familiar de doença de Tay-Sachs.
- Quando apenas um membro do casal é de uma das etnias citadas antes, o parceiro de alto risco pode fazer a triagem primeiro e, se for confirmado o estado de portador, o outro parceiro também deve ter a opção de realizar a triagem. Quando a mulher já está grávida, os dois parceiros podem fazer a triagem simultaneamente.



- A análise mutacional dirigida para o gene *HEXA* tem sensibilidade de 94% na população de judeus *ashkenazi*, mas não é recomendada como triagem dos grupos de baixo risco, porque o índice de detecção pode ficar abaixo de 50%.
- A análise bioquímica realizada para determinar o nível sérico da hexosaminidase A tem sensibilidade de 98% e é o teste recomendado para indivíduos descendentes de grupos étnicos de baixo risco. Os testes *leucocitários* devem ser realizados quando a mulher já está grávida ou utiliza um anticoncepcional oral.
- Resultados positivos ou ambíguos na triagem devem ser confirmados por exames bioquímicos ou análise do DNA para detectar a mutação mais comum. Isso identifica os pacientes portadores dos genes associados à doença branda ou aos estados de pseudodeficiência.
- Quando os dois genitores são portadores da doença de Tay-Sachs, deve ser oferecido aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal. A atividade de hexosaminidase pode ser determinada com amostras obtidas por biópsia da vilosidade coriônica ou amniocentese.

### ■ Outras doenças recessivas dos judeus *ashkenazi*

Nos judeus descendentes do leste europeu (*ashkenazi*), os índices de portadores são os seguintes: cerca de 1 em 30 para doença de Tay-Sachs, 1 em 40 para doença de Canavan, e 1 em 32 para disautonomia familiar. Felizmente, os índices de detecção dos exames de triagem ficam acima de 98% para cada uma dessas doenças na população judia referida. Em razão de sua prevalência relativamente alta e do fenótipo consistentemente grave e previsível, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2009a) recomenda que a triagem do estado de portador para essas três doenças seja oferecida aos judeus *ashkenazi* antes de engravidar ou no início da gravidez. Além disso, outras doenças para as quais devem ser oferecidos testes de triagem do estado de portador são mucopolidose IV, doença de Niemann-Pick tipo A, anemia de Fanconi grupo C, síndrome de Bloom e doença de Gaucher. A [Tabela 14-11](#) descreve as manifestações clínicas dessas doenças. A doença de Gaucher difere das demais doenças citadas porque apresenta variação fenotípica ampla – desde doença infantil até casos assintomáticos durante toda a vida. Além disso, existe tratamento eficaz na forma de reposição enzimática (Zuckerman, 2007).

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009a) propôs as seguintes recomendações quanto à triagem do estado de portador:

- Quando apenas um cônjuge é descendente de judeus *ashkenazi*, a triagem deve ser-lhe oferecida primeiro e, quando o estado de portador é confirmado, o outro parceiro deve ter a opção de fazer a triagem. Com as exceções da FC e da doença de Tay-Sachs, os índices de portador e de detecção para todas as doenças relacionadas na [Tabela 14-11](#) são desconhecidos.
- Aos indivíduos com história familiar positiva de uma dessas doenças deve ser oferecida triagem do estado de portador, que pode lhes trazer benefícios por meio do aconselhamento genético.
- Quando ambos os parceiros são portadores de uma dessas doenças, ambos devem ser referenciados para aconselhamento genético e ter a possibilidade de fazer diagnóstico pré-natal.

- Quando é detectado estado de portador, o casal deve ser estimulado a informar seus parentes quanto ao risco de serem portadores da mesma mutação.

## EXAMES DIAGNÓSTICOS PRÉ-IMPLANTAÇÃO E PRÉ-NATAIS

Os procedimentos invasivos usados no diagnóstico pré-natal – amniocentese, biópsia da vilosidade corial e amostragem do sangue fetal – possibilitam que seja firmada grande variedade de diagnósticos genéticos antes do nascimento. O diagnóstico genético pré-implantação permite diagnósticos semelhantes com oócitos ou embriões antes que sejam implantados.

Conforme mencionado na seção precedente, os avanços tecnológicos dos testes de triagem para aneuploidia ocorridos durante a última década resultaram em redução significativa do número de procedimentos diagnósticos pré-natais realizados. Em um estudo com mais de 160.000 gestantes de 35 anos de idade ou mais, a aceitação dos procedimentos de amniocentese pelas mulheres diminuiu de 56 para 36% entre os anos de 2001 e 2008, enquanto a aceitação da biópsia da vilosidade coriônica diminuiu de 36 para 24% (Nakata, 2010). Os procedimentos de biópsia do sangue fetal também diminuíram, mas por razões diferentes. Ou seja, a amniocentese com hibridização *in situ* fluorescente (FISH, de *fluorescence in situ hybridization*) reduziu a necessidade de realizar cariótipo rápido em amostras do sangue fetal ([Capítulo 13](#)); o número de testes de DNA realizados com líquido amniótico aumentou de maneira acentuada, e os exames Doppler da artéria cerebral média aumentaram a precisão do diagnóstico de anemia fetal ([Capítulo 10](#)).

### ■ Amniocentese

A aspiração transabdominal de líquido amniótico ainda é o procedimento realizado mais comumente para diagnosticar aneuploidia fetal e outros distúrbios genéticos. Em geral, esse procedimento é realizado entre 15 e 20 semanas de gestação, mas também pode ser feito mais tarde. A indicação geralmente é avaliar o cariótipo fetal, embora o uso dos testes de FISH e de hibridização genômica comparativa *array-based* tenha aumentado de modo considerável, conforme descrito no [Capítulo 13](#). Como os amniócitos precisam ser cultivados antes que se possa analisar o cariótipo fetal, o tempo necessário à obtenção do cariótipo é de 7 a 10 dias. Além do contexto da análise genética pré-natal, o líquido amniótico pode ser retirado em alguns casos em grandes quantidades com finalidade terapêutica para atenuar os sintomas de polidrâmnio ([Capítulo 11](#)). A mesma técnica descrita a seguir é usada com essa finalidade.

#### Técnica

A amniocentese é realizada com técnica asséptica e controle ultrassonográfico direto utilizando uma agulha raquimedular calibre 20 a 22 ([Figura 14-7](#)). As agulhas espinais tradicionais têm cerca de 9 cm de comprimento e, dependendo da constituição física da gestante, pode ser necessário usar uma agulha mais longa. A agulha é direcionada para uma bolsa bem delimitada de líquido amniótico, embora com o cuidado de evitar o feto e o cordão umbilical e, de preferência, sem atravessar a placenta. Também devem ser evitados esforços para punccionar o corioâmnio em vez de “afastá-lo” da parede uterina



**TABELA 14-11** Doenças genéticas autossômicas recessivas mais comuns nas populações de judeus originados do leste europeu

Doença	Incidência	Frequência do estado de portador <sup>a</sup>	Índice de detecção (%)	Descrição
Doença de Tay-Sachs	1/3.000	1/30	94 – teste molecular 98 – teste bioquímico	Deficiência de hexosaminidase A; disfunção neurológica e motora com morte na infância; não há tratamento eficaz.
Doença de Canavan	1/6.400	1/40	98	Deficiência de aspartoacilase; doença neurológica com atraso do desenvolvimento, hipotonia, craniomegalia, convulsões, cegueira, refluxo gastrintestinal e morte na infância; não existe tratamento eficaz.
Fibrose cística	1/2.500-3.000	1/24	94	Mutações do gene do CFTR; a forma clássica está associada à disfunção pulmonar progressiva e a distúrbios pancreáticos; sobrevida média de 37 anos; os homens geralmente têm agenesia dos canais deferentes e são estéreis.
Disautonomia familiar	1/3.600	1/32	99	Mutações do gene do IKBKAP; doença neurológica com problemas alimentares, transpiração anormal, insensibilidade à dor e à temperatura, labilidade da pressão arterial e escoliose; a doença não tem cura, mas alguns tratamentos prolongam e melhoram a qualidade de vida.
Anemia de Fanconi, grupo C	1/32.000	1/89	99	Mutações recessivas; anemia grave, pancitopenia, atraso do desenvolvimento, déficit de crescimento e morte no final da infância; anomalias congênitas, microcefalia e deficiência intelectual; o transplante de medula óssea pode ser eficaz.
Doença de Niemann-Pick, tipo A	1/32.000	1/90	95	Deficiência de esfingomielinase; doença neurodegenerativa com morte na infância; não há tratamento eficaz.
Mucopolidose IV	1/62.500	1/127	95	Doença neurodegenerativa do armazenamento lisossômico com déficit de crescimento, retardo psicomotor grave e degeneração da retina; a expectativa de vida pode ser normal; não há tratamento eficaz.
Síndrome de Bloom	1/40.000	1/100	95-97	Quebras cromossômicas mais frequentes; suscetibilidade aumentada às infecções e às neoplasias malignas, déficit de crescimento, anormalidades cutâneas e deficiência intelectual; morte, geralmente na segunda década de vida, relacionada com câncer; não há tratamento eficaz.
Doença de Gaucher, tipo 1	1/900	1/15	95	Deficiência de β-glicosidase; afeta o baço, o fígado e os ossos; começa em qualquer idade com espectro clínico amplo, inclusive anemia, equimoses e sangramentos, hepatosplenomegalia e osteoporose; a reposição enzimática melhora a qualidade de vida.

<sup>a</sup>Os índices do estado de portador e de detecção nas populações de não judeus são desconhecidos, exceto com relação à doença de Tay-Sachs e à fibrose cística. CFTR, regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; IKBKAP, inibidor do promotor do gene polipeptídico leve kappa das células B, proteína associada ao complexo de quinase. Dados do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009a, 2010, e do National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2012a-d.

subjacente. O desconforto causado pelo procedimento é considerado brando e, em geral, não se utiliza anestésico local (Mujezinovic, 2011).

A **Tabela 14-12** descreve os volumes de líquido que em geral são necessários para as análises realizadas comumente. Como os primeiros 1 a 2 mL de líquido aspirado podem estar contaminados com células maternas, esse volume inicial costuma ser descartado. Em seguida, são recolhidos cerca de 20 mL de líquido para análises cromossômicas fetais antes de se retirar a agulha. A ultrassonografia é usada para determinar o local da punção uterina, e os movimentos cardíacos fetais são documentados ao final do procedimento. Quando a gestante é Rh D-negativo e não está sensibilizada, a imunoglobulina anti-D é administrada depois do procedimento (**Capítulo 15**).

A cor e a limpidez do líquido amniótico devem ser documentadas. O líquido amniótico deve ser límpido e incolor, ou de coloração amarelo-palha. Líquido tinto de sangue é mais comum quando a agulha atravessa a placenta, mas em geral fica mais claro à medida que continua a ser aspirado. A placenta está fixada à parede anterior do útero em cerca de 50% das gestações e, nesses casos, ela é atravessada pela agulha em cerca de 60% dos casos (Bombard, 1995). Felizmente, esse procedimento não foi associado à morte fetal (Marthin, 1997). Líquido esverdeado ou marrom-escuro pode ser causado por um episódio progresso de sangramento intra-amniótico.

**Amniocentese em gestação multifetal.** Nas gestações gemelares, um pequeno volume de corante índigo carmim diluído



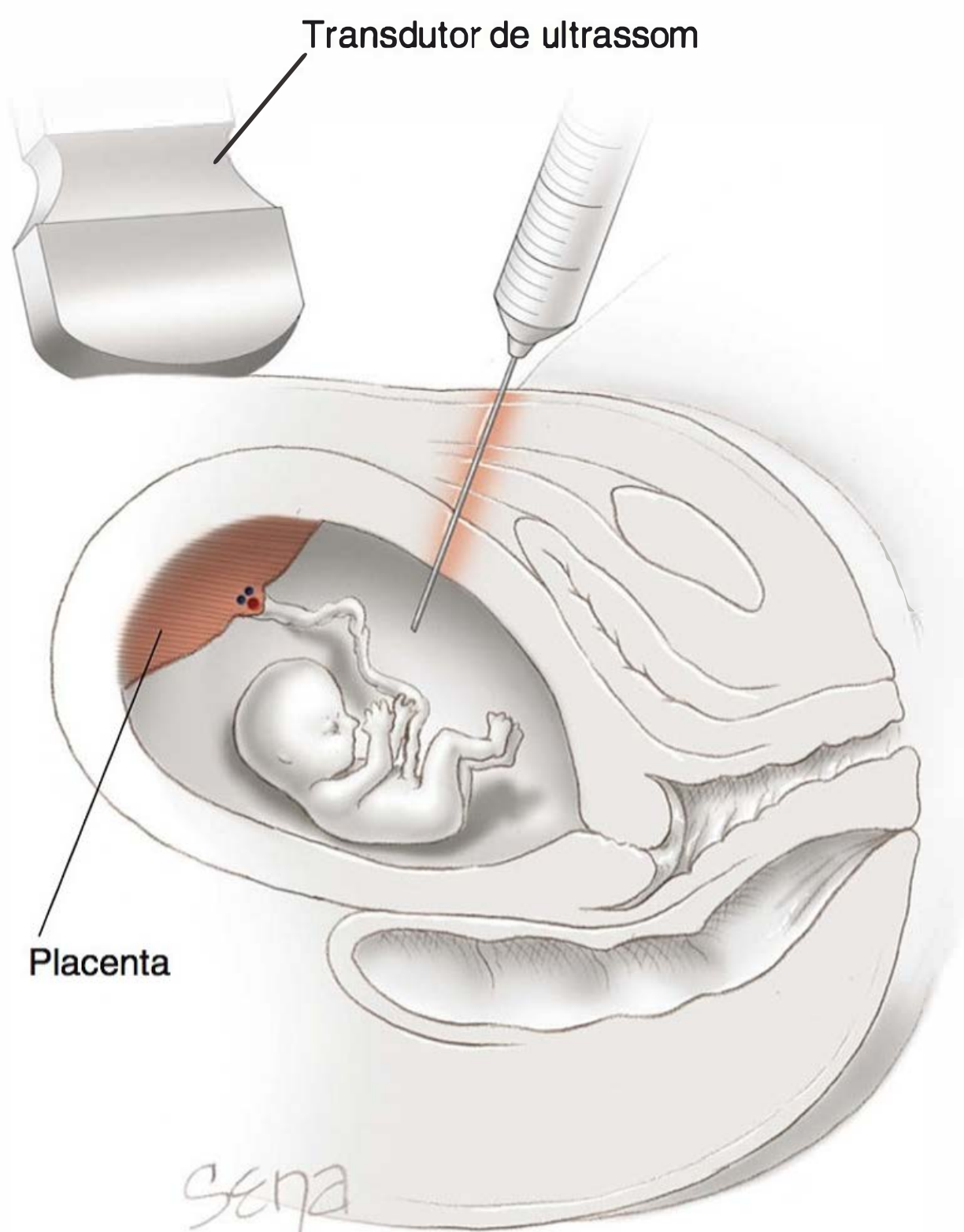


FIGURA 14-7 Amniocentese.

costuma ser injetado antes de se remover a agulha do primeiro saco. Isso pode ser conseguido utilizando-se 2 mL de uma solução de 1 mL do corante diluído em 10 mL de soro fisiológico estéril. Quando o segundo saco é penetrado, o retorno de líquido amniótico límpido confirma que a agulha está localizada dentro desse espaço. O corante azul de metileno está contraindicado porque foi associado à atresia jejunal e à metemoglobinemia neonatal (Cowett, 1976; van der Pol, 1992). Como também foram relatados casos isolados de atresia jejunal depois do uso do corante índigo carmim, alguns autores sugeriram que o exame

TABELA 14-12 Alguns exames realizados com líquido amniótico e volumes geralmente necessários

Teste	Volume (mL) <sup>a</sup>
Cariótipo fetal	20
Hibridização <i>in situ</i> fluorescente <sup>b</sup>	10
α-fetoproteína	2
Testes de PCR para citomegalovírus, toxoplasmose ou parvovírus	1-2 para cada teste
Cultura para citomegalovírus	2-3
Delta OD 450 (análise da bilirrubina)	2-3
Estudos do genótipo (aloimunização)	20
Testes da maturidade pulmonar fetal	10

<sup>a</sup>O volume de líquido necessário para cada exame pode variar de acordo com as especificações de cada laboratório.  
<sup>b</sup>O teste de FISH (hibridização *in situ* fluorescente) geralmente é realizado para os cromossomos 21, 18, 13, X e Y ou, no caso de uma anomalia cardíaca conotruncal fetal, para a microdeleção 22q.1.1.  
PCR, reação em cadeia de polimerase, de *polymerase chain reaction*.

ultrassonográfico deva ser compreensível o suficiente para evitar a necessidade de usar corante (Brandenburg, 1997).

Complicações

O índice de morte fetal relacionado com a amniocentese realizada no segundo trimestre foi calculado em 1 por 300 a 500 (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). Esse índice pode duplicar nas mulheres com obesidade grau 3 – ou seja, índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (Harper, 2012). Nas gestações gemelares, Cahill e colaboradores (2009) relataram índice de morte fetal maior (1,8%) atribuível à amniocentese. Algumas perdas não estão relacionadas com o procedimento, mas são devidas à implantação placentária normal ou ao descolamento prematuro da placenta, às anomalias uterinas ou fetais, ou à infecção. Wenstrom e colaboradores (1990) analisaram 66 mortes fetais depois de quase 12.000 amniocenteses no segundo trimestre e demonstraram que 12% foram causadas por infecção intrauterina preexistente.

Outras complicações da amniocentese são perdas de líquido amniótico em 1 a 2% e corioamnionite em menos de 0,1% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). Depois do extravasamento de líquido amniótico, que costuma ocorrer nas primeiras 48 horas depois do procedimento, o índice de sobrevivência fetal é maior que 90% (Borgida, 2000). As lesões do feto pela agulha são raras. A cultura de líquido amniótico é bem-sucedida em mais de 99% dos casos, embora as células tenham menos chances de crescer quando o feto tem alguma anormalidade (Persutte, 1995).

Amniocentese precoce

A amniocentese é classificada como “precoce” quando é realizada entre 11 e 14 semanas. A técnica é idêntica à da amniocentese tradicional, embora a punção do saco possa ser mais difícil em virtude da falta de fusão da membrana à parede uterina. Além disso, o volume de líquido retirado costuma ser menor – cerca de 1 mL para cada semana de gestação (Shulman, 1994; Sundberg, 1997).

A amniocentese precoce está associada a índices expressivamente maiores de complicações relacionadas com o procedimento do que os demais procedimentos fetais. Os dados do Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (1998), que envolveu quase 4.000 mulheres submetidas à amniocentese precoce, mostraram que as taxas de extravasamento do líquido amniótico, perda fetal e talipe equinovaro foram, sem exceção, muito mais elevadas depois da amniocentese precoce, em comparação com a tradicional. Quando foi comparada com a biópsia da vilosidade corial, a amniocentese precoce também foi associada a um aumento quatro vezes maior na incidência de talipe equinovaro (Philip, 2004). Outro problema com a amniocentese precoce é que existem mais falhas de culturas de células, exigindo, assim, um segundo procedimento. Por todos esses motivos, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) não recomenda a amniocentese precoce.

Biópsia da vilosidade corial (BVC)

A BVC costuma ser realizada com 10 a 13 semanas de gestação. Embora a maioria dos procedimentos seja realizada para determinar o cariótipo fetal, vários testes genéticos especializados também podem ser efetuados por meio da BVC. Pouquíssimas análises requerem especificamente líquido amniótico ou tecido



placentário. A vantagem principal da BVC é que os resultados ficam disponíveis mais rapidamente, possibilitando a interrupção mais segura da gestação, caso seja desejada. O cariótipo completo fica pronto em 7 a 10 dias, e alguns laboratórios fornecem resultados preliminares dentro de 48 horas.

### Técnica

As vilosidades coriais podem ser obtidas por aspiração transcervical ou transabdominal utilizando técnica asséptica. Essas duas abordagens são consideradas igualmente seguras e eficazes (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a; Jackson, 1992). A biópsia transabdominal é realizada utilizando-se uma agulha de punção medular calibre 18 ou 20. Com as duas técnicas, a ultrassonografia transabdominal é usada para dirigir o cateter ou a agulha para dentro da placenta em formação – *cório frondoso* – e, em seguida, a aspiração das vilosidades para dentro de uma seringa contendo meio de cultura de tecidos (Figura 14-8). Depois do procedimento, os batimentos cardíacos fetais devem ser documentados.

As contraindicações relativas são sangramentos vaginais ou manchas de sangue no absorvente, infecção genital em atividade, anteroflexão ou retroflexão uterina extrema, ou conformação corporal que impeça a visualização adequada. Quando a paciente é Rh D-negativo e não está sensibilizada, a imunoglobulina anti-D deve ser administrada depois do procedimento, conforme está descrito no Capítulo 15.

### Complicações

O índice global de mortes fetais depois da BVC é mais alto que o associado à amniocentese realizada no segundo trimestre, em razão dos abortamentos espontâneos precedentes, ou seja, os que teriam ocorrido entre o primeiro e o segundo semestre se o procedimento fetal não fosse realizado. O índice de mortes fetais associadas ao procedimento é comparável ao da amniocentese (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). Caughey e colaboradores (2006) demonstraram que o índice global de mortes fetais depois da BVC era de cerca de 2%, em comparação com menos de 1% depois da amniocentese. En-

tretanto, o índice ajustado de mortes fetais relacionadas com o procedimento foi de cerca de 1 em 400 com esses dois procedimentos. A indicação da BVC também afeta o índice de morte fetal. Por exemplo, os fetos com aumento da espessura da TN têm mais chances de morrer. Por fim, há o efeito da “curva de aprendizagem” associado à realização do procedimento de BVC (Silver, 1990; Wijnberger, 2003).

Um problema inicial associado à BVC era sua associação às *anomalias com redução dos membros* e à *hipogenesia oromandibular e dos membros* (Burton, 1992; Firth, 1991, 1994; Hsieh, 1995). Mais tarde, outros autores demonstraram que essas anomalias estavam associadas aos procedimentos realizados antes de sete semanas de gestação (Holmes, 1993). Quando o procedimento é realizado com 10 ou mais semanas de gestação, como ocorre hoje, a incidência das anomalias dos membros não é maior que o nível basal de 1 por 1.000 (Evans, 2005; Kuliev, 1996).

Pequenos sangramentos vaginais (manchas de sangue no absorvente) são comuns depois da biópsia transcervical, mas são autolimitados e não estão associados à perda gestacional. A incidência de infecção é inferior a 0,5% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a).

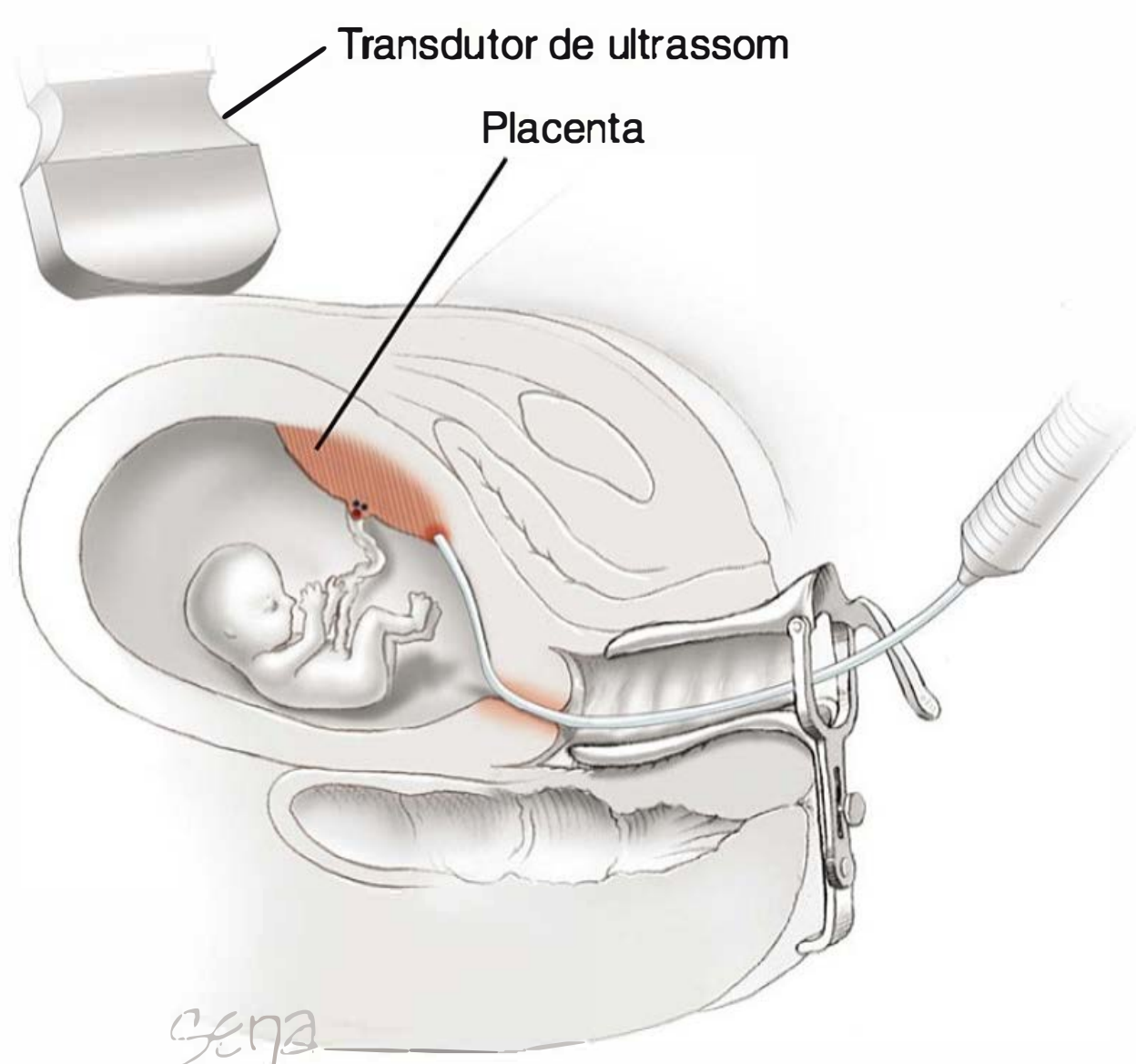
Uma limitação da BVC é que se detecta mosaicismos cromossômico em até 2% das amostras analisadas. Na maioria dos casos, o mosaicismos reflete essa alteração limitada à placenta, em vez de uma segunda linhagem celular real correspondente ao feto. A amniocentese deve ser oferecida e, quando o resultado é normal, pode-se supor que o mosaicismos esteja limitado à placenta. O mosaicismos confinado à placenta foi associado à restrição do crescimento fetal e à morte fetal.

### Amostragem sanguínea fetal

Esse procedimento também é conhecido como cordocentese ou amostragem percutânea do sangue umbilical (APSU). Conforme descrito no Capítulo 15, o procedimento foi descrito inicialmente para transfusão fetal de hemácias nos casos de anemia causada por aloimunização; a avaliação da anemia fetal ainda é sua indicação mais frequente. A amostragem sanguínea fetal também é realizada para avaliar e tratar aloimunização plaquetária e determinar o cariótipo fetal, principalmente nos casos de mosaicismos demonstrado depois de amniocentese ou BVC. A análise do cariótipo fetal pode ser realizada dentro de 24 a 48 horas. Desse modo, o procedimento é significativamente mais rápido que o tempo necessário com a amniocentese ou a BVC (7 a 10 dias). Embora o sangue fetal possa ser analisado por praticamente qualquer teste realizado com o sangue de um recém-nascido, os avanços ocorridos com os testes disponíveis por amniocentese e BVC eliminaram a necessidade de realizar uma punção venosa fetal na maioria dos casos (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013).

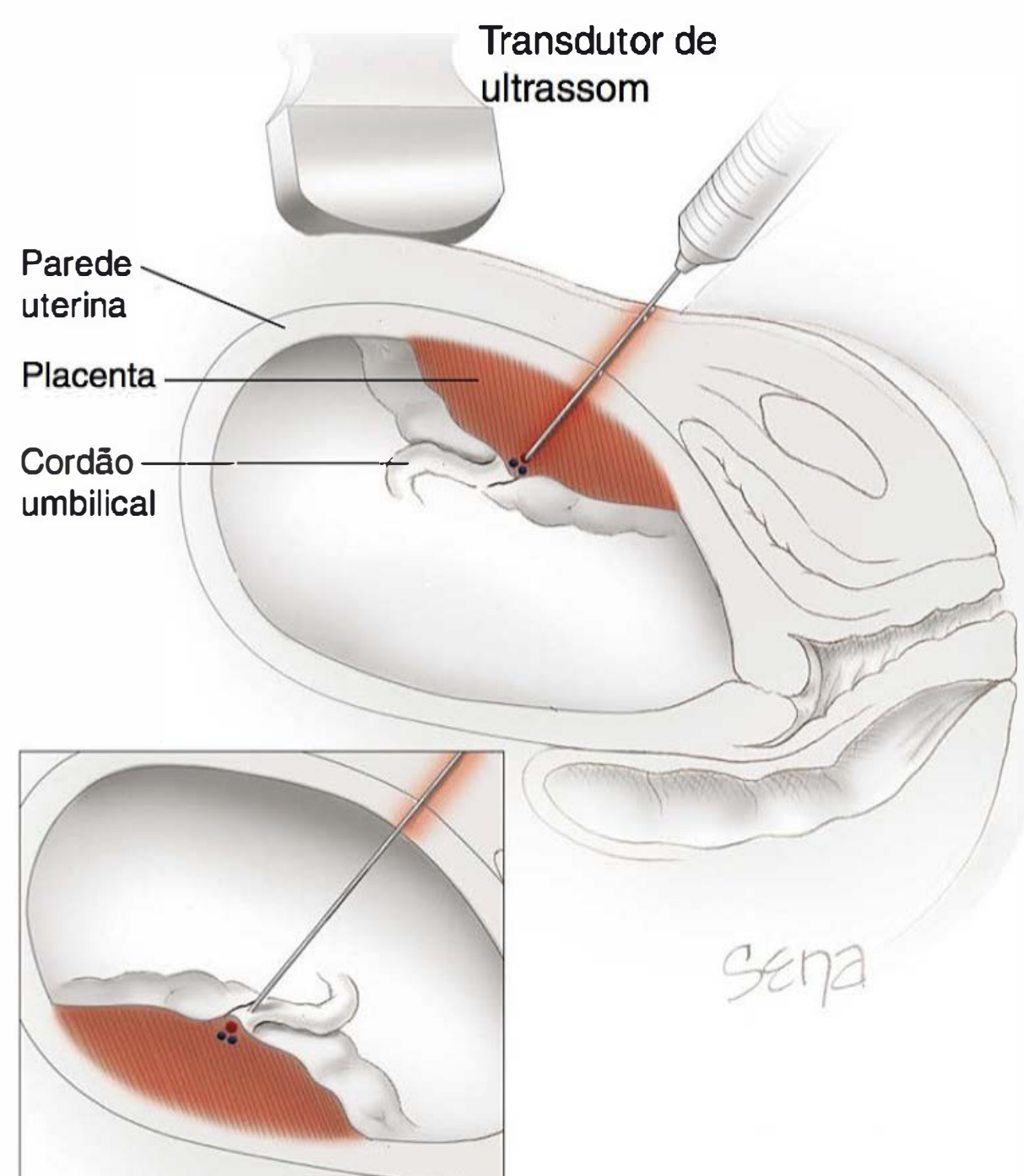
### Técnica

Com o controle direto por imagens ultrassonográficas e utilizando técnica asséptica, o operador introduz uma agulha raquimedular na veia umbilical, e o sangue é aspirado lentamente para dentro de uma agulha heparinizada. A demonstração visível da agulha é essencial. Como também ocorre com a amniocentese, pode ser necessário usar uma agulha mais longa, dependendo da conformação física da paciente. Em geral, a amostragem sanguínea fetal é realizada nas proximidades do sítio de implantação do cordão na placenta, onde pode ser mais fácil penetrar no cordão quando a placenta está em posição an-



**FIGURA 14-8** Biópsia da vilosidade coriônica (BVC) transcervical.





**FIGURA 14-9** Amostragem sanguínea fetal. O acesso à veia umbilical varia conforme a localização da placenta e a posição do cordão umbilical. Com a placenta em posição anterior, a agulha pode atravessá-la. **Detalhe:** com a placenta posterior, a agulha atravessa o líquido amniótico antes de penetrar na veia umbilical. De modo alternativo, uma alça livre do cordão pode ser acessada.

terior (Figura 14-9). De modo alternativo, uma alça livre do cordão pode ser acessada. Como a amostragem sanguínea fetal requer mais tempo que os outros procedimentos fetais, pode-se administrar um anestésico local. Antibióticos profiláticos são administrados em alguns centros, embora não existam estudos confirmando essa abordagem. A punção arterial deve ser evitada porque pode resultar em vasospasmo e bradicardia fetal. Depois de se remover a agulha, os batimentos cardíacos fetais devem ser documentados, e o local da punção deve ser examinado para detectar sangramento.

### Complicações

O índice de mortes fetais relacionadas com o procedimento de amostragem sanguínea fetal é de cerca de 1,4% (Ghidini, 1993; Maxwell, 1991; Tongsong, 2001). O índice real de mortes fetais varia de acordo com a indicação do procedimento e as condições do feto. Outras complicações podem ser sangramentos dos vasos do cordão umbilical em 20 a 30% dos casos; sangramento feto-materno em cerca de 40% dos casos nos quais a placenta é atravessada, e bradicardia fetal em 5 a 10% (Boupaijit, 2012; Ghidini, 1993; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Muitas complicações são transitórias, com recuperação fetal completa, mas algumas resultam em morte fetal.

Em um estudo com mais de 2.000 procedimentos, que comparou a amostragem sanguínea fetal realizada nas proximidades do sítio de inserção do cordão na placenta com a punção de uma alça livre, não houve diferenças nos índices de sucesso do procedimento, abortamento, sangramento visível do cordão ou bradicardia fetal. O tempo necessário para concluir o procedimento era um pouco menor quando o cordão era acessado no

sítio de implantação placentária, em vez de em uma alça livre – 5 versus 7 minutos. Contudo, a amostragem do sítio de inserção teve índice maior de contaminação do sangue materno (Tangshewinsirikul, 2011).

### Testes genéticos pré-implantação

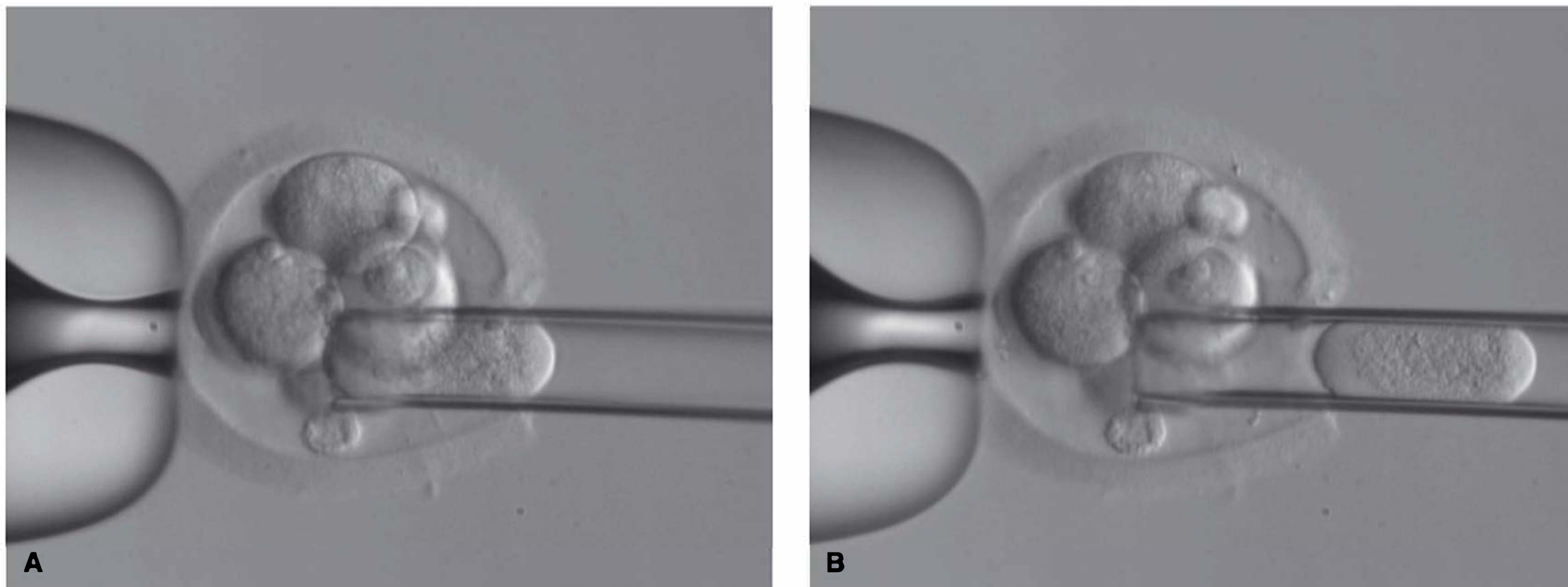
Para os casais que realizam fertilização *in vitro* (FIV), os testes genéticos realizados com oócitos ou embriões antes da implantação podem fornecer informações valiosas quanto ao complemento cromossômico e às doenças associadas a um único gene. Existem dois grupos diferentes de testes – *diagnóstico genético pré-implantação* e *triagem genética pré-implantação* –, cada qual com indicações diversas. O aconselhamento genético abrangente é necessário antes que esses procedimentos sejam considerados. Existem três técnicas usadas com os dois grupos de testes genéticos pré-implantação:

1. A *análise do corpo polar* é uma técnica utilizada para inferir se o oócito em desenvolvimento está afetado por algum distúrbio genético herdado da mãe. O primeiro e o segundo corpos polares normalmente são expulsos do oócito em desenvolvimento depois das meioses I e II, e sua retirada não deve afetar o desenvolvimento fetal (Figura 5-8). Em um estudo recente, essa técnica foi usada para diagnosticar 146 distúrbios mendelianos com precisão referida maior que 99%. As desvantagens principais da análise do corpo polar são que a contribuição genética paterna não é considerada e que, nos casos complexos, pode ser necessário realizar um procedimento adicional (Kuliev, 2011).
2. A *biópsia de blastômero* é realizada no estágio de 6 a 8 células (clivagem), quando o embrião tem três dias de vida; a técnica é usada mais comumente como teste pré-implantação. Em geral, uma célula é retirada por um orifício produzido na zona pelúcida, conforme está ilustrado na Figura 14-10. A técnica está associada com uma redução de 10% no índice de concepção (Mastenbroek, 2007, 2011; Simpson, 2012). Como está descrito adiante, uma limitação importante dessa técnica para avaliar aneuploidia é que o mosaicismo dos blastômeros pode não refletir o complemento cromossômico do embrião em desenvolvimento (American Society for Reproductive Medicine, 2008).
3. A *biópsia de trofotoderma* consiste em retirar 5 a 7 células de um blastocisto com 5 a 6 dias de vida (Figura 14-11). Uma vantagem é que, como as células do trofotoderma originam o trofoblasto (placenta), nenhuma célula é retirada do embrião em desenvolvimento. Contudo, também existe desvantagem, pois, como o procedimento é realizado em um estágio mais avançado do desenvolvimento, se a análise genética não puder ser realizada rapidamente, podem ser necessárias criopreservação e transferência do embrião durante um ciclo subsequente de FIV.

### Diagnóstico genético pré-implantação (DGPI)

Uma anomalia genética – em vez de infertilidade – pode ser a razão pela qual um casal faz a opção por FIV. Quando os dois membros do casal são portadores conhecidos de uma doença genética específica ou de uma recombinação cromossômica compensada, o DGPI pode ser realizado para determinar se um oócito ou embrião tem a anomalia (American Society for Reproductive Medicine, 2008). Apenas os embriões normais seriam, então, implantados.





**FIGURA 14-10** Biópsia de blastômero. **A.** Um blastômero foi escolhido. **B.** Em seguida, essa célula é aspirada por uma pipeta. (Segundo Doody, 2012, com autorização.)

Esse procedimento tem diversas aplicações: é usado para diagnosticar doenças genéticas causadas por um único gene, inclusive FC,  $\beta$ -talassemia e hemofilia; determinar o sexo do bebê quando há doenças relacionadas com o cromossomo X; detectar mutações (p. ex., BRCA-1) que não causam doença, mas conferem risco significativamente maior; e compatibilizar os antígenos leucocitários humanos para transplante de células-tronco do cordão umbilical de um irmão (de Wert, 2007; Flake, 2003; Fragouli, 2007; Grewal, 2004; Jiao, 2003; Rund, 2005; Xu, 2004).

Para determinar se o portador conhecido transmitiu uma mutação genética específica, a reação em cadeia de polimerase é usada para amplificar a região do genoma que contém o segmento a ser estudado (**Capítulo 13**). Quando o DGPI é realizado para detectar uma translocação ou outra recombinação cromossômica estrutural ocorrida em um dos pais, a técnica utilizada costuma ser a FISH. Como em geral apenas uma ou

duas células estão disponíveis para análise e a conclusão rápida da análise é essencial, esse procedimento é tecnicamente difícil. Os riscos incluem falha em amplificar a região genética de interesse; seleção de uma célula que não contém núcleo, e contaminação por células maternas. Em casos incomuns, embriões afetados aparentemente normais são implantados, enquanto embriões normais avaliados de maneira errônea como anormais são descartados. Por essa razão, a American Society for Reproductive Medicine (2008) recomenda realizar outro teste diagnóstico pré-natal – BVC ou amniocentese – para confirmar os resultados do DGPI.

### Triagem genética pré-implantação (TGPI)

Esse termo é usado para descrever a triagem de aneuploidia, que é realizada com oócitos ou embriões antes da transferência por FIV. Essa triagem é utilizada nos casais que não sabem se têm uma anomalia genética ou se são portadores. Embora a TGPI tenha vantagens teóricas inequívocas, na prática existem muitos desafios.

Na maioria dos casos, a FISH é usada para determinar o número de cópias de alguns cromossomos e é realizada com um único blastômero (American Society for Reproductive Medicine, 2008). Como o número de pares de cromossomos por núcleo celular que pode ser avaliado por meio da FISH é pequeno, esforços também têm sido focados na utilização da análise de *microarray* cromossômica (**Capítulo 13**). O mosaicismismo é comum nos blastômeros de embriões no estágio de clivagem e isso pode não ter qualquer significado clínico, pois geralmente não reflete o complemento cromossômico embrionário real (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009b). Além disso, entre as mulheres de 35 anos ou mais, os índices de concepção depois da TGPI são significativamente menores que os conseguidos depois da FIV sem essa triagem (Mastenbroek, 2007, 2011). Por essas razões, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2009b) não recomenda a realização da TGPI com FISH na faixa etária materna avançada. Além disso, também não recomenda esse tipo de triagem para mulheres com abortamentos repetidos ou falhas repetidas de implantação, exceto no contexto de um estudo experimental.



**FIGURA 14-11** Fotografia de microscopia eletrônica de uma biópsia de trofotoderma realizada como teste diagnóstico pré-implantação. O trofotoderma é diferente da massa de células embrionárias internas e origina as células trofoblásticas, que iniciam o desenvolvimento da placenta. (Segundo Doody, 2012, com autorização.)



# REFERÊNCIAS

- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al: A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 364(11):993, 2011
- Allred SK, Deeks JJ, Guo B, et al: Second trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009925, 2012
- American College of Medical Genetics: Technical Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing, 2006. Available at: [https://www.acmg.net/Pages/ACMG\\_Activities/stds-2002/cf.htm](https://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/cf.htm). Accessed March 3, 2014
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. Committee Opinion No. 442, October 2009a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Preimplantation genetic screening for aneuploidy. Committee Opinion No. 430, March 2009b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for Tay-Sachs disease. Committee Opinion No. 318, October 2005, Reaffirmed 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Update on carrier screening for cystic fibrosis. Committee Opinion No. 486, April 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Invasive prenatal testing for aneuploidy. Practice Bulletin No. 88, December 2007, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 545, December 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hemoglobinopathies in pregnancy. Practice Bulletin No. 78, January 2007, Reaffirmed 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Neural tube defects. Practice Bulletin No. 44, July 2003, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for fetal chromosomal abnormalities. Practice Bulletin No. 77, January 2007, Reaffirmed 2013c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Genetics and molecular diagnostic testing. Technology Assessment No. 11, February 2014
- American Society for Reproductive Medicine: Preimplantation genetic testing: a Practice Committee Opinion. *Fertil Steril* 90: S136, 2008
- Aneji CN, Northrup H, Au KS: Deep sequencing study of the MTHFR gene to identify variants associated with myelomeningocele. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94(2):84, 2012
- Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, et al: Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26(2):154, 2005
- Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA: A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 151(8):1078, 1985
- Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD: Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 317(22): 1371, 1987
- Benn PA, Leo MV, Rodis JF, et al: Maternal serum screening for fetal trisomy 18: a comparison of fixed cutoff and patient-specific risk protocols. *Obstet Gynecol* 93 (5 Pt 1):707, 1999
- Best KE, Tennant PW, Addor MC, et al: Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97(5):F353, 2012
- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al: Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 119(5):890, 2012
- Bombard AT, Powers JF, Carter S, et al: Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 172(3):868, 1995
- Borenstein M, Persico N, Kagan KO: Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(1):5, 2008
- Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, et al: Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 183(4):937, 2000
- Boupajit K, Wanapirak C, Piyamongkol W, et al: Effect of placental penetration during cordocentesis at mid-pregnancy on fetal outcomes. *Prenat Diagn* 32(1):83, 2012
- Brandenburg H: The use of synthetic dyes for identification of the amniotic sacs in multiple pregnancies. *Prenat Diagn* 17(3):281, 1997
- Brock DJ, Bolton AE, Monaghan JM: Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 2(7835):923, 1973
- Brock DJ, Sutcliffe RG: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2(7770):197, 1972
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al: The genetic sonogram, a method for risk assessment for Down syndrome in the mid trimester. *J Ultrasound Med* 21(10):1087, 2002
- Burton BK, Schulz CJ, Burd LI: Limb anomalies associated with chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 79 (5 Pt 1):726, 1992
- Bush MC, Malone FD: Down syndrome screening in twins. *Clin Perinatol* 32(2):373, 2005
- Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, et al: Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):257.e1, 2009
- Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. *Lancet* 351(9098):242, 1998
- Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, et al: National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76(11):747, 2006
- Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME: Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 108(3):612, 2006
- Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al: Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 358(9294):1665, 2001
- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, et al: Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(3):218, 2004
- Colvin J, Bower C, Dickinson JE, et al: Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 116(3):e356, 2005
- Comstock CH, Malone FD, Robert H, et al: Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester screening? *Am J Obstet Gynecol* 195(3):843, 2006
- Cowett MR, Hakanson DO, Kocon RW, et al: Untoward neonatal effect of intraamniotic administration of methylene blue. *Obstet Gynecol* 48(1 Suppl):74S, 1976
- Cragan JD, Gilboa SM: Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85(1):20, 2009
- Cuckle H: Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92(1):97, 2000
- Cuckle H, Benn P, Wright D: Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 29(4):252, 2005
- Cuckle H, Wald N, Stevenson JD, et al: Maternal serum alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 10(2):71, 1990
- Cutting GR: Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:237, 2005
- Cystic Fibrosis Mutation Database: CFMDB statistics. 2012 Available at: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. Accessed February 25, 2013
- Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, et al: Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 195(6):1623, 2006
- Davies SC, Cronin E, Gill M, et al: Screening for sickle cell disease and thalassemia: a systematic review with supplementary research. *Heath Technol Assess* 4(3):1, 2000
- de Wert G, Liebaers I, Van De Velde H: The future (r)evolution of preimplantation genetic diagnosis/human leukocyte antigen testing: ethical reflections. *Stem Cells* 25(9):2167, 2007
- Dolk H, Loane M, Garne E: The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 686:349, 2010
- Doody KJ: Treatment of the infertile couple. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al: Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 353(14):1443, 2005
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al: First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 191(6):1446, 2004
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al: Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 106(2):260, 2005



- Dugoff L, Society for Maternal-Fetal Medicine: First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 115(5):1052, 2010
- Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, et al: The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. *Prenat Diagn* 20(3):328, 2000
- Evans MI, Harrison HH, O'Brien JE, et al: Correction for insulin-dependent diabetes in maternal serum alpha-fetoprotein testing has outlived its usefulness. *Am J Obstet Gynecol* 187(4):1084, 2002
- Evans MI, Wapner RJ: Invasive prenatal diagnostic procedures. *Semin Perinatol* 29(4):215, 2005
- Faiola S, Tsoi E, Huggon C, et al: Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26(1):22, 2005
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, et al: Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *Lancet* 343(8905):1069, 1994
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, et al: Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56–66 days' gestation. *Lancet* 337(8744):762, 1991
- Flake AW: Stem cell and genetic therapies for the fetus. *Semin Pediatr Surg* 12(3):202, 2003
- Fragouli E: Preimplantation genetic diagnosis: present and future. *J Assist Reprod Genet* 24(6):201, 2007
- Gallot D, Boda C, Ughetto S, et al: Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(3):276, 2007
- Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, et al: Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 168(5):1339, 1993
- Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, et al: Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 104(1):30, 2004
- Greene MF, Haddow JE, Palomaki GE, et al: Maternal serum alpha-fetoprotein levels in diabetic pregnancies. *Lancet* 2(8606):345, 1988
- Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, et al: Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 103(3):1147, 2004
- Harisha PN, Devi BI, Christopher R, et al: Impact of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects. *J Neurosurg Pediatr* 6(4):364, 2010
- Harper LM, Cahill AG, Smith K, et al: Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 119(4):745, 2012
- Holmes LB: Report of National Institute of Child Health and Human Development Workshop on Chorionic Villus Sampling and Limb and Other Defects, October 20, 1992. *Teratology* 48(4):7, 1993
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 285(23):2981, 2001
- Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 249(15):2034, 1983
- Hsieh FJ, Shyu MK, Sheu BC, et al: Limb defects after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 85(1):84, 1995
- Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD: Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart* 89(9):1071, 2003
- Huttlly W, Rudnicka A, Wald NJ: Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Prenat Diagn* 24(10):804, 2004
- Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al: A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 327(9):636, 1992
- Jiao Z, Zhou C, Li J, et al: Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of beta-thalassemia by whole-genome amplification. *Prenat Diagn* 23(8):646, 2003
- Kaback M, Lim-Steele J, Dabholkar D, et al: Tay Sachs disease: carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era. *JAMA* 270:2307, 1993
- Knight GK, Palomaki GE: Maternal serum alpha-fetoprotein and the detection of open neural tube defects. In Elias S, Simpson JL (eds): *Maternal Serum Screening*. New York, Churchill Livingstone, 1992, p 41
- Kochanek KD, Jiaquan XU, Murphy SL, et al: Deaths: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* Vol 60, 2011
- Kuliev A, Jackson L, Froster U, et al: Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 174(3):807, 1996
- Kuliev A, Rechitsky S: Polar body-based preimplantation genetic diagnosis for Mendelian disorders. *Mol Hum Reprod* 17:275, 2011
- Langlois S, Armstrong L, Gall K, et al: Steroid sulfatase deficiency and contiguous gene deletion syndrome amongst pregnant patients with low serum unconjugated estriols. *Prenat Diagn* 29(10):966, 2009
- Lewis D, Tolosa JE, Kaufmann M, et al: Elective cesarean delivery and long-term motor function or ambulation status in infants with meningocele. *Obstet Gynecol* 103(3):469, 2004
- Li Z, Weng H, Xu C, et al: Oxidative stress-induced JNK1/2 activation triggers proapoptotic signaling and apoptosis that leads to diabetic embryopathy. *Diabetes* 61(8):2084, 2012
- Long A, Moran P, Robson S: Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies. *Prenat Diagn* 26(8):707, 2006
- Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, et al: Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med* 324(10):662, 1991
- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA: First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol* 104(6):1222, 2004
- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al: First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population: reply. *Obstet Gynecol* 105(4):901, 2005a
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al: First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 353(19):2001, 2005b
- Marthin T, Liedgren S, Hammar M: Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76(8):728, 1997
- Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, et al: Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 17(4):454, 2011
- Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, et al: In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 357(1):9, 2007
- Matias A, Gomes C, Flack N: Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of ductus venous blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12(6):380, 1998
- Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, et al: Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 98(9):892, 1991
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al: An association between low maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 148(7):886, 1984
- Merrill DC, Goodwin P, Burson JM, et al: The optimal route of delivery for fetal meningocele. *Am J Obstet Gynecol* 179(1):235, 1998
- Meyers C, Adam R, Dungan J, et al: Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced? *Obstet Gynecol* 89(2):248, 1997
- Milunsky A, Canick JA: Maternal serum screening for neural tube and other defects. In Milunsky A (ed): *Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention, and Treatment*, 5th ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2004, p 719
- Morrow RJ, McNay MB, Whittle MJ: Ultrasound detection of neural tube defects in patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 78(6):1055, 1991
- Mujezinovic F, Alfirevic Z: Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008580, 2011
- Munoz JB, Lacasana M, Cavazos RG, et al: Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and risk of anencephaly in Mexico. *Mol Hum Reprod* 13(6):419, 2007
- Nakata N, Wang Y, Bhatt S: Trends in prenatal screening and diagnostic testing among women referred for advanced maternal age. *Prenat Diagn* 30(3):198, 2010
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NINDS Canavan disease information page. Available at: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/canavan/canavan.htm>. Accessed December 20, 2012a
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NINDS Gaucher disease information page. , 2012b
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NINDS Niemann-Pick disease information page. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/niemann/niemann.htm>. Accessed December 20, 2012c
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NINDS Tay-Sachs disease information page. Available at: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/taysachs/taysachs.htm>. Accessed December 20, 2012d
- Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6(3):212, 2010



- Nicolaides KH: Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 191(1):45, 2004
- Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, et al: Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 12(8498):72, 1986
- Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, et al: Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol* 106(4):747, 2005
- Nuchal Translucency Quality Review Program: Nasal bone education. 2013. Available at: <https://www.ntqr.org/SM/wfNasalBoneInfo.aspx>. Accessed February 3, 2013
- Nyberg DA, Souter VL: Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 27(2):130, 2003
- Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, et al: Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 20(10):1053, 2001
- Orioli IM, Catilla EE: Epidemiology of holoprosencephaly: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:13, 2010
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al: DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* 13(11):913, 2011
- Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al: DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 14(3):296, 2012
- Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, et al: Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis, and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 97(3):227, 2012
- Persutte WH, Lenke RR: Failure of amniotic-fluid-cell growth: is it related to fetal aneuploidy? *Lancet* 345(8942):96, 1995
- Philip J, Silver RK, Wilson RD, et al: Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol* 103(6):1164, 2004
- Reichler A, Hume RF Jr, Drugan A, et al: Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 171(4):1052, 1994
- Rosen T, D'Alton ME, Platt LD, et al: First-trimester ultrasound assessment of the nasal bone to screen for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 110(2 Pt 1):339, 2007
- Rund D, Rachmilewitz E:  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 353(11):1135, 2005
- Sancken U, Bartels I: Biochemical screening for chromosomal disorders and neural tube defects (NTD): is adjustment of maternal alpha-fetoprotein (AFP) still appropriate in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)? *Prenat Diagn* 21(5):383, 2001
- Sepulveda W, Donaldson A, Johnson RD, et al: Are routine alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase determinations still necessary at second-trimester amniocentesis? Impact of high-resolution ultrasonography. *Obstet Gynecol* 85:105, 1995
- Sharma R, Stone S, Alzouebi A, et al: Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus. *Prenat Diagn* 31(2):142, 2011
- Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, et al: The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15(6):460, 2000
- Shulman LP, Elias S, Phillips OP, et al: Amniocentesis performed at 14 weeks' gestation or earlier: Comparison with first-trimester transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 83(4):543, 1994
- Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al: An evaluation of the chorionic villus sampling learning curve. *Am J Obstet Gynecol* 163(3):917, 1990
- Simpson JL: Preimplantation genetic diagnosis to improve pregnancy outcomes in subfertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26(6):805, 2012
- Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al: Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 109(2 Pt 1):376, 2007
- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al: Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome. A meta-analysis. *JAMA* 285(8):1044, 2001
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al: UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 352(9125):337, 1998
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, et al: Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 209(3):170, 2013
- Solomon BD, Rosenbaum KN, Meck JM, et al: Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C:146, 2010
- Sonek J, Borenstein M, Daklis T: Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11–13(6) weeks. *Am J Obstet Gynecol* 196(3):271.e1, 2007
- Sonek JD, Cicero S, Neiger R, et al: Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 195(5):1219, 2006
- Sparks AB, Wang ET, Struble CA, et al: Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenat Diagn* 32(1):3, 2012
- Spencer K, Ong C, Skentou H, et al: Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 20:411, 2000
- Spencer K, Souter V, Tul N, et al: A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13(4):231, 1999
- Spencer K, Wallace EM, Ritoe S: Second-trimester dimeric inhibin-A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 15(12):1101, 1996
- Sugimura Y, Murase T, Oyama K, et al: Prevention of neural tube defects by loss of function of inducible nitric oxide synthase in fetuses of a mouse model of streptozocin-induced diabetes. *Diabetologia* 52(5):962, 2009
- Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, et al: Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 350(9079):697, 1997
- Tangshewinsirikul C, Wanapirak C, Piyamongkol W, et al: Effect of cord puncture site on cordocentesis at mid-pregnancy on pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 31:861, 2011
- Thornburg LL, Knight KM, Peterson CJ, et al: Maternal serum alpha-fetoprotein values in type 1 and type 2 diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 199(2):135.e1, 2008
- Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, et al: Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 184(4):719, 2001
- Tul N, Spencer K, Noble P, et al: Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 19(11):1035, 1999
- Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, et al: Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 162(2):322, 1990
- van der Pol JG, Wolf H, Boer K, et al: Jejunal atresia related to the use of methylene blue in genetic amniocentesis in twins. *Br J Obstet Gynaecol* 99(2):141, 1992
- Velie EM, Shaw GM, Malcoe LH, et al: Understanding the increased risk of neural tube defect-affected pregnancies among Mexico-born women in California: immigration and anthropomorphic factors. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20(3):219, 2006
- Vintzileos AJ, Egan JF: Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 172(3):837, 1995
- Vink J, Wapner R, D'Alton ME: Prenatal diagnosis in twin gestations. *Semin Perinatol* 36(3):169, 2012
- Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, et al: Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of UK Collaborative Study on Alpha-Fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. *Lancet* 1(8026):1323, 1977
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al: Maternal serum unconjugated estriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 95(4):334, 1988
- Walker SJ, Ball RH, Babcook CJ, et al: Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses and neonates with cleft lip with or without cleft palate. A population-based study in Utah. *J Ultrasound Med* 20(11):1175, 2001.
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al: First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 349(15):1471, 2003
- Watson WJ, Chescheir NC, Katz VL, et al: The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein: a review. *Obstet Gynecol* 78(1):123, 1991
- Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA, et al: Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 76(3 Pt 2):513, 1990
- Wijnberger LD, van der Schouw YT, Christiaens GC: Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 20(3):241, 2003
- Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, et al: Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *Am J Ophthalmol* 137(1):18, 2004
- Yang P, Zhao Z, Reece EA: Activation of oxidative stress signaling that is implicated in apoptosis with a mouse model of diabetic embryopathy. *Am J Obstet Gynecol* 198(1):130.e1, 2008
- Yin M, Dong L, Zheng J, et al: Meta analysis of the association between MTHFR C677T polymorphism and the risk of congenital heart defects. *Ann Hum Genet* 76(1):9, 2012
- Zuckerman A, Lahad A, Shmueli A, et al: Carrier screening for Gaucher disease: lessons for low-penetrance, treatable diseases. *JAMA* 298(11):1281, 2007



# Distúrbios Fetais

ANEMIA FETAL.....	306
ALOIMUNIZAÇÃO DE GLÓBULOS VERMELHOS.....	306
HEMORRAGIA FETO-MATERNA .....	312
TROMBOCITOPENIA FETAL.....	313
HIDROPSIA FETAL .....	315

Os distúrbios fetais podem ser adquiridos (como na aloimunização), genéticos (*hiperplasia suprarrenal congênita* ou  $\alpha_4$ -*talassemia*), ou podem ser anormalidades esporádicas durante o desenvolvimento, como muitas malformações estruturais. Neste capítulo, serão revisadas a anemia e a trombocitopenia fetais, além da hidropsia fetal imune e não imune. A hidropsia talvez seja a quintessência dos distúrbios fetais, já que pode ser uma manifestação de doença grave de diversas etiologias. As malformações estruturais fetais foram revisadas no [Capítulo 10](#), as anormalidades genéticas foram revisadas nos [Capítulos 13 e 14](#), e outros quadros passíveis de tratamento fetal clínico e cirúrgico serão revisados no [Capítulo 16](#). Visto que as infecções congênitas surgem como resultado de infecção ou de colonização materna, elas serão consideradas nos [Capítulos 64 e 65](#).

## ANEMIA FETAL

Das muitas causas de anemia fetal, a mais comum é a aloimunização de glóbulos vermelhos, que resulta da passagem de anticorpos maternos pela placenta, os quais destroem hemácias fetais. A aloimunização leva à superprodução de glóbulos vermelhos imaturos no feto e no neonato – a *eritroblastose fetal* –, atualmente denominada *doença hemolítica do feto e do neonato (DHFN)*. Várias infecções congênitas também estão associadas à anemia fetal, em particular o *parvovírus B19*, discutido no [Capítulo 64](#). Nas populações do sudeste asiático, a  $\alpha_4$ -*talassemia* é uma causa comum de anemia grave e hidropsia não imune. A hemorragia feto-materna pode causar anemia fetal grave,

como será discutido adiante. Entre as causas raras de anemia estão distúrbios na produção das hemácias (como a *anemia de Blackfan-Diamond* e a *anemia de Fanconi*), enzimopatias de glóbulos vermelhos (*deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase* e *deficiência de piruvato-quinase*), anormalidades na estrutura dos glóbulos vermelhos (*esferocitose hereditária* e *eliptocitose*) e distúrbios mieloproliferativos (*leucemias*). A anemia pode ser identificada por exame de amostra de sangue fetal, como descrito no [Capítulo 14](#), ou por avaliação com Doppler da velocidade sistólica máxima na artéria cerebral média (ACM), como será descrito a seguir.

Quando progressiva, a anemia fetal por qualquer causa pode levar a insuficiência cardíaca, hidropsia fetal e, por fim, morte. Felizmente, a prevenção da aloimunização Rh D com imunoglobulina anti-D e a identificação da anemia fetal com Doppler da ACM e seu tratamento com transfusões intrauterinas modificaram bastante a prevalência e o curso dessa doença anteriormente devastadora. Os fetos com anemia grave transfundidos *in utero* apresentam sobrevida acima de 90%, e, mesmo nos casos que evoluem com hidropsia fetal, as taxas aproximam-se de 80% (Lindenburt, 2013; van Kamp, 2001).

## Aloimunização de glóbulos vermelhos

Atualmente há 30 sistemas de grupos sanguíneos diferentes e 328 antígenos de hemácias reconhecidos pela International Society of Blood Transfusion (Storry, 2011). Embora alguns sejam imunológica e geneticamente importantes, muitos são tão raros que têm pouca relevância clínica. Qualquer indivíduo que não possua determinado antígeno eritrocitário poderá produzir anticorpos quando exposto a esse antígeno. Tais anticorpos podem ser prejudiciais ao próprio indivíduo, caso ele receba uma transfusão sanguínea incompatível, ou prejudiciais ao feto durante a gravidez. Como consequência, os bancos de sangue rotineiramente procedem à triagem dos antígenos eritrocitários. Esses anticorpos também podem causar danos ao feto durante a gravidez. Como observamos anteriormente, anticorpos maternos formados contra antígenos eritrocitários fetais podem atravessar a placenta e produzir lise de glóbulos vermelhos e anemia.



Caracteristicamente, o feto herda pelo menos um antígeno eritrocitário do pai que não existe na mãe. Assim, a mãe pode ser sensibilizada se um número suficiente de eritrócitos entrar em sua circulação e desencadear uma resposta imune. Mesmo assim, a aloimunização é rara pelas seguintes razões: (1) baixa prevalência de antígenos eritrocitários incompatíveis; (2) passagem insuficiente de antígenos fetais ou anticorpos maternos pela placenta; (3) incompatibilidade ABO materno-fetal, levando à rápida eliminação dos eritrócitos fetais antes que possam desencadear uma resposta imune; (4) antigenicidade variável; e (5) resposta imune materna variável ao antígeno.

Nos estudos de rastreamento de base populacional, a prevalência de aloimunização de glóbulos vermelhos no curso da gravidez é de cerca de 1% (Howard, 1998; Koelewijn, 2008). Em sua maioria, os casos de anemia fetal grave requerendo transfusão antenatal são atribuíveis à aloimunização anti-D, anti-Kell ou anti-c.

### Detecção de aloimunização

Na primeira consulta de pré-natal, procede-se à determinação do tipo sanguíneo materno e à triagem de anticorpos, sendo que anticorpos não ligados ao soro materno são detectados com o teste de Coombs indireto (Capítulo 9). Se o resultado for positivo, procede-se à identificação dos anticorpos específicos, determina-se o subtipo de imunoglobulina (Ig), se IgG ou IgM, e quantifica-se seu título. Apenas os anticorpos IgG são preocupantes, já que os IgM não atravessam a placenta. Os anticorpos específicos e seu potencial para causar anemia hemolítica fetal estão listados na Tabela 15-1. O chamado *título crítico* é o nível no qual é possível produzir anemia fetal significativa. Esse valor pode ser diferente para cada anticorpo, é determinado individualmente por cada laboratório, e em geral varia entre 1:8 e 1:32. Se o título crítico para anti-D for 1:16, títulos  $\geq$  1:16 indicam a possibilidade de haver doença hemolítica grave. Uma exceção importante é a sensibilização para Kell, que será discutida adiante.

### Grupos sanguíneos do sistema CDE (Rh)

O sistema rhesus inclui cinco proteínas ou antígenos eritrocitários: C, c, D, E e e. Não foi identificado um antígeno “d”, e define-se que o indivíduo é Rh D-negativo pela ausência do antígeno D. Embora a maioria dos indivíduos seja Rh D-positivo ou negativo, há mais de 200 variantes de antígeno D (Daniels, 2013).

Os antígenos CDE são clinicamente importantes. Os indivíduos Rh D-negativos podem ser sensibilizados após uma única exposição a até 0,1 mL de eritrócitos fetais (Bowman, 1988). Os dois genes responsáveis – *RHD* e *RHCE* – estão localizados no braço curto do cromossomo 1 e são herdados em conjunto, independentemente dos outros genes para grupo sanguíneo. Sua incidência varia de acordo com a origem racial e étnica. Quase 85% dos norte-americanos brancos não hispânicos são Rh D-positivos, assim como cerca de 90% das populações indígenas norte-americanas, 93% dos afrodescendentes e hispano-americanos, e 99% dos asiáticos (Garratty, 2004).

A prevalência de aloimunização Rh D complicando gestações varia entre 0,5 e 0,9% (Howard, 1998; Koelewijn, 2008; Martin, 2005). Sem a profilaxia com imunoglobulina anti-D, uma paciente Rh D-negativo dando à luz um bebê Rh D-positivo ABO-compatível tem probabilidade de 16% de desenvolver aloimunização. Cerca de 2% serão sensibilizadas no momento do nascimento, 7% até seis meses de pós-parto, e as demais

7% ficarão “sensibilizadas”, produzindo anticorpos apenas em gestação subsequente (Bowman, 1985). Se houver incompatibilidade ABO, o risco de aloimunização Rh D é de cerca de 2% sem profilaxia (Bowman, 2006). A razão para a diferença nas taxas relativas ao tipo de sangue ABO está na destruição de eritrócitos com incompatibilidade ABO e, como consequência, redução das oportunidades de sensibilização. A sensibilização Rh D também pode ocorrer com complicações no primeiro trimestre da gravidez, procedimentos diagnósticos pré-natais e trauma materno (Tabela 15-2).

Os antígenos Rh C, c, E e e apresentam imunogenicidade mais baixa do que o antígeno Rh D, mas também podem causar doença hemolítica. A sensibilização aos antígenos E, c e C complica cerca de 0,3% das gestações nos estudos de rastreamento e são responsáveis por cerca de 30% dos casos de aloimunização de glóbulos vermelhos (Howard, 1998; Koelewijn, 2008). A aloimunização anti-E é mais comum, mas a necessidade de transfusões em fetos ou em neonatos é significativamente maior com a aloimunização anti-c do que com a anti-E ou a anti-C (Hackney, 2004; Koelewijn, 2008).

**O efeito avó.** Em praticamente todas as gestações, pequenas quantidades de sangue materno penetram na circulação fetal. Foi utilizada reação em cadeia de polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*) em tempo real para identificar DNA materno Rh D-positivo no sangue periférico de prematuros e neonatos a termo Rh D-negativos (Lazar, 2006). Assim, é possível que um feto feminino Rh D-negativo tenha sido exposto a eritrócitos maternos Rh D-positivos suficientes para que haja sensibilização. Nesses casos, ao atingir a vida adulta, ela poderá produzir anticorpos anti-D antes ou no início de sua primeira gestação. Esse mecanismo é denominado *teoria da avó*, pois o feto é ameaçado por anticorpos maternos cuja produção foi inicialmente provocada por eritrócitos de sua avó.

### Aloimunização por antígenos menores

Como a administração rotineira de imunoglobulina anti-D previne a aloimunização anti-D, proporcionalmente mais casos de doença hemolítica são ocasionados por outros antígenos de glóbulos vermelhos além do D – também conhecidos como antígenos menores (ver Tabela 15-1). Os anticorpos Kell estão entre os mais frequentes. Os anticorpos do grupo Duffy A – anti-Fy<sup>a</sup> – também são relativamente comuns, assim como anti-MNSs e anti-Jk<sup>a</sup> – grupo Kidd (Geifman-Holtzman, 1997). A maioria dos casos de sensibilização a antígenos menores resulta de transfusões de sangue (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Se for detectado anticorpo IgG para eritrócito e houver qualquer dúvida sobre sua relevância, o médico deve pecar por excesso, e a gestação deve ser investigada para doença hemolítica.

Há poucos antígenos de grupo sanguíneo que não representem qualquer risco fetal. Os anticorpos Lewis, Le<sup>a</sup> e Le<sup>b</sup>, assim como os anticorpos I, são aglutininas frias. Eles predominantemente são IgM e não são expressos em eritrócitos fetais. Outro anticorpo que não causa hemólise fetal é do grupo Duffy B – Fy<sup>b</sup>.

**Aloimunização Kell.** Cerca de 90% dos brancos e até 98% dos afro-americanos são Kell-negativos. A determinação do tipo Kell não é feita rotineiramente, e cerca de 90% dos casos de sensibilização Kell ocorrem por transfusão com sangue Kell-positivo. Assim, a história de transfusões é importante.



TABELA 15-1 Antígenos menores de eritrócitos e sua relação com doença hemolítica fetal

Sistemas de grupos sanguíneos	Antígenos relacionados com doença hemolítica	Doença hemolítica gravidade	Condução proposta
Lewis	*		
I	*		
Kell	K	Leve a moderada <sup>†</sup>	Avaliação fetal
	k, Ko, Kp <sup>a</sup> , Kp <sup>b</sup> , Js <sup>a</sup> , Js <sup>b</sup>	Leve	Cuidados de rotina
Rh (não D)	E, C, c	Leve a moderada <sup>†</sup>	Avaliação fetal
Duffy	Fy <sup>a</sup>	Leve a moderada <sup>†</sup>	Avaliação fetal
	Fy <sup>b</sup>	Nenhuma	Cuidados de rotina
	By <sup>3</sup>	Leve	Cuidados de rotina
Kidd	Jk <sup>a</sup>	Leve a moderada	Avaliação fetal
	Jk <sup>b</sup> , Jk <sup>3</sup>	Leve	Cuidados de rotina
MNSs	M, S, s, U	Leve a moderada	Avaliação fetal
	N	Leve	Cuidados de rotina
	Mi <sup>a</sup>	Moderada	Avaliação fetal
MSSSs	Mt <sup>a</sup>	Moderada	Avaliação fetal
	Vw, Mur, Hil, Hut	Leve	Cuidados de rotina
Lutheran	Lu <sup>a</sup> , Lu <sup>b</sup>	Leve	Cuidados de rotina
Diego	D1 <sup>a</sup> , Di <sup>b</sup>	Leve a moderada	Avaliação fetal
Xg	Xg <sup>a</sup>	Leve	Cuidados de rotina
P	PP <sub>1pk</sub> (Tj <sup>a</sup> )	Leve a moderada	Avaliação fetal
Antígenos públicos	Yt <sup>a</sup>	Moderada a grave	Avaliação fetal
	Yt <sup>b</sup> , Lan, Ge, Jr <sup>a</sup> , CO <sup>1-b-</sup>	Leve	Cuidados de rotina
	En <sup>a</sup>	Moderada	Avaliação fetal
	Co <sup>a</sup>	Grave	Avaliação fetal
Antígenos privados	Batty, Becker, Berrens, Evans, Gonzalez, Hunt, Jobbins, Rm, Ven, Wright <sup>b</sup>	Leve	Cuidados de rotina
	Biles, Heibel, Radin, Zd	Moderada	Avaliação fetal
	Good, Wright <sup>a</sup>	Grave	Avaliação fetal

\*Não há casos comprovados de doença hemolítica do feto e do neonato.  
<sup>†</sup> Com hidropsia fetal.  
Modificada de Weinstein, 1982.

Se a sensibilização Kell ocorrer por incompatibilidade materno-fetal, ela pode ser mais rápida e mais grave do que com Rh D ou outro grupo sanguíneo. Isso ocorre porque os anticorpos Kell ligam-se a precursores de eritrócitos na medula óssea fetal e bloqueiam a resposta hematopoiética à anemia. Com menos eritrócitos produzidos, há menos hemólise. Em razão dessas vicissitudes, não é possível prever anemia grave pelo título de anticorpos anti-Kell maternos ou pelo nível de bilirrubina no líquido amniótico. Uma opção é utilizar um limiar de título mais baixo – 1:8 – para definir sensibilização Kell (Moise, 2012). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendou que os títulos de anticorpos não sejam usados para monitorar as gestações para sensibilização Kell. Van Wamelen e colaboradores (2007) preconizaram o uso de exames com Doppler da ACM a partir de 16 a 17 semanas nas gestações com título anti-Kell  $\geq$  1:2.

Incompatibilidade do grupo sanguíneo ABO

A incompatibilidade com os principais grupos de antígenos sanguíneos, A e B, é a causa mais comum de doença hemolítica em neonatos, mas não gera hemólise relevante em fetos. Cerca

de 20% dos neonatos apresentam incompatibilidade do grupo sanguíneo ABO; no entanto, apenas 5% são clinicamente afetados, e a anemia resultante em geral é leve. O quadro difere daquele da incompatibilidade Rh CDE de diversas maneiras. Primeiro, a incompatibilidade ABO costuma ser encontrada no primeiro filho, enquanto na sensibilização aos outros grupos sanguíneos isso não ocorre. Isso porque a maioria das mulheres do grupo O desenvolve isoaglutininas anti-A e anti-B antes da gravidez, em razão de exposição a bactérias com antígenos semelhantes. Segundo, a aloimunização ABO pode afetar futuras gestações, mas, diferentemente do que ocorre com a doença por incompatibilidade CDE, é raro tornar-se progressivamente mais grave. Por fim, a maior parte dos anticorpos anti-A e anti-B é formada por IgM, que não atravessam a placenta. Além disso, os glóbulos vermelhos fetais apresentam menos locais antigênicos A e B do que os dos adultos e, portanto, são menos imunogênicos. Por essas razões, a aloimunização ABO em geral é uma doença da pediatria, e não da obstetrícia. Não há necessidade de monitorar o feto para hemólise ou de antecipar o parto. É essencial a observação neonatal cuidadosa, pois a hiperbilirrubinemia pode implicar



**TABELA 15-2** Causas de hemorragia feto-materna associada à aloimunização por antígeno eritrocitário<sup>a</sup>

<b>Perda de gestação</b>
Gravidez ectópica
Aborto espontâneo
Aborto eletivo
Morte fetal (qualquer trimestre)
<b>Procedimentos</b>
Coleta de vilosidade coriônica
Amniocentese
Coleta de amostra de sangue fetal
<b>Outras</b>
Parto
Traumatismo
Descolamento da placenta
Sangramento vaginal inexplicável durante a gravidez
Versão cefálica externa

<sup>a</sup>Em todos esses casos, recomenda-se administrar imunoglobulina anti-D. Dados da American Academy of Pediatrics e do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012.

tratamento com fototerapia e, ocasionalmente, transfusão (Capítulo 33).

■ **Condução da gravidez com aloimunização**

Estima-se que 25 a 30% dos fetos de gestação com aloimunização Rh D apresentarão anemia hemolítica leve a moderada, e, sem tratamento, até 25% evoluirão com hidropsia (Tannirandorn, 1990). Se for detectada aloimunização e o título estiver abaixo do valor crítico, a dosagem deve ser repetida a cada quatro semanas durante toda a gravidez (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Entretanto, é importante ressaltar que, se a gestante tiver tido gravidez anterior complicada por aloimunização, a dosagem seriada de anticorpos é inadequada para vigilância contra anemia fetal. Nesses casos, deve-se presumir que há risco para a gravidez e proceder conforme será discutido adiante. Uma vez que o título tenha atingido um valor crítico, não há benefício em repetir a dosagem. A gravidez estará em risco mesmo se o título se reduzir, e a avaliação complementar continuará sendo necessária.

**Determinação do risco fetal**

A presença de anticorpos anti-D no soro materno reflete sua sensibilização, mas não significa necessariamente que o feto será acometido ou que ele seja Rh D-positivo. Por exemplo, em um casal branco não hispânico em que a mulher seja Rh D-negativo, há probabilidade de 85% de que o homem seja Rh D-positivo, mas em 60% desses casos ele será heterozigoto para o locus-D (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Se ele for heterozigoto, apenas metade dos seus filhos correrá risco de doença hemolítica. Outra consideração a ser feita é que, se a gestante tiver sido sensibilizada anteriormente, seus títulos de anticorpo podem se elevar a níveis muito altos mesmo se o feto atual for Rh D-negativo. A isso é dado o nome de *reação amnésica*. Além disso, a aloimunização a outro antígeno eritrocitário além do Rh D pode ter ocorrido após transfusão sanguínea passada, e, se antígeno não estiver presente nos eritrócitos paternos, a gestação pode estar em risco.

A avaliação da aloimunização inicia-se com a determinação do quadro de antígenos eritrocitários paternos. *Considerando-se que a paternidade é certa*, se o pai for negativo para o antígeno eritrocitário ao qual a mãe está sensibilizada, a gravidez não corre risco. Em gestante com aloimunização Rh D em que o pai seja Rh D-positivo, é útil determinar a zigosidade paterna para antígeno D no pré-natal, o que é possível com análise do DNA. Se o pai for heterozigoto ou se a paternidade estiver em questão, deve-se propor à paciente a avaliação do tipo de antígeno fetal. Nos Estados Unidos, esse exame tradicionalmente é feito com amniocentese e teste de PCR de amniócitos não cultivados para avaliação do tipo sanguíneo fetal (Capítulo 13) (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Esse exame tem valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de cerca de 97% (Van den Veyver, 1996). A amostra de vilo corial em geral não é realizada por estar associada a aumento no risco de hemorragia feto-materna e possibilidade de agravar a aloimunização. Há testes fetais para outros antígenos disponíveis nos laboratórios de referência para exame de amostra de amniocentese. Exemplos incluem os testes para E/e, C/c, Duffy, Kell, Kidd e M/N.

Recentemente, tem-se utilizado exame não invasivo de DNA fetal livre no sangue materno para tipagem de sangue Rh D (Capítulo 13). Foram publicadas acurácias que chegam a 99 ou 100% (Minon, 2008; Tynan, 2011). Em uma metanálise, apenas 3% das amostras tiveram resultados inconclusivos (Geifman-Holtzman, 2006). A tipagem sanguínea Rh D fetal com exame de DNA fetal livre é usada rotineiramente em algumas regiões da Europa. Há duas potenciais indicações nas mulheres Rh D-negativo: (1) nas mulheres com aloimunização Rh D, o teste pode identificar os fetos que também são Rh D-negativos e, portanto, não requerem vigilância para anemia; e (2) nas mulheres sem aloimunização Rh D, a administração de imunoglobulina anti-D pode ser evitada se o feto for Rh D-negativo. Entretanto, surgiram preocupações sobre se o uso do teste para evitar a administração da imunoglobulina anti-D poderia levar a aumento na prevalência de aloimunização Rh D (Goodspeed, 2013; Szczepura, 2011). Até 2013, o teste de DNA fetal livre para tipagem de Rh não havia sido amplamente adotado nos Estados Unidos.

A condução da gestante com aloimunização deve ser individualizada, incluindo vigilância sobre os títulos de anticorpos maternos, monitoramento ultrassonográfico da velocidade sistólica máxima na ACM do feto, dosagem da bilirrubina no líquido amniótico ou amostras de sangue fetal. É essencial determinar com precisão a idade gestacional e conhecer a idade gestacional em que tenha ocorrido anemia fetal na gravidez anterior, uma vez que a anemia tende a ocorrer mais cedo e a ser mais intensa nas gestações subsequentes.

**Dopplervelocimetria com da artéria cerebral média.** Na maioria dos centros especializados, as medições seriadas da velocidade sistólica máxima na ACM fetal substituíram a amniocentese na detecção de anemia fetal. O feto anêmico desvia sangue preferencialmente para o cérebro com o objetivo de manter oxigenação adequada. A velocidade aumenta em razão do maior débito cardíaco e da menor viscosidade sanguínea (Moise, 2008a). A técnica, discutida no Capítulo 10, deve ser usada apenas por pessoal adequadamente treinado e com experiência (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).



Em um estudo de referência, Mari e colaboradores (2000) mediram a velocidade sistólica máxima na ACM fetal em 111 fetos em risco para anemia e em 265 fetos normais usados como controle. Valores maiores que 1,5 vez o múltiplo da média (MoM, de *multiple of the median*) para uma dada idade gestacional foram capazes de identificar corretamente todos os fetos com anemia moderada a grave. Portanto, a sensibilidade do exame foi de 100%, com taxa de resultados falso-positivos de 12%.

A velocidade sistólica máxima na ACM é acompanhada com exames seriados, e os valores são plotados em uma curva como a apresentada na **Figura 15-1**. Se a velocidade estiver entre 1 e 1,5 vez o valor do MoM e a curva for ascendente – de forma que o valor esteja se aproximando do limiar de 1,5 vez o MoM – a vigilância deve ser aumentada para interrogação semanal com Doppler. Se a velocidade sistólica máxima na ACM exceder 1,5 MoM, haverá indicação de exame de amostra de sangue fetal para avaliar a necessidade de transfusão fetal. A taxa de falso-positivos aumenta de modo significativo depois de 35 semanas, em razão do aumento normal no débito cardíaco que ocorre a partir dessa idade gestacional (Moise, 2008a; Zimmerman, 2002).

**Análise espectral do líquido amniótico.** Há mais de 50 anos, Liley (1961) demonstrou a utilidade da análise espectral do líquido amniótico para medir a concentração de bilirrubina. Esse exame permite estimar a gravidade da hemólise, além de avaliar indiretamente a anemia. A bilirrubina no líquido amniótico é medida por espectrofotometria como uma alteração na absorbância da densidade óptica a 450 nm –  $\Delta OD_{450}$ . A probabilidade de haver anemia fetal é determinada plotando-se o valor de  $\Delta OD_{450}$  em um gráfico dividido em várias faixas. O gráfico original de Liley é válido para o período entre 27 e 42 semanas e contém três faixas. A faixa 1 indica feto D-negativo ou com doença leve. A faixa 2 indica anemia fetal, com concentração de hemoglobina entre 11,0 e 13,9 g/dL para a região inferior da faixa 2 e valores entre 8,0 e 10,9 g/dL para a região superior. A faixa 3 indica anemia grave, com concentração de hemoglobina < 8,0 g/dL.

O gráfico de Liley foi modificado subsequentemente por Queenan e colaboradores (1993) para incluir gestações com 14 semanas (**Figura 15-2**). O nível naturalmente elevado de

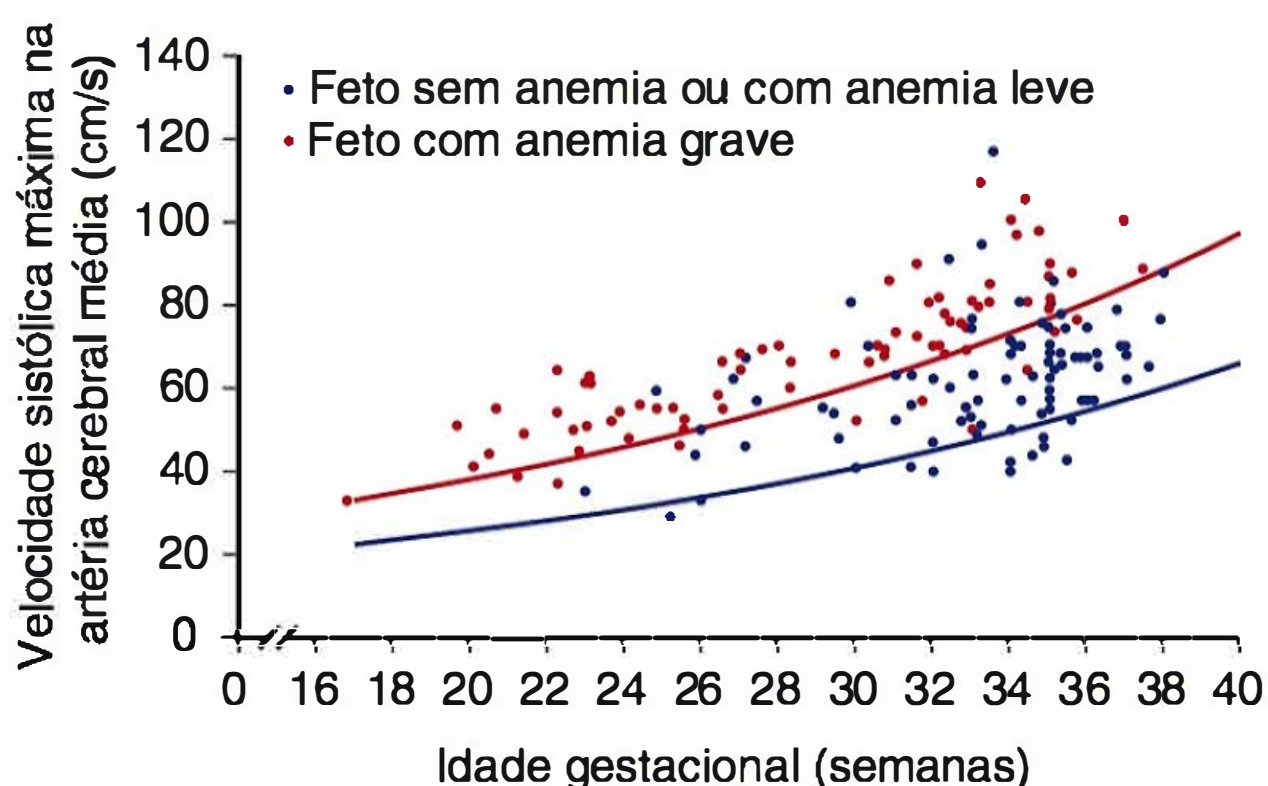
bilirrubina no líquido amniótico no meio da gestação resulta em uma grande *zona indeterminada*. Aqui, as concentrações de bilirrubina não predizem de forma precisa a concentração fetal de hemoglobina. Por esse motivo, se a avaliação indicasse probabilidade de anemia grave ou de hidropsia fetais antes de 25 semanas de gestação, indicava-se coleta de sangue fetal para exame.

A velocimetria da ACM é um exame não invasivo e não implica riscos de perda da gestação ou de agravamento da aloimunização associados à amniocentese. É importante ressaltar que esse exame é mais acurado do que a avaliação de  $\Delta OD_{450}$ , em particular no início da gestação. Oepkes e colaboradores (2006) compararam a dopplervelocimetria da ACM com exame de bilirrubina no líquido amniótico. Esses autores concluíram que o Doppler da ACM tinha sensibilidade e acurácia significativamente maiores. Por esse motivo, atualmente a análise espectral do líquido amniótico só é realizada quando não há disponibilidade imediata de dopplervelocimetria. O exame também pode ser considerado quando a velocidade sistólica máxima na ACM for superior a 1,5 MoM após 35 semanas de gestação. Nessa última situação, se a avaliação com  $\Delta OD_{450}$  indicar apenas hemólise leve, recomenda-se antecipação do parto para 37 ou 38 semanas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012; Moise, 2008b).

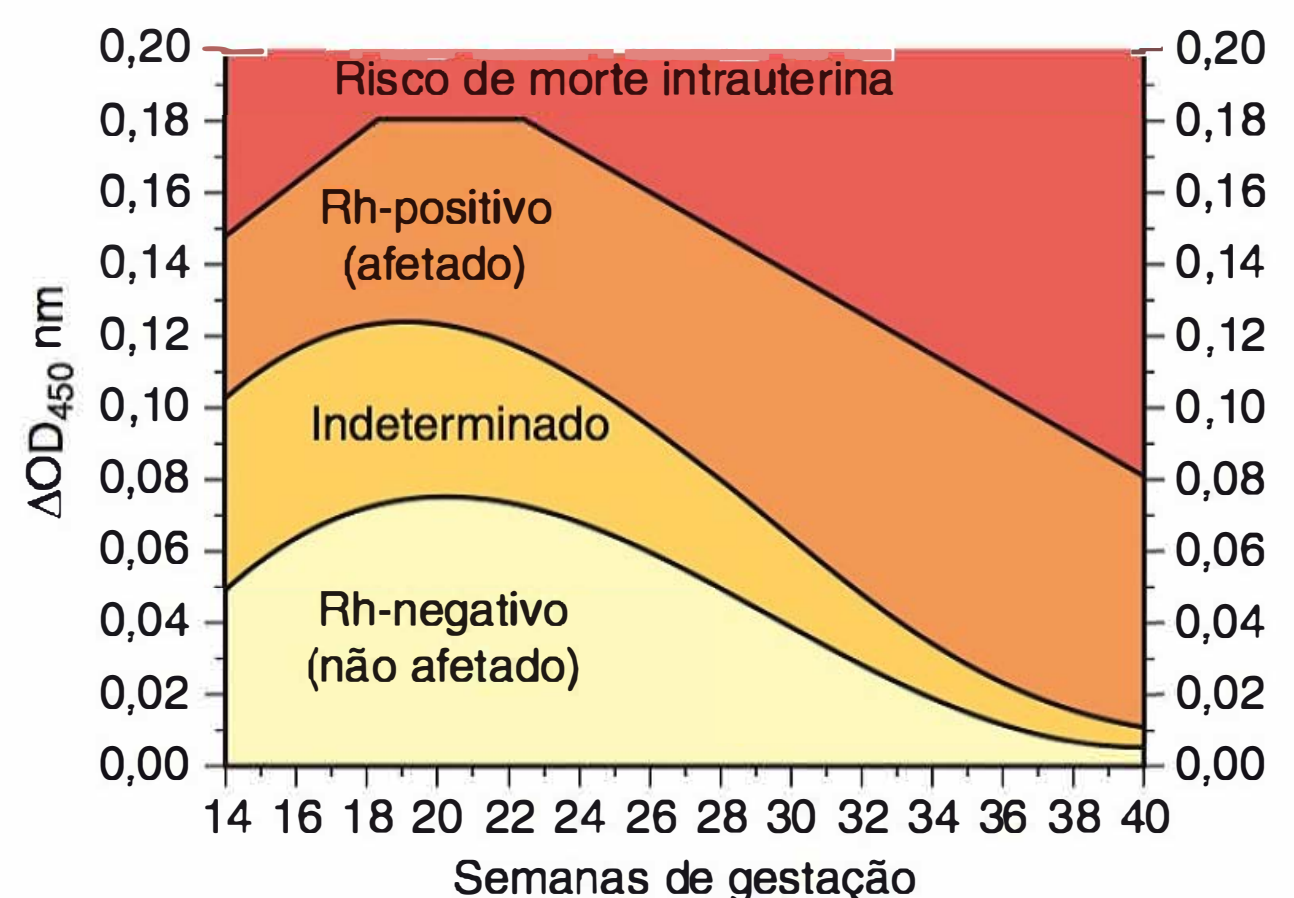
### Transfusões de sangue para o feto

Se houver evidência de anemia fetal grave, seja em razão de aumento da velocidade sistólica máxima na ACM, seja por hidropsia fetal, a conduta é muito influenciada pela idade gestacional. O feto prematuro em geral é avaliado por amostra de seu sangue, como descrito no **Capítulo 14**. Alguns autores recomendam proceder à transfusão fetal até 30 a 32 semanas de gestação e ao nascimento com 32 a 34 semanas. Para reduzir a morbidade neonatal por prematuridade, outros autores sugerem transfusão intrauterina até 36 semanas, seguida por nascimento com 37 a 38 semanas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

A transfusão intravascular na veia umbilical sob guia ultrassonográfica é o método preferencial para transfusão fetal. A transfusão peritoneal pode ser necessária em caso de doença hemolítica grave de instalação precoce no início do segundo



**FIGURA 15-1** Medidas obtidas com Doppler da velocidade sistólica máxima na artéria cerebral média em 165 fetos com risco de anemia grave. As linhas azuis indicam a mediana para as velocidades sistólicas máximas nas gestações normais, e a linha vermelha representa 1,5 vez a mediana. (Reproduzida de Oepkes, 2006, com autorização.)



**FIGURA 15-2** Faixas de avaliação do  $\Delta OD_{450}$  no líquido amniótico em gestações entre 14 e 40 semanas. (Reproduzida de Queenan, 1993, com autorização.)



trimestre, um período em que a veia umbilical é estreita demais para permitir a entrada de uma agulha (Fox, 2008; Howe, 2007). Nos casos com hidropsia, embora a absorção peritoneal esteja prejudicada, alguns autores preferem transfundir simultaneamente a cavidade peritoneal e a veia umbilical.

Geralmente recomenda-se transfusão quando o hematócrito fetal está  $< 30\%$ . Contudo, uma vez que se tenha identificado hidropsia, o hematócrito em geral está em  $15\%$  ou mais baixo. Os eritrócitos transfundidos são do tipo O, Rh D-negativo, citomegalovírus-negativo, em concentrado de hematócrito ao redor de  $80\%$  a fim de evitar sobrecarga de volume, irradiado para prevenção de reação enxerto contra hospedeiro e pobre em leucócitos. O volume feto-placentário permite infusão rápida de quantidade de sangue relativamente grande. Antes da infusão sanguínea, um agente paralisante, como o vecurônio, pode ser administrado ao feto para minimizar os movimentos e a possibilidade de traumatismo. Em um feto sem hidropsia, o hematócrito-alvo em geral é de  $40$  a  $50\%$ . O volume transfundido pode ser estimado multiplicando-se o peso fetal estimado em gramas por  $0,02$  para cada  $10\%$  de aumento necessário no hematócrito (Giannina, 1998). No feto gravemente anêmico, transfunde-se menos sangue no início, e nova transfusão é planejada para dois dias depois.

Em geral, as transfusões subsequentes acontecem a cada 2 a 4 semanas, dependendo do hematócrito. A sensibilidade da velocidade sistólica máxima na ACM para detectar anemia parece ser menor após a transfusão inicial, de modo que esse exame deixa de ser confiável (Scheier, 2006). Um esquema proposto é realizar uma segunda transfusão em 10 dias, a terceira duas semanas depois, e qualquer transfusão adicional três semanas mais tarde (Moise, 2012). Após a transfusão, o hematócrito fetal costuma diminuir cerca de  $1\%$  ao dia. Nos fetos com hidropsia, observa-se queda inicial mais acelerada.

**Evolução.** Os relatos de complicações relacionadas com o procedimento chegam a  $9\%$  das gestações tratadas com transfusão (van Kamp, 2005). Aqui estão incluídos mortes fetais em  $3\%$ , mortes neonatais em  $2\%$ , necessidade de cesariana de emergência em  $6\%$ , e infecção em  $1\%$ . Considerando que a transfusão fetal pode salvar a vida de fetos gravemente comprometidos, os riscos não devem impedir o tratamento.

A taxa global de sobrevivência após transfusão fetal aproxima-se de  $90\%$  (Lindenberg, 2013; Van Kamp, 2005). Se houver necessidade de transfusão antes de 20 semanas, as taxas de sobrevivência diminuem, mas chegam a  $80\%$  nos centros com maior experiência (Canlorde, 2011; Lindenberg, 2013). Van Kamp e colaboradores (2001) relataram que, nos casos com hidropsia, a taxa de sobrevivência aproxima-se de  $75$  a  $80\%$ . Entretanto, dos quase  $66\%$  com resolução da hidropsia após a transfusão, mais de  $95\%$  sobrevivem. A taxa de sobrevivência esteve abaixo de  $40\%$  quando a hidropsia persistiu.

Lindenberg e colaboradores (2012) revisaram recentemente os resultados em longo prazo após transfusão intrauterina em uma coorte com mais de 450 gestações com aloimunização. Em  $80\%$  dos casos, a aloimunização havia sido causada por incompatibilidade Rh D, por incompatibilidade Kell em  $12\%$ , e por Rh c em  $5\%$ . Cerca de  $25\%$  dos fetos acometidos evoluíram com hidropsia, e mais de  $50\%$  tiveram que ser tratados com transfusão no período neonatal. A taxa de sobrevivência global aproximou-se de  $90\%$ . Entre quase 300 crianças com idade entre 2 e 17 anos que participaram de testes de desenvolvimento

neurológico, menos de  $5\%$  tiveram prejuízos graves, incluindo atraso grave no desenvolvimento em  $3\%$ , paralisia cerebral em  $2\%$ , e surdez em  $1\%$ .

### Prevenção de aloimunização Rh D

A imunoglobulina anti-D tem sido usada por décadas para a prevenção de aloimunização Rh D, sendo uma das histórias de maior sucesso da obstetrícia moderna. Nos países sem acesso à imunoglobulina anti-D, quase  $10\%$  das gestações com Rh D-negativo são complicadas por DHFN (Zipursky, 2011). Contudo, com a imunoprofilaxia, a aloimunização é reduzida a  $< 0,2\%$ . Apesar do uso disseminado e de longa data, seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido.

Quase  $90\%$  dos casos de aloimunização ocorrem por hemorragia feto-materna no momento do nascimento. A administração rotineira pós-parto de imunoglobulina anti-D às gestantes em risco no prazo de 72 horas do parto reduz a taxa de aloimunização em  $90\%$  (Bowman, 1985). Além disso, a administração de imunoglobulina anti-D com 28 semanas de gestação reduz a taxa de aloimunização no terceiro trimestre de cerca de 2 para  $0,1\%$  (Bowman, 1988).

Quando houver dúvida quanto à administração de imunoglobulina anti-D, a sugestão é administrar. Mesmo que desnecessária, a aplicação não causará qualquer dano; contudo, se não for administrada em casos nos quais haveria necessidade, as consequências podem ser graves.

As preparações atuais de imunoglobulina anti-D são derivadas de plasma humano doado por indivíduos com títulos altos de anticorpos anti-D. As formulações preparadas por fracionamento por etanol frio e ultrafiltração só podem ser administradas por via intramuscular, uma vez que contêm proteínas plasmáticas que poderiam causar anafilaxia caso administradas por via intravenosa. Entretanto, as novas formulações, preparadas usando cromatografia por troca iônica, podem ser administradas por via intramuscular ou intravenosa. Isso é importante em caso de tratamento de hemorragia feto-materna intensa, a ser discutida oportunamente. Ambos os métodos de preparação removem efetivamente partículas virais, incluindo as dos vírus da hepatite e da imunodeficiência humana. Dependendo da preparação, a meia-vida da imunoglobulina anti-D varia entre 16 e 24 dias, sendo esta a justificativa para sua aplicação no terceiro trimestre e logo após o parto. A dose intramuscular padrão de imunoglobulina anti-D –  $300 \mu\text{g}$  ou 1.500 unidades internacionais (UI) – protegerá a gestante de compleição média em caso de hemorragia fetal de até 30 mL de sangue total ou 15 mL de eritrócitos.

Nos Estados Unidos, administra-se profilaticamente uma dose de imunoglobulina anti-D a todas as mulheres Rh D-negativo não sensibilizadas com cerca de 28 semanas de gestação, e uma segunda dose é administrada após o parto de feto Rh D-positivo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010). Antes da dose de imunoglobulina anti-D com 28 semanas, recomenda-se repetir o exame de anticorpo a fim de identificar aquelas pacientes que tenham sofrido aloimunização (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Após o parto, a imunoglobulina anti-D deve ser administrada em no máximo 72 horas. É importante ressaltar que, caso não haja a administração nesse prazo, deve-se proceder à aplicação assim que a omissão tiver sido identificada, uma vez que é possível que haja alguma proteção até 28 dias após o parto (Bowman, 2006).



A imunoglobulina anti-D também deve ser administrada após eventos relacionados com a gravidez que possam resultar em hemorragia feto-materna (ver [Tabela 15-2](#)).

A imunoglobulina anti-D pode produzir um título fracamente positivo – 1:1 a 1:4 – no teste de Coombs indireto. Não há perigo e esse fato não deve ser confundido com aloimunização. Ademais, à medida que o índice de massa corporal supera 27 a 40 kg/m<sup>2</sup>, os níveis de anticorpos diminuem em 30 a 60% e podem se tornar menos protetores (MacKenzie, 2006; Woelfer, 2004). As mulheres Rh D-negativo que recebem outros hemoderivados – incluindo transfusão de plaquetas e plasmaférese – também correm risco de serem sensibilizadas, o que pode ser prevenido com a administração de imunoglobulina anti-D. Raramente, uma pequena quantidade de anticorpos atravessa a placenta, resultando em teste de Coombs direto fracamente positivo no exame feito com sangue do cordão umbilical. Apesar disso, a imunização passiva não causa hemólise fetal ou neonatal significativa.

Em cerca de 1% das gestações, o volume de hemorragia feto-materna supera 30 mL de sangue total (Ness, 1987). Uma única dose de imunoglobulina anti-D seria insuficiente nessas situações. Se for cogitada a administração de dose adicional de imunoglobulina anti-D apenas para as mulheres com fatores de risco – traumatismo abdominal, descolamento de placenta, placenta prévia, manipulação intrauterina, gestação multifetal ou extração manual da placenta –, metade das pacientes que deveriam receber dose superior a 1.500 UI poderia ser perdida. Em razão dessas observações, a American Association of Blood Banks recomenda que todas as gestantes D-negativo sejam submetidas ao teste de *Kleihauer-Betke* ou ao teste da roseta no momento do parto (Snyder, 1998).

O teste da roseta é usado para identificar se células fetais Rh D-positivo estão presentes na circulação de uma mulher Rh D-negativo. Trata-se de um teste qualitativo. Uma amostra de sangue materno é misturada com anticorpos anti-D que, então, cobrem quaisquer células Rh-positivo presentes na amostra. A seguir, são adicionadas hemácias indicadoras com antígeno-D, e formam-se rosetas ao redor das células fetais à medida que as células indicadoras ligam-se a elas pelos anticorpos. Assim, se rosetas forem visualizadas, há células fetais Rh D-positivo na amostra.

O teste de Kleihauer-Betke é um teste quantitativo usado em cenário de incompatibilidade Rh D ou em qualquer situação em que haja suspeita de hemorragia feto-materna significativa – independentemente da situação antigênica. Esse teste será discutido adiante.

A dose de imunoglobulina anti-D é calculada a partir do volume estimado da hemorragia de feto para mãe, conforme descrito anteriormente. Uma ampola contendo 1.500 UI (300 µg) é administrada para cada 15 mL de glóbulos vermelhos ou 30 mL de sangue total a serem neutralizados. Quando se estiver utilizando uma preparação de uso intramuscular, não se pode administrar mais de cinco doses em 24 horas. Quando se usa uma preparação intravenosa, duas ampolas – totalizando 3.000 UI (600 µg) – podem ser administradas a cada 8 horas. Para determinar se a dose administrada foi adequada, pode-se realizar o teste de Coombs indireto. Um resultado positivo indica excesso de imunoglobulina anti-D no soro materno e, como consequência, demonstra que a dose foi suficiente. Como alternativa, pode-se realizar o teste da roseta a fim de avaliar se há células fetais circulando.

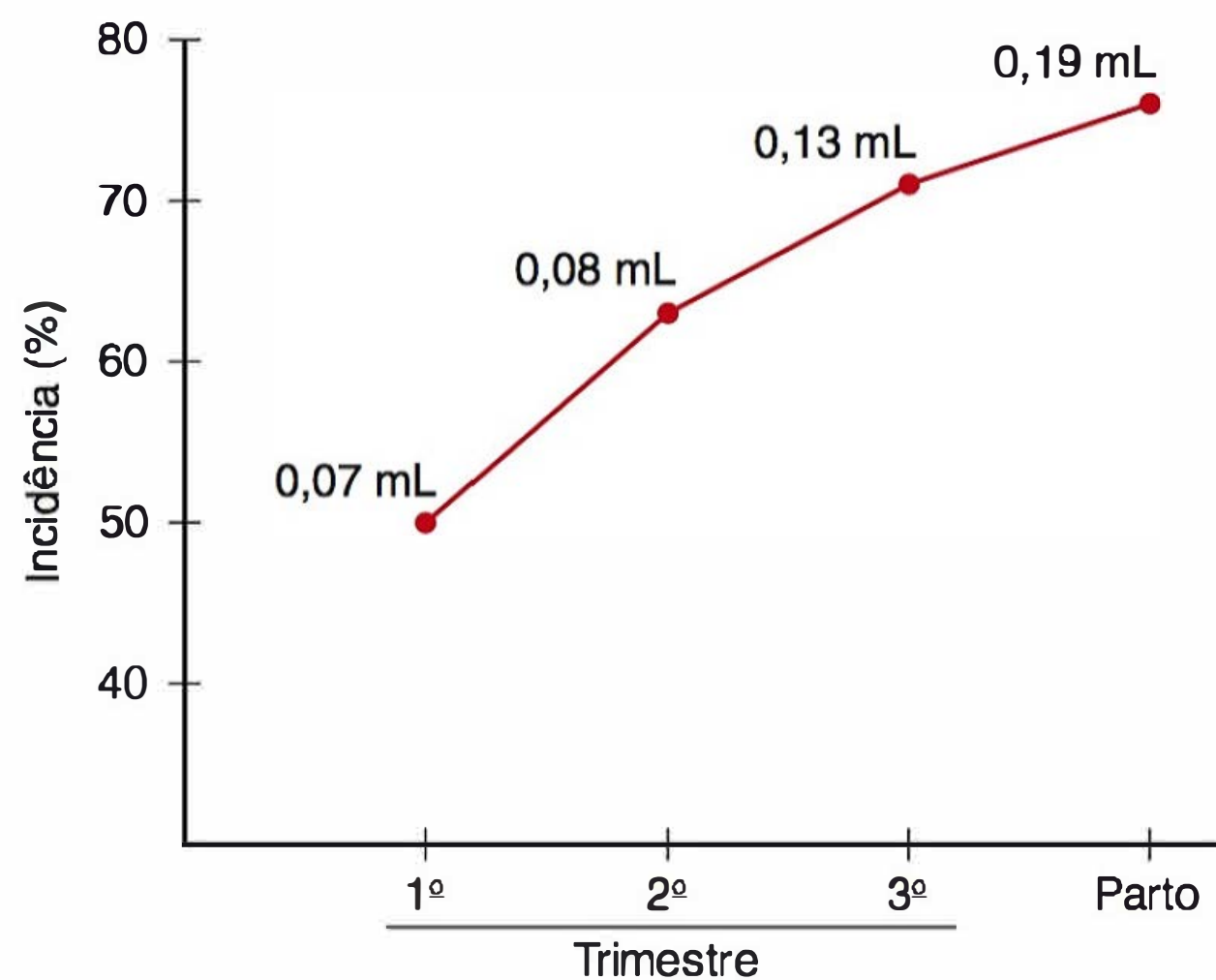
## Antígenos D fracos

As mulheres positivas para *antígeno D fraco*, anteriormente denominado *D<sup>u</sup>*, não são consideradas em risco de doença hemolítica e não necessitam de imunoglobulina anti-D (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010). Há, entretanto, variantes D – denominadas *antígenos D parciais* – que podem resultar em aloimunização Rh D e causar doença hemolítica (Daniels, 2013). Se uma gestante D-negativo der à luz um lactente D-positivo, ela deve ser tratada com imunoglobulina anti-D. Vale enfatizar que, se houver qualquer dúvida acerca da situação do antígeno-D, a imunoglobulina anti-D deve ser administrada.

## Hemorragia feto-materna

É provável que todas as gestantes sofram uma pequena hemorragia feto-materna, e, em 66% dos casos, isso pode ser suficiente para provocar uma reação antígeno-anticorpo. Como mostra a [Figura 15-3](#), a incidência aumenta com a idade gestacional, como aumenta o volume de sangue fetal na circulação materna. Grandes volumes de perda sanguínea – hemorragia feto-materna verdadeira – felizmente são raros. Em uma série de mais de 30.000 gestações, de Almeida e Bowman (1994) observaram evidência de hemorragia feto-materna > 80 mL em cerca de 1 a cada 1.000 nascimentos, e hemorragia > 150 mL em 1 a cada 5.000 nascimentos.

A hemorragia feto-materna pode se seguir a traumatismo materno, pode ocorrer em caso de placenta prévia ou de vasa prévia, e pode se seguir a amniocentese ou versão cefálica externa (Giacioia, 1997; Rubod, 2007). Em mais de 80% dos casos, entretanto, nenhuma causa foi identificada. Quando há hemorragia significativa, a queixa de apresentação mais comum é redução dos movimentos fetais (Eichbaum, 2006; Hartung, 2000; Wylie, 2010). O padrão sinusoidal de batimentos cardíacos fetais, embora incomum, ocasionalmente é encontrado e indica avaliação imediata ([Capítulo 24](#)). A ultrassonografia pode demonstrar elevação da velocidade sistólica máxima na ACM, e é possível identificar hidropsia (Eichbaum, 2006; Giacioia,



**FIGURA 15-3** Incidência de hemorragia feto-materna durante a gravidez. Os números a cada ponto da curva representam o volume total de sangue fetal que se estima que tenha sido transferido para a circulação materna. (Dados de Choavaratana, 1997.)



1997; Hartung, 2000). Se houver suspeita de hemorragia feto-materna com base em padrão sinusoidal de batimentos cardíacos fetais ou em teste de Kleihauer-Betke positivo, o achado de velocidade sistólica máxima elevada na ACM ou de hidropsia determina considerar a possibilidade de transfusão fetal ou antecipação do nascimento.

Uma limitação dos testes quantitativos para células fetais na circulação materna é que eles não fornecem informações acerca do momento de ocorrência ou da cronicidade da hemorragia (Wylie, 2010). De modo geral, a anemia que se instala gradual ou cronicamente, como ocorre na aloimunização, é mais bem tolerada pelo feto do que aquela que se instala agudamente. A anemia crônica pode não causar anormalidades na frequência cardíaca até que o feto esteja moribundo. Por outro lado, uma hemorragia aguda significativa é mal tolerada pelo feto e frequentemente causa incapacidade neurológica fetal profunda, em razão de hipoperfusão cerebral, isquemia e infarto. Em alguns casos, a hemorragia feto-materna é identificada na investigação da causa de natimortalidade (Capítulo 35).

### Testes para hemorragia feto-materna

Uma vez identificada a hemorragia feto-materna, o volume de perda sanguínea fetal poderá ser estimado. O volume perdido pode influenciar a condução obstétrica, sendo essencial para determinar a dose apropriada de imunoglobulina anti-D quando a gestante for Rh D-negativo.

O teste quantitativo mais usado para a detecção de eritrócitos fetais na circulação materna é a precipitação ácida ou teste de Kleihauer-Betke (KB) (Kleihauer, 1957). Os eritrócitos fetais contêm hemoglobina F, que é mais resistente à precipitação ácida do que a hemoglobina A. Após a exposição ao ácido, permanece apenas hemoglobina fetal, de modo que, após coloração, os eritrócitos fetais aparecem na cor vermelha e as células adultas aparecem como “fantasmas” (Figura 15-4). As células fetais são contadas e expressas como porcentagem de células adultas. O teste é trabalhoso. Além disso, pode ser menos acurado em duas situações: (1) casos de hemoglobinopatia materna em que glóbulos vermelhos maternos carregam hemoglobina fetal em excesso; e (2) casos próximos do ou a termo, em que o feto já tenha começado a produzir hemoglobina A.

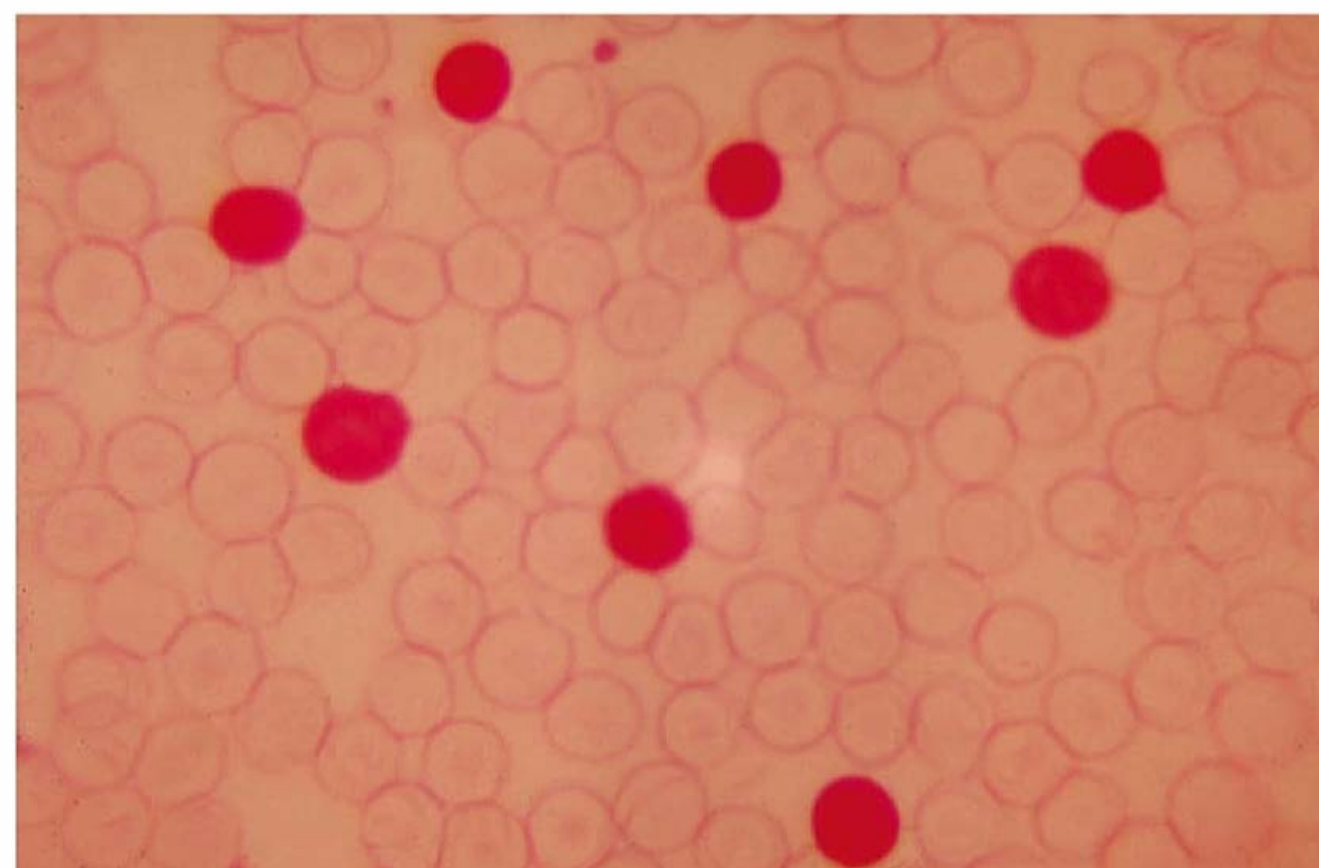
O volume de sangue fetal transferido é calculado a partir do teste de KB usando a seguinte fórmula:

$$\text{Volume sanguíneo fetal} = \frac{\text{VSM} \times \text{Hct materno} \times \% \text{ células fetais no teste KB}}{\text{Hct fetal}}$$

Um método é estimar o volume sanguíneo materno (VSM) como 5.000 mL para gestante a termo de tamanho normal e normotensa. Assim, para um resultado de 1,7% de células positivas no teste usando coloração com a técnica KB, em uma mulher de tamanho médio com um hematócrito (Hct) de 35%, que tenha dado à luz uma criança a termo pesando 3.000 g e cujo hematócrito fosse de 50%:

$$\text{Volume sanguíneo fetal} = \frac{5.000 \times 0,35 \times 0,017}{0,5} = 60 \text{ mL}$$

O volume sanguíneo feto-placentário ao termo da gestação aproxima-se de 125 mL/kg. Para esse feto de 3.000 g, isso representaria 375 mL. Assim, esse feto teria perdido cerca de 15% (60 ÷ 375 mL) do volume feto-placentário. Como o hematócrito é de 50% em um feto a termo, esses 60 mL de sangue total



**FIGURA 15-4** Teste de Kleihauer-Betke demonstrando hemorragia feto-materna massiva. Após o tratamento por eluição ácida, as hemácias fetais ricas em hemoglobina F são coradas em tom escuro, enquanto as hemácias maternas com pequena quantidade de hemoglobina F são coradas em tom claro.

representam 30 mL de glóbulos vermelhos perdidos ao longo do tempo para a circulação materna. Essa perda seria hemodinamicamente bem tolerada, mas implicaria na administração de 300 µg de imunoglobulina anti-D para prevenir a ocorrência de aloimunização. Um método mais preciso para estimar o VSM inclui o cálculo feito com base na estatura e no peso da gestante e no aumento do volume de sangue antecipado em função da idade gestacional (Capítulo 41).

A hemorragia feto-materna também pode ser quantificada usando citometria de fluxo para medir o tamanho dos glóbulos vermelhos (Dziegiel, 2006). Trata-se de um teste automatizado, que não é afetado pelos níveis maternos de hemoglobina F ou pelos níveis fetais de hemoglobina A. Nos estudos de comparação direta com o teste de KB, concluiu-se que a citometria de fluxo é mais sensível e acurada (Chambers, 2012; Fernandes, 2007).

## TROMBOCITOPENIA FETAL

### Trombocitopenia aloimune

Esse quadro também é referido como *trombocitopenia aloimune neonatal (TAIN)* ou *trombocitopenia aloimune fetal e neonatal (TAIFN)*. A trombocitopenia aloimune (TAI) é a causa mais comum de trombocitopenia grave entre neonatos a termo, com frequência de 1 a 2 por 1.000 (Kamphuis, 2010; Pacheco, 2013; Risson, 2012). A TAI é causada por aloimunização materna a antígenos plaquetários herdados do pai. Os anticorpos antiplaquetários maternos resultantes atravessam a placenta de forma similar à aloimunização por glóbulos vermelhos. Diferentemente da *trombocitopenia imune*, a contagem de plaquetas maternas é normal. Além disso, diferentemente da aloimunização Rh D, sequelas graves podem afetar a primeira gravidez de risco.

A aloimunização plaquetária materna na maioria dos casos é contra o antígeno plaquetário 1a humano (HPA-1a, de *human platelet antigen-1a*). A seguir, HPA-5b, HPA-1b e HPA-3a, e a aloimunização de outros antígenos responde por apenas 1% dos casos relatados. A aloimunização do HPA-1a responde por 80 a 90% dos casos e está associada a maior gravidade (Bussel, 1997; Knight, 2011; Tiller, 2013).



Cerca de 85% dos indivíduos brancos são positivos para HPA-1a. Aproximadamente 2% são homozigotos para HPA-1b e, portanto, correm risco de aloimunização. Contudo, apenas 10% das gestantes homozigotas para HPA-1b gestam feto HPA-1a e produzirão anticorpos antiplaquetários. Cerca de um terço dos fetos ou neonatos afetados desenvolverá trombocitopenia grave, e 10 a 20% daqueles com trombocitopenia grave evoluem com hemorragia intracraniana (HIC) (Kamphuis, 2010). Como consequência, os estudos de base populacional identificaram HIC associada a TAI-FN em 1 a cada 25.000 a 60.000 gestações (Kamphuis, 2010; Knight, 2011).

A TAI-FN tem um amplo espectro de apresentações. Em alguns casos, a trombocitopenia neonatal é uma descoberta incidental ou o lactente se apresenta com petéquias. Como alternativa, o feto ou o neonato podem desenvolver HIC devastadora – com frequência antes do nascimento. Das 600 gestações com TAI identificadas em um vasto registro internacional, HIC fetal ou neonatal complicou 7% dos casos (Tiller, 2013). Em 60% dos casos houve hemorragia no primeiro filho, ocorrendo antes de 28 semanas de gestação em metade deles. Um terço das crianças afetadas morreu logo após o nascimento, e 50% dos sobreviventes evoluíram com déficits neurológicos. Bussel e colaboradores (1997) avaliaram a contagem de plaquetas antes da terapia em 107 fetos com TAI-FN. A gravidade da trombocitopenia foi predita pela ocorrência prévia de HIC perinatal em irmão, e 98% dos casos foram assim identificados. A contagem inicial das plaquetas foi < 20.000/mL em 50% dos casos. Naqueles em que a contagem inicial foi > 80.000/mL, os autores observaram queda na ordem de mais de 10.000/mL a cada semana sem tratamento.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico de TAI em geral é feito após a primeira gestação afetada em paciente com contagem normal de plaquetas cujo neonato apresente trombocitopenia sem outra explicação. Raramente, o diagnóstico é firmado antes que ocorra HIC fetal. A TAI recorre em 70 a 90% das gestações subsequentes, cos-

tuma ser grave e em geral instala-se no início de cada gravidez seguinte. Tradicionalmente, coletavam-se amostras de sangue fetal para detectar a trombocitopenia e ajustar o tratamento; se a contagem de plaquetas estivesse < 50.000/mL, procedia-se à transfusão de plaquetas. Contudo, complicações havidas relacionadas com o procedimento levaram os especialistas a recomendar o abandono da rotina de coleta de amostra fetal em favor do tratamento empírico com imunoglobulina intravenosa (IgIV) e prednisona (Berkowitz, 2006; Pacheco, 2011).

O tratamento é estratificado em função de ter havido ou não gestação prévia complicada por HIC perinatal, e, se tiver havido, com que idade gestacional (Tabela 15-3). Em seus trabalhos pioneiros, Bussel (1996), Berkowitz (2006) e colaboradores demonstraram a eficácia desse tratamento. Em uma série de 50 gestações com trombocitopenia fetal secundária a TAI-FN, a IgIV resultou em aumento na contagem de plaquetas de cerca de 50.000/mL, e nenhum feto evoluiu com HIC (Bussel, 1996). Entre as gestações particularmente de alto risco – assim definidas por contagem de plaquetas < 20.000/mL ou irmão com HIC associada a TAI-FN – a associação de corticosteroide ao tratamento com IgIV aumentou a contagem de plaquetas em 80% dos casos (Berkowitz, 2006). Recomenda-se cesariana no termo ou em período próximo a ele. O parto vaginal *não instrumental* só pode ser considerado se a amostra de sangue fetal tiver demonstrado contagem de plaquetas > 100.000/mL (Pacheco, 2011).

Entre outras considerações a serem feitas estão os riscos e os custos associados ao tratamento. Os possíveis efeitos colaterais da IgIV são febre, cefaleia, náusea/vômito, mialgia e exantema. Também foi descrita hemólise materna (Rink, 2013). Até 2011, o custo das diversas preparações de IgIV era de cerca de 70 dólares por grama ou quase 10.000 dólares para cada infusão semanal de 2 g/kg em gestante de peso médio (Pacheco, 2011).

Trombocitopenia imune

Nas gestantes com trombocitopenia imune (TPI), anticorpos antiplaquetários autoimunes podem atravessar a placenta

TABELA 15-3 Recomendações para o tratamento de trombocitopenia aloimune fetal e neonatal

Grupo de risco	Critérios	Tratamento sugerido
1	Feto ou neonato anterior com HIC, mas sem identificação de anticorpos anti-HPA na gestante	Rastreamento para anticorpo anti-HPA na gestante e reação cruzada com plaquetas paternas em 12, 24 e 32 semanas de gestação; nenhum tratamento quando os resultados forem negativos
2	Feto ou neonato anterior com trombocitopenia e anticorpo anti-HPA materno positivo, mas sem HIC	Início com 20 semanas: IGIV 1 g/kg/semana e prednisona 0,5 mg/kg/dia <b>ou</b> IGIV 2 g/kg/semana Início com 32 semanas: IGIV 2 g/kg/semana e prednisona 0,5 mg/kg/dia; manter até o nascimento
3	Feto anterior com HIC no terceiro trimestre ou neonato anterior com HIC, e anticorpo anti-HPA materno positivo	Início com 12 semanas: IGIV 1 g/kg/semana Início com 20 semanas: aumentar a IGIV para 2 g/kg/semana <b>ou</b> adicionar prednisona 0,5 mg/kg/dia Início com 28 semanas: IGIV 2 g/kg/semana <b>e</b> prednisona 0,5 mg/kg/dia; manter até o nascimento
4	Feto anterior com HIC antes do terceiro trimestre e anticorpo anti-HPA materno positivo	Início com 12 semanas: IGIV 2 g/kg/semana Início com 20 semanas: adicionar prednisona 1 mg/kg/dia Manter até o nascimento

HIC, hemorragia intracerebral; HPA, antígeno plaquetário humano; IGIV, imunoglobulina G intravenosa. Adaptada de Pacheco, 2011.



e causar trombocitopenia fetal. A TPI materna será descrita no [Capítulo 56](#). A trombocitopenia fetal geralmente é leve. Contudo, a contagem de plaquetas neonatal pode cair rapidamente após o nascimento, chegando a seu nível mais baixo com 48 a 72 horas de vida. Nem a contagem de plaquetas da gestante, nem a identificação de anticorpos antiplaquetários ou o tratamento com corticosteroide são preditivos da contagem fetal ou neonatal de plaquetas. É importante ressaltar que a contagem de plaquetas no feto em geral é adequada para permitir parto por via vaginal sem aumento no risco de HIC. Complicações hemorrágicas fetais são consideradas raras, e não se recomenda colher amostra de sangue fetal (Neunert, 2011). O tipo de parto é determinado pelas indicações obstétricas convencionais.

## HIDROPSIA FETAL

O termo *hidropsia* refere-se ao acúmulo excessivo de líquido seroso no corpo, e, em definição estrita, *hidropsia fetal* significa edema do feto. Tradicionalmente, o diagnóstico era feito após o parto com a identificação de neonato massivamente edemaciado, com frequência natimorto ([Figura 15-5](#)). Com a ultrassonografia, a hidropsia passou a ser um diagnóstico pré-natal. O diagnóstico é definido por dois ou mais derrames – pleural, pericárdico ou ascite – ou por um derrame mais anasarca. Com a evolução do quadro, o edema é um componente invariável, com frequência acompanhado por placentomegalia e polidrâmnio. A hidropsia pode ser causada por uma gama de condições com fisiopatologia variável, todas com potencial para levar o feto a um quadro muito grave. A hidropsia fetal é dividida em duas categorias. Quando associada à aloimunização de eritrócitos é denominada *imune*, caso contrário, é *não imune*.

### Hidropsia imune

A incidência de hidropsia imune foi bastante reduzida com o advento da imunoglobulina anti-D, do exame com Doppler da ACM para detecção de anemia grave e da transfusão fetal ime-

diata em caso de necessidade. Estima-se que apenas 10% dos casos de hidropsia sejam causados por aloimunização de eritrócitos (Bellini, 2009, 2012; Santolaya, 1992).

A fisiopatologia da hidropsia permanece desconhecida. Postula-se que a hidropsia imune compartilhe diversas anormalidades fisiológicas com a hidropsia não imune. Como mostra a [Figura 15-6](#), essas anormalidades incluem redução da pressão coloidosmótica, aumento da pressão hidrostática (ou venosa central) e aumento da permeabilidade vascular. A hidropsia imune resulta da passagem pela placenta de anticorpos maternos que destroem glóbulos vermelhos fetais. A anemia resultante estimula a hiperplasia eritroide da medula óssea e a hematopoiese extramedular no baço e no fígado. Esta última provavelmente cause hipertensão porta e prejudique a síntese hepática de proteínas, o que reduz a pressão oncótica do plasma (Nicolaidis, 1985). A anemia fetal também aumenta a pressão venosa central (Weiner, 1989). Finalmente, a hipoxia tecidual causada pela anemia pode aumentar a permeabilidade capilar, de modo a facilitar a coleção de líquido nas cavidades torácica e abdominal e/ou no tecido subcutâneo do feto.

Caracteristicamente, o grau da anemia na hidropsia imune é grave. Nicolaidis e colaboradores (1988) relataram que a concentração de hemoglobina esteve 7 a 10 g/dL abaixo da média normal para a idade gestacional em uma coorte de 48 fetos com hidropsia. De forma semelhante, em uma série com 70 gestações com anemia fetal causada por aloimunização eritrocitária, Mari e colaboradores (2000) observaram que os fetos com hidropsia imune tiveram valores de hemoglobina *abaixo de 5 g/dL*. Como discutido anteriormente, a hidropsia imune é tratada com transfusões de sangue para o feto (van Kamp, 2001).

### Hidropsia não imune

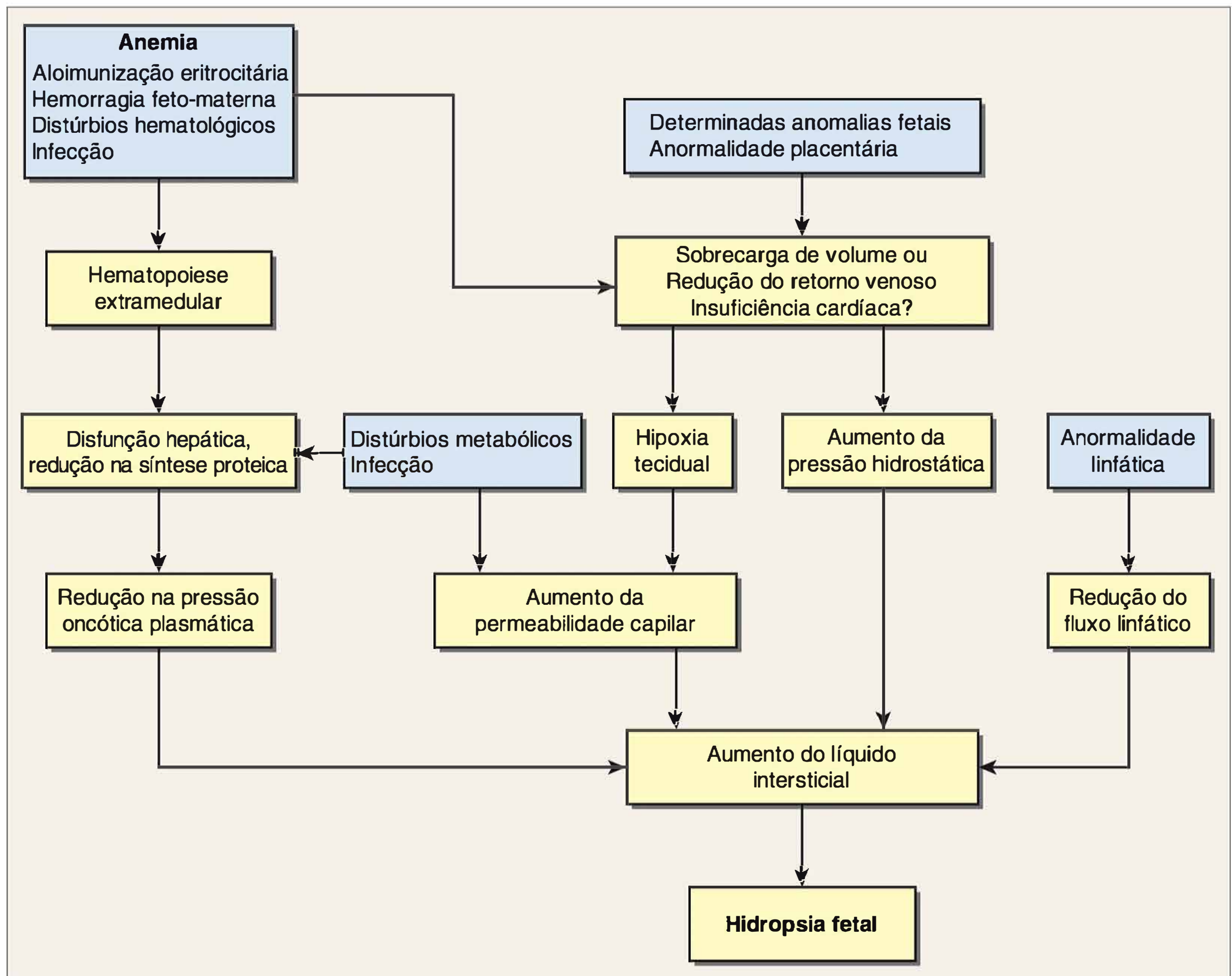
Atualmente, quase 90% dos casos de hidropsia são do tipo não imune (Bellini, 2009, 2012; Santolaya, 1992). A prevalência estimada é de 1 a cada 1.500 gestações de segundo trimestre (Heinonen, 2000). O número de distúrbios específicos que podem causar hidropsia não imune é extenso. A [Tabela 15-4](#) apresenta um resumo das etiologias e a proporção de nascimentos dentro de cada categoria de hidropsia segundo uma revisão feita com mais de 5.400 gestações afetadas. Identifica-se uma causa no pré-natal no mínimo em 60% e em mais de 80% dos casos após o nascimento (Bellini, 2009; Santo, 2011). Como mostra a [Figura 15-6](#), diversos processos fisiopatológicos distintos foram propostos como responsáveis pela via final comum da hidropsia fetal.

É importante ressaltar que a etiologia da hidropsia não imune varia de acordo com o período da gestação em que é identificada. Entre os casos diagnosticados antes do nascimento, a aneuploidia é responsável por cerca de 20%, as anormalidades cardiovasculares por 15%, e as infecções por 14% – sendo a mais comum a infecção pelo parvovírus B19 (Santo, 2011). Em geral, apenas 40% das gestações com hidropsia não imune resultam em neonatos nascidos vivos. Para esses, a taxa de sobrevida neonatal é de apenas 50%. Sohan e colaboradores (2001) revisaram 87 gestações com hidropsia e observaram que 45% daquelas diagnosticadas antes de 24 semanas apresentavam anormalidade cromossômica. A mais comum foi 45,X – *síndrome de Turner* ([Capítulo 10](#)) – e, nesses casos, a taxa de sobrevida foi < 5%. Se a hidropsia é detectada no primeiro trimestre, o risco de aneuploidia aproxima-se de 50%, e a maioria apresenta hígromas císticos ([Figura 10-16](#)) (Has, 2001).



**FIGURA 15-5** Feto natimorto, hidrópico, macerado e a placenta caracteristicamente aumentada de tamanho. A etiologia foi infecção por parvovírus B19. (Fotografia cedida pela Dra. April Bleich.)





**FIGURA 15-6** Patogênese proposta para hidropsia fetal imune e não imune. (Adaptada de Bellini, 2009; Lockwood, 2009.)

Assim, o prognóstico da hidropsia não imune é reservado, mas depende muito da etiologia. Nas grandes séries estudadas na Tailândia e no sudeste da China, a  $\alpha_4$ -talassemia foi a causa predominante de hidropsia não imune, tendo sido responsável por 30 a 50% dos casos com prognóstico extremamente sombrio (Liao, 2007; Ratanasiri, 2009; Suwanrath-Kengpol, 2005). Por outro lado, Sohan e colaboradores (2001) observaram que as causas tratáveis de hidropsia não imune – parvovírus, quilo-tórax e taquiarritmias – foram responsáveis cada uma por cerca de 10% dos casos, e, com terapia fetal, dois terços dos fetos com essas etiologias sobreviveram.

### Investigação diagnóstica

A hidropsia é rapidamente detectada no exame ultrassonográfico. Como assinalado anteriormente, dois derrames ou um derrame acompanhado por anasarca são necessários para o diagnóstico. O edema pode ser particularmente evidente ao redor do couro cabeludo, ou igualmente evidente ao redor do tronco e nos membros. Os derrames são identificados como coleções líquidas contornando os pulmões, o coração ou as vísceras abdominais (**Figura 15-7**).

Em muitos casos, a ultrassonografia e a avaliação laboratorial identificarão a causa subjacente da hidropsia fetal. Aqui

estão incluídos os casos decorrentes de anemia, arritmia, anormalidade estrutural e aneuploidia fetais, anormalidade placentária ou complicações de gemelaridade monócórionica. Dependendo dessas circunstâncias, a investigação inicial deve incluir os seguintes exames:

1. Coombs indireto para aloimunização.
2. Ultrassonografia fetal e exame da placenta incluindo:
  - Pesquisa anatômica detalhada para avaliar se há alguma das anormalidades estruturais listadas na **Tabela 15-4**.
  - Dopplervelocimetria da ACM para avaliar se há anemia fetal.
  - Ecocardiograma fetal com avaliação em modo M.
3. Amniocentese para cariotipagem fetal e para testes para parvovírus B19, citomegalovírus e toxoplasmose, conforme será discutido no **Capítulo 64**. Se houver anomalias fetais, deve-se considerar a indicação de análise cromossômica por *microarray*.
4. Se houver suspeita de anemia, deve-se considerar a indicação de teste de KB para hemorragia feto-materna, dependendo dos achados e dos resultados dos demais testes.
5. Deve-se considerar a solicitação de testes para  $\alpha$ -talassemia e/ou erros inatos do metabolismo.

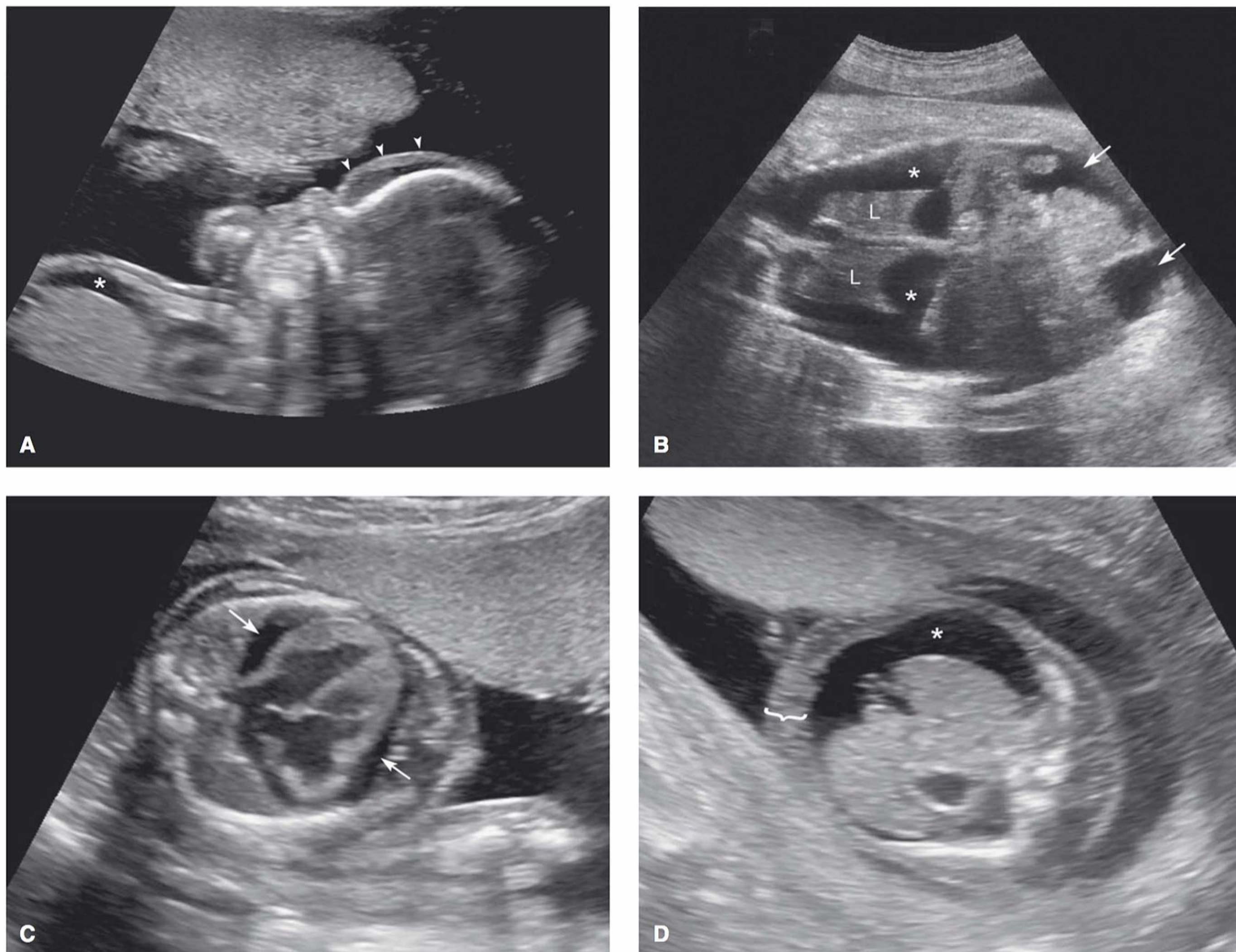


TABELA 15-4 Algumas causas de hidropsia fetal não imune

Categoria	Percentual <sup>a</sup>
<b>Cardiovasculares</b>	22
Malformações estruturais: anomalia de Ebstein, tetralogia de Fallot com valva pulmonar ausente, coração direito ou esquerdo hipoplásico, fechamento prematuro do canal arterial, malformação arteriovenosa (aneurisma da veia de Galeno)	
Miocardopatias	
Taquiarritmias	
Bradicardia, que pode ocorrer na síndrome heterotóxica com malformação no coxim endocárdico ou em caso de LES materno com anticorpos anti-Ro/La	
<b>Cromossômicas</b>	13
Síndrome de Turner (45,X), triploidia, trissomias do 21, do 18 e do 13	
<b>Hematológicas</b>	10
Hemoglobinopatias, como a $\alpha$ 4-talassemia	
Distúrbios de enzimas e da membrana dos eritrócitos	
Aplasia/diseritropoiese eritrocitária	
Redução na produção de eritrócitos (distúrbios mieloproliferativos)	
Hemorragia feto-materna	
<b>Infecções</b>	7
Parvovírus B19, sífilis, citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, enterovírus, varicela, herpes simples, vírus <i>coxsackie</i> , listeriose, leptospirose, doença de Chagas, doença de Lyme	
<b>Anormalidades torácicas</b>	6
Malformação adenomatoide cística	
Sequestro pulmonar	
Hérnia diafragmática	
Hidro/quilotórax	
Sequência de obstrução congênita das vias respiratórias superiores (CHAOS)	
Tumores do mediastino	
Displasia esquelética com tórax muito pequeno	
<b>Anormalidades linfáticas</b>	6
Higroma cístico, linfangiectasia sistêmica, linfangiectasia pulmonar	
<b>Anormalidades da placenta e do cordão umbilical</b>	6
Corioangioma placentário, síndrome da transfusão feto-fetal, sequência de perfusão arterial reversa gemelar (TRAP), sequência de policitemia-anemia em gêmeos (TAPS) e trombose de vaso do cordão umbilical	
<b>Rins e trato urinário</b>	2
Malformações renais	
Obstrução do trato de saída da bexiga	
Nefrose congênita (Finnish), síndrome de Bartter, nefroma mesoblástico	
<b>Sindrômicas</b>	4
Artrogripose múltipla congênita, pterígeo múltiplo letal, linfedema congênito, distrofia miotônica tipo I, síndromes de Neu-Laxova, Noonan e Pena-Shokeir	
<b>Outras doenças raras</b>	6
Erros inatos do metabolismo: doença de Gaucher, galactosialidose, gangliosidose GM <sub>1</sub> , sialidose, mucopolissacaridoses, mucolipidoses	
Tumores: teratoma sacrococcígeo, hemangioendotelioma com síndrome de Kassabach-Merritt	
<b>Idiopáticas</b>	18

<sup>a</sup>Os percentuais refletem a proporção dentro de cada categoria a partir de uma revisão sistemática de mais de 5.400 gestações com hidropsia não imune.  
CHAOS, de *congenital high airway obstruction sequence*; LES, *lúpus eritematoso sistêmico*; TAPS, de *twin anemypolictemy syndrome*; TRAP, de *twin reverse arterial perfusion*.  
Modificada de Bellini, 2009.





**FIGURA 15-7** Características da hidropsia. **A.** Essa imagem de um feto com 23 semanas de gestação com hidropsia não imune secundária a infecção por parvovírus B19 revela edema de couro cabeludo (*pontas de setas*) e ascite (\*). **B.** Nessa imagem em corte coronal, observa-se derrame pleural evidente (\*) circundando os pulmões (P). Esse feto com 34 semanas tinha hidropsia secundária a uma malformação arteriovenosa no cérebro, conhecida como aneurisma da veia de Galeno. Também se observa ascite fetal (*setas*), assim como anasarca. **C.** Essa imagem axial (transversal) revela derrame pericárdico (*setas*) em um feto de 23 semanas com hidropsia causada por infecção por parvovírus B19. O grau de cardiomegalia é impressionante, e a hipertrofia ventricular levanta suspeita de miocardite que pode acompanhar a infecção por parvovírus. **D.** Essa imagem axial (transversal) revela ascite (\*) em um feto de 15 semanas com hidropsia secundária a grandes higromas císticos. Também é possível identificar anasarca (*chave*).

**Derrame ou edema isolados.** Embora a detecção de um derrame ou de anasarca isoladamente não seja diagnóstica de hidropsia, a investigação já descrita deve ser considerada se esses sinais forem encontrados, uma vez que é possível haver evolução para hidropsia. Por exemplo, um derrame pericárdico isolado pode ser o achado inicial de infecção fetal por parvovírus B19 ([Capítulo 64](#)). Um derrame pleural isolado pode representar quilotórax, que pode ser diagnosticado antes do nascimento e para o qual a terapia fetal pode ser salvadora caso haja evolução com hidropsia ([Capítulo 16](#)). A ascite isolada também pode ser o achado inicial de infecção fetal por parvovírus B19, ou pode ser consequência de uma anormalidade gastrointestinal como peritonite meconial. Finalmente, a presença isolada de edema, em particular envolvendo o torso superior ou o dorso das mãos e dos pés, pode ser encontrada nas síndromes de Turner ou de Noonan ou pode indicar síndrome de linfedema congênito ([Capítulo 13](#)).

### ■ Síndrome do espelho

A associação de hidropsia fetal e edema materno em que o feto parece *espelhar* a mãe é atribuída a Ballantyne. Esse autor deu ao quadro o nome de *edema triplo* porque mãe, feto e placenta estão edemaciados. A etiologia da hidropsia não está relacionada com o desenvolvimento da síndrome do espelho. Ela foi associada a hidropsia por aloimunização Rh D, síndrome da transfusão feto-fetal, corioangioma placentário e higroma cístico fetal, anomalia de Ebstein, teratoma sacrococcígeo, quilotórax, obstrução do trato de saída vesical, taquicardia supraventricular, aneurisma da veia de Galeno e diversas infecções congênitas (Braun, 2010).

Em uma revisão de mais de 50 casos de síndrome do espelho, Braun e colaboradores (2010) observaram que cerca de 90% das mulheres apresentavam edema; 60%, hipertensão arterial; 40%, proteinúria; 20%, elevação das enzimas hepáticas; e quase 15% delas apresentaram cefaleia e distúrbios da



visão. Com base nesses achados, é razoável considerar que a síndrome do espelho seja uma forma grave de pré-eclâmpsia (Espinoza, 2006; Midgley, 2000). No entanto, outros autores sugeriram que seja um processo de doença independente com hemodiluição e não hemoconcentração (Carbillon, 1997; Livingston, 2007). Houve relatos recentes descrevendo o mesmo desequilíbrio de fatores angiogênicos e antiangiogênicos observado na pré-eclâmpsia, o que fortalece a possibilidade de uma fisiopatologia comum (Espinoza, 2006; Goa, 2013; Llurba, 2012). Esses achados, incluindo aumento na concentração da tirosina-quinase 1 solúvel semelhante a FMS (sFlt-1, de *soluble FMS-like tyrosine kinase 1*), redução no fator de crescimento placentário (PlGF, de *placental growth factor*) e elevação no receptor 1 do fator de crescimento solúvel do endotélio vascular (sVEGFR-1, de *soluble vascular endothelial growth factor receptor-1*), serão discutidos no Capítulo 40.

Na maioria dos casos com síndrome do espelho, há indicação de parto imediato, que é seguido por resolução do edema materno e de outros achados em cerca de nove dias (Braun, 2010). Contudo, há casos isolados de anemia fetal, taquicardia supraventricular, hidrotórax e obstrução da via de saída vesical para os quais o tratamento fetal bem-sucedido resultou em resolução tanto da hidropsia quanto da síndrome do espelho materna (Goa, 2013; Livingston, 2007; Llurba, 2012; Midgley, 2000). Em dois desses casos, a normalização do desequilíbrio angiogênico também ocorreu após transfusão para tratamento da infecção por parvovírus B19 (Goa, 2013; Llurba, 2012). O tratamento do feto para esses quadros será revisado no **Capítulo 16**. Dado o paralelo com pré-eclâmpsia grave, a possibilidade de atrasar o parto para proceder à terapia fetal deve ser considerada com cautela. Se o quadro materno sofrer deterioração, recomenda-se antecipar o nascimento.

## REFERÊNCIAS

- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care. 7th ed. Washington, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening for fragile X syndrome. Committee Opinion No. 469, October 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of alloimmunization during pregnancy. Practice Bulletin No. 75, August 2006, Reaffirmed 2012
- Bellini C, Hennekam RCM: Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet* 158A(3):597, 2012
- Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, et al: Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A* 149A(5):844, 2009
- Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, et al: Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 107(1):91, 2006
- Bowman J: Rh-immunoglobulin: Rh prophylaxis. *Best Pract Res Clin Haematol* 19(1):27, 2006
- Bowman JM: Controversies in Rh prophylaxis: who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol* 151:289, 1985
- Bowman JM: The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 2:129, 1988
- Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al: Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation, and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 27(4):191, 2010
- Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, et al: Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 174(5):1414, 1996
- Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, et al: Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 337:22, 1997
- Canlorde G, Mace G, Cortey A, et al: Management of very early fetal anemia resulting from red-cell alloimmunization before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 118(6):1323, 2011
- Carbillon L, Oury JF, Guerin JM, et al: Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. *Obstet Gynecol Surv* 52(5):310, 1997
- Chambers E, Davies L, Evans S, et al: Comparison of haemoglobin F detection by the acid elution test, flow cytometry and high-performance liquid chromatography in maternal blood samples analysed for fetomaternal haemorrhage. *Transfus Med* 22(3):199, 2012
- Choavaratana R, Uer-Areewong S, Mekanantakoccol S: Fetomaternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. *J Med Assoc Thai* 80:96, 1997
- Daniels G: Variants of RhD—current testing and clinical consequences. *Br J Haematol* 161(4):461, 2013
- de Almeida V, Bowman JM: Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol* 83:323, 1994
- Dziegiel MH, Nielsen LK, Berkowicz A: Detecting fetomaternal hemorrhage by flow cytometry. *Curr Opin Hematol* 13(6):490, 2006
- Eichbaum M, Gast AS, Sohn C: Doppler sonography of the fetal middle cerebral artery in the management of massive fetomaternal hemorrhage. *Fetal Diagn Ther* 21(4):334, 2006
- Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al: A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the “mirror syndrome” (Ballantyne’s syndrome). *J Matern Fetal Neonatal Med* 19(10):607, 2006
- Fernandes BJ, von Dadelszen P, Fazal I, et al: Flow cytometric assessment of feto-maternal hemorrhage; a comparison with Betke-Kleihauer. *Prenat Diagn* 27(7):641, 2007
- Fox C, Martin W, Somerset DA, et al: Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther* 23(2):159, 2008
- Garratty G, Glynn SA, McEntire R, et al: ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 44(5):703, 2004
- Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP: Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood—a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 195:1163, 2006
- Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, et al: Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 89:272, 1997
- Giacchia GP: Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv* 52:372, 1997
- Giannina G, Moise KJ Jr, Dorman K: A simple method to estimate the volume for fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther* 13:94, 1998
- Goa S, Mimura K, Kakigano A, et al: Normalisation of angiogenic imbalance after intra-uterine transfusion for mirror syndrome caused by parvovirus B19. *Fetal Diagn Ther* 34(3):176, 2013
- Goodspeed TA, Allyse M, Sayres LC, et al: Translating cell-free fetal DNA technology: structural lessons from non-invasive RhD blood typing. *Trends Biotechnol* 31(1):7, 2013
- Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, et al: Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 103:24, 2004
- Hartung J, Chaoui R, Bollmann R: Nonimmune hydrops from fetomaternal hemorrhage treated with serial fetal intravascular transfusion. *Obstet Gynecol* 96(5 pt 2):844, 2000
- Has R: Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 28(3):187, 2001
- Heinonen S, Ruynamen M, Kirkinen P: Etiology and outcome of second trimester nonimmunological fetal hydrops. *Scand J Obstet Gynecol* 79:15, 2000
- Howard H, Martlew V, McFadyen I, et al: Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunization. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 78:F62, 1998
- Howe DT, Michaitidis GD: Intraperitoneal transfusion in severe, early-onset Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol* 110:880, 2007
- Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, et al: Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG* 117(11):1335, 2010
- Kleihauer B, Braun H, Betke K: Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klin Wochenschr* 35(12):637, 1957
- Knight M, Pierce M, Allen D, et al: The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *Br J Haematol* 152(4):460, 2011
- Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, van der Schoot CE, et al: Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion* 48:941, 2008
- Lazar L, Harmath AG, Ban Z, et al: Detection of maternal deoxyribonucleic acid in peripheral blood of premature and mature newborn infants. *Prenat Diagn* 26(2):168, 2006



- Liao C, Wei J, Li Q, et al: Nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the second half of pregnancy in Southern China. *Fetal Diagn Ther* 22(4):302, 2007
- Liley AW: Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 82:1359, 1961
- Lindenburg I, van Kamp I, van Zwet E, et al: Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG* 120:847, 2013
- Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al: Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 206:141.e1, 2012
- Livingston JC, Malik KM, Crombleholme TM, et al: Mirror syndrome: a novel approach to therapy with fetal peritoneal-amniotic shunt. *Obstet Gynecol* 110(2 pt 2):540, 2007
- Llurba E, Marsal G, Sanchez O, et al: Angiogenic and antiangiogenic factors before and after resolution of maternal mirror syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(3):367, 2012
- Lockwood CJ, Nadel AS, King ME, et al: A 32-year old pregnant woman with an abnormal fetal ultrasound study. Case 16-2009. *N Engl J Med* 360(21):2225, 2009
- MacKenzie IZ, Roseman F, Findlay J, et al: The kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin. *BJOG* 113:97, 2006
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 342:9, 2000
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 54(2):1, 2005
- Midgley DY, Hardrug K: The Mirror syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 8:201, 2000
- Minon JM, Gerard C, Senterre JM, et al: Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion* 48(2):373, 2008
- Moise KJ: Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 13(4):207, 2008a
- Moise KJ Jr: Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 112:164, 2008b
- Moise KJ, Argoti PS: Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy. A systematic review. *Obstet Gynecol* 120(5):1132, 2012
- Ness PM, Baldwin ML, Niebyl JR: Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 156:154, 1987
- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117(16):4190, 2011
- Nicolaides KH, Clewell WH, Mibashan RS, et al: Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *Lancet* 1:1073, 1988
- Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH: The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 152:341, 1985
- Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al: Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 355:156, 2006
- Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ, et al: Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. A management algorithm based on risk stratification. *Obstet Gynecol* 118(5):1157, 2011
- Queenan JT, Thomas PT, Tomai TP, et al: Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh isoimmunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 168:1370, 1993
- Ratanasiri T, Komwilaisak R, Sittivech A, et al: Incidence, causes, and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: a 10-year review. *J Med Assoc Thai* 92(5):594, 2009
- Rink BD, Gonik B, Chmait RH, et al: Maternal hemolysis after intravenous immunoglobulin treatment in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 121(2):471, 2013
- Risson DC, Davies MW, Williams BA: Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Pediatr Child Health* 48(9):816, 2012
- Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, et al: Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 110(2 pt 1), 2007
- Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, et al: Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn* 31:186, 2011
- Santolaya J, Alley D, Jaffe R, et al: Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 79:256, 1992
- Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, et al: Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 195 (6):1550, 2006
- Snyder EL: Prevention of hemolytic disease of the newborn due to anti-D. Prenatal/perinatal testing and Rh immune globulin administration. *Am Assoc Blood Banks Assoc Bull* 98:1 (Level III), 1998
- Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, et al: Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause, and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80(8):726, 2001
- Storry JR, Castilho L, Daniels G, et al: International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Berlin Report. *Vox Sanguinis* 101:77, 2011
- Suwanrath-Kengpol C, Kor-anantakul O, Suntharasaj T, et al: Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in southern Thailand. *Gynecol Obstet Invest* 59(3):134, 2005
- Szczepura A, Osipenko L, Freeman K. A new fetal RHD genotyping test: costs and benefits of mass testing to target antenatal anti-D prophylaxis in England and Wales. *BMC Pregnancy Childbirth* 11:5, 2011
- Tannirandorn Y, Rodeck CH: New approaches in the treatment of hemolytic disease of the fetus. *Ballieres Clin Haematol* 3(2):289, 1990
- Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, et al: Fetal intracranial hemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ* 3:e002490, 2013
- Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, et al: Multiplexed analysis of circulating cell-free nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):251.e1, 2011
- Van den Veyver IB, Moise KJ: Fetal RhD typing by polymerase chain reaction in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *Obstet Gynecol* 88:1061, 1996
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, et al: The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 185:668, 2001
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al: Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 192:171, 2005
- van Wamelen DJ, Klumper FJ, de Haas M, et al: Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:1093, 2007
- Weiner CP, Pelzer GD, Heilskov J, et al: The effect of intravascular transfusion on umbilical venous pressure in anemic fetuses with and without hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 161:1498, 1989
- Weinstein L: Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuing problem. *Clin Obstet Gynecol* 25(2):321, 1982
- Woelfer B, Schuchter K, Janisiw M, et al: Postdelivery levels of anti-D IgG prophylaxis in mothers depend on maternal body weight. *Transfusion* 44:512, 2004
- Wylie BJ, D'Alton ME: Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 115(5):1039, 2010
- Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P, et al: Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: a prospective multicenter trial with intention-to-treat. *BJOG* 109(7):746, 2002
- Zipursky A: Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol* 104:430, 1999



# Tratamento Fetal

TRATAMENTO CLÍNICO

TRATAMENTO CIRÚRGICO

PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS FETAIS ABERTOS

PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS POR FETOSCOPIA

PROCEDIMENTOS PERCUTÂNEOS

TRATAMENTO INTRAPARTO *EX UTERO*

321

324

325

327

329

331

Intervenções desenvolvidas durante as últimas três décadas alteraram drasticamente a evolução de algumas anomalias e doenças fetais. Neste capítulo, são revisados os distúrbios fetais que podem ser tratados por fármacos utilizados pela mãe ou por procedimentos cirúrgicos. Os tratamentos da anemia e da trombocitopenia fetais estão descritos no [Capítulo 15](#), enquanto o tratamento de algumas infecções fetais está detalhado nos [Capítulos 64 e 65](#).

TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento farmacológico fetal administrado à mãe e transportado pela placenta pode ser usado para tratar diversos distúrbios graves. Dois exemplos bem conhecidos são o tratamento das *taquiarritmias fetais* com fármacos (inclusive digoxina) e o tratamento corticoide para evitar virilização dos fetos femininos com *hiperplasia suprarrenal congênita*. Mais recentemente, um ciclo de tratamento corticoide – o mesmo usado para estimular a maturação pulmonar antes do nascimento prematuro – tem sido usado para estabilizar o crescimento de massas fetais pulmonares volumosas e evitar uma intervenção cirúrgica fetal.

■ Arritmias

Os distúrbios do ritmo cardíaco fetal podem ser classificados em termos gerais como *taquiarritmias*, ou frequências cardíacas > 180 batimentos por minuto (bpm); *bradiarritmias*, ou frequências cardíacas < 110 bpm, e ectopias, geralmente con-

trações atriais prematuras. A ultrassonografia fetal em modo M deve ser realizada para determinar as frequências atrial e ventricular e definir a relação entre os batimentos atriais e ventriculares e, desse modo, diagnosticar o tipo de arritmia.

Contrações atriais prematuras

Sem dúvida alguma, essa é a arritmia mais comum. As contrações atriais prematuras são detectadas em 1 a 2% das gestações e, em geral, são um achado benigno (Hahurij, 2011; Strasburger, 2010). Essas contrações são atribuídas à imaturidade do sistema de condução cardíaca e, nos casos típicos, regredem com a progressão da gestação ou no período neonatal. Embora possam ser conduzidas, as contrações atriais prematuras são bloqueadas na maioria dos casos e, com o Doppler portátil ou o estetoscópio, são evidenciadas por batimentos “saltados”. Elas não estão associadas a anomalias cardíacas estruturais significativas, mas em alguns casos ocorrem nos pacientes com aneurismas do septo atrial. Como se pode observar na [Figura 10-24](#), o exame em modo M demonstra que o batimento “saltado” é uma pausa compensatória depois da contração atrial prematura. Essas contrações podem ocorrer frequentemente a cada dois batimentos, condição conhecida como *bigeminismo atrial bloqueado*. Isso resulta na frequência ventricular fetal de apenas 60 a 80 bpm à ausculta cardíaca. Ao contrário das outras causas de bradicardia, o prognóstico é favorável e o problema não precisa ser tratado (Strasburger, 2010).

Cerca de 2% dos fetos com contrações atriais prematuras têm o diagnóstico de *taquicardia supraventricular (TSV)* em um estágio mais avançado da gestação e precisam ser tratados urgentemente para evitar hidropsia (Copel, 2000; Srinivasan, 2008). Em vista da importância de diagnosticar essa taquicardia, os fetos com contrações atriais prematuras costumam ser monitorados por determinação da frequência cardíaca a cada 1 a 2 semanas, até que a ectopia desapareça.

Taquiarritmias

As duas arritmias mais comuns desse grupo são a *TSV* e o *flutter atrial*. A TSV caracteriza-se por aumento súbito da frequência cardíaca fetal a 180 a 300 bpm, com concordância atrioventri-



cular de 1:1. A variação típica é de 200 a 240 bpm. A TSV pode ser secundária a um foco de ectopia, ou a uma via atrioventricular acessória, resultando em taquicardia de reentrada. O *flutter* atrial caracteriza-se por frequências atriais muito mais altas – 300 a 500 bpm. Há graus variáveis de bloqueio atrioventricular, de modo que a frequência ventricular pode variar de valores abaixo do normal até cerca de 250 bpm (**Figura 16-1**). Por outro lado, a *taquicardia sinusal* fetal costuma se evidenciar por elevação progressiva da frequência cardíaca até um nível ligeiramente acima do normal. Em geral, há uma causa detectável, inclusive febre ou hipertireoidismo materno ou, raramente, anemia ou infecção fetal.

Quando se detecta uma taquiarritmia, é importante determinar se ela é *sustentada* – por definição, presente no mínimo em 50% do tempo. Pode ser necessário monitorar a frequência cardíaca fetal por 12 a 24 horas depois da detecção inicial e, em seguida, a intervalos periódicos para reavaliar a arritmia (Srinivasan, 2008). *Em geral*, as taquiarritmias não sustentadas (ou intermitentes) não precisam ser tratadas, contanto que os parâmetros de monitoração fetal sejam tranquilizadores.

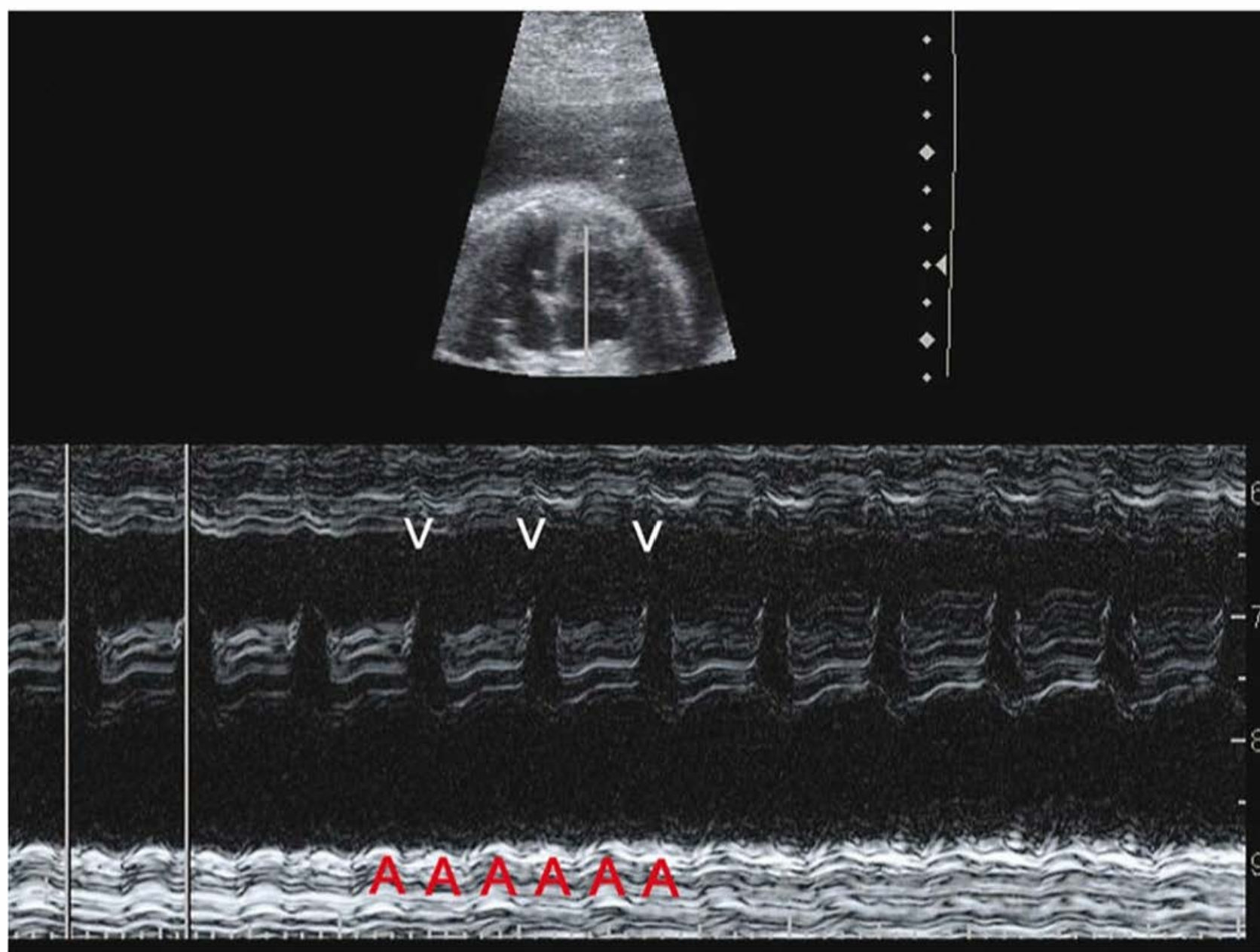
A taquiarritmia fetal sustentada com frequências ventriculares maiores que 200 bpm limita o enchimento ventricular a tal ponto que o risco de desenvolver hidropsia é significativo. Com o *flutter* atrial, a perda das contrações atrioventriculares coordenadas pode aumentar esse risco ainda mais. A administração de antiarrítmicos maternos que atravessam a placenta pode converter o ritmo ao normal ou reduzir a frequência cardíaca basal e evitar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. O tratamento pode exigir doses no limite superior da faixa terapêutica do adulto. Um eletrocardiograma materno deve ser realizado antes de iniciar e durante o tratamento. Quando o feto desenvolve hidropsia, pode ser necessário administrar o fármaco diretamente na veia umbilical (Mangione, 1999; Simpson, 2006).

Diversos fármacos antiarrítmicos têm sido empregados, mais comumente digoxina, sotalol, flecainida e procainamida. A escolha depende do tipo de taquiarritmia e também da familiaridade e experiência do médico com cada fármaco. Em geral, a digoxina é a primeira opção de tratamento. O tratamento com amiodarona foi associado ao hipotireoidismo neonatal, que pode ser grave (Niinikoski, 2007; Simpson, 2006).

Em uma revisão de 485 casos de taquiarritmia fetal, os autores relataram hidropsia em cerca de 40% dos fetos portadores de TSV ou *flutter* atrial (Krapp, 2003). A digoxina foi o fármaco escolhido primeiro em dois terços dos pacientes com essas duas taquiarritmias. O tratamento foi mais eficaz nos fetos sem hidropsia do que nos que já tinham desenvolvido essa complicação. Com o tratamento, o índice de sobrevivência neonatal com uma dessas arritmias foi maior que 90% (Krapp, 2003).

### Bradiarritmia

A causa mais comum de bradicardia fetal grave é *bloqueio cardíaco congênito*. Cerca de 50% dos casos ocorrem nos fetos com alguma anomalia cardíaca estrutural envolvendo o sistema de



**FIGURA 16-1** *Flutter* atrial. Nessa imagem em modo M de um feto de 28 semanas, o *caliper* marca a frequência ventricular, que é de cerca de 225 bpm. Ocorriam dois batimentos atriais (A) para cada batimento ventricular (V) e, desse modo, a frequência atrial é de cerca de 450 bpm, com bloqueio atrioventricular de 2:1.

condução. Isso inclui *heterotaxia*, principalmente *isomerismo atrial esquerdo*; *anomalia do coxim endocárdico*, e *transposição corrigida das grandes artérias* (Srinivasan, 2008). O prognóstico do bloqueio cardíaco secundário a uma anomalia cardíaca estrutural é extremamente desfavorável, e os índices de morte fetal são maiores que 80% (Glatz, 2008; Strasburger, 2010). Quando o coração é estruturalmente normal, 85% dos casos de bloqueio atrioventricular são secundários à transferência placentária de anticorpos maternos anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La (Buyon, 2009). Algumas dessas mulheres têm ou desenvolvem mais tarde lúpus eritematoso sistêmico ou outra doença do tecido conectivo (**Capítulo 59**). O risco de desenvolver bloqueios cardíacos de terceiro grau com esses anticorpos é de apenas 2 a 5%, mas pode chegar a 20% quando outro feto da mesma gestante foi afetado no passado. O bloqueio cardíaco congênito imune acarreta coeficiente de mortalidade de 20 a 30%, requer implantação de marca-passo permanente em dois terços das crianças que sobrevivem e também é um fator de risco para miocardiopatia (Buyon, 2009). Quando também há derrames, bradiarritmias ou fibroelastose endocárdica, as condições neonatais podem se agravar progressivamente depois do nascimento (Cuneo, 2007).

Os estudos nesse campo têm focado o tratamento corticoide materno para reverter ou evitar bloqueio cardíaco fetal. Friedman e colaboradores (2008, 2009) realizaram um estudo multicêntrico prospectivo com gestantes portadoras de anticorpos anti-SSA/Ro – estudo conhecido como PRIDE (PR Interval and Dexamethasone). A realização de ultrassonografias semanais foi o método usado para monitorar bloqueio cardíaco fetal. Quando era detectado bloqueio, a mãe era tratada com 4 mg de dexametasona oral por dia. O estudo demonstrou vários resultados importantes. O bloqueio de primeiro grau foi raro e geralmente não precedia os bloqueios mais avançados; a progressão do bloqueio de segundo para terceiro grau não foi impedida pelo tratamento materno com dexametasona, e o



bloqueio atrioventricular de terceiro grau era *irreversível* (Friedman, 2008, 2009). Em casos raros, houve efeitos benéficos potenciais de reverter o bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Contudo, os autores alertaram que haveria necessidade de contrapor esses efeitos benéficos potenciais aos riscos do tratamento pré-natal crônico com corticoides, inclusive restrição do crescimento fetal (Friedman, 2009).

Terbutalina também foi administrada às gestantes para aumentar a frequência cardíaca dos fetos com bradicardia sustentada de qualquer causa (frequência cardíaca fetal  $\leq 55$  bpm). Cuneo e colaboradores (2007) relataram regressão da hidropsia com esse tratamento em alguns casos. Contudo, o prognóstico dos fetos com anomalias estruturais continuou desfavorável.

### ■ Hiperplasia suprarrenal congênita

Várias deficiências enzimáticas autossômicas recessivas diminuem a síntese fetal de cortisol a partir do colesterol pelo córtex suprarrenal, resultando em hiperplasia suprarrenal congênita (HSC). Essa é a causa mais comum do excesso de androgênios dos fetos do sexo feminino com pseudo-hermafroditismo (**Capítulo 7**). A falta do cortisol estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*) pela hipófise anterior, e a produção excessiva resultante de androstenediona e testosterona causa virilização dos fetos do sexo feminino. As sequelas podem incluir formação de pregas labio-escrotales, desenvolvimento de um seio urogenital ou até mesmo formação da uretra peniana com bolsa escrotal (**Figura 7-18**).

Mais de 90% dos casos de HSC são causados pela deficiência de 21-hidroxilase, que é demonstrada nas formas clássica e não clássica. A incidência da HSC clássica é de cerca de 1:15.000 na população geral, mas é mais alta em determinadas populações. Por exemplo, essa síndrome ocorre em cerca de 1:300 esquimós Yupik (Nimkarn, 2010). Entre as crianças com HSC clássica, 75% têm risco de desenvolver *crises suprarrenais com perdas de sal* e precisam ser tratadas com mineralocorticoides e glicocorticoides depois do nascimento. O grupo restante (25%) dos fetos com HSC clássica tem o *tipo virilizante simples* e requer suplementos de glicocorticoide. Sem diagnóstico e tratamento imediatos, os recém-natos com a forma associada à perda de sal podem desenvolver hiponatremia, desidratação, hipotensão e colapso cardiovascular. Conforme descrito no **Capítulo 32**, todos os estados dos Estados Unidos exigem a triagem neonatal para HSC.

A eficácia do tratamento materno com dexametasona para suprimir a produção excessiva de androgênios fetais e evitar ou atenuar a virilização dos fetos do sexo feminino foi reconhecida há quase 30 anos (David, 1984; New, 2012). O tratamento pré-natal com corticoides é considerado eficaz em 80 a 85% dos casos (Miller, 2013; Speiser, 2010). A alternativa é considerar genitoplastia pós-natal, um procedimento cirúrgico complexo, e até certo ponto controverso, que pode incluir vaginoplastia, clitoroplastia e labioplastia (Braga, 2009).

Quando a escolha é o tratamento clínico, o esquema típico consiste em dexametasona oral administrada à gestante na dose de 20  $\mu\text{g/kg/dia}$  (até 1,5 mg por dia) divididos em três doses. O período crítico de desenvolvimento da genitália externa é entre 7 e 12 semanas de gestação. De forma a evitar virilização, o tratamento deve ser iniciado com 9 semanas, *antes que se possa confirmar que o feto está em risco*. Como essa doença é autossômica recessiva, os fetos afetados representam apenas 1 em 8 conceptos em risco.

Nos casos típicos, os pais portadores são identificados depois do nascimento de uma criança afetada. Os testes de genética molecular estão disponíveis clinicamente para detectar mutações e deleções comuns do gene *CYP21A2*, que codifica a enzima 21-hidroxilase. O teste é conclusivo em 80 a 98% dos casos e, nos demais, o sequenciamento genético pode detectar alelos mais raros (Nimkarn, 2010). As mulheres que optarem por esse tratamento devem ter um plano para firmar o diagnóstico pré-natal e interromper o tratamento quando o feto for do sexo masculino ou quando um feto do sexo feminino não tiver a síndrome. O diagnóstico pré-natal por testes de genética molecular pode ser realizado a partir das vilosidades coriônicas – com 10 a 12 semanas de gestação – ou de amniócitos depois de 15 semanas. Em condições ideais, o objetivo é limitar a exposição à dexametasona dos fetos do sexo masculino e dos não afetados do sexo feminino.

Recentemente, o tratamento materno com dexametasona se tornou um tema de controvérsia significativa. A Endocrine Society recomendou que o tratamento seja administrado apenas no contexto de protocolos experimentais (Miller, 2013; Speiser, 2010). Quando o tratamento é iniciado pouco antes de 9 semanas, a dose de dexametasona não causa efeitos teratogênicos potenciais significativos, pois a organogênese dos principais órgãos já ocorreu (McCullough, 2010). Contudo, existem preocupações persistentes quanto aos efeitos potenciais do excesso de androgênios *endógenos* ou do excesso de dexametasona *exógena* no cérebro em desenvolvimento. Embora a dexametasona materna seja utilizada há muitos anos para evitar virilização dos fetos do sexo feminino com HSC, existem relativamente poucos dados acerca de sua segurança de longo prazo.

O desenvolvimento do teste de DNA fetal livre a partir do soro materno traz a possibilidade de substituir os testes invasivos, inclusive biópsia da vilosidade corial e amniocentese, no diagnóstico da HSC (**Capítulo 13**). De acordo com um estudo, a determinação do sexo fetal utilizando DNA fetal livre teve sensibilidade de 95% no mínimo, quando realizada com 7 semanas de gestação ou nas semanas subsequentes (Devaney, 2011). Embora ainda não estivesse disponível na prática clínica em 2013, a análise do DNA do gene *CYP21A2* também foi descrita utilizando um teste de DNA fetal livre.

### ■ Malformação adenomatoide cística congênita

Também conhecida como malformação congênita das vias pulmonares (MCVP), essa massa pulmonar é uma proliferação hamartomatosa descontrolada dos bronquíolos terminais. Ao exame ultrassonográfico, a malformação adenomatoide cística congênita (MACC) é uma massa bem delimitada, que pode parecer sólida e ecogênica, ou pode ter um ou mais cistos com diâmetros variados (**Figura 10-18**). As lesões que abrigam cistos de 5 mm ou mais geralmente são descritas como macrocísticas, enquanto as lesões microcísticas contêm cistos menores ou aparentemente sólidos (Adzick, 1985). O tratamento da MACC macrocística está descrito adiante.

Em casos pouco frequentes, uma MACC microcística pode mostrar crescimento rápido entre 18 e 26 semanas de gestação. A massa pode tornar-se tão grande a ponto de causar desvio do mediastino, restrição do débito cardíaco e do retorno venoso e hidropsia subsequente (Cavoretto, 2008). A razão MACC-volume (RMV) tem sido usada para quantificar o tamanho e o risco de desenvolver hidropsia nesses casos graves (Crombleholme, 2002). A RMV é uma estimativa do volume



(comprimento x largura x altura x 0,52) dividido pela circunferência craniana. Na ausência de um cisto dominante, uma RMV maior que 1,6 foi associada ao risco de hidropsia de cerca de 75%, enquanto o risco é menor que 5% quando a RMV é menor.

Quando a RMV é maior que 1,4 ou 1,6 ou o feto tem sinais de hidropsia, alguns autores recomendaram tratamento corticoide para melhorar o prognóstico. Os esquemas sugeridos incluem dexametasona (6,25 mg a cada 12 horas, em quatro doses) ou betametasona (12,5 mg por via intramuscular, a cada 24 horas, em duas doses). De acordo com alguns estudos, a hidropsia regrediu em cerca de 80% dos casos, e cerca de 85% dos bebês tratados sobreviveram (Curran, 2010; Loh, 2012; Peranteau, 2007). Entretanto, outros autores demonstraram que as MACCs de alto risco tinham respostas variáveis ao tratamento com corticoide, e os coeficientes de mortalidade perinatal foram > 40% (Morris, 2009c).

### Doença da tireoide

A detecção da doença da tireoide fetal é rara e geralmente é suscitada pela demonstração de um bócio fetal ao exame ultrassonográfico. Existem várias possibilidades a considerar. Quando uma gestante foi tratada no passado para doença de Graves por ablação da tireoide ou ressecção cirúrgica, ela pode continuar a produzir imunoglobulinas (Ig) G que estimulam a tireoide. Esses anticorpos atravessam a placenta e causam tireotoxicose fetal. Nas gestantes que usam fármacos para tratar doença de Graves, a transferência placentária da propiltiouracila ou do metimazol costuma impedir essa complicação, conforme descrito no [Capítulo 58](#). Em alguns casos, o tratamento materno – ou o tratamento excessivo – da tireotoxicose pode causar *hipotireoidismo fetal* (Bliddal, 2011a). Outras causas possíveis de hipotireoidismo fetal com bócio resultante são transferência placentária de anticorpos antiperoxidase tireóidea e disormonogênese tireóidea fetal (Agrawal, 2002).

Quando os exames demonstram um bócio, é importante definir se o feto tem hipertireoidismo ou hipotireoidismo. Os níveis dos hormônios tireóideos podem ser determinados no líquido amniótico, mas a *amostragem sanguínea fetal*, conforme descrito no [Capítulo 14](#), é preferível para orientar o tratamento (Abuhamad, 1995; Ribault, 2009). Um dos objetivos principais do tratamento – além de corrigir a anormalidade fisiológica – é reduzir o tamanho do bócio. O bócio pode comprimir a traqueia e o esôfago a ponto de o feto desenvolver polidramnio grave, enquanto o recém-nascido pode ter disfunção das vias respiratórias. A hiperextensão do pescoço do feto por um bócio pode causar distocia no trabalho de parto.

### Tireotoxicose fetal

A tireotoxicose fetal não tratada pode se evidenciar por bócio, taquicardia, restrição do crescimento, polidramnio, maturação óssea acelerada e, até mesmo, insuficiência cardíaca com hidropsia (Huel, 2009; Peleg, 2002). Em geral, a causa é doença de Graves com transferência placentária de imunoglobulinas estimuladoras da tireoide. A maioria dos especialistas recomenda amostragem sanguínea fetal para confirmar o diagnóstico (Duncombe, 2001; Heckel, 1997; Srisupundit, 2008). A confirmação do diagnóstico de tireotoxicose fetal deve ser seguida do tratamento materno com fármacos antitireóideos e, se a gestante tiver hipotireoidismo, ela deve receber suplementos de levotiroxina (Hui, 2011).

### Hipotireoidismo fetal

O hipotireoidismo bociogênico pode causar polidramnio, hiperextensão do pescoço e atraso da maturação óssea. Quando a gestante usa um fármaco antitireóideo, a interrupção do tratamento costuma ser recomendada, assim como a injeção intra-amniótica de levotiroxina (Bliddal, 2011a; Ribault, 2009). Existem diversos relatos de casos de tratamento com levotiroxina intra-amniótica. Contudo, a dose e a frequência ideais ainda não estão definidas, embora as doses relatadas variem de 50 a 800 mg a cada 1 a 4 semanas (Abuhamad, 1995; Bliddal, 2011b; Ribault, 2009).

### Transplante de células-tronco fetais

Teoricamente, o transplante de células-tronco poderia ser usado para tratar várias doenças hematológicas, metabólicas e imunes. Também poderia ser usado como veículo de transferência de genes para tratar outros distúrbios genéticos. O período fetal é ideal para isso porque, no primeiro trimestre e no início do segundo, o feto não desenvolve uma resposta imune adaptativa aos antígenos estranhos – condição descrita como *pré-imunidade* (Tiblad, 2008). Além disso, a quimioterapia ou a radioterapia não é necessária antes do transplante, e a doença do enxerto *versus* hospedeiro é menos provável.

O transplante de células-tronco fetais tem sido mais bem-sucedido como tratamento das síndromes de imunodeficiência. O transplante foi conseguido em fetos com imunodeficiência combinada grave e síndrome dos linfócitos “ingênuos” (Tiblad, 2008). Contudo, o tratamento das doenças da linhagem eritrocitária e dos distúrbios metabólicos não tem sido bem-sucedido (Mummery, 2011). O transplante de células-tronco foi experimentado para tratar hemoglobinopatias, mas sem sucesso. Algumas crianças com  $\alpha$ -talassemia ou  $\beta$ -talassemia se tornaram dependentes de transfusões, apesar do transplante bem-sucedido (Tiblad, 2008; Westgren, 1996). Um feto com osteogênese imperfeita tipo II foi transplantado com células-tronco mesenquimais fetais e desenvolveu células transplantadas e quimerismo (Le Blanc, 2005; Mummery, 2011). Embora os resultados de longo prazo sejam incertos nesses casos, essa tecnologia é muito promissora.

### TRATAMENTO CIRÚRGICO

Também conhecidos como *cirurgia materno-fetal*, esses procedimentos são oferecidos para algumas anomalias congênitas, nas quais as chances de deterioração fetal são tão grandes que a postergação do tratamento até o nascimento poderia causar morte fetal ou acarretar morbidade pós-natal expressiva (Walsh, 2011). Os procedimentos cirúrgicos fetais abertos são intervenções multidisciplinares altamente especializadas realizadas em poucos centros norte-americanos e apenas para algumas doenças fetais. Esses procedimentos foram introduzidos há mais de três décadas por Harrison e colaboradores (1982), da University of California, San Francisco. A [Tabela 16-1](#) descreve os critérios que permitem considerar um procedimento cirúrgico fetal. Em alguns casos, não existem dados suficientes sobre a segurança e a eficácia desses procedimentos. A Agency for Healthcare Research and Quality ressaltou que, quando se considera um procedimento cirúrgico fetal, a preocupação primordial deve ser a segurança da mãe e de seu conceito. A obtenção dos resultados fetais ao procedimento é secundária (Walsh, 2011).



TABELA 16-1 Princípios norteadores dos procedimentos cirúrgicos fetais

Diagnóstico pré-natal preciso da malformação, com estadiamento (se for aplicável).
A anomalia parece ser isolada, ou seja, não há evidência de outra anormalidade ou síndrome genética coexistente que poderia comprometer significativamente a sobrevivência ou a qualidade de vida.
A anomalia acarreta risco elevado de morte ou destruição irreversível dos órgãos, e o tratamento pós-natal não é adequado.
O procedimento é tecnicamente exequível, e a equipe multidisciplinar concorda quanto ao plano terapêutico.
Os riscos maternos acarretados pelo procedimento estão bem demonstrados e são considerados aceitáveis.
Os pais foram detalhadamente orientados quanto ao procedimento.
É recomendável que exista um modelo animal da anomalia e do procedimento.

Modificada de Deprest, 2010; Harrison, 1982; Vrecenak, 2013; Walsh, 2011.

A Tabela 16-2 descreve algumas anormalidades passíveis de tratamento cirúrgico fetal (antes ou durante o nascimento). A gestante deve receber informações sobre os procedimentos, suas indicações e suas complicações de forma a ajudá-la a avaliar e tomar uma decisão. O fornecimento de informações técnicas necessárias à realização desses procedimentos ou a discussão das circunstâncias específicas nas quais seus efeitos benéficos podem suplantam os riscos potenciais está além dos propósitos deste capítulo.

TABELA 16-2 Algumas anomalias fetais passíveis de correção por procedimentos cirúrgicos fetais

<b>Procedimentos cirúrgicos fetais abertos</b>
Mielomeningocele
Malformação adenomatoide cística congênita (MACC)
Sequestro pulmonar extralobar
Teratoma sacrococcígeo
<b>Procedimentos cirúrgicos por fetoscopia</b>
Transfusão entre gêmeos: coagulação das anastomoses placentárias a <i>laser</i>
Hérnia diafragmática: obstrução traqueal endoscópica fetal (FETO)
Válvulas da uretra posterior: tratamento a <i>laser</i> por cistoscopia
Obstrução congênita das vias respiratórias altas: tratamento das pregas vocais a <i>laser</i>
Liberação de banda amniótica
<b>Procedimentos percutâneos</b>
Fechamento de <i>shunts</i>
Válvulas da uretra posterior/obstrução do trato de saída da bexiga
Derrame pleural: quilotórax ou sequestro
Cisto dominante com MACC
Ablação por radiofrequência
Sequência de perfusão arterial gemelar reversa (TRAP)
Gêmeos monocoriônicos com anomalia(s) grave(s) em um deles
Corioangioma
Procedimentos por cateter intracardiaco fetal
Valvoplastia de estenoses da valva aórtica ou pulmonar
Septostomia atrial para coração esquerdo hipoplásico com septo atrial restritivo
<b>Tratamento intraparto ex utero (EXIT)</b>
Hérnia diafragmática congênita depois da FETO
Sequência de obstrução congênita das vias respiratórias superiores
Micrognatismo grave
Tumores do pescoço ou das vias respiratórias
EXIT para ressecção: ressecção de massas mediastínicas ou torácicas fetais
EXIT para oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO): hérnia diafragmática congênita

Procedimentos cirúrgicos fetais abertos

Esses procedimentos requerem uma equipe multidisciplinar extremamente habilidosa e aconselhamento pré-operatório extensivo. A mãe deve ser submetida à anestesia endotraqueal geral para suprimir as contrações uterinas e as respostas fetais. Usando as imagens ultrassonográficas para evitar a borda da placenta, é feita uma incisão de histerotomia com um grampeador que sela as bordas para permitir a hemostasia. Para repor as perdas de líquido amniótico, líquido aquecido é continuamente infundido no útero por meio de um dispositivo de infusão rápida. O feto é manipulado com cuidado para permitir a monitoração da oximetria de pulso e o acesso venoso, caso líquidos ou sangue sejam necessários em caráter de emergência. Em seguida, o procedimento cirúrgico é realizado. Depois da conclusão do procedimento, a histerotomia é fechada e o tratamento tocolítico é iniciado. Nos casos típicos, a tocolise inclui sulfato de magnésio intravenoso por 24 horas, indometacina oral por 48 horas e, em alguns centros, nifedipina oral até o nascimento (Wu, 2009). Antibióticos profiláticos também são administrados e mantidos nas primeiras 24 horas depois do procedimento. A cesariana é realizada mais tarde e também em todas as gestações subsequentes.

Riscos

As morbidades associadas aos procedimentos cirúrgicos fetais estão bem caracterizadas. Em uma revisão de 87 procedimentos cirúrgicos abertos realizados na University of California, San Francisco, Golombeck e colaboradores (2006) descreveram as seguintes morbidades: edema pulmonar (28%), descolamento prematuro da placenta (9%), transfusão de sangue (13%), ruptura prematura das membranas (52%) e nascimento prematuro (33%). Wilson e colaboradores (2010), do Children’s Hospital of Philadelphia, revisaram os desfechos das gestações subsequentes aos procedimentos cirúrgicos fetais abertos e relataram que 14% tiveram ruptura do útero e 14% desenvolveram deiscência uterina. A Tabela 16-3 descreve as morbidades detectadas no estudo recente MOMS (Management of Myelomeningocele Study) (Adzick, 2011). Os outros riscos potenciais são sepse materna e morte fetal durante ou depois do procedimento.

Tratamento cirúrgico da mielomeningocele

Como está descrito e ilustrado nos Capítulos 10 e 14, a espinha bífida (i.e., uma anomalia vertebral aberta congênita) pode estar associada à herniação apenas das meninges (meningocele), ou das meninges e das raízes nervosas da medula espinal (mielomeningocele). Apesar do reparo pós-natal, os fetos afetados podem ter graus variáveis de paralisia, disfunções vesical e intestinal, atrasos do desenvolvimento e disfunção do tronco encefálico em consequência da malformação de Arnold-Chiari



**TABELA 16-3** Benefícios e riscos da cirurgia de mielomeningocele fetal em comparação com o reparo pós-natal

	Cirurgia fetal (n = 78)	Cirurgia pós-natal (n = 80)	Valor de p
<b>Benefícios (desfechos primários)</b>			
Morte perinatal ou <i>shunt</i> com 12 meses <sup>a</sup>	68%	98%	< 0,001
Colocação de <i>shunt</i> com 12 meses	40%	82%	< 0,001
Escore derivado do Bayley Mental Development Index e diferença entre os níveis anatômico e funcional da lesão (30 meses) <sup>a</sup>	149 ± 58	123 ± 57	0,007
Herniação do prosencéfalo (qualquer tipo)	64%	96%	< 0,001
Torção do tronco encefálico (qualquer tipo)	20%	48%	< 0,001
Caminhada sem ajuda (30 meses)	42%	21%	0,01
<b>Riscos</b>			
Edema pulmonar materno	6%	0	0,03
Descolamento prematuro de placenta	6%	0	0,03
Transfusão materna no parto	9%	1%	0,03
Oligoidrâmnio	21%	4%	0,001
Idade gestacional ao nascer	34 ± 3	37 ± 1	< 0,001
Parto prematuro			
< 37 semanas	79%	15%	< 0,001
< 35 semanas	46%	5%	
< 30 semanas	13%	0	

<sup>a</sup>Cada resultado primário teve dois componentes. A morte perinatal e o Bayley Mental Index com 30 meses não diferiu nos dois estudos de coorte. Dados de Adzick, 2011.

tipo II. Evidências fornecidas por estudos com animais e seres humanos apoiam uma hipótese de duas agressões. A lesão da medula espinal resulta da falha de neurulação durante o desenvolvimento embrionário e da exposição contínua dos elementos do tubo neural ao líquido amniótico durante toda a gestação (Adzick, 2010; Meuli, 1995, 1997).

Espinha bífida foi a primeira anomalia congênita não fatal para a qual foi oferecido um procedimento cirúrgico fetal que atende a todos os critérios relacionados na [Tabela 16-1](#). Relatos preliminares demonstraram que, em comparação com controles históricos, os conceitos submetidos ao procedimento cirúrgico fetal para mielomeningocele tiveram reversão da malformação de Arnold-Chiari tipo II e tinham menos tendência a necessitar da colocação de *shunt* ventriculoperitoneal (Bruner, 1991; Sutton, 1999).

Com base nessas evidências, o National Institutes of Health patrocinou um estudo multicêntrico randômico para comparar o reparo pré-natal com o pós-natal das mielomeningoceles – o Myelomeningocele Study (MOMS) (Adzick, 2011). Os critérios para participação no MOMS eram: (1) feto único com 19,0 a 25,9 semanas de gestação; (2) limite superior da mielomeningocele entre T1 e S1, conforme demonstrado pela ressonância magnética (RM) fetal; (3) evidência de herniação do prosencéfalo; e (4) cariótipo normal e nenhuma evidência de anomalia fetal não relacionada com a mielomeningocele. As gestantes em risco de nascimento prematuro ou descolamento prematuro da placenta, as pacientes que tinham contraindicação ao procedimento cirúrgico fetal e as mulheres com índice de massa corporal  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  foram excluídas. Utilizando esses critérios e depois de aconselhamento multidisciplinar abrangente, apenas 15% das gestantes que fizeram triagem foram submetidas ao procedimento.

O MOMS demonstrou melhora do prognóstico neonatal no grupo submetido ao procedimento cirúrgico pré-natal (ver [Tabela 16-3](#)). Os fetos submetidos ao procedimento cirúrgico pré-natal tiveram probabilidades *duas vezes maiores* de andar sem ajuda com 30 meses de vida. Além disso, esses fetos tiveram significativamente menos herniação do prosencéfalo e apenas 50% foram submetidos a um procedimento para colocar *shunt* ventriculoperitoneal com 1 ano de vida. O desfecho primário era um escore composto derivado do Bayley Mental Development Index e da diferença entre os níveis anatômico e funcional da lesão com 30 meses. Esse desfecho foi significativamente melhor no grupo submetido ao reparo cirúrgico pré-natal.

Entretanto, durante o aconselhamento das famílias que possam aceitar o procedimento, é essencial apresentar esses resultados em seu contexto. Por exemplo, apesar do aumento da porcentagem de crianças que andam sem ajuda, a *maioria* das crianças submetidas ao procedimento cirúrgico pré-natal não conseguia andar independentemente, e quase 30% não conseguiam andar de qualquer forma. A operação pré-natal não reduziu os índices de mortalidade fetal ou neonatal, nem melhorou o escore do Bayley Mental Development Index com 30 meses. Como se pode observar na [Tabela 16-3](#), o procedimento cirúrgico foi associado a riscos pequenos, ainda que significativos, de descolamento prematuro da placenta e edema pulmonar materno. Além disso, a metade dos fetos nasceu com idade gestacional  $\leq 34$  semanas e isso aumentou de maneira significativa o risco de desenvolver síndrome da angústia respiratória aguda (Adzick, 2011). Dados de longo prazo desse estudo ainda não foram publicados.

Desde a publicação do MOMS, a mielomeningocele fetal passou a ser a indicação mais comum dos procedimentos cirúrgicos.



gicos fetais abertos na University of California, San Francisco (Vrecenak, 2013). Isso seria esperado, pois a mielomeningocele é mais comum que as outras anomalias para as quais se oferece intervenção cirúrgica fetal. Além disso, com outras malformações, o reparo cirúrgico é oferecido apenas aos casos mais graves – em geral porque o feto desenvolveu hidropsia. A ampliação rápida dos centros que oferecem reparo fetal de mielomeningocele acentuou a preocupação quanto à importância de treinamento e experiência contínua, adesão aos critérios do MOMS e necessidade de criar um registro para assegurar que os casos futuros alcancem o mesmo sucesso que o obtido neste estudo (Cohen, 2014; Vrecenak, 2013).

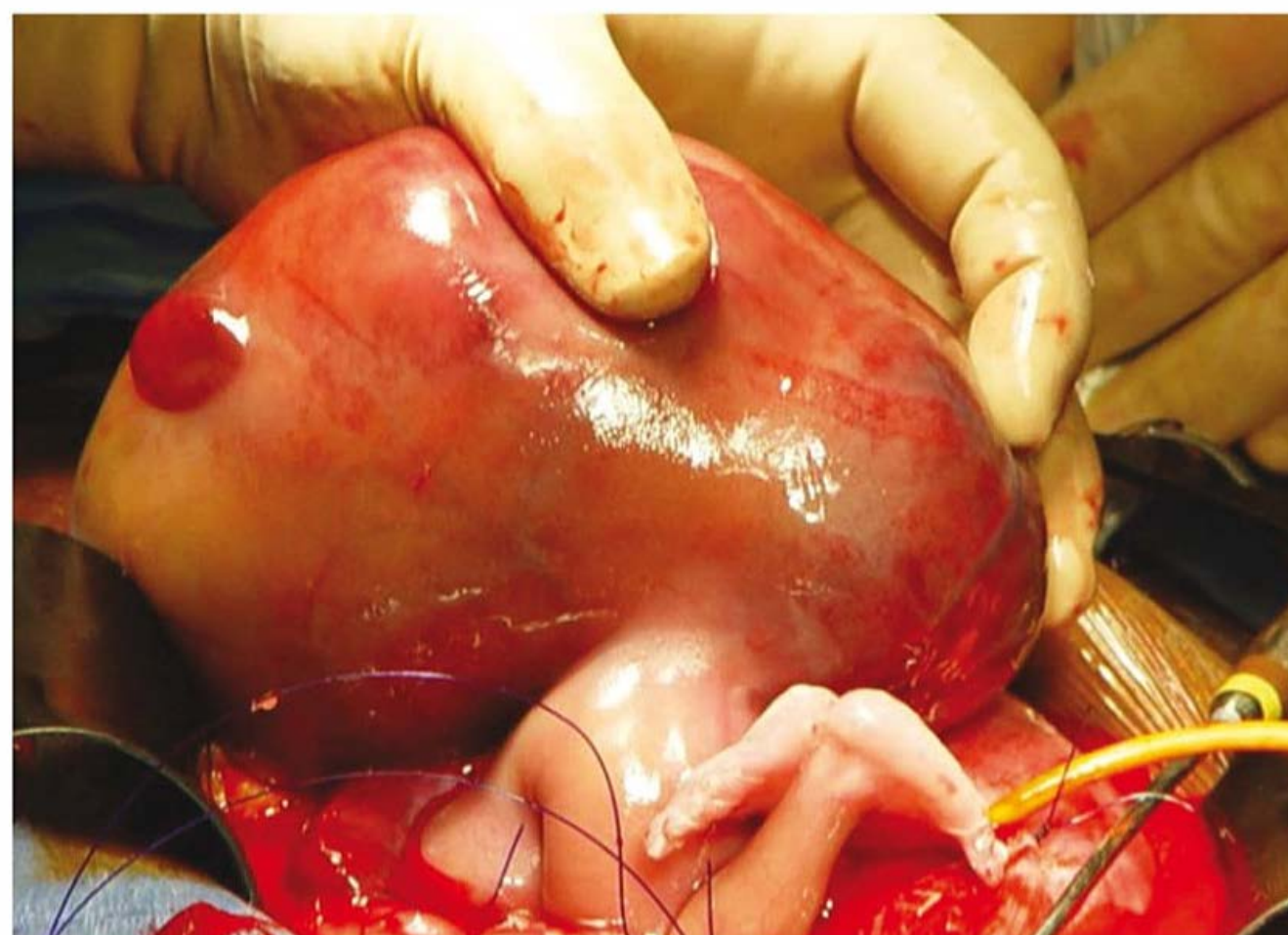
### Massas torácicas

No passado, quando um feto com sequestro pulmonar extra-lobar volumoso ou malformação adenomatoide cística (sem cisto dominante) desenvolvia hidropsia, o procedimento cirúrgico fetal aberto de lobectomia era a única opção terapêutica disponível, além da antecipação do nascimento (**Capítulo 10**). Como a maioria das massas torácicas é pequena e tem prognóstico benigno, os procedimentos cirúrgicos fetais raramente são necessários para os fetos com essas lesões. Além disso, as massas mais volumosas costumam ser tratadas com um ciclo experimental de corticoides, enquanto os procedimentos cirúrgicos fetais abertos são reservados para os fetos que desenvolvem hidropsia antes de completarem 32 semanas. Nos fetos com hidropsia precoce e placentomegalia mínima, o índice de sobrevivência depois da lobectomia aberta é de cerca de 60% (Vrecenak, 2013). A realização do procedimento terapêutico intraparto *ex utero* para tratar massas pulmonares fetais está descrita adiante.

### Teratoma sacrococcígeo

Esse tumor de células germinativas tem prevalência de cerca de 1 em 28.000 nascimentos (Derikx, 2006; Swamy, 2008). Ao exame ultrassonográfico, o teratoma sacrococcígeo (TSC) é uma massa sólida e/ou cística que se origina da região anterior do sacro (**Figura 16-2**). Pode crescer rapidamente, em geral estendendo-se inferior e externamente (**Figura 10-12**). Polidrâmnio é comum, e alguns fetos podem desenvolver hidropsia em consequência do débito cardíaco muito aumentado, seja em consequência da vascularidade do tumor ou do sangramento dentro da lesão com anemia secundária. A *síndrome em espelho* – pré-eclâmpsia materna com hidropsia fetal simultânea – pode ocorrer nesse contexto (**Capítulo 15**). A RM fetal pode ajudar a avaliar a extensão do componente tumoral interno.

Em 30 gestações com diagnóstico pré-natal de TSC, o coeficiente de mortalidade perinatal foi maior que 40% (Hedrick, 2004). O índice de mortalidade fetal foi de quase 100% quando havia hidropsia ou placentomegalia (Vrecenak, 2013). O grupo do Children's Hospital of Philadelphia recomendou que se considere um procedimento cirúrgico fetal aberto para TSC apenas quando o tumor for inteiramente externo (Tipo I) e quando o débito cardíaco aumentado causar hidropsia precoce no segundo trimestre (Vrecenak, 2013). Como se pode observar na **Figura 16-2**, a histerotomia é realizada e o componente externo é retirado. O cóccix e a parte profunda do tumor são mantidos para ressecção pós-natal. Como a redução do volume tumoral interrompe o desvio sanguíneo, a fisiologia fetal normal pode ser recuperada.



**FIGURA 16-2** Fotografia de um procedimento cirúrgico aberto para ressecção de um teratoma sacrococcígeo. A histerotomia foi concluída, e a parte distal do feto foi retirada e colocada no campo cirúrgico. A mão do cirurgião segura o tumor. (Fotografia cedida pelo Dr. Timothy M. Crombleholme.)

### Procedimentos cirúrgicos por fetoscopia

Esses procedimentos usam endoscópios de fibra óptica com apenas 1 a 2 mm de diâmetro para atravessar a parede abdominal materna, a parede do útero e as membranas. Instrumentos como bisturis a *laser* são introduzidos por cânulas de 3 a 5 mm, que circundam o endoscópio. Desse modo, os procedimentos cirúrgicos fetoscópicos costumam ser realizados em centros altamente especializados e alguns são considerados experimentais. Em geral, as morbidades são menores que as associadas aos procedimentos cirúrgicos fetais abertos, mas ainda podem ser expressivas, principalmente quando é necessário realizar laparotomia materna para ter acesso ao feto (Golombeck, 2006). A **Tabela 16-2** descreve exemplos de algumas lesões tratadas por fetoscopia.

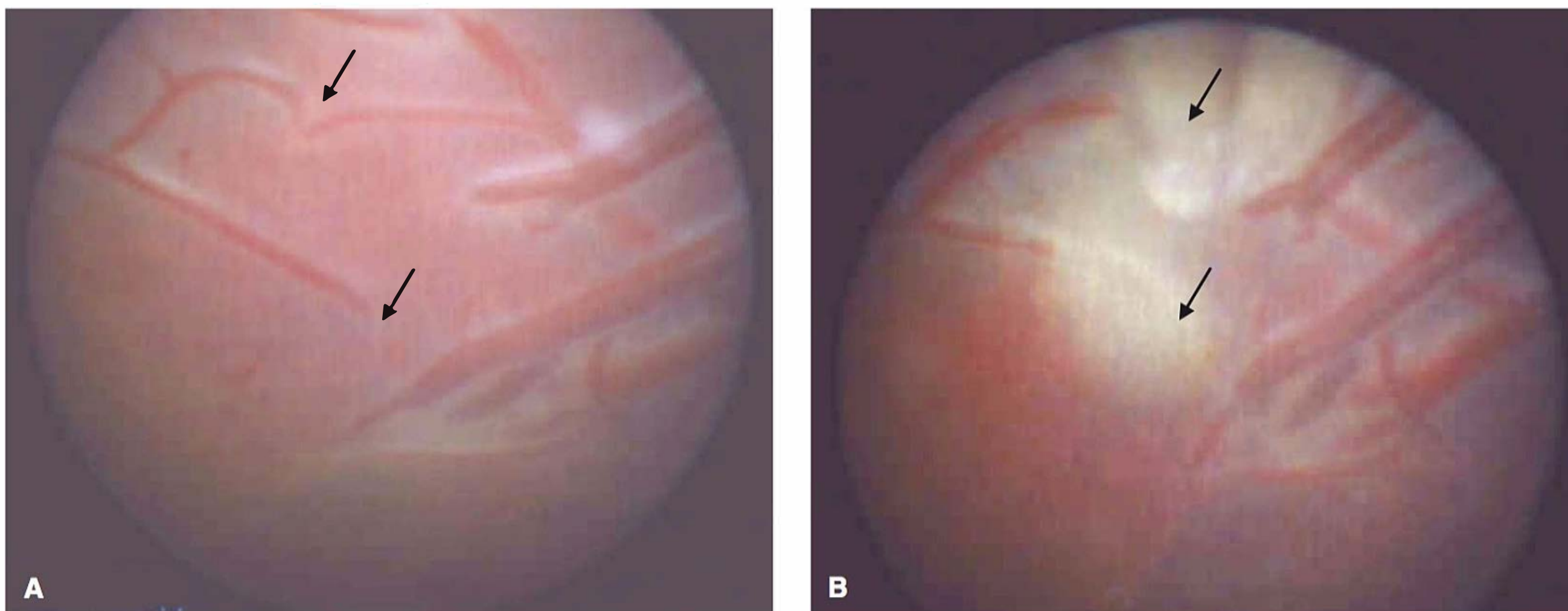
### Síndrome de transfusão feto-fetal

Como está descrito no **Capítulo 45**, a ablação de anastomoses placentárias a *laser* por abordagem fetoscópica tornou-se o procedimento terapêutico preferido para muitos casos da síndrome de transfusão feto-fetal (STFF). Em geral, o procedimento é realizado entre 16 e 26 semanas de gestação, quando os gêmeos são monocoriônicos-diamnióticos e têm STFF dos estágios II a IV. Essa classificação do Quintero Staging System está descrita no **Capítulo 45** (Quintero, 1999; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Nos EUA, às gestantes com STFF do estágio I não é oferecida rotineiramente ablação a *laser*. Contudo, depois de uma conferência consensual realizada pela North American Fetal Therapy Network (NAFTNet) em 2013, teve início um estudo randomizado que inclui a modalidade a *laser* para tratar STFF do estágio I (Stamilio, 2010).

**Técnica.** Nos casos típicos, o procedimento é realizado com analgesia peridural e sedação intravenosa. O fetoscópio é usado para visualizar o equador vascular que separa os cotilédones placentários que irrigam cada feto e, desse modo, permitir a fotocoagulação seletiva a *laser* das anastomoses arteriovenosas que cruzam esse equador (**Figura 16-3**).

O estudo randomizado sobre STFF realizado nos EUA e publicado por Crombleholme e colaboradores (2007) usou a seguinte metodologia. Primeiro, uma incisão cutânea diminuí-





**FIGURA 16-3** Tratamento a laser para a síndrome de transfusão feto-fetal (STFF). Fotografia fetoscópica da superfície fetal da placenta. **A.** As anastomoses vasculares (*setas*) são demonstradas antes da ablação seletiva a laser. **B.** Os pontos de ablação estão assinalados como áreas amarelo-claras pálidas (*setas*). (Fotografias cedidas pelo Dr. Timothy M. Crombleholme.)

ta permite a colocação de um fetoscópio de 3,3 mm por visão ultrassonográfica, contendo acessos independentes para a lente, o laser e a infusão rápida de soro fisiológico, conforme a necessidade. Mais recentemente, têm sido usados fetoscópios de apenas 1,2 mm (Chalouhi, 2011). Em seguida, a placa coriônica da placenta é mapeada três vezes: primeiro para identificar todas as anastomoses do equador vascular, depois para marcar e registrar a localização de cada vaso anastomótico e, depois da coagulação, para confirmar que não passaram despercebidos vasos anastomóticos, ou que estes não foram recanalizados. Os vasos são fotocoagulados com 60 watts de potência usando um laser de diodo com diâmetro de 600  $\mu\text{m}$ , com seu polo terminal aplicado a 1 cm da superfície do vaso. Também pode ser usado laser de neodímio:ítrio-alumínio-granada (Nd:YAG) de 400  $\mu\text{m}$ . No final do procedimento, a amniorredução é realizada para reduzir o maior bolsão vertical de líquido amniótico a menos de 5 cm, e, por fim, são injetados antibióticos na cavidade amniótica.

Quando se detecta miocardiopatia no gêmeo receptor, pode-se administrar à gestante 20 mg de nifedipina a cada 6 horas, 24 a 48 horas antes da fotocoagulação e mantido depois do procedimento na tentativa de facilitar a sobrevivência desse feto (Crombleholme, 2010).

**Complicações.** Os familiares devem ter expectativas razoáveis quanto ao sucesso do procedimento e às complicações potenciais. Sem tratamento, o coeficiente de mortalidade perinatal da STFF grave varia de 70 a 100% (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Depois do tratamento a laser, o coeficiente de mortalidade perinatal esperado oscila entre 30 e 50%, com riscos de 5 a 20% de desenvolver déficits neurológicos de longa duração (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Leucomalácia periventricular cística e hemorragia intraventricular grau III a IV são detectadas no período neonatal de até 10% dos fetos tratados a laser (Lopriore, 2006).

As complicações associadas ao procedimento incluem rupturas prematuras das membranas em até 25%, descolamento prematuro da placenta em 8%, lacerações vasculares em 3%, síndrome da banda amniótica resultante da laceração das membranas pelo laser em 3% e sequência de anemia-policitemia gêmea (TAPS, de *twin anemia-polycythemia sequence*) em 2 a 12%

(Habli, 2009; Robyr, 2006). Por fim, cerca de 85% das gestantes com STFF tratada a laser dão à luz com menos de 34 semanas (Habli, 2009).

A TAPS é um tipo de transfusão feto-fetal crônica que se caracteriza por diferenças expressivas nas concentrações de hemoglobina entre os gêmeos de um par monócórionico, embora não existam diferenças no volume de líquido amniótico. Isso pode ocorrer de maneira espontânea em 3 a 5% dos gêmeos monócórionicos, mas foi detectado com mais frequência como complicação da STFF tratada a laser. Conforme descrito no **Capítulo 10**, as diferenças de velocidade sistólica de pico da artéria cerebral média entre os gêmeos pode ajudar a detectar essa complicação (Robyr, 2006; Slaghekke, 2010).

### Hérnia diafragmática congênita

O tratamento fetal dessa anomalia é mais controverso que o das outras malformações. A prevalência da hérnia diafragmática congênita (HDC) é de cerca de 1 em 3.000 a 4.000 nascimentos, e o índice de sobrevivência global é de 50 a 60% (**Capítulo 10**). Anomalias associadas ocorrem em 40% dos casos e reduzem expressivamente o índice de sobrevivência. Nos casos de HDC isolada, as causas principais de mortalidade são hipoplasia e hipertensão pulmonares. O fator de risco principal é herniação do fígado, que complica no mínimo 50% dos casos e está associada à redução do coeficiente de sobrevivência em 30% (Mullassery, 2010).

Em razão dos riscos maternos e fetais associados à intervenção cirúrgica fetal, os esforços têm sido focados na identificação dos fetos com menos probabilidade de sobreviver apenas com tratamento pós-natal. Os casos com anomalias associadas costumam ser excluídos, assim como os fetos que não têm herniação hepática. A identificação prévia também é dificultada pelos avanços do cuidado neonatal para os fetos. Isso inclui hipercapnia permissiva, “ventilação suave” para evitar barotrauma e procedimento cirúrgico postergado.

**Relação pulmão-cabeça.** Essa relação calculada por ultrassonografia foi desenvolvida por pesquisadores da University of California, San Francisco, para facilitar a previsão da sobrevivência dos fetos com HDC esquerda isolada diagnosticada antes de 25



semanas de gestação (Metkus, 1996). A relação pulmão-cabeça (RPC) é uma medida da área do pulmão direito aferida no nível da incidência das quatro câmaras cardíacas (**Figura 10-20**) dividida pela circunferência craniana. Pesquisadores demonstraram que o coeficiente de sobrevivência era de 100% quando a RPC era maior que 1,35, e que nenhum feto sobreviveria se o valor fosse menor que 0,6. Cerca de 75% das gestantes tinham valores entre 0,6 e 1,35, e a previsão foi difícil nesse grupo, pois o índice de sobrevivência global era de cerca de 60% (Metkus, 1996).

Jani e colaboradores (2006) avaliaram a RPC em 184 casos de um registro internacional de HDC isolada entre 22 e 28 semanas de gestação. Os índices de sobrevivência eram de 15% quando a RPC estava entre 0,8 e 1,0; 65% quando oscilava entre 1,0 e 1,5, e 80% quando era de 1,6 ou mais. Nenhum feto sobreviveu quando a RPC era menor que 0,8. Até 2013, os estudos em andamento nos Estados Unidos e na Europa haviam selecionado um limiar de RPC de 1,0 ou menos para inclusão na pesquisa.

**Ressonância magnética.** Essa modalidade de exame tem sido usada para estimar os volumes dos pulmões ipsilateral e contralateral à hérnia diafragmática, que, então, podem ser comparados com uma referência pareada por idade gestacional. Mayer e colaboradores (2011) realizaram uma metanálise de 19 estudos, envolvendo mais de 600 gestações nas quais a HDC isolada foi avaliada por RM fetal. Os fatores associados significativamente à sobrevivência neonatal eram lado da anomalia, volume pulmonar fetal total, volume pulmonar observado-detectado e posição do fígado fetal.

A RM fetal também tem sido usada para quantificar o volume do fígado herniado (**Figura 10-44**). Duas razões embasam a avaliação do volume hepático. A primeira é que a herniação do fígado talvez seja o previsor mais seguro do prognóstico dos fetos com HDC isolada. Em segundo lugar, o volume hepático poderia ser um indicador mais confiável, pois os pulmões são intrinsecamente mais compressíveis que o fígado. Em alguns estudos preliminares, a avaliação por RM do grau de herniação hepática demonstrou que esse parâmetro se correlacionava com os índices de sobrevivência pós-natal e que pode até ser mais útil como previsor que o volume pulmonar (Cannie, 2008; Walsh, 2000; Worley, 2009).

**Obstrução traqueal.** As tentativas iniciais de tratar hérnias diafragmáticas graves utilizaram procedimentos cirúrgicos fetais abertos. Infelizmente, o reposicionamento do fígado no abdome resultava em dobradura da veia umbilical seguida de morte fetal (Harrison, 1993).

A demonstração de que os pulmões fetais produzem normalmente líquidos e que os fetos com obstrução das vias respiratórias superiores desenvolvem hiperplasia pulmonar foi a base do procedimento de oclusão traqueal (Hedrick, 1994). Inicialmente, a traqueia era obstruída por um clipe externo (Harrison, 1993). Hoje, um balão de silicone destacável é aplicado dentro da traqueia por abordagem endoscópica utilizando uma bainha operatória de 3 mm e fetoscópios de apenas 1 mm de diâmetro (Deprest, 2011; Ruano, 2012). O procedimento terapêutico intraparto *ex utero* foi desenvolvido paralelamente a esses procedimentos e é realizado no parto durante a reversão da obstrução traqueal.

Um estudo randomizado com a técnica de *obstrução traqueal endoscópica fetal* (FETO, de *fetal endoscopic tracheal occlusion*) foi realizado com gestantes portadoras de fetos com HDC isolada, hérnia de fígado e RPC menor que 1,4 (Harrison,

2003). Com base em dados históricos, as gestantes incluídas tinham índice de sobrevivência fetal estimada < 40% com o uso do tratamento pós-natal convencional. O estudo foi interrompido depois que apenas 24 gestantes foram incluídas, pois não foi demonstrado qualquer efeito benéfico. Os índices de sobrevivência dentro de 90 dias depois do nascimento foram inesperadamente altos nos dois grupos e ficaram em torno de 75%. Os efeitos benéficos potenciais da FETO podem ter sido suplantados pelo índice elevado de nascimentos prematuros. Em geral, a idade por ocasião do nascimento foi de apenas 30 semanas e, em média, os fetos foram retirados dentro de seis semanas depois do procedimento. Isso oferecia menos tempo para o crescimento de recuperação (Wenstrom, 2003).

Depois desse estudo, o entusiasmo em torno dessa técnica persistiu, em especial fora dos EUA. Utilizando um limiar de RPC mais baixo (1,0) para inclusão, alguns autores relataram índices de sobrevivência pós-natal significativamente mais altos. Os índices aumentaram de menos de 25% com tratamento pós-natal para cerca de 50% com a FETO (Jani, 2009; Ruano, 2012).

## Procedimentos percutâneos

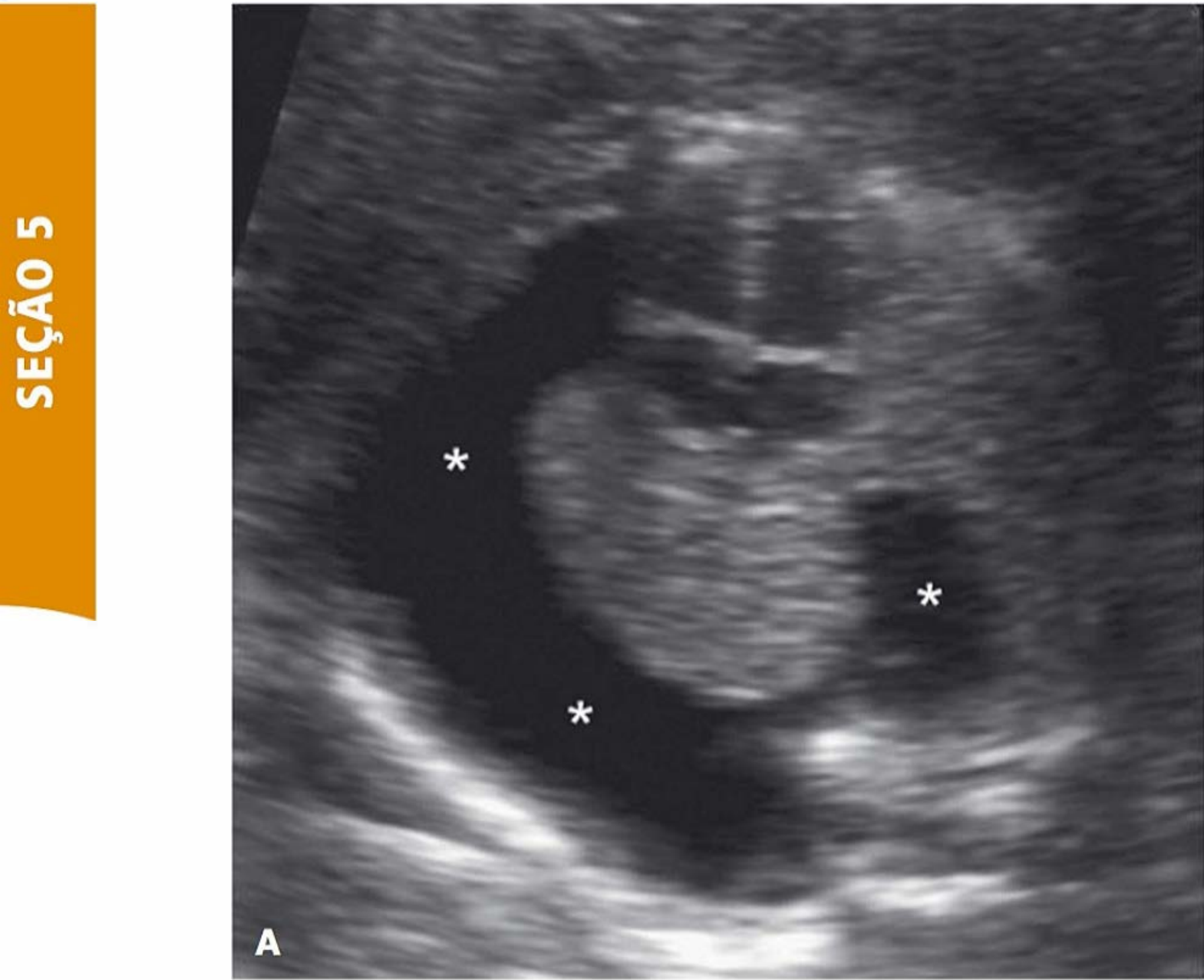
As imagens ultrassonográficas podem ser usadas para possibilitar tratamento com *shunt*, agulha de ablação por radiofrequência, ou cateter de angioplastia. Com esses procedimentos, os instrumentos necessários atravessam a parede abdominal materna, a parede do útero e as membranas para chegar à cavidade amniótica e ao feto. Os riscos incluem infecção materna, parto prematuro ou ruptura prematura das membranas e lesão ou morte fetal. Os *shunts* percutâneos são usados para drenar líquido nos casos de anormalidades urinárias e torácicas selecionadas. A ablação por radiofrequência se tornou amplamente disponível para determinadas indicações, inclusive sequência de perfusão arterial gêmea reversa (TRAPS). Os procedimentos de cateterização cardíaca fetal são promissores nas gestações com síndrome do coração esquerdo hipoplásico grave, mas hoje ainda são experimentais.

### Shunts torácicos

Um *shunt* introduzido a partir da cavidade pleural fetal na cavidade amniótica pode ser usado para drenar líquido pleural. Os derrames pleurais volumosos podem causar desvio significativo do mediastino e hipoplasia pulmonar ou insuficiência cardíaca e hidropsia. A causa mais comum de derrame pleural é *quilotórax* – causado por obstrução linfática. Os derrames pleurais também podem ser causados por infecções virais congênitas ou aneuploidia, ou podem estar associados a alguma malformação, inclusive *sequestro pulmonar extralobar*. Yinon e colaboradores (2010) detectaram aneuploidias em cerca de 5% dos casos e anomalias associadas em 10%.

Nos casos típicos, o derrame é drenado primeiro por uma agulha calibre 22 introduzida por controle ultrassonográfico. Testes para aneuploidia e infecção são realizados, além da contagem de células. Uma contagem de células no líquido pleural com mais de 80% de linfócitos, quando não há infecção, confirma o diagnóstico de quilotórax. Quando há reacumulação de líquido, pode-se colocar um trocarte ou uma cânula pela parede torácica do feto, e um *shunt* rabo-de-porco (*pigtail*) duplo pode ser colocado para drenar o derrame (**Figura 16-4**). Quando o derrame está localizado à direita, os *shunts* são colocados no terço inferior do tórax para permitir expansão máxima do pulmão. Quando está no lado esquerdo, o *shunt* é colocado ao longo da linha axilar superior para permitir que o coração volte à sua





**FIGURA 16-4** Colocação de um *shunt* toracoamniótico. **A.** Derrame pleural volumoso à direita (*asteriscos*) e ascite foram detectados nesse feto com 18 semanas de gestação. O derrame foi drenado, mas voltou a se acumular rapidamente. O líquido xantocrômico continha 95% de linfócitos e isso era compatível com quilotórax. **B.** Um *shunt* rabo-de-porco (*pigtail*) duplo (*seta*) foi introduzido com controle ultrassonográfico. Depois da implantação do *shunt*, o derrame e a ascite regrediram.

posição normal (Mann, 2010). De acordo com estudos publicados, o índice de sobrevivência global é de 70%, enquanto cerca de 50% dos fetos desenvolvem hidropsia (Mann, 2010; Yinon, 2010). A colocação de um *shunt* dentro da cavidade amniótica é comum. Quando o *shunt* permanece no local, ele deve ser clamped logo depois do nascimento para evitar pneumotórax.

*Shunts* também têm sido usados para drenar cistos dominantes dos fetos com MACC (forma macrocística). Felizmente, é raro os cistos serem grandes o suficiente para colocarem o feto em risco de hidropsia ou hipoplasia pulmonar. A colocação do *shunt* pode reduzir o volume da MACC em cerca de 70% e pode reverter a hidropsia e aumentar os índices de sobrevivência (Knox, 2006; Mann, 2010). Os índices de sobrevivência depois da colocação de *shunts* nos fetos com MACC ficam em torno de 70% (Wilson, 2004).

**Shunts urinários**

Os *shunts* vesicoamnióticos são colocados nos fetos com obstrução do trato de saída da bexiga que, de outro modo, poderiam ter prognóstico ruim. A obstrução distal do trato urinário é mais comum nos fetos do sexo masculino, e a causa mais comum são *válvulas da uretra posterior*, seguidas de *atresia uretral* e *síndrome do prune belly* (*ventre de ameixa*), também conhecida como *síndrome de Eagle-Barrett*. O tratamento está descrito no [Capítulo 10](#). As alterações demonstradas à ultrassonografia são dilatação da bexiga e da uretra proximal, condição conhecida como sinal do “buraco de fechadura”, além de espessamento da parede vesical ([Figura 10-33](#)). O oligoidrânio antes do segundo trimestre causa hipoplasia pulmonar. Infelizmente, o prognóstico pode ser desfavorável, mesmo quando o volume de líquido amniótico é normal. A avaliação inclui uma busca detalhada por outras anomalias, que podem coexistir em 40% dos casos, bem como por aneuploidias, presentes em 5 a 8% dos pacientes (Hayden, 1988; Hobbins, 1984; Mann, 2010; Manning, 1986).

A colocação do *shunt* permite que a urina drene da bexiga para a cavidade amniótica. Isso tenta preservar a função renal e melhorar o oligoidrânio de forma a evitar hipoplasia pulmonar. Os candidatos potenciais são fetos sem outras anomalias graves ou aneuploidia e que não tenham anormalidades ultrassonográficas que acarretem prognóstico desfavorável, por exemplo, cistos corticais renais. Em geral, o tratamento é oferecido apenas quando o feto é do sexo masculino, pois no do sexo feminino o tipo de anomalia tende a ser ainda mais grave. A drenagem vesical repetida – *vesicocentese* – é realizada a intervalos de 24 a 48 horas, com controle ultrassonográfico para determinar as concentrações de eletrólitos e proteínas na urina. Isso permite a classificação do prognóstico renal como favorável ou desfavorável ([Tabela 16-4](#)).

Em geral, a amniotinfusão é realizada antes da colocação do *shunt* para facilitar o posicionamento da extremidade distal do cateter na cavidade abdominal. A amniotinfusão também facilita o exame anatômico fetal por ultrassonografia, de forma a con-

**TABELA 16-4** Valores da análise da urina fetal nos casos de obstrução do trato de saída da bexiga

Componente	Prognóstico favorável	Prognóstico desfavorável
Sódio	< 90 mmol/L	> 100 mmol/L
Cloreto	< 80 mmol/L	> 90 mmol/L
Cálcio	< 7 mg/dL	> 8 mg/dL
Osmolalidade	< 180 mmol/L	> 200 mmol/L
β <sub>2</sub> -microglobulina	< 6 mg/L	> 10 mg/L
Proteínas totais	< 20 mg/dL	> 40 mg/dL

O prognóstico favorável ou desfavorável depende dos valores da vesicocentese repetida realizada entre 18 e 22 semanas de gestação, utilizando a última amostra obtida. Dados segundo Mann, 2010.



firmar que não existem outras anomalias. Em seguida, um trocar e uma cânula pequenos são introduzidos na bexiga do feto com controle ultrassonográfico. O *shunt* é colocado na posição mais baixa possível dentro da bexiga para evitar que se desprenda depois da descompressão vesical. Um cateter rabo-de-porco (*pigtail*) duplo é usado com a ponta distal dentro da bexiga fetal e com a extremidade proximal na cavidade amniótica.

As complicações incluem desprendimento do *shunt* para fora da bexiga fetal em até 40% dos casos, ascite urinária em cerca de 20%, e desenvolvimento de gastrosquise em 10% (Freedman, 2000; Mann, 2010). Nascimento prematuro é comum, e os índices de sobrevivência neonatal têm oscilado entre 50 e 90% (Biard, 2005; Walsh, 2011). Ainda não está claro se a colocação de um *shunt* vesicoamniótico traz algum benefício em termos de função renal de longo prazo (Holmes, 2001). Um terço das crianças que sobrevivem necessita de diálise ou transplante renal, e quase 50% têm problemas respiratórios (Biard, 2005).

### Ablação por radiofrequência

Com esse procedimento, uma corrente alternada de alta frequência é usada para coagular e dissecar tecidos. A ablação por radiofrequência (ARF) tornou-se a modalidade preferida para tratar TRAPS, também conhecida como *gêmeo acárdico* (Capítulo 45). Sem tratamento, o coeficiente de mortalidade do gêmeo normal ou bombeador da sequência TRAPS é maior que 50%. Esse procedimento também é usado para interrupção seletiva da gravidez quando há outras complicações da gestação monócórionica (Bebington, 2012).

O procedimento é realizado com controle ultrassonográfico, e uma agulha de ARF calibre 17 ou 19 é introduzida na base do cordão umbilical do gêmeo acárdico e dentro de seu abdome. Depois de produzir uma área de coagulação de 2 cm, o ecodoppler colorido é usado para confirmar a inexistência de fluxo nesse feto. Vários centros relataram aumentos significativos do índice de sobrevivência do gêmeo normal com TRAPS depois da ARF (Lee, 2007; Livingston, 2007). De acordo com a North American Fetal Therapy Network, a ARF foi realizada com cerca de 20 semanas em 98% das gestações com TRAPS (Lee, 2013). A idade gestacional média no nascimento era de 37 semanas, e o índice de sobrevivência neonatal era de 80%. As complicações principais foram rupturas prematuras da placenta e nascimento prematuro – 12% nasceram com cerca de 26 semanas.

Em geral, a ARF é oferecida às gestantes com TRAPS quando o volume do gêmeo acárdico é grande. De acordo com a série da NAFTNet citada antes, o tamanho médio do gêmeo acárdico em comparação com o gêmeo bombeador era de 90% (Lee, 2013). Considerando os riscos associados ao procedimento, recomenda-se uma conduta expectante quando o peso estimado do feto acárdico é < 50% do gêmeo normal (Jelin, 2010).

### Procedimentos por cateter intracardiaco fetal

Algumas lesões cardíacas fetais podem se agravar durante a gestação e causar complicações adicionais, ou até impedir as opções de reparo pós-natal. O estreitamento grave do trato de saída do coração pode causar lesão miocárdica progressiva durante a vida intrauterina, mas a intervenção pode permitir o crescimento muscular e preservar a função ventricular (Walsh, 2011). Entre os procedimentos fetais possíveis estão *valvoplastia aórtica* para estenose aórtica crítica; *septostomia atrial* para síndrome do coração esquerdo hipoplásico com septo interatrial intacto, e *valvoplastia pulmonar* para atresia pulmonar com septo interven-

tricular intacto. Há um registro desses casos – o International Fetal Cardiac Intervention Registry ([www.ifcir.org](http://www.ifcir.org)).

Entre esses procedimentos, a valvoplastia aórtica fetal é realizada mais comumente. Essa opção é oferecida aos casos selecionados de estenose aórtica crítica nos quais o ventrículo esquerdo tem dimensões normais ou está dilatado. O objetivo é evitar o desenvolvimento do coração esquerdo hipoplásico e permitir um reparo biventricular pós-natal (McElhinney, 2010). Com controle ultrassonográfico, uma agulha calibre 18 é introduzida no ventrículo esquerdo com a ponta posicionada à frente da valva da aorta estenótica. Em seguida, um cateter com balão de 2,5 a 4,5 mm é dirigido para dentro do anel aórtico e inflado várias vezes. Arzt e Tulzer (2011) revisaram a experiência acumulada de dois grandes centros que realizam procedimentos cardíacos fetais – um em Boston e outro em Linz, Áustria. O sucesso técnico do procedimento foi alcançado em 75% dos casos, e o índice de mortalidade fetal foi de 9%. Todos os conceitos necessitaram de valvoplastia aórtica pós-natal, dois terços precisaram de substituição da valva da aorta, e menos de 50% alcançaram a meta de reparo biventricular pós-natal.

A septostomia atrial fetal, que também utiliza um cateter com balão percutâneo, tem sido oferecida aos casos selecionados de coração esquerdo hipoplásico com septo interatrial intacto ou altamente restritivo. Essa condição está associada a um índice de mortalidade pós-natal em torno de 80% (Glantz, 2007). Em um relato de 21 casos, o índice de mortes fetais associadas ao procedimento foi de cerca de 10%, enquanto o índice de sobrevivência neonatal de curto prazo foi de 58% (Marshall, 2008).

A valvoplastia pulmonar fetal tem sido oferecida aos casos de atresia pulmonar com septo interventricular intacto na tentativa de evitar o desenvolvimento da síndrome do coração esquerdo hipoplásico. O procedimento tem sido bem-sucedido em cerca de dois terços dos casos. Contudo, ainda não está comprovado se o prognóstico é melhorado, em comparação com o reparo pós-natal convencional (Artz, 2011; McElhinney, 2010).

### Tratamento intraparto ex utero

Esse procedimento destina-se a permitir que o feto continue a ser perfundido pela circulação placentária depois de ser parcialmente retirado do útero, de modo que o tratamento salvador da vida possa ser realizado antes do nascimento completo. Essa técnica foi desenvolvida inicialmente para assegurar uma via respiratória aos fetos com tumores da orofaringe e do pescoço (Catalano, 1992; Kelly, 1990; Langer, 1992). Mais tarde, o procedimento foi aperfeiçoado quando a obstrução traqueal foi criada para tratar HDC, pois era necessário restabelecer as vias respiratórias depois de a traqueia ter sido “tampada” ou “grampeada” (Mychaliska, 1997). A Tabela 16-5 descreve alguns componentes do procedimento.

A Tabela 16-2 relaciona algumas indicações do tratamento intraparto ex utero (EXIT, de *ex-utero inpartum treatment*), que é o procedimento preferido para o tratamento intraparto de massas cervicais gigantes, como a que está ilustrada na Figura 16-5. Além disso, o EXIT é realizado frequentemente para remover um balão endotraqueal depois de operações fetais para HDC (Laje, 2012; Ruano, 2012). Indicações menos comuns são tratamento da *sequência de obstrução congênita das vias respiratórias superiores* (CHAOS, de *congenital high airway obstruction sequence*) e alguns casos de *micrognatismo* fetal grave, ambos discutidos no Capítulo 10 (Figuras 10-14 e 10-19). Morris



**TABELA 16-5** Componentes do tratamento intraparto *ex utero* (EXIT)

Avaliação pré-operatória abrangente: ultrassonografia especializada, ecocardiografia fetal, ressonância magnética e cariótipo fetal, se for possível.
Relaxamento uterino com anestesia geral profunda e tocólise.
Ultrassonografia intraoperatória para confirmar a borda placentária e a posição fetal e demonstrar os vasos da entrada do útero.
Aplicação de suturas de estabilização, seguida do uso de um dispositivo de grampeamento uterino para reduzir a entrada de sangue no útero.
Manutenção do volume uterino durante o procedimento por meio de amnioinfusão contínua de soro fisiológico aquecido para ajudar a evitar desprendimento da placenta.
Retirada da cabeça, do pescoço e da parte superior do dorso do feto para permitir o acesso necessário.
Injeção fetal de vecurônio, fentanil e atropina intramusculares.
Acesso intravenoso periférico, oximetria de pulso e ultrassonografia cardíaca fetais.
Depois do procedimento, acessos umbilicais instalados antes de pinçar o cordão umbilical.
Fármacos uterotônicos conforme a necessidade.

Adaptada de Moldenhauer, 2013.

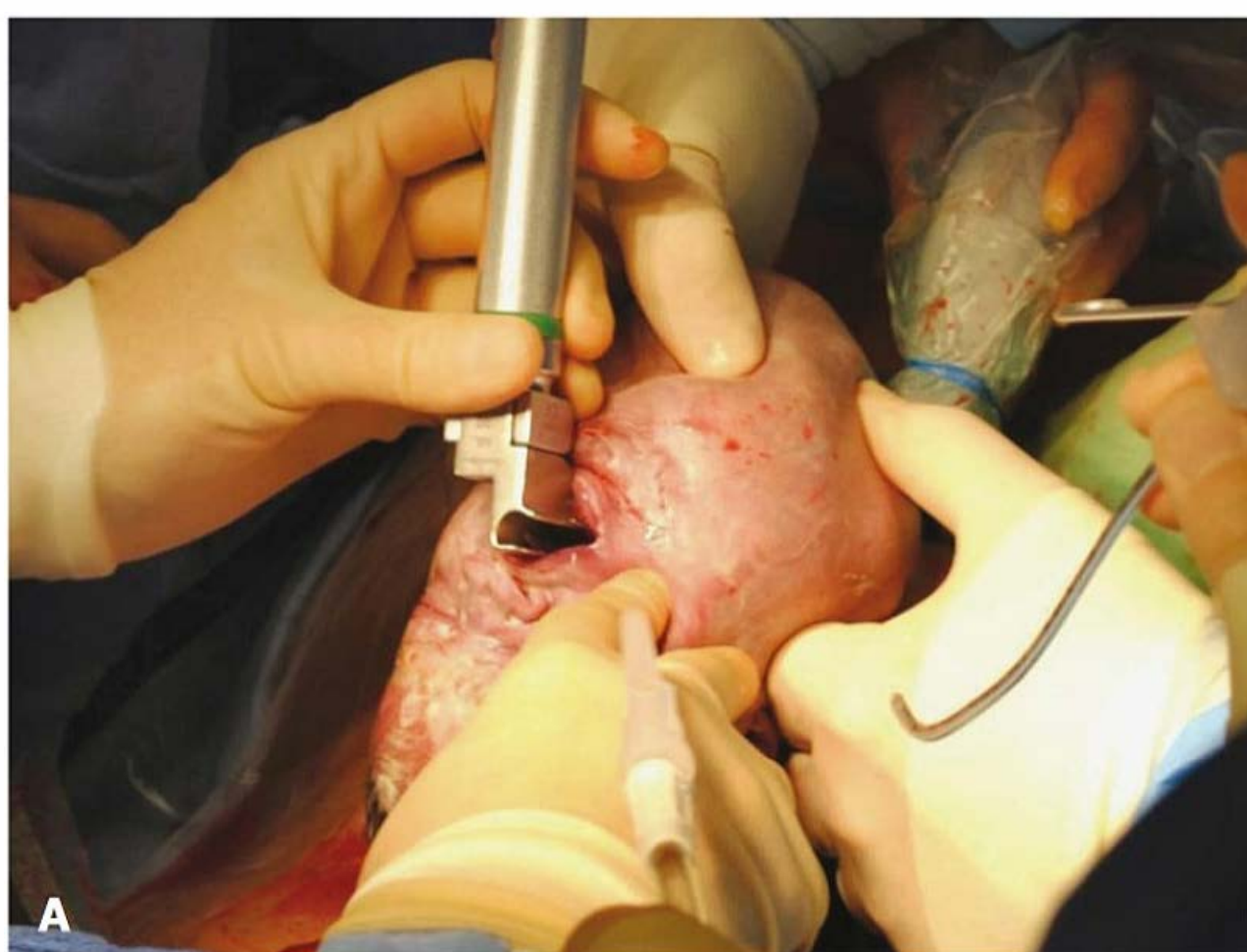
e colaboradores (2009b) sugeriram que, além da medida da mandíbula fetal menor que o 5º percentil, os procedimentos de EXIT deveriam ser considerados para os pacientes com indícios indiretos de obstrução, inclusive polidrâmnio, bolha gástrica indetectável ou glossoptose. A RM fetal pode ajudar nesse sentido (**Capítulo 10**).

Esse procedimento também pode ser realizado como medida temporária até que sejam realizadas outras intervenções. Por exemplo, durante um procedimento de EXIT, a ressecção de massas torácicas volumosas pode ser realizada por toracotomia fetal com circulação placentária intacta. Em uma série com 16 fetos portadores de MACC com  $RPC > 1,6$  ou hidropsia, todos com compressão do mediastino, Cass e colaboradores (2013) relataram que nove fetos submetidos a *EXIT para ressecção* sobreviveram. Por outro lado, não houve sobreviventes entre o grupo que fez apenas procedimento cirúrgico pós-natal de urgência. Do mesmo modo, Moldenhauer (2013) relataram que 20 entre 22 fetos tratados por EXIT para ressecção de massas pulmonares sobreviveram. O procedimento de EXIT também tem sido realizado como medida temporária para oxigenação por membrana extracorpórea – *EXIT para ECMO* – das gestações com HDC grave. Entretanto, nenhum estudo demonstrou que esse procedimento aumenta comprovadamente o índice de sobrevivência desses fetos (Morris, 2009a; Stoffan, 2012).

O procedimento de EXIT é realizado por uma equipe multidisciplinar, que pode incluir obstetra, especialista em medicina materno-fetal, um ou mais cirurgiões pediátricos, otolaringologista pediátrico, cardiologista pediátrico, anesthesiologistas para a mãe e o feto e neonatologistas, além da equipe de enfermagem de algumas dessas especialidades. O aconselhamento deve incluir os riscos associados ao procedimento, inclusive hemorragia por descolamento prematuro da placenta ou atonia uterina; necessidade de realizar cesariana nas gestações futuras; risco aumentado de ruptura ou deiscência uterina subsequente; necessidade possível de histerotomia; e morte fetal ou incapacidade neonatal irreversível. Em comparação com a cesariana, o procedimento de EXIT também está associado a um tempo operatório mais longo – cerca de 40 minutos a mais, dependendo do procedimento –, perdas sanguíneas maiores e incidência mais alta de complicações relacionadas com a ferida (Noah, 2002).

## REFERÊNCIAS

- Abuhamad AZ, Fisher DA, Warsof SL, et al: Antenatal diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 6:368, 1995
- Adzick NS: Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med.* 15(1):9, 2010



**FIGURA 16-5** Tratamento intraparto *ex utero* (EXIT). **A.** Esse feto tinha o diagnóstico pré-natal de uma lesão venolinfática volumosa na face e no pescoço. O acometimento do soalho da boca, a proximidade da traqueia anterior e a extensão ao mediastino foram evidenciados pela ressonância magnética. Depois da saída da cabeça, a circulação placentária foi mantida e uma via respiratória artificial foi estabelecida durante 20 minutos por uma equipe de subespecialistas pediátricos, inclusive cirurgião, anesthesiologista e otolaringologista. **B.** Depois da intubação controlada, o feto estava pronto para nascer e ser transferido para a unidade de tratamento intensivo neonatal. (Fotografias cedidas pelos Drs. Stacey Thomas e Patricia Santiago-Muñoz.)



- Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 20:483, 1985
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al: A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 364(11):993, 2011
- Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C: Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:501, 2002
- Arzt W, Tulzer G: Fetal surgery for cardiac lesions. *Prenat Diagn* 31(7):695, 2011
- Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, et al: Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(3):319, 2012
- Biard JM, Johnson MP, Carr MC, et al: Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 106:503, 2005
- Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, et al: Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 7:396, 2011a
- Bliddal S, Rasmussen ÅK, Sundberg K, et al: Graves' disease in two pregnancies complicated by fetal goitrous hypothyroidism: successful in utero treatment with levothyroxine. *Thyroid* 21(1):75, 2011b
- Braga LH, Pippi Salle JL: Congenital adrenal hyperplasia: a critical reappraisal of the evolution of feminizing genitoplasty and the controversies surrounding gender reassignment. *Eur J Pediatr Surg* 19:203, 2009
- Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al: Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 282(19):1819, 1999
- Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM: Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/fetal dyad at risk. *J Intern Med* 265(6):653, 2009
- Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, et al: Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:627, 2008
- Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, et al: EXIT-to-resection for fetuses with large lung masses and persistent mediastinal compression near birth. *J Pediatr Surg* 48(1):138, 2013
- Catalano PJ, Urken ML, Alvarez M, et al: New approach to the management of airway obstruction in "high risk" neonates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:306, 1992
- Cavoretto P, Molina F, Poggi S, et al: Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:769, 2008
- Chalouhi GE, Essaoui M, Stirnemann J, et al: Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Prenat Diagn* 31(7):637, 2011
- Cohen AR, Couto J, Cummings JJ: Position statement on fetal myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol* 210(2):107, 2014
- Copel JA, Liang RI, Demasio K, et al: The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 182:813, 2000
- Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al: Cystic adenomatoid volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 37(3):331, 2002
- Crombleholme TM, Lim FY, Habli M, et al: Improved recipient twin survival with maternal nifedipine in twin-twin transfusion syndrome complicated by TTTS cardiomyopathy undergoing selective fetoscopic laser photocoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):397.e1, 2010
- Crombleholme TM, Shera D, Lee H, et al: A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 197:396, 2007
- Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, et al: Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol* 100(4):661, 2007
- Curran PF, Jelin EB, Rand L, et al: Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 45:145, 2010
- David M, Forest MG: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 105(5):799, 1984
- Deprest J, Nicolaides K, Done E, et al: Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 46(1): 22, 2011
- Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, et al: The making of fetal surgery. *Prenat Diagn* 30(7):653, 2010
- Derikx JPM, De Backer A, Van De Schoot L, et al: Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Brit J Surg* 93:1543, 2006
- Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, et al: Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306(6):627, 2011
- Duncombe GJ, Dickinson JE: Fetal thyrotoxicosis after maternal thyroidectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41(2):224, 2001
- Freedman AL, Johnson MP, Gonzalez R: Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present. . . future? *Pediatr Nephrol* 14:167, 2000
- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al: Prospective evaluation of fetuses with autoimmune associated congenital heart block followed in the PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 103(8):1102, 2009
- Friedman DM, Kim MY, Copel JA: Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone (PRIDE) Prospective Study. *Circulation* 117:485, 2008
- Glantz JA, Tabbutt S, Gaynor JW, et al: Hypoplastic left heart syndrome with atrial level restriction in the era of prenatal diagnosis. *Ann Thorac Surg* 84:1633, 2007
- Glatz AC, Gaynor JW, Rhodes LA, et al: Outcome of high-risk neonates with congenital complete heart block paced in the first 24 hours after birth. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136(3):767, 2008
- Golombeck K, Ball RH, Lee H, et al: Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 194:834, 2006
- Habli M, Bombrys A, Lewis D, et al: Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 201(4):417.e1, 2009
- Hahurij ND, Blom NA, Lopriore E, et al: Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia. *Early Hum Dev* 87:83, 2011
- Harrison MR, Filly RA, Golbus MS, et al: Fetal treatment. *N Engl J Med* 307:1651, 1982
- Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 349:1916, 2003
- Harrison MR, Sydorak MR, Farrell JA, et al: Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 38:1012, 1993
- Hayden SA, Russ PD, Pretorius DH, et al: Posterior urethral obstruction. Prenatal sonographic findings and clinical outcome in fourteen cases. *J Ultrasound Med* 7(7):371, 1988
- Heckel S, Favre R, Schlienger JL, et al: Diagnosis and successful in utero treatment of a fetal goitrous hyperthyroidism caused by maternal Graves disease. A case report. *Fetal Diagn Ther* 12(1):54, 1997
- Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, et al: Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg* 29(5):612, 1994
- Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, et al: Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg* 39(3):430, 2004
- Hobbins JC, Robero R, Grannum P, et al: Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound: I. Obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 148:868, 1984
- Holmes N, Harrison MR, Baskin LS, et al: Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes. *Pediatrics* 108(1):E7, 2001
- Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, et al: Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:412, 2009
- Hui L, Bianchi DW: Prenatal pharmacotherapy for fetal anomalies: a 2011 update. *Prenat Diagn* 31:735, 2011
- Jani JC, Keller RL, Benachi A, et al: Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:18, 2006
- Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al: Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34:304, 2009
- Jelin E, Hirose S, Rand L, et al: Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther* 27:138, 2010
- Kelly MF, Berenholz L, Rizzo KA, et al: Approach for oxygenation of the newborn with airway obstruction due to a cervical mass. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 99(3 pt 1):179, 1990
- Knox EM, Kilby MD, Martin WL, et al: In-utero pulmonary drainage in the management of primary hydrothorax and congenital cystic lung lesion: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28:726, 2006
- Krapp M, Kohl T, Simpson JM, et al: Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 89:913, 2003
- Laje P, Johnson MP, Howell LJ, et al: Ex utero intrapartum treatment in the management of giant cervical teratomas. *J Pediatr Surg* 47(6):1208, 2012
- Langer JC, Tabb T, Thompson P, et al: Management of prenatally diagnosed tracheal obstruction: access to the airway in utero prior to delivery. *Fetal Diagn Ther* 7(1):12, 1992
- Le Blanc K, Götherström C, Ringdén O, et al: Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. *Transplantation* 79:1607, 2005



- Lee H, Bebbington M, Crombleholme TM, et al: The North American Fetal Therapy Network Registry data on outcomes of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther* 33(4):224, 2013
- Lee H, Wagner AJ, Sy E, et al: Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 196:459, 2007
- Livingston JC, Lim FY, Polzin W, et al: Intrafetal radiofrequency ablation for twin reversed arterial perfusion (TRAP): a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 197:399, 2007
- Loh K, Jelin E, Hirose S, et al: Microcystic congenital pulmonary airway malformation with hydrops fetalis: steroids vs. open fetal resection. *J Pediatr Surg* 47(1):36, 2012
- Lopriore E, van Wezel-Meijler G, Middlethorp JM, et al: Incidence, origin, and character of cerebral injury in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 194(5):1215, 2006
- Mangione R, Guyon F, Vergnaud A, et al: Successful treatment of refractory supraventricular tachycardia by repeat intravascular injection of amiodarone in a fetus with hydrops. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 86:105, 1999
- Mann S, Johnson MP, Wilson RD: Fetal thoracic and bladder shunts. *Semin Fetal Neonatal Med* 15:28, 2010
- Manning FA, Harrison MR, Rodeck C: Catheter shunts for fetal hydronephrosis and hydrocephalus. Report of the International Fetal Surgery Registry. *N Engl J Med* 315:336, 1986
- Marshall AC, Levine J, Morash D, et al: Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn* 28(11):1023, 2008
- Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, et al: The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prenat Diagn* 31(11):1086, 2011
- McCullough LB, Chervenak FA, Brent RL, et al: A case study in unethical transgressive bioethics: "Letter of Concern from Bioethicists" about the prenatal administration of dexamethasone. *Am J Bioeth* 10(9):35, 2010
- McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE: Current status of fetal cardiac intervention. *Circulation* 121(10):1256, 2010
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al: Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 31(1): 148, 1996
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al: In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1(4):342, 1995
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al: The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg* 32(3):448, 1997
- Miller WL, Witchel SF: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol* 208(5):354, 2013
- Moldenhauer JS: Ex utero intrapartum therapy. *Semin Pediatr Surg* 22(1):44, 2013
- Morris LM, Lim FY, Crombleholme TM: Ex utero intrapartum treatment procedure: a peripartum management strategy in particularly challenging cases. *J Pediatr* 154(1):126, 2009a
- Morris LM, Lim F-Y, Elluru RG, et al: Severe micrognathia: indications for EXIT-to-Airway. *Fetal Diagn Ther* 26:162, 2009b
- Morris LM, Lim FY, Livingston JC, et al: High-risk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids. *J Pediatr Surg* 44(1):60, 2009c
- Mullasery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, et al: Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(5):609, 2010
- Mummery C, Westgren M, Sermon S: Current controversies in prenatal diagnosis 1: is stem cell therapy ready for human fetuses? *Prenat Diagn* 31:228, 2011
- Mychaliska GB, Bealer JF, Graf JL, et al: Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg* 32(2):227, 1997
- New MI, Abraham M, Yuen T, et al: An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med* 30(5):396, 2012
- Niinikoski H, Mamalainen Am, Ekblad H, et al: Neonatal hypothyroidism after amiodarone therapy. *Acta Paediatr* 96:773, 2007
- Nimkarn S, New MI: 21-Hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al (eds): *GeneReviews™*, Seattle, University of Washington, 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171>. Accessed June 10, 2013
- Noah MM, Norton ME, Sandberg P, et al: Short-term maternal outcomes that are associated with the EXIT procedure, as compared with cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 186(4):773, 2002
- Peleg D, Cada S, Peleg A, et al: The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 99(6):1040, 2002
- Peranteau WH, Wilson RD, Liechty KW, et al: Effect of maternal betamethasone administration on prenatal congenital cystic adenomatoid malformation growth and fetal survival. *Fetal Diagn Ther* 22:365, 2007
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 19:550, 1999
- Ribault V, Castanet M, Bertrand AM, et al: Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3731, 2009
- Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, et al: Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 194(3):796, 2006
- Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, et al: A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(1):20, 2012
- Simpson JL: Fetal arrhythmias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:599, 2006
- Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al: Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management, and outcome. *Fetal Diagn Ther* 27(4):181, 2010
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL: Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):3, 2013
- Speiser PW, Azziz, Baskin LS, et al: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95(9):4133, 2010
- Srinivasan S, Strasburger J: Overview of fetal arrhythmias. *Curr Opin Pediatr* 20:522, 2008
- Srisupundit K, Sirichotiyakul S, Tongprasent F, et al: Fetal therapy in fetal thyrotoxicosis: a case report. *Fetal Diagn Ther* 23(2):114, 2008
- Stamilio DM, Fraser WD, Moore TR: Twin-twin transfusion syndrome: an ethics-based and evidence-based argument for clinical research. *Am J Obstet Gynecol* 203(1):3, 2010
- Stoffan AP, Wilson JM, Jennings RW, et al: Does the ex utero intrapartum treatment to extracorporeal membrane oxygenation procedure change outcomes for high-risk patients with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg* 47(6):1053, 2012
- Strasburger JF, Wakai RT: Fetal cardiac arrhythmia detection and *in utero* therapy. *Nat Rev Cardiol* 7(5):277, 2010
- Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, et al: Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA* 282(19):1826, 1999
- Swamy R, Embleton N, Hale J, et al: Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn* 28:1048, 2008
- Tiblad E, Westgren M: Fetal stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22:189, 2008
- Vrecenak JD, Flake AW: Fetal surgical intervention: progress and perspectives. *Pediatr Surg Int* 29(5):407, 2013
- Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO, et al: Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 183:1067, 2000
- Walsh WF, Chescheir NC, Gillam-Krakauer M, et al: Maternal-Fetal Surgical Procedures. Technical Brief No. 5. AHRQ Publication No. 10(11)-EHC059-EF, Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality, 2011
- Wenstrom KD: Perspective: fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 349(20):1887, 2003
- Westgren M, Ringden O, Eik-Nes S, et al: Lack of evidence of permanent engraftment after in utero fetal stem cell transplantation in congenital hemoglobinopathies. *Transplantation* 61:1176, 1996
- Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP, et al: Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn Ther* 19(5):413, 2004
- Wilson RD, Lemerand K, Johnson MP, et al: Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996–2007). *Am J Obstet Gynecol* 203(3):209.e1, 2010
- Worley KC, Dashe JS, Barber RG, et al: Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia: volume of herniated liver and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 200:318.e1, 2009
- Wu D, Ball RH: The maternal side of maternal-fetal surgery. *Clin Perinatol* 36(2):247, 2009
- Yinon Y, Grisaru-Granovsky S, Chaddha V, et al: Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:58, 2010



# Avaliação Fetal

MOVIMENTOS FETAIS .....	335
RESPIRAÇÃO FETAL .....	337
TESTE DE ESTRESSE CONTRÁTIL .....	338
TESTES SEM ESTRESSE (CARDIOTOCOGRAFIA BASAL) ....	338
TESTES DE ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA .....	341
PERFIL BIOFÍSICO .....	341
VOLUME DE LÍQUIDO AMNIÓTICO .....	343
DOPPLERVELOCIMETRIA .....	344
RECOMENDAÇÕES ATUAIS DOS TESTES PRÉ-NATAIS. ....	345

As técnicas disponíveis utilizadas para prever o bem-estar fetal enfatizam as características biofísicas do feto, inclusive frequência cardíaca, movimento, respiração e produção de líquido amniótico. Esses parâmetros são usados para realizar a vigilância fetal pré-natal de acordo com as metas estabelecidas pelo American College of Obstetricians and Gynecologists e pela American Academy of Pediatrics (2012), que incluem a prevenção de mortes fetais e de intervenções desnecessárias. Na maioria dos casos, um resultado de teste negativo, ou seja, normal, é altamente tranquilizador, porque as mortes fetais dentro da primeira semana depois de um teste normal são raras. Na realidade, os valores preditivos negativos – teste negativo verdadeiro – para a maioria dos testes descritos são de 99,8% ou mais. Por outro lado, as estimativas dos valores preditivos positivos – um teste positivo verdadeiro – para os resultados de teste anormais são baixas, variando entre 10 e 40%. É importante ressaltar que o uso disseminado da vigilância fetal pré-natal baseia-se principalmente em evidências circunstanciais, porque ainda não houve estudos clínicos randomizados definitivos (Grivell, 2012; Hofmeyr, 2012).

MOVIMENTOS FETAIS

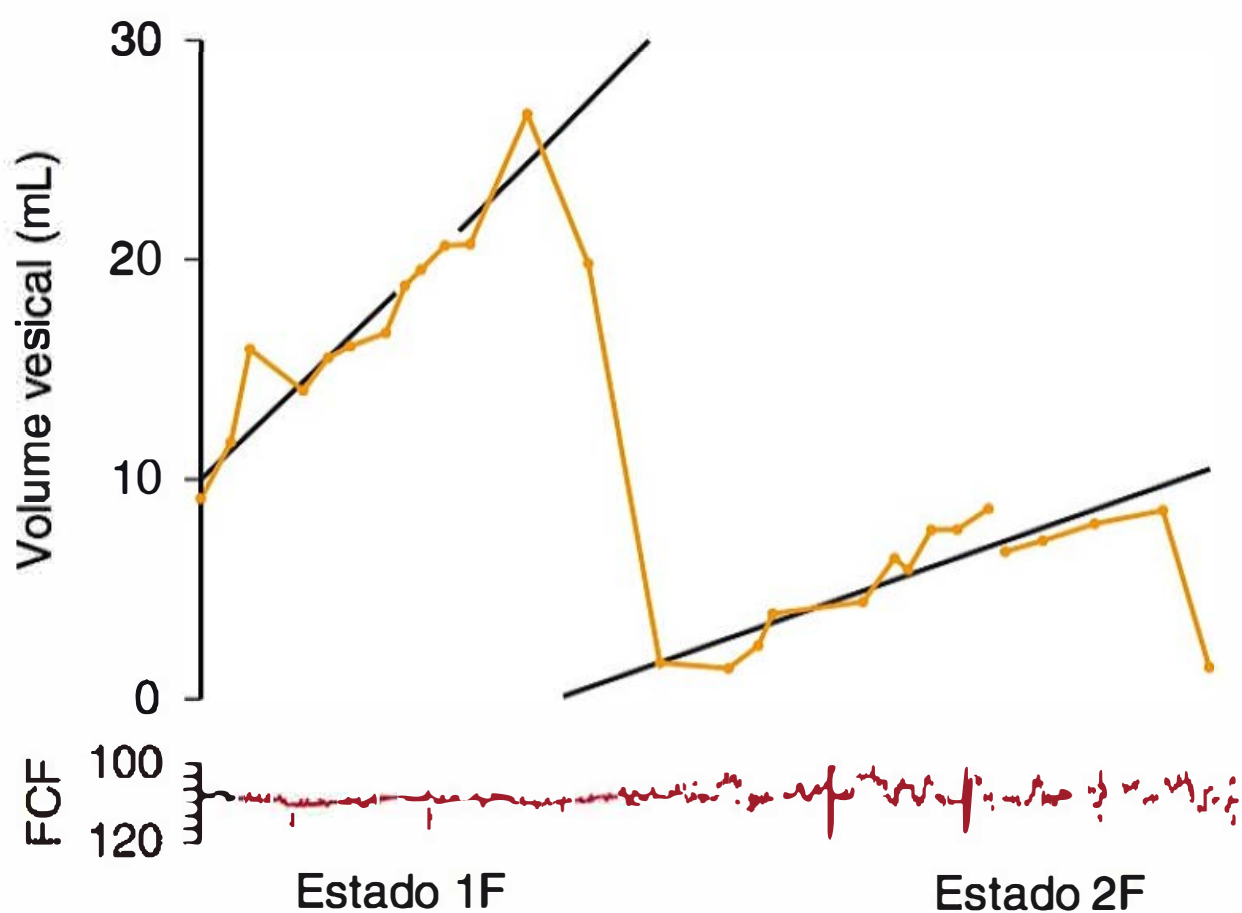
A atividade fetal não estimulada passiva começa a partir de sete semanas de gestação e se torna mais sofisticada e coordenada

em torno do final da gravidez (Vindla, 1995). Na realidade, depois de oito semanas da última menstruação, os movimentos corporais fetais nunca ficam ausentes por períodos maiores que 13 minutos (DeVries, 1985). Entre 20 e 30 semanas, os movimentos corporais gerais tornam-se organizados, e o feto começa a mostrar ciclos de repouso-atividade (Sorokin, 1982). A maturação do movimento fetal continua até cerca de 36 semanas, quando os estados comportamentais estão estabelecidos na maioria dos fetos normais. Nijhuis e colaboradores (1982) descreveram quatro estados comportamentais do feto:

- O estado 1F é um estado quiescente – sono tranquilo – com uma amplitude de faixa de oscilação estreita da frequência cardíaca fetal.
- O estado 2F inclui movimentos corporais grosseiros frequentes, movimentos oculares contínuos e oscilação mais ampla da frequência cardíaca fetal. Esse estado é semelhante à fase de movimento rápido dos olhos (REM, de *rapid eye movement*) ou de sono ativo do recém-nascido.
- O estado 3F inclui movimentos oculares contínuos sem movimentos corporais e nenhuma aceleração da frequência cardíaca. A existência desse estado é questionada (Pillai, 1990a).
- O estado 4F consiste em movimentos corporais vigorosos, com movimentos oculares contínuos e acelerações da frequência cardíaca. Isso corresponde ao estado acordado dos recém-nascidos.

Os fetos passam a maior parte do tempo nos estados 1F e 2F. Por exemplo, com 38 semanas, 75% do tempo são despendidos nesses dois estados. Esses estados comportamentais – principalmente 1F e 2F, que correspondem ao sono tranquilo e ao sono ativo – serviram para adquirir uma compreensão cada vez mais elaborada do comportamento fetal. Em um estudo da formação de urina fetal, conforme está demonstrado na [Figura 17-1](#), os volumes vesicais aumentavam durante o estado de sono tranquilo (1F). Durante o estado 2F, a amplitude basal da frequência cardíaca fetal aumentava de maneira considerável, e o volume vesical diminuía significativamente, porque o feto urinava e também diminuía a produção de urina. Esses fenômenos foram interpretados como representativos da redução do



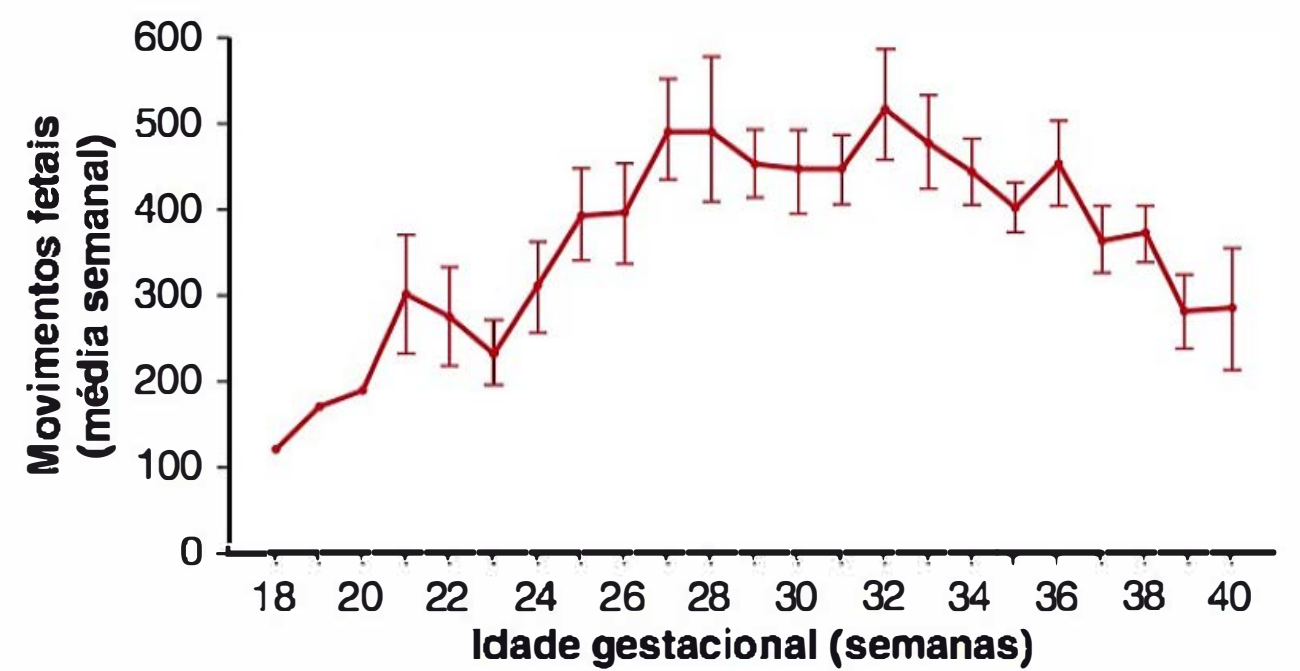


**FIGURA 17-1** Medições do volume da bexiga fetal em conjunto com o registro da variação da frequência cardíaca fetal (FCF) em relação aos estados comportamentais 1F ou 2F. A FCF do estado 1F tem variação estreita compatível com sono tranquilo. A FCF do estado 2F mostra ampla oscilação da linha de base compatível com o sono ativo. (Modificada de Oosterhof, 1993.)

fluxo sanguíneo renal durante o estado de sono ativo. Knight e colaboradores (2012) estudaram 456 gestações a termo com o diagnóstico pré-natal de oligodrâmnio e compararam essas gestantes com controles pareados sem oligodrâmnio. O oligodrâmnio foi associado aos pesos mais baixos ao nascer e aos recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, bem como às malformações renais, ao torcicolo congênito e à luxação congênita dos quadris.

Um importante determinante da atividade fetal parece ser os ciclos de sono-vigília, independentes do estado de sono-vigília materno. A alternância dos ciclos do sono foi descrita como variando de cerca de 20 minutos até 75 minutos. Timor-Tritsch e colaboradores (1978) relataram que a duração média do estado quieto ou inativo para fetos a termo era de 23 minutos. Patrick e colaboradores (1982) mediram os movimentos corporais fetais grosseiros com ultrassonografia (US) em tempo real por períodos de 24 horas em 31 gestações normais; o período mais longo de inatividade encontrado foi de 75 minutos. O *volume de líquido amniótico* é outro determinante importante da atividade fetal. Sherer e colaboradores (1996) avaliaram o número de movimentos fetais em 465 gestações durante exames do perfil biofísico em relação ao volume de líquido amniótico. Os referidos autores observaram menor atividade fetal com reduzido volume de líquido amniótico, sugerindo que um espaço uterino restrito poderia limitar fisicamente os movimentos fetais.

Sadovsky e colaboradores (1979b) estudaram os movimentos fetais em 120 gestações normais, classificando os movimentos em três categorias de acordo com as percepções maternas e os registros independentes usando sensores piezolétricos. Movimentos fracos, fortes e de rolagem foram descritos, tendo sido quantificadas as suas contribuições relativas para os movimentos semanais totais durante a última metade da gestação. À medida que a gravidez avança, os movimentos fracos diminuem, sendo superados por movimentos mais vigorosos, os quais aumentam por várias semanas e, em seguida, diminuem na gestação a termo. Presumivelmente, o líquido amniótico e o espaço decrescentes contribuem para diminuir a atividade dos fetos termo. A **Figura 17-2** mostra os movimentos fetais



**FIGURA 17-2** O gráfico mostra as médias dos movimentos fetais contados durante períodos de 12 horas (média  $\pm$  EPM [erro-padrão da média]). (Dados segundo Sadovsky, 1979a.)

durante a última metade da gravidez em 127 gestações com resultados normais. O número médio de movimentos semanais, calculados a partir de períodos de registros de 12 horas diárias, aumentou de cerca de 200 com 20 semanas até o máximo de 575 com 32 semanas. Em seguida, os movimentos fetais diminuíram até uma média de 282 com 40 semanas. As contagens maternas dos movimentos fetais semanais normais variaram entre 50 e 950, com grandes variações diárias que incluíram contagens tão baixas quanto 4 a 10 por período de 12 horas em gestações normais.

### ■ Aplicação clínica

Atividade fetal reduzida pode ser um prenúncio de morte fetal iminente (Sadovsky, 1973). Por essa razão, vários métodos foram descritos para quantificar os movimentos do feto e prever seu bem-estar. Os métodos incluem o uso de um tocodinamômetro, a visualização por US e as percepções subjetivas maternas. Muitos pesquisadores relataram, embora não todos, excelente correlação entre o movimento fetal percebido pela mãe e os movimentos documentados por instrumentação. Por exemplo, Rayburn (1980) descobriu que 80% dos movimentos observados durante a monitoração ultrassonográfica foram percebidos pela mãe. Por outro lado, Johnson e colaboradores (1992) relataram que, depois de 36 semanas, as mães perceberam apenas 16% dos movimentos corporais fetais. Movimentos fetais com duração maior que 20 segundos foram identificados com maior precisão do que os episódios mais curtos. Embora vários protocolos de contagem dos movimentos fetais tenham sido usados, nem o número ótimo de movimentos nem a duração ideal de sua contagem foram definidos. Por exemplo, em um método, a percepção de 10 movimentos fetais em até 2 horas é considerada normal (Moore, 1989). Em outro, as mulheres são instruídas a contar os movimentos fetais por 1 hora durante o dia, sendo a contagem aceita como tranquilizadora quando se iguala a ou supera uma contagem basal anteriormente estabelecida (Neldam, 1983).

Em geral, as mulheres podem apresentar-se no terceiro trimestre queixando-se de redução subjetiva dos movimentos fetais. Harrington e colaboradores (1998) relataram que 7% de quase 6.800 mulheres apresentaram queixa de redução dos movimentos fetais. Os testes de monitoração da frequência cardíaca fetal foram empregados quando os exames ultrassonográficos do crescimento fetal ou a dopplervelocimetria se mostravam anormais. Os desfechos gestacionais das mulheres que se queixaram de redução dos movimentos fetais não foram



muito diferentes daqueles das mulheres sem essa queixa. Apesar disso, os autores recomendaram a avaliação para tranquilizar a mãe.

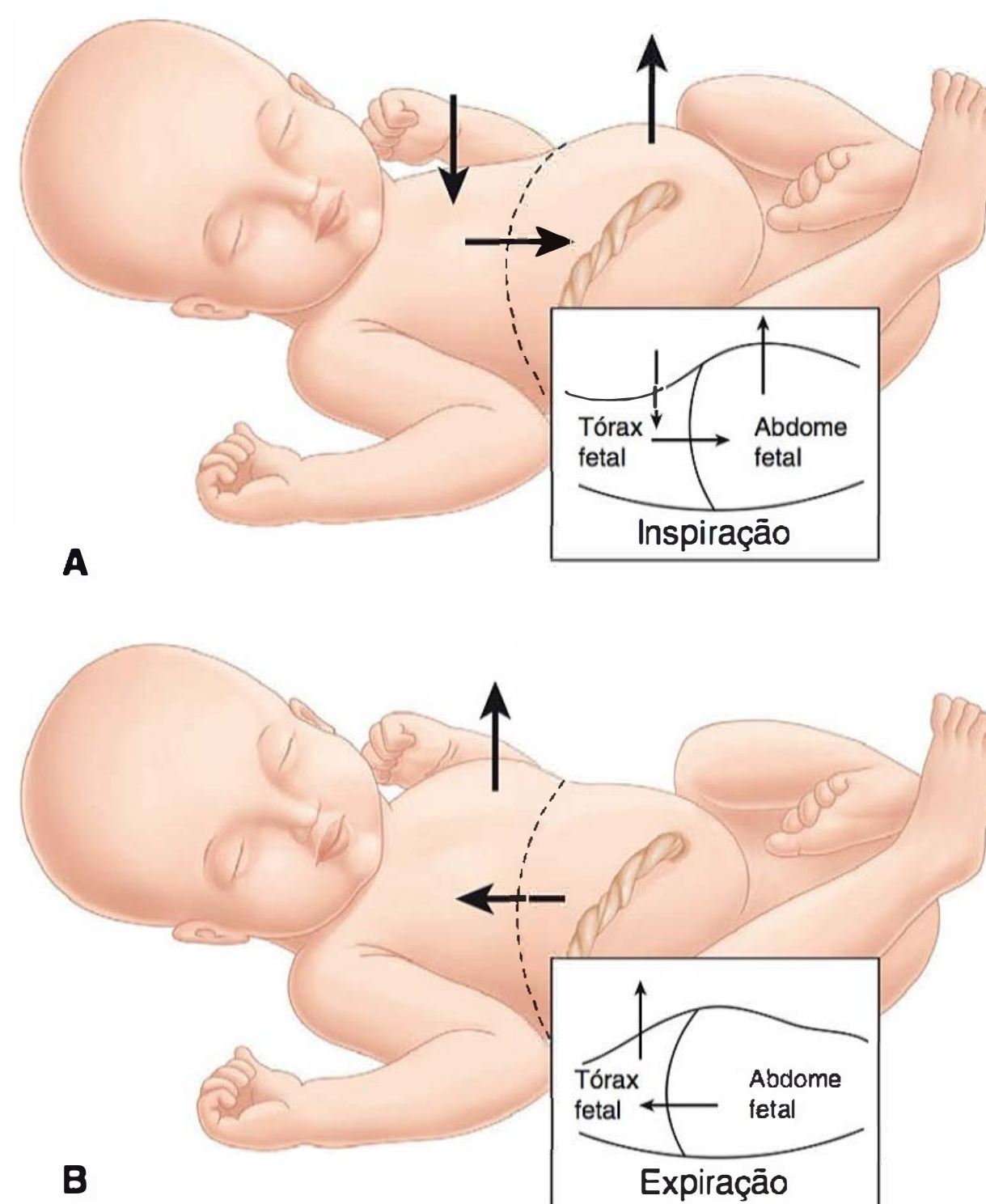
Grant e colaboradores (1989) realizaram uma investigação ímpar sobre movimentos fetais percebidos pela mãe e desfecho gestacional. Mais de 68.000 gestações foram separadas aleatoriamente entre 28 e 32 semanas. As mulheres incluídas no grupo dos movimentos fetais do estudo foram instruídas por parteiras especialmente admitidas a fim de registrar o tempo necessário para perceber 10 movimentos a cada dia. Em média, isso exigiu 2,7 horas por dia. As mulheres do grupo de controle foram indagadas informalmente sobre os movimentos fetais durante as consultas de pré-natal. Os relatos de redução dos movimentos fetais foram avaliados por testes do bem-estar fetal. As taxas de mortalidade pré-natal dos fetos únicos normais sob outros aspectos foram semelhantes nos dois grupos estudados. Apesar da prática de contar os movimentos fetais, a maioria dos fetos natimortos estava morta quando as mães procuraram atendimento médico. É importante salientar que, em vez de concluir que as percepções maternas da atividade fetal são inúteis, esses pesquisadores concluíram que as percepções maternas informais foram tão valiosas quanto o registro objetivo dos movimentos fetais.

O estudo randomizado mais recente sobre movimentos fetais foi realizado na Noruega por Saastad e colaboradores (2011). No total, 1.076 gestantes foram designadas aleatoriamente para contagem tradicional dos movimentos fetais a partir de 28 semanas de gestação, ou para o grupo que não faria qualquer contagem. Os fetos com restrição do crescimento foram identificados antes de nascer com frequência significativamente maior quando a contagem dos movimentos fetais foi realizada. Também houve redução significativa (0,4 versus 2,3%) dos escores de Apgar no primeiro minuto  $\leq 3$  quando a contagem foi realizada. Além disso, Warrander e colaboradores (2012) realizaram o primeiro estudo sobre patologia placentária das gestações complicadas por redução dos movimentos fetais. Essa alteração foi associada a várias anormalidades placentárias, inclusive infarto.

## RESPIRAÇÃO FETAL

Depois de décadas de incerteza sobre se o feto respira normalmente, Dawes e colaboradores (1972) mostraram pequenos influxos e efluxos de líquido traqueal nos fetos de carneiro, indicando movimentos torácicos. Esses movimentos da parede torácica eram diferentes dos que ocorriam depois do nascimento pelo fato de serem descontínuos. Outro aspecto interessante da respiração fetal eram os movimentos paradoxais da parede torácica, que estão ilustrados na **Figura 17-3**. No recém-nascido ou no adulto, ocorre o contrário. Uma interpretação do movimento respiratório paradoxal poderia ser tosse para eliminar os resíduos de líquido amniótico. Embora a base fisiológica do reflexo da respiração não seja totalmente compreendida, essa troca de líquido amniótico parece ser essencial para o desenvolvimento do pulmão normal.

Dawes (1974) identificou dois tipos de movimento respiratório. O primeiro era o de *arquejos* ou *suspiros*, que ocorriam a uma frequência de 1 a 4 por minuto. O segundo era o de *episódios irregulares de respiração*, que aconteciam a uma frequência de até 240 ciclos por minuto. Esses últimos movimentos respi-



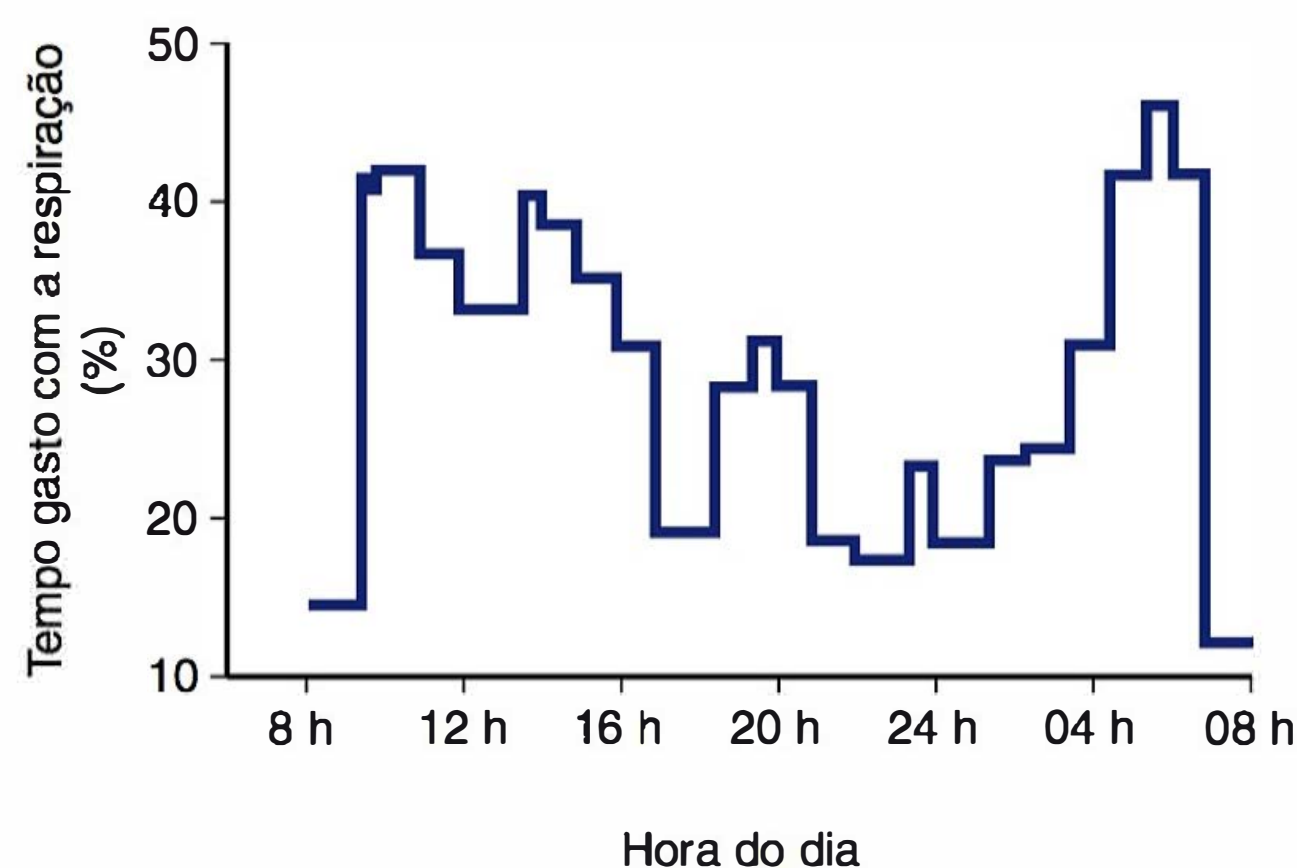
**FIGURA 17-3** Movimento torácico paradoxal com respiração fetal. Durante a inspiração **(A)**, a parede torácica paradoxalmente sofre *colapso* e o abdome torna-se saliente, enquanto, durante a expiração **(B)**, a parede torácica *expande*. (Adaptada de Johnson, 1988.)

ratórios rápidos foram associados ao sono REM. Badalian e colaboradores (1993) estudaram a maturação da respiração fetal normal usando Doppler colorido e análise espectral Doppler do fluxo de líquido nasal como indicador da função pulmonar. Os autores sugeriram que a frequência respiratória fetal diminuía com o aumento do volume respiratório entre 33 e 36 semanas, coincidindo com a maturação dos pulmões.

Muitos pesquisadores examinaram os movimentos respiratórios fetais usando US para determinar se a monitoração dos movimentos da parede torácica poderia refletir a saúde fetal. Além da hipoxia, diversas variáveis afetavam os movimentos respiratórios fetais, inclusive hipoglicemia, estímulos sonoros, tabagismo, amniocentese, trabalho de parto iminente, idade gestacional, frequência cardíaca fetal e trabalho de parto – durante o qual é normal que as respirações cessem.

Como os movimentos respiratórios fetais são episódicos, a interpretação da saúde fetal quando as respirações estão ausentes pode ser sutil. Patrick e colaboradores (1980) realizaram períodos de observação contínuos de 24 horas, por meio de US, em um esforço para caracterizar os padrões respiratórios fetais durante as últimas 10 semanas de gravidez. No total, foram 1.224 horas de observação fetal em 51 gestações. A **Figura 17-4** mostra o percentual de tempo gasto pela respiração próximo ao termo. Logicamente, há variação diurna porque a respiração diminui substancialmente durante a noite. Além disso, a atividade respiratória aumenta um pouco depois das refeições maternas. A ausência total de respiração foi percebida em alguns desses fetos normais por até 122 minutos, indicando que a avaliação fetal para diagnosticar a ausência de movimento respiratório possa requerer períodos longos de observação.





**FIGURA 17-4** O percentual do tempo gasto com a respiração por 11 fetos de 38 e 39 semanas mostrou aumento significativo da atividade respiratória fetal depois do café da manhã. A atividade respiratória diminuiu durante o dia e atingiu seu mínimo entre 20 horas e meia-noite. Houve um aumento significativo do percentual do tempo gasto na respiração entre 4 e 7 h, quando as mães estavam dormindo. (Adaptada de Patrick, 1980.)

A possibilidade de que a atividade respiratória seja um marcador importante da saúde fetal ainda não se concretizou, em vista dos inúmeros fatores que normalmente afetam a respiração. A maioria das aplicações clínicas tem incluído avaliações de outros indicadores biofísicos fetais, inclusive frequência cardíaca. Como descrito adiante, a respiração fetal passou a ser utilizada como um dos componentes do *perfil biofísico*.

### TESTE DE ESTRESSE CONTRÁTIL

À medida que a pressão do líquido amniótico aumenta com as contrações uterinas, a pressão miométrial ultrapassa a pressão de colapso dos vasos que atravessam a musculatura uterina. Por fim, isso reduz o fluxo sanguíneo que chega ao espaço intervilo. Ocorrem períodos breves de troca reduzida de oxigênio e, quando há alguma patologia uteroplacentária, isso provoca desacelerações tardias da frequência cardíaca fetal ([Capítulo 24](#)). As contrações também podem produzir um padrão de desacelerações variáveis em consequência da compressão do cordão, sugerindo oligoidrâmnio, que costuma estar associado à insuficiência placentária.

Ray e colaboradores (1972) utilizaram esse conceito em 66 gestações complicadas e elaboraram o *teste de estimulação com ocitocina*, que depois passou a ser conhecido como *teste de estresse contrátil*. A administração de ocitocina intravenosa era realizada para estimular as contrações e, em seguida, os autores avaliavam a resposta da frequência cardíaca fetal. O critério de um resultado positivo (i.e., um resultado anormal) eram desacelerações tardias repetitivas e uniformes da frequência cardíaca fetal. Isso refletia o traçado das contrações uterinas e começava no início ou depois do pico da contração. Essas desacelerações tardias poderiam ser causadas por insuficiência uteroplacentária. Os testes em geral foram repetidos semanalmente, e os pesquisadores concluíram que os testes de estresse contrátil negativos (i.e., resultados normais) indicavam saúde fetal. Uma desvantagem citada foi que o teste de estresse contrátil precisou, em média, de 90 minutos para ser completado.

De forma a realizar esse teste, a frequência cardíaca fetal e as contrações uterinas são registradas simultaneamente

**TABELA 17-1** Critérios de interpretação do teste de estresse contrátil

<b>Negativo:</b> nenhuma desaceleração variável significativa.
<b>Positivo:</b> desacelerações tardias depois de 50% ou mais das contrações (mesmo quando a frequência das contrações é inferior a três em 10 minutos).
<b>Duvidoso-suspeito:</b> desacelerações tardias intermitentes, ou desacelerações variáveis significativas.
<b>Duvidoso-estimulação excessiva:</b> desacelerações da frequência cardíaca fetal que ocorrem na presença de contrações com frequência maior que uma a cada dois minutos, ou que se estendem por mais de 90 segundos.
<b>Insatisfatório:</b> menos de três contrações em 10 minutos, ou um traçado não interpretável.

com um monitor externo. Quando no mínimo três contrações espontâneas de 40 segundos ou mais estão presentes em 10 minutos, não há necessidade de estimulação uterina adicional (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). As contrações podem ser induzidas com ocitocina ou por estimulação mamilar quando ocorrem menos de três contrações em 10 minutos. Optando pela ocitocina, deve-se iniciar uma infusão intravenosa diluída a uma taxa de 0,5 mU/min, duplicada a cada 20 minutos até que se estabeleça um padrão de contração satisfatório (Freeman, 1975). Os resultados do teste de estresse contrátil devem ser interpretados de acordo com os critérios demonstrados na [Tabela 17-1](#).

A *estimulação mamilar* para induzir contrações uterinas costuma ser bem-sucedida para o teste de estresse contrátil (Huddleston, 1984). Uma técnica recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) consiste em a gestante esfregar o mamilo com uma toalha por dois minutos, ou até que comece uma contração. Em condições ideais, essa estimulação mamilar por dois minutos desencadeia um padrão de três contrações em 10 minutos. Se isso não ocorrer, depois de um intervalo de cinco minutos, a gestante recebe instruções para tentar novamente a estimulação mamilar até conseguir o padrão desejado. Se isso também for inútil, então uma infusão de ocitocina diluída pode ser realizada. As vantagens são custo reduzido e abreviação do tempo necessário à conclusão do teste. Alguns autores relataram hiperestimulação uterina imprevisível e sofrimento fetal, enquanto outros não consideraram que a atividade excessiva fosse perigosa (Frager, 1987; Schellpfeffer, 1985).

### TESTES SEM ESTRESSE (CARDIOTOCOGRAFIA BASAL)

Freeman (1975) e Lee e colaboradores (1975) introduziram o *teste sem estresse* (cardiotocografia basal [CTG basal]) para descrever a aceleração da frequência cardíaca fetal em resposta aos movimentos do feto como indicador de saúde fetal. Esse teste envolvia o uso da aceleração da frequência cardíaca fetal detectada por Doppler coincidindo com os movimentos fetais percebidos pela mãe. No final da década de 1970, o teste sem estresse tornou-se o método principal usado para avaliar a saúde fetal. Esse teste era mais fácil de realizar, e os resultados normais eram usados para discriminar os resultados falso-positivos do teste de estresse contrátil. Em termos bem



simples, o teste sem estresse é basicamente um teste da *condição fetal* e difere do teste de estresse contrátil, que avalia a *função uteroplacentária*. Hoje, o teste sem estresse é a principal técnica utilizada para avaliar o bem-estar fetal e também foi incorporado à avaliação do perfil biofísico, que está descrito nas seções subsequentes deste capítulo.

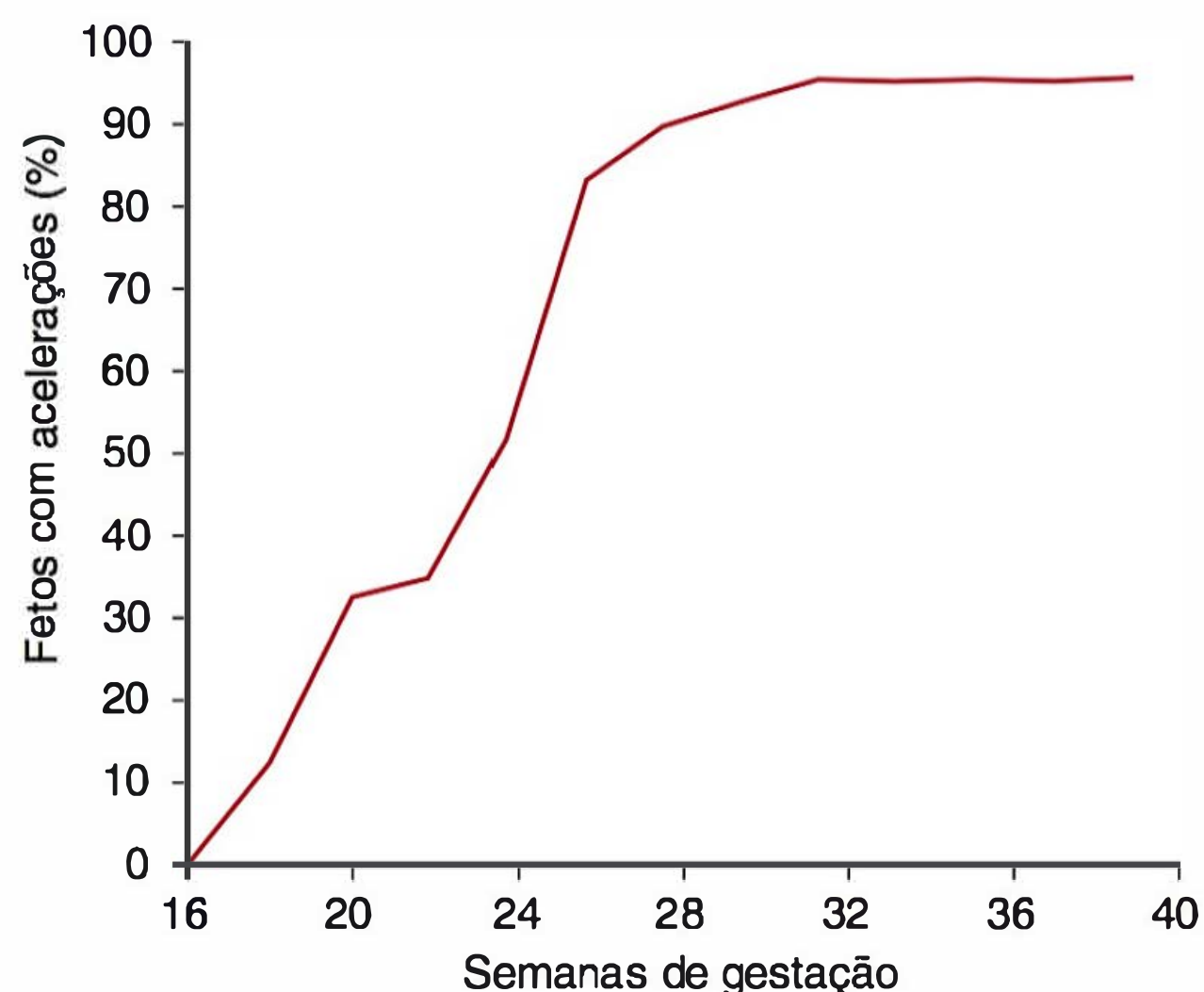
### ■ Aceleração da frequência cardíaca fetal

Existem influências autônomas, mediadas por estímulos simpáticos ou parassimpáticos originados dos centros do tronco encefálico, que normalmente aumentam ou reduzem a frequência cardíaca fetal. A *variabilidade de um batimento a outro* também está sob o controle do sistema nervoso autônomo (Matsuura, 1996). Por conseguinte, a supressão patológica da aceleração pode ser observada em conjunto com redução significativa da variabilidade de um batimento a outro da frequência cardíaca fetal (**Capítulo 24**). Entretanto, essa perda de reatividade está associada mais comumente aos ciclos de sono, conforme foi mencionado anteriormente. Também pode ser causada por depressão central por fármacos ou tabagismo (Jansson, 2005).

A CTG basal fundamenta-se na hipótese de que a frequência cardíaca de um feto não acidótico em consequência de hipóxia ou depressão neurológica acelera temporariamente em resposta aos movimentos fetais. Os movimentos fetais durante o teste são identificados pela percepção materna e registrados. Quando há acidose, essas acelerações da frequência cardíaca fetal diminuem (Smith, 1988).

A idade gestacional influencia a aceleração ou a reatividade da frequência cardíaca fetal. Pillai e James (1990b) estudaram o desenvolvimento dos padrões de aceleração da frequência cardíaca fetal durante a gravidez normal. O percentual de movimentos fetais acompanhados por acelerações e a amplitude dessas acelerações aumentam com a idade gestacional (**Figura 17-5**). Guinn e colaboradores (1998) estudaram os resultados da CTG basal entre 25 e 28 semanas em 188 fetos normais. Apenas 70% desses fetos normais apresentaram os 15 batimentos por minuto (bpm) ou mais necessários à aceleração da frequência cardíaca. Graus menores de aceleração (i.e., 10 bpm) ocorreram em 90% dos fetos.

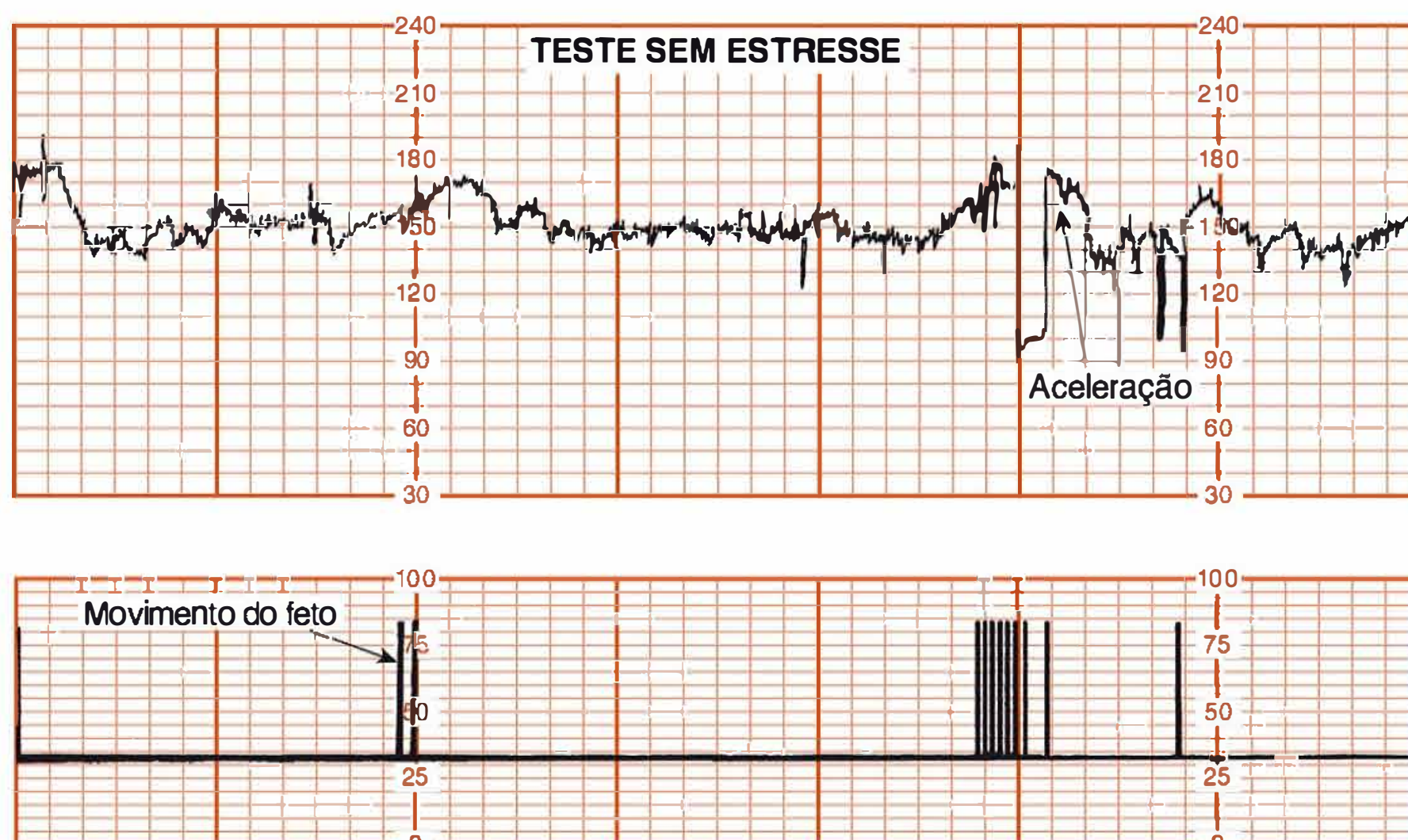
O National Institute of Child Health and Human Development Fetal Monitoring Workshop definiu aceleração normal com base na idade gestacional (Macones, 2008). Nos fetos de 32 semanas ou mais, o pico de aceleração é de 15 bpm ou mais, acima da frequência basal, e a aceleração dura 15 segundos ou mais, embora menos que dois minutos. Antes de 32 semanas de gestação, as acelerações são definidas por seu pico a 10 bpm ou mais, acima da frequência basal, durante 10 segundos ou mais. Cousins e colaboradores (2012) compararam os critérios recomendados pelo Workshop para acelerações com menos de 32 semanas (i.e., 10 bpm/10 segundos) com os critérios convencionais (15 bpm/15 segundos) em um estudo randomizado com 143 gestantes. Os autores não detectaram diferenças quanto aos desfechos perinatais.



**FIGURA 17-5** Percentual de fetos com no mínimo uma aceleração de 15 bpm, sustentada por 15 segundos e coincidente com movimentos fetais. (Adaptada de Pillai, 1990b.)

### ■ Resultados normais da CGT basal

Existem várias definições diferentes propostas para definir resultados normais da CTG basal e elas variam quanto ao número, à amplitude e à duração da aceleração, assim como quanto à duração do teste. A definição atualmente recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists e pela American Academy of Pediatrics (2012) é de duas ou mais acelerações que atingem o máximo em 15 bpm ou mais, acima da frequência basal, cada uma durando 15 segundos ou mais, e todas acontecendo no período de 20 minutos a partir do início do teste (**Figura 17-6**). Também se recomendou que as acelerações com ou sem movimentos fetais sejam aceitas, e que um traçado de 40 minutos ou mais – para considerar os ciclos de sono fetal – seja realizado antes de se concluir que houve reatividade fetal insuficiente. Miller e colaboradores (1996b) revisaram os prognósticos dos fetos com CTG basal consideradas não reati-

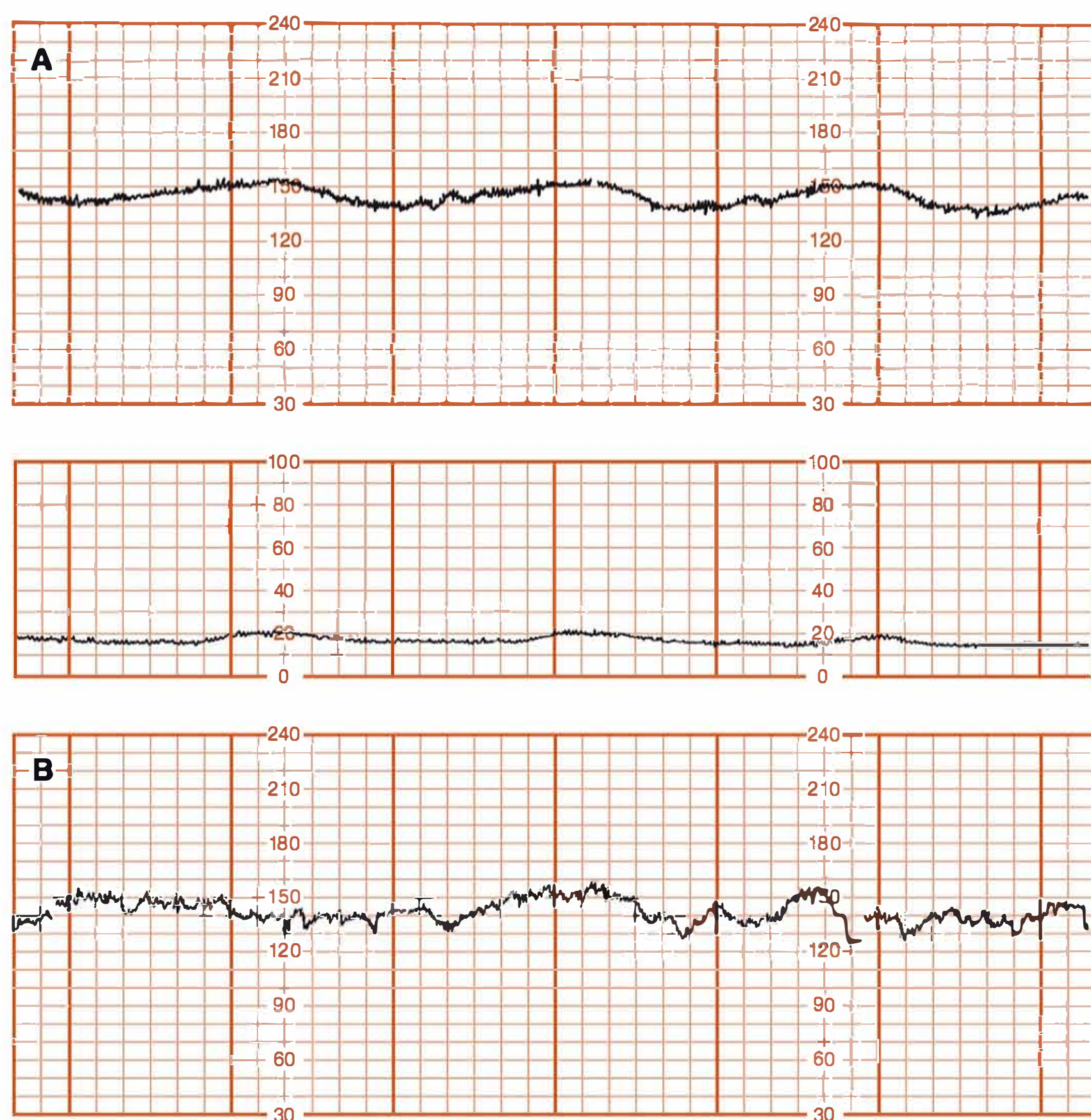


**FIGURA 17-6** Cardiocardiografia reativa. No painel superior, observe o aumento da frequência cardíaca fetal em mais de 15 bpm por mais de 15 segundos depois do movimento fetal, indicado pelas marcas verticais (painel inferior).



**FIGURA 17-7** Cardiotocografia (CTG) basal não reativa (*lado esquerdo do traçado*) seguido de um teste de estresse contrátil demonstrando desacelerações tardias brandas (*lado direito do traçado*). A cesariana foi realizada, e não foi possível reanimar o feto em acidose grave.





**FIGURA 17-8** Dois traçados da frequência cardíaca fetal (FCF) pré-natal de uma gestante de 28 semanas com cetoacidose diabética. **A.** Traçado da FCF (*painel superior*) e traçado das contrações simultâneas (*painel inferior*). O traçado obtido no período de acidemia materno fetal demonstrou inexistência de acelerações, variabilidade reduzida e desacelerações tardias com contrações espontâneas fracas. **B.** O traçado da FCF demonstrou recuperação das acelerações e da variabilidade normais da FCF depois da correção da acidemia materna.

relataram essa alteração durante a CTG basal em 50 a 66% dos traçados, dependendo do vigor do movimento fetal. Essa incidência alta de desacelerações torna inevitavelmente problemática a interpretação de seu significado. Na realidade, Meis e colaboradores (1986) relataram que as desacelerações variáveis da frequência cardíaca fetal durante a CTG basal não constituíam um sinal de sofrimento fetal. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) concluiu que as desacelerações variáveis, quando não são repetitivas e são breves – menos de 30 segundos –, não indicam sofrimento fetal ou necessidade de intervenção obstétrica. Por outro lado, as desacelerações variáveis repetitivas – pelo menos três em 20 minutos –, ainda que brandas, foram associadas a maior risco de cesariana por sofrimento fetal. As desacelerações que duram um minuto ou mais foram relacionadas com prognóstico ainda pior (Bourgeois, 1984; Druzin, 1981; Pazos, 1982).

Hoskins e colaboradores (1991) tentaram refinar a interpretação dos testes que mostram desacelerações variáveis adicionando a estimativa ultrassonográfica do volume de líquido amniótico. A incidência de cesariana por sofrimento fetal intraparto aumentou de maneira progressiva e simultânea com a gravidade das desacelerações variáveis e com a diminuição do volume de líquido amniótico. As desacelerações variáveis graves durante um teste sem estresse, combinadas com um índice de

líquido amniótico  $\leq 5$ , resultaram em uma taxa de cesariana de 75%. Contudo, o sofrimento fetal durante o trabalho de parto frequentemente também ocorreu nas gestantes com desacelerações variáveis, mas com quantidades normais de líquido amniótico. Resultados similares foram relatados por Grubb e Paul (1992).

### Resultados falso-normais da CTG

Smith e colaboradores (1987) realizaram uma análise detalhada das causas de morte fetal dentro de sete dias depois de CTG basal normal. A indicação mais comum desse teste foi gravidez pós-termo. O intervalo médio entre o teste e a morte foi de quatro dias, com variação de 1 a 7 dias. O achado de necropsia único mais comum foi aspiração de mecônio, frequentemente associada a algum tipo de anormalidade do cordão umbilical. Os autores concluíram que um período de asfixia aguda provocou a hipoxia fetal. Além disso, concluíram que CTG basal não era suficiente para prever esse episódio de asfixia aguda e que outras características biofísicas poderiam ser benéficas. É importante salientar que a avaliação do volume de líquido amniótico foi considerada valiosa. Outras causas de morte fetal frequentes atribuídas eram infecção intrauterina, posição anormal do cordão, malformações e descolamento prematuro da placenta.

### TESTES DE ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA

Os sons externos altos foram utilizados para gerar tremor no feto e, assim, provocar aceleração da frequência cardíaca – CTG com estimulação acústica. Um estimulador acústico disponível no comércio é colocado no abdome materno e aplica-se um estímulo de 1 a 2 segundos (Eller, 1995). Essa estimulação pode ser repetida até três vezes por até três segundos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). Uma resposta positiva é definida como o rápido aparecimento de aceleração qualificadora após a estimulação (Devoe, 2008). Em um estudo randomizado com 113 gestantes submetidas à CTG, a estimulação vibroacústica abreviou o tempo médio do teste de 24 para 15 minutos (Perez-Delboy, 2002). Resultados similares foram relatados por Turitz e colaboradores (2012). Laventhal e colaboradores (2003) relataram que a taquicardia fetal era provocada pela estimulação vibroacústica.

### PERFIL BIOFÍSICO

Manning e colaboradores (1980) propuseram o uso combinado de cinco variáveis biofísicas fetais como meio mais exato de avaliar a saúde fetal que um único elemento. Nos casos típicos, o teste requer 30 a 60 minutos do tempo do examinador. A Tabela 17-2 descreve os cinco componentes biofísicos fetais



TABELA 17-2 Componentes e escores do perfil biofísico

Componente	Escore 2	Escore 0
CTG basal <sup>a</sup>	≥ 2 acelerações de ≥ 15 bpm, durante ≥ 15 segundos, dentro de 20 a 40 minutos	0 ou 1 aceleração dentro de 20 a 40 minutos
Respiração fetal	≥ 1 episódio de respiração rítmica com duração ≥ 30 segundos, dentro de 30 minutos	< 30 segundos de respiração dentro de 30 minutos
Movimento fetal	≥ 3 movimentos suaves do corpo ou do membro dentro de 30 minutos	< 3 movimentos suaves
Tono muscular fetal	≥ 1 episódio de extensão de um membro, seguida de retorno à posição de flexão	0 episódio de extensão/flexão
Volume de líquido amniótico <sup>b</sup>	Um bolsão de líquido amniótico medindo no mínimo 2 cm em dois planos perpendiculares entre si (bolsa de 2 × 2 cm)	Maior bolsão vertical único medindo ≤ 2 cm

<sup>a</sup>Pode ser omitida quando os quatro componentes ultrassonográficos estão normais.  
<sup>b</sup>Deve ser realizada avaliação adicional, independentemente do escore biofísico composto, quando o maior bolsão vertical de líquido amniótico medir ≤ 2 cm.  
CTG, cardiotocografia.

avaliados: (1) aceleração da frequência cardíaca; (2) respiração; (3) movimentos; (4) tono muscular; e (5) volume de líquido amniótico. O escore de 2 pontos é atribuído a cada variável normal, enquanto as variáveis anormais recebem o escore de 0. Desse modo, o maior escore possível de um feto normal é 10. Fármacos administrados à mãe, inclusive morfina, podem reduzir de maneira significativa esse escore (Kopecky, 2000). Ozkaya e colaboradores (2012) observaram que os escores do teste biofísico eram mais altos quando o teste foi realizado à noite (entre 8 e 10 horas da noite), em comparação com o período da manhã (entre 8 e 10 horas da manhã).

Manning e colaboradores (1987) testaram mais de 19.000 gestantes utilizando a interpretação do perfil biofísico e a conduta preconizada na [Tabela 17-3](#). Mais de 97% das gestantes testadas tiveram resultados normais. Os autores relataram índice de resultados falso-normais – definidos por morte pré-natal de um feto estruturalmente normal – de cerca de 1 por 1.000. As causas detectáveis mais comuns de morte fetal depois de um teste normal de perfil biofísico eram hemorragia feto-materna, acidentes com o cordão umbilical e descolamento prematuro da placenta (Dayal, 1999).

Manning e colaboradores (1993) publicaram uma descrição notável de 493 fetos, nos quais os escores biofísicos foram determinados imediatamente antes da determinação dos valores do pH do sangue venoso umbilical obtido por cordocentese. Cerca de 20% dos fetos testados exibiam restrição do crescimento, tendo o restante anemia hemolítica aloimune. Conforme mostrado na [Figura 17-9](#), um escore biofísico de 0 foi invariavelmente associado a acidemia fetal significativa, enquanto um escore normal de 8 a 10 indicou pH normal. Um resultado de teste duvidoso – um escore de 6 – foi um preditor ruim de desfecho adverso. À medida que o escore anormal diminuía de 2 ou 4 para valores inferiores próximos do escore anormal 0, isso era um preditor progressivamente mais preciso de evolução fetal anormal.

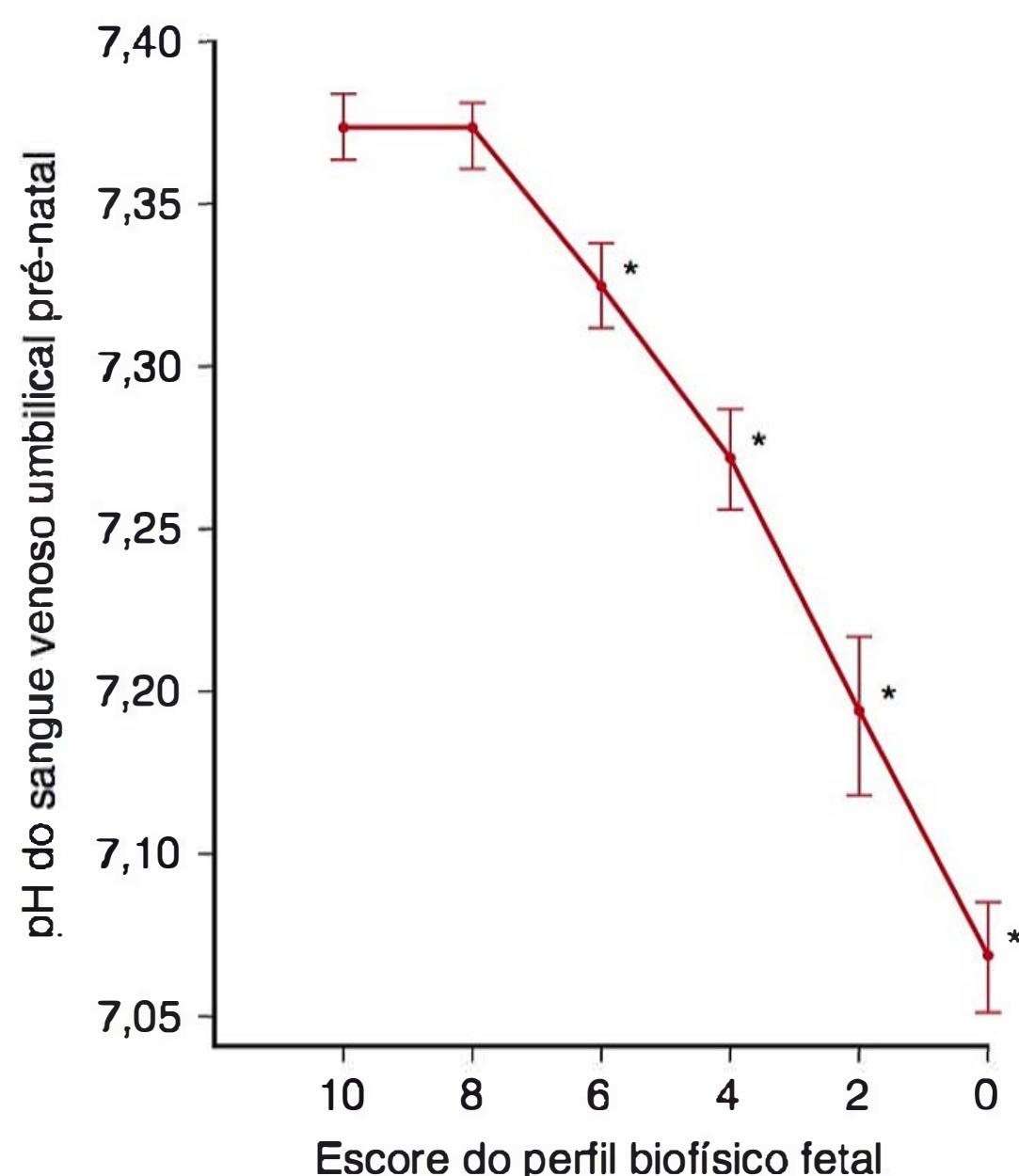
Em um estudo semelhante com 41 gestantes diabéticas, Salvesen e colaboradores (1993) correlacionaram o perfil biofísico com o pH do sangue venoso umbilical obtido por cordocentese. Os autores também demonstraram que o pH anormal estava significativamente associado a escores de perfil biofísico anormais. No entanto, eles concluíram que o perfil biofísico foi de valor limitado na predição do pH fetal, porque nove fetos le-

TABELA 17-3 Interpretação do escore do perfil biofísico

Escore do perfil biofísico	Interpretação	Conduta recomendada
10	Normal, feto sem asfixia	Nenhuma intervenção fetal indicada; repetir o teste semanalmente, exceto nas gestantes diabéticas e nas gestações pós-termo (duas vezes por semana)
8/10 (VLA normal)	Normal, feto sem asfixia	Nenhuma intervenção fetal indicada; repetir o teste de acordo com o protocolo do serviço
8/8 (TSE não realizado)		
8/10 (VLA reduzido)	Suspeita de asfixia fetal crônica	Realizar o parto
6	Asfixia fetal possível	Realizar o parto se o VLA for anormal Se o VLA for normal com > 36 semanas e o colo estiver maduro, realizar o parto Se o resultado do teste repetido for ≤ 6, realizar o parto Se o resultado do teste repetido for > 6, observar e repetir de acordo com o protocolo
4	Asfixia fetal provável	Repetir o teste no mesmo dia; se o escore do perfil biofísico for ≤ 6, realizar o parto
0 a 2	Asfixia fetal quase certa	Realizar o parto

VLA, volume de líquido amniótico; TSE, teste sem estresse.  
De Manning, 1987, com autorização.





**FIGURA 17-9** pH médio da veia umbilical ( $\pm 2$  desvios-padrão) relacionado com a categoria do escore do perfil biofísico fetal. (Dados segundo Manning, 1993.)

vemente acidêmicos tinham escores normais no perfil biofísico. Weiner e colaboradores (1996) avaliaram 135 fetos com restrição evidente do crescimento fetal e chegaram a uma conclusão semelhante. A morbidade e a mortalidade desses últimos fetos estavam relacionadas principalmente com a idade gestacional e o peso ao nascer, mas não com os resultados anormais dos testes fetais. Lalor e colaboradores (2008) realizaram uma revisão de Cochrane e concluíram que não havia evidência suficiente para apoiar o uso do perfil biofísico como teste do bem-estar fetal em gestações de alto risco. Kaur e colaboradores (2008) realizaram perfis biofísicos diários para determinar o momento ideal do parto de 48 fetos prematuros com restrição do crescimento, que pesavam menos de 1 kg. Apesar dos escores de 8 em 27 fetos e 6 em 13 fetos, ocorreram 6 mortes, e 21 fetos nasceram com acidose. Os referidos autores concluíram que a incidência alta de resultados falso-positivos e falso-negativos é observada nos fetos muito prematuros.

### ■ Perfil biofísico modificado

Como o perfil biofísico é trabalhoso e requer um profissional treinado em US, Clark e colaboradores (1989) utilizaram um perfil biofísico resumido como teste de triagem inicial de 2.628 gestações unifetais. Em termos mais específicos, os autores aplicaram CTG basal (estimulação vibroacústica) duas vezes por semana e combinaram o resultado com a quantificação do índice de líquido amniótico, no qual volumes  $< 5$  eram considerados anormais ([Capítulo 11](#)). Esse perfil biofísico abreviado exigia cerca de 10 minutos para ser realizado, e os autores concluíram que era um excelente método de monitoração pré-natal, porque não houve mortes fetais inesperadas.

Nageotte e colaboradores (1994) também combinaram CTG basal quinzenais com o índice de líquido amniótico, considerando 5 cm ou menos como anormal. Esses autores realizaram 17.429 perfis biofísicos modificados em 2.774 mulhe-

res, concluindo que esses testes eram um excelente método de monitoração fetal. Miller e colaboradores (1996a) relataram os resultados obtidos em mais de 54.000 perfis biofísicos modificados realizados em 15.400 gestações de alto risco. Os autores calcularam índices de resultados falso-negativos de 0,8 por 1.000 e falso-positivos de 1,5%.

O American College of Obstetricians and Gynecologists e a American Academy of Pediatrics (2012) concluíram que o teste do perfil biofísico modificado é tão preditivo do bem-estar fetal quanto as outras abordagens de monitoração fetal biofísica.

### VOLUME DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

A importância da estimativa do volume de líquido amniótico é indicada por sua inclusão em quase todos os esquemas de avaliação da saúde fetal (Frøen, 2008). Isso explica por que a redução da perfusão uteroplacentária pode causar redução do fluxo sanguíneo renal, diminuição da produção de urina e, finalmente, oligoidrâmnio fetal. Conforme descrito no [Capítulo 11](#), o índice de líquido amniótico, o maior bolsão vertical e o bolsão de  $2 \times 2$  cm utilizados no perfil biofísico são algumas das técnicas ultrassonográficas usadas para estimar o volume de líquido amniótico. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) concluiu que um índice de líquido amniótico  $< 5$  cm ou um maior bolsão vertical máxima  $< 2$  cm são critérios aceitáveis para diagnosticar oligoidrâmnio.

Em sua revisão de 42 estudos sobre o índice de líquido amniótico publicados entre 1987 e 1997, Chauhan e colaboradores (1999) concluíram que um índice de 5 cm ou menor aumentava de modo significativo o risco de cesariana por sofrimento fetal, ou de um escore de Apgar baixo no quinto minuto. De maneira similar, em uma análise retrospectiva de 6.423 gestantes tratadas no Parkland Hospital, Casey e colaboradores (2000) mostraram que um índice de líquido amniótico de 5 cm ou menor estava associado a taxas de morbidade e mortalidade perinatais significativamente aumentadas. Locatelli e colaboradores (2004) também relataram índice mais alto de recém-natos de baixo peso ao nascer quando havia oligoidrâmnio associado.

Nem todos os pesquisadores concordam com o conceito de que um índice de 5 cm ou menor acarrete desfechos adversos. Magann e colaboradores (2011) recomendaram o uso do bolsão maior vertical único. Os autores observaram que o uso do índice de líquido amniótico resulta no aumento do diagnóstico de oligoidrâmnio e em mais induções do trabalho de parto e cesarianas, sem melhora do prognóstico neonatal. Driggers e colaboradores (2004) e Zhang e colaboradores (2004) não encontraram correlação com prognósticos desfavoráveis nas gestações em que o índice era inferior a 5 cm. Em um estudo randomizado, Conway e colaboradores (2000) concluíram que a não intervenção para permitir o início espontâneo do trabalho de parto foi tão eficaz quanto a indução das gestações a termo com índice de líquido amniótico de 5 cm ou menor. Resultados semelhantes foram relatados por Trudell e colaboradores (2012). Patrelli e colaboradores (2012) estudaram 68 gestantes com índices de líquido amniótico  $< 5$  cm que receberam infusões de 1.500 mL de soro fisiológico durante sete dias, além da hidratação oral diária. O índice de líquido amniótico aumentou de maneira significativa nas gestantes hidratadas.



## DOPPLERVELOCIMETRIA

A velocidade do fluxo sanguíneo medida por US com Doppler (ecodoppler) reflete a impedância ao fluxo distal (**Capítulo 10**). Três circuitos vasculares fetais – artéria umbilical, artéria cerebral média e ducto venoso – são avaliados hoje para determinar a saúde do feto e facilitar a decisão de intervir quando há restrição do crescimento fetal. A dopplerveLOCimetria da artéria uterina materna também tem sido realizada para prever disfunção placentária com o objetivo de equilibrar os riscos de morte fetal e nascimento prematuro (Ghidini, 2007).

### DopplerveLOCimetria

Os traçados do Doppler foram estudados sistematicamente pela primeira vez nas artérias umbilicais das gestantes no final da gravidez, e os traçados anormais correlacionaram-se com hipovascularidade das vilosidades placentárias, como se pode observar na **Figura 17-10**. Entre os canais arteriais placentários



**FIGURA 17-10** Moldes acrílicos da árvore vascular da artéria umbilical dentro de um lóbulo da placenta. Esses moldes foram preparados por injeção da artéria umbilical no local de inserção do cordão, seguida de digestão ácida dos tecidos. **A.** Placenta normal. **B.** Placenta de uma gestante com fluxo diastólico final indetectável na artéria umbilical, registrado antes do nascimento. (Segundo Trudinger, 2007, com autorização.)

diminutos, 60 a 70% precisam ser fechados antes que surjam alterações perceptíveis no traçado do Doppler da artéria umbilical. Essa patologia vascular placentária extensiva causa efeitos significativos na circulação fetal.

De acordo com Trudinger (2007), como mais de 40% do débito ventricular fetal combinado são dirigidos à placenta, a obstrução dos vasos sanguíneos placentários aumenta a pós-carga e causa hipoxemia fetal. Por sua vez, isso causa dilatação e redistribuição do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média. Por fim, a pressão aumenta no ducto venoso em consequência da pós-carga imposta ao lado direito do coração fetal. De acordo com esse esquema, a disfunção vascular placentária resulta em aumento da resistência ao fluxo sanguíneo da artéria umbilical, que diminui a impedância da artéria cerebral média e, por fim, resulta no fluxo anormal no ducto venoso (Baschat, 2004). Clinicamente, os traçados anormais ao Doppler no ducto venoso são alterações tardias na progressão da deterioração fetal decorrente da hipoxemia crônica.

### Velocimetria da artéria umbilical

A razão sistólico-diastólica (S/D) da artéria umbilical é considerada anormal quando está acima do 95º percentil para a idade gestacional, ou quando o fluxo diastólico está ausente ou invertido (**Capítulo 10**). Fluxo diastólico final indetectável ou invertido significa impedância elevada ao fluxo sanguíneo da artéria umbilical (**Figura 10-39**). De acordo com alguns autores, isso resulta das vilosidades placentárias mal vascularizadas e ocorre nos casos extremos de restrição do crescimento fetal (Todros, 1999). Segundo Zelop e colaboradores (1996), o coeficiente de mortalidade perinatal associado ao fluxo diastólico final ausente era de cerca de 10%, mas aumentou para cerca de 33% quando o fluxo diastólico final estava reverso. Spinillo e colaboradores (2005) estudaram o resultado do desenvolvimento neurológico com 2 anos de idade em 266 fetos com restrição do crescimento que nasceram com 24 a 35 semanas de gestação. Entre os fetos com fluxo ausente ou reverso na artéria umbilical, 8% tinham evidência de paralisia cerebral em comparação com 1% daqueles em que o fluxo pelo Doppler era normal ou superior ao 95º percentil, mas sem fluxo reverso.

O ecodoppler da artéria umbilical foi submetido a uma avaliação mais extensiva por meio de estudos controlados randomizados, em comparação com qualquer outro teste anterior da saúde fetal. Williams e colaboradores (2003) distribuíram randomicamente 1.360 gestantes de alto risco para fazer testes sem estresse ou dopplerveLOCimetria. Os autores detectaram aumento significativo da incidência de cesarianas por sofrimento fetal no grupo submetido à CTG basal, em comparação com o grupo avaliado por dopplerveLOCimetria – 8,7 versus 4,6%, respectivamente. Uma interpretação desse achado é que a CTG basal identificou, com maior frequência, os fetos em risco. Em contrapartida, Gonzalez e colaboradores (2007) mostraram que os achados de Doppler anormais na artéria umbilical, em uma coorte de fetos com restrição do crescimento, foram os melhores previsores dos resultados perinatais.

A utilidade da dopplerveLOCimetria da artéria umbilical foi revista pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013). A conclusão foi que nenhum benefício foi demonstrado, exceto nas gestações suspeitas de restrição do crescimento fetal. Em termos mais específicos, nenhum benefício foi demonstrado com a velocimetria em outras condições como gravidez pós-termo, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico ou



síndrome do anticorpo antifosfolípido. Do mesmo modo, a velocimetria não mostrou ser valiosa como teste de triagem para detectar sofrimento fetal na população obstétrica geral.

### ■ Artéria cerebral média

A dopplervelocimetria da artéria cerebral média (ACM) tem recebido atenção especial em razão das observações de que o feto em hipoxia tenta *preservar o cérebro* reduzindo a impedância vascular cerebral e, desse modo, aumentando o fluxo sanguíneo. Esta preservação cerebral foi documentada, nos fetos com restrição do crescimento, até sua reversão (Konje, 2001). Pesquisadores demonstraram que 8 entre 17 fetos com essa reversão da compensação morreram. Ott e colaboradores (1998) randomizaram 665 mulheres submetidas ao perfil biofísico modificado em dois grupos: perfil biofísico isolado ou combinado com dopplervelocimetria da artéria cerebral umbilical. Os autores não detectaram diferenças significativas nos desfechos gestacionais desses dois grupos estudados.

Em uma aplicação diferente, Oepkes e colaboradores (2006) usaram a dopplervelocimetria da ACM para detectar anemia fetal grave em 165 fetos com aloimunização D. Os autores compararam prospectivamente as amniocenteses sequenciais realizadas para determinar os níveis de bilirrubina com a avaliação da velocidade sistólica de pico da ACM por Doppler. Esses pesquisadores concluíram que o Doppler poderia substituir seguramente a amniocentese no tratamento das gestações aloimunizadas. Conforme descrito no [Capítulo 15](#), a dopplervelocimetria da ACM é útil para detectar e orientar o tratamento da anemia fetal de qualquer etiologia (Moise, 2008). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) também concluiu que essa aplicação do Doppler é apropriada nos centros com profissionais treinados no procedimento.

### ■ Ducto venoso

O uso do ecodoppler para avaliar a circulação venosa fetal é a aplicação mais recente dessa tecnologia. Bilardo e colaboradores (2004) estudaram, de forma prospectiva, os resultados da dopplervelocimetria da artéria umbilical e do ducto venoso de 70 fetos com restrição do crescimento entre 26 a 33 semanas de gestação. Os autores concluíram que o ecodoppler do ducto venoso era o melhor preditor do prognóstico perinatal. É importante salientar que fluxo negativo ou reverso no ducto venoso era um achado tardio, pois esses fetos já tinham sofrido lesão irreversível de múltiplos órgãos em consequência da hipoxemia. Além disso, a idade gestacional por ocasião do nascimento era um determinante importante do prognóstico perinatal, independentemente do fluxo do ducto venoso. Em termos mais específicos, 36% dos fetos com restrição do crescimento que nasceram entre 26 e 29 semanas morreram, em comparação com apenas 5% dos que nasceram entre 30 e 33 semanas.

Baschat e colaboradores (2007) estudaram sistematicamente 604 fetos com restrição do crescimento utilizando dopplervelocimetria da artéria umbilical, da ACM e do ducto venoso e chegaram a conclusões semelhantes. De modo específico, o fluxo ausente ou reverso no ducto venoso foi associado ao colapso metabólico fetal generalizado. Esses autores também relataram que a idade gestacional era um cofator poderoso no resultado perinatal para os fetos com restrição do crescimento nascidos antes de 30 semanas. Dito de outra forma, no momen-

to em que se observa o fluxo gravemente anormal no ducto venoso, é muito tarde, pois o feto já está próximo da morte. Por outro lado, o parto mais precoce coloca o feto em risco de morte devido ao nascimento prematuro. Ghidini (2007) concluiu que esses relatos não apoiam o uso rotineiro do Doppler do ducto venoso para monitorar fetos com restrição do crescimento e recomendou estudos adicionais.

### ■ Artéria uterina

A resistência vascular na circulação uterina normalmente diminui na primeira metade da gravidez devido à invasão dos vasos uterinos maternos pelo tecido trofoblástico ([Capítulo 5](#)). Esse processo pode ser detectado por dopplervelocimetria, e o Doppler da artéria uterina pode ser muito útil para avaliar gestantes em risco alto de insuficiência uteroplacentária (Abramowicz, 2008). A persistência ou o desenvolvimento de padrões de alta resistência foram relacionados com diversas complicações da gravidez (Lees, 2001; Yu, 2005). Em um estudo com 30.519 mulheres inglesas não selecionadas, Smith e colaboradores (2007) avaliaram a dopplervelocimetria com 22 a 24 semanas. O risco de morte fetal antes de 32 semanas, quando associado ao descolamento prematuro da placenta, à pré-eclâmpsia ou à restrição do crescimento fetal, estava significativamente associado à resistência alta ao fluxo. Isso resultou nas recomendações de estudos continuados com dopplervelocimetria como método de triagem para detectar gestações em risco de morte fetal (Reddy, 2008). Sciscione e Hayes (2009) revisaram o uso dos exames de dopplervelocimetria na prática obstétrica. Como os padrões da técnica de exame e os critérios para a realização de um exame adicional não estão definidos, os autores afirmaram que a dopplervelocimetria da artéria uterina não deve ser considerada como prática padronizada nas populações de baixo e alto risco.

## RECOMENDAÇÕES ATUAIS DOS TESTES PRÉ-NATAIS

De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a), não existe um “teste ideal” para avaliar o bem-estar fetal. Três sistemas de teste – teste de estresse contrátil, CTG basal e perfil biofísico – têm *end points* diferentes a considerar, dependendo da situação clínica.

A consideração mais importante ao decidir quando começar os testes pré-natais é o prognóstico de sobrevivência do recém-nascido. A gravidade da doença materna é outra consideração importante. Em geral, na maioria das gestações de alto risco, muitos especialistas recomendam que os testes comecem em torno de 32 a 34 semanas. As gestantes com complicações graves podem necessitar de testes a partir de 26 a 28 semanas. A frequência da repetição dos testes foi arbitrariamente estabelecida em sete dias, porém testes mais frequentes costumam ser realizados.

### ■ Significado dos testes fetais

Os testes fetais pré-natais realmente melhoram o prognóstico fetal? Platt e colaboradores (1987) revisaram seu impacto entre 1971 e 1985 no Los Angeles County Hospital. Durante esse período de 15 anos, mais de 200.000 gestantes foram atendidas, e quase 17.000 dessas mulheres fizeram testes pré-natais de



diversos tipos. A monitoração fetal aumentou de menos de 1% das gestações no início da década de 1970 para 15% na metade da década de 1980. Esses autores concluíram que esses testes eram claramente benéficos, porque o coeficiente de mortalidade fetal foi significativamente menor nas gestações de alto risco testadas, em comparação com o coeficiente das gestantes que não foram testadas. Entretanto, esse estudo não considerou outras inovações incorporadas à prática obstétrica nesses 15 anos. Os resultados preliminares obtidos em Gana sugeriram que a CTG basal possa ser benéfica nos países com poucos recursos (Anderson, 2012). Em um estudo de observação de 316 gestações complicadas por hipertensão gestacional, as mulheres que fizeram CTG basal tiveram redução não significativa do risco de morte fetal, em comparação com as gestantes que não foram testadas – 3,6 *versus* 9,2%, respectivamente.

De acordo com Thacker e Berkelman (1986), os benefícios dos testes fetais pré-natais não foram avaliados o suficiente por estudos controlados randomizados. Os autores chegaram a essa conclusão depois de revisarem 600 estudos, que incluíram apenas quatro experiências randomizadas, todas realizadas com testes sem estresse (ou seja, os testes de estresse contrátil foram omitidos). Os números de gestantes incluídas nesses quatro estudos foram considerados muito pequenos para detectar benefícios importantes e não apoiaram a utilização de qualquer um dos testes. Enkin e colaboradores (2000) revisaram as evidências disponíveis no banco de dados da Cochrane Library a partir de estudos controlados sobre monitoração fetal pré-natal e concluíram que, “apesar de seu uso generalizado, a maioria dos testes para saúde fetal deve ser considerada apenas de valor experimental, em vez de um recurso clínico validado”.

Outra questão importante e ainda não respondida é se a monitoração fetal pré-natal detecta asfixia fetal em um estágio suficientemente precoce para evitar lesão cerebral. Todd e colaboradores (1992) tentaram correlacionar o desenvolvimento cognitivo dos lactentes até dois anos depois da dopplervelocimetria da artéria umbilical anormal ou dos resultados anormais de CTG basal. Apenas CTG basal anormais foram associados a resultados cognitivos piores. Esses pesquisadores concluíram que, no momento em que o sofrimento fetal é diagnosticado pelo teste pré-natal, a lesão cerebral já foi infligida. Low e colaboradores (2003) chegaram a uma conclusão similar em seu estudo de 36 recém-nascidos prematuros com base em resultados dos testes pré-natais. Manning e colaboradores (1998) estudaram a incidência de paralisia cerebral em 26.290 gestações de alto risco controladas com teste do perfil biofísico sequencial. Eles compararam esses resultados com os de 58.657 gestações de baixo risco nas quais o teste pré-natal não foi realizado. A incidência de paralisia cerebral foi de 1,3 por 1.000 gestações testadas, em comparação com 4,7 por 1.000 nas mulheres não testadas.

A avaliação pré-natal da saúde fetal tem sido um foco de intenso interesse há quatro décadas. Com a revisão desses testes, surgem diversas questões:

1. Os métodos de avaliação do prognóstico fetal evoluíram continuamente, um fenômeno que pelo menos sugere a insatisfação com a exatidão ou a eficácia de qualquer dos métodos disponíveis.
2. O desempenho biofísico fetal caracteriza-se por amplas faixas de variação biológica normal, resultando na dificuldade de determinar quando esse desempenho deve ser considerado anormal. Quantos movimentos, respirações

ou acelerações? Em qual intervalo de tempo? Como não consegue quantificar facilmente o desempenho biofísico fetal, a maioria dos pesquisadores tem recorrido a algumas soluções arbitrárias para essas questões.

3. Apesar da invenção de técnicas de testagem cada vez mais complexas, os resultados anormais raramente são confiáveis; isso leva alguns médicos a usar os testes pré-natais para prever o *bem-estar* fetal, em vez do *sofrimento* fetal.

## REFERÊNCIAS

- Abramowicz JS, Sheiner E: Ultrasound of the placenta: a systemic approach. Part II: Function assessment (Doppler). *Placenta* 29(11):921, 2008
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 7th ed. Washington, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasonography in pregnancy. Practice Bulletin No. 101, February 2009, Reaffirmed 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 9, October 1999, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of alloimmunization during pregnancy. Practice Bulletin No. 75, August 2006, Reaffirmed 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No. 134, May 2013
- Anderson F, Seffah J, Owusu J, et al: Improved perinatal outcomes with fetal monitoring in Ghana. Abstract No. 692. Presented at the 32nd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. 6–11 February 2012
- Badalian SS, Chao CR, Fox HE, et al: Fetal breathing-related nasal fluid flow velocity in uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 169:563, 1993
- Baschat AA: Opinion and review: Doppler application in the delivery timing in the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:118, 2004
- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo C, et al: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 109:253, 2007
- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al: Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:199, 2004
- Bourgeois FJ, Thiagarajah S, Harbert GM Jr: The significance of fetal heart rate decelerations during nonstress testing. *Am J Obstet Gynecol* 150:213, 1984
- Brown R, Patrick J: The nonstress test: how long is enough? *Am J Obstet Gynecol* 141:646, 1981
- Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, et al: Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 182:909, 2000
- Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, et al: Perinatal outcomes and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 181:1473, 1999
- Clark SL, Sabey P, Jolley K: Nonstress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment: 5973 tests without unexpected fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 160:694, 1989
- Conway DL, Groth S, Adkins WB, et al: Management of isolated oligohydramnios in the term pregnancy: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 182:S21, 2000
- Cousins L, Poeltler D, Faron S, et al: Nonstress testing at  $\leq 32.0$  weeks gestation: a randomized trial comparing different assessment criteria. Abstract No. 696. Presented at the 32nd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. 6–11 February 2012
- Dawes GS: Breathing before birth in animals and man. An essay in medicine. *Physiol Med* 290:557, 1974
- Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, et al: Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 220:119, 1972
- Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, et al: Fetal death after normal biophysical profile score: an eighteen year experience. *Am J Obstet Gynecol* 181:1231, 1999
- Devoe LD: Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volume, biophysical profile, and modified biophysical profile—an overview. *Semin Perinatol* 32(4):247, 2008
- Devoe LD, Castillo RA, Sherline DM: The nonstress test as a diagnostic test: a critical reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 152:1047, 1986
- Devoe LD, McKenzie J, Searle NS, et al: Clinical sequelae of the extended nonstress test. *Am J Obstet Gynecol* 151:1074, 1985



- DeVries JIP, Visser GHA, Prechtl NFR: The emergence of fetal behavior. II. Quantitative aspects. *Early Hum Dev* 12:99, 1985
- Driggers RW, Holcroft CJ, Blakemore KJ, et al: An amniotic fluid index  $\leq 5$  cm within 7 days of delivery in the third trimester is not associated with decreasing umbilical arterial pH and base excess. *J Perinatol* 24:72, 2004
- Druzin ML, Gratacos J, Keegan KA, et al: Antepartum fetal heart rate testing, 7. The significance of fetal bradycardia. *Am J Obstet Gynecol* 139:194, 1981
- Eller DP, Scardo JA, Dillon AE, et al: Distance from an intrauterine hydrophone as a factor affecting intrauterine sound pressure levels produced by the vibroacoustic stimulation test. *Am J Obstet Gynecol* 173:523, 1995
- Enkin M, Keirse MJNC, Renfrew M, et al: *A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 2000, p 225
- Fragar NB, Miyazaki FS: Intrauterine monitoring of contractions during breast stimulation. *Obstet Gynecol* 69:767, 1987
- Freeman RK: The use of the oxytocin challenge test for antepartum clinical evaluation of uteroplacental respiratory function. *Am J Obstet Gynecol* 121:481, 1975
- Frøen JF, Tviet JV, Saastad E, et al: Management of decreased fetal movements. *Semin Perinatol* 32(4):307, 2008
- Ghidini A: Doppler of the ductus venosus in severe preterm fetal growth restriction. A test in search of a purpose? *Obstet Gynecol* 109:250, 2007
- Gonzalez JM, Stamilio DM, Ural S, et al: Relationship between abnormal fetal testing and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 196:e48, 2007
- Grant A, Elbourne D, Valentin L, et al: Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 2:345, 1989
- Grivell RM, Wong L, Ghatia V: Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD007113, 2012
- Grubb DK, Paul RH: Amniotic fluid index and prolonged antepartum fetal heart rate decelerations. *Obstet Gynecol* 79:558, 1992
- Guinn DA, Kimberlin KF, Wigton TR, et al: Fetal heart rate characteristics at 25 to 28 weeks gestation. *Am J Perinatol* 15:507, 1998
- Hage ML: Interpretation of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol* 153:490, 1985
- Hammacher K, Hüter KA, Bokelmann J, et al: Foetal heart frequency and perinatal condition of the foetus and newborn. *Gynaecologia* 166:349, 1968
- Harrington K, Thompson O, Jorden L, et al: Obstetric outcomes in women who present with a reduction in fetal movements in the third trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 26:77, 1998
- Hofmeyr GJ, Novikova N: Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD009148, 2012
- Hoskins IA, Frieden FJ, Young BK: Variable decelerations in reactive nonstress tests with decreased amniotic fluid index predict fetal compromise. *Am J Obstet Gynecol* 165:1094, 1991
- Huddleston JF, Sutliff JG, Robinson D: Contraction stress test by intermittent nipple stimulation. *Obstet Gynecol* 63:669, 1984
- Jansson LM, DiPietro J, Elko A: Fetal response to maternal methadone administration. *Am J Obstet Gynecol* 193:611, 2005
- Johnson MJ, Paine LL, Mulder HH, et al: Population differences of fetal biophysical and behavioral characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 166:138, 1992
- Johnson T, Besigner R, Thomas R: New clues to fetal behavior and well-being. *Contemp Ob/Gyn* May 1988
- Kaur S, Picconi JL, Chadha R, et al: Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh  $<1000$  g. *Am J Obstet Gynecol* 199:264.e1, 2008
- Knight M, Berg C, Brocklehurst P, et al: Amniotic fluid embolism incidence, risk factors, and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 12:7, 2012
- Konje JC, Bell SC, Taylor DT: Abnormal Doppler velocimetry and blood flow volume in the middle cerebral artery in very severe intrauterine growth restriction: is the occurrence of reversal of compensatory flow too late? *Br J Obstet Gynaecol* 108:973, 2001
- Kopecky EA, Ryan ML, Barrett JFR, et al: Fetal response to maternally administered morphine. *Am J Obstet Gynecol* 183:424, 2000
- Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, et al: Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000038, 2008
- Laventhal NT, Dildy GA III, Belfort MA: Fetal tachyarrhythmia associated with vibroacoustic stimulation. *Obstet Gynecol* 101:116, 2003
- Lee CY, DiLoreto PC, O'Lane JM: A study of fetal heart rate acceleration patterns. *Obstet Gynecol* 45:142, 1975
- Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, et al: Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol* 98:369, 2001
- Leveno KJ, Williams ML, DePalma RT, et al: Perinatal outcome in the absence of antepartum fetal heart rate acceleration. *Obstet Gynecol* 61:347, 1983
- Locatelli A, Vergani P, Toso L, et al: Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 269:130, 2004
- Low JA, Killen H, Derrick EJ: Antepartum fetal complexia in the preterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 188:461, 2003
- Macones GA, Hankins GD, Spong CY, et al: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 112:661, 2008
- Magann EF, Sandlin AT, Ounpraseuth ST: Amniotic fluid and the clinical relevance of the sonographically estimated amniotic fluid volume: oligohydramnios. *J Ultrasound Med* 30(11):1573, 2011
- Manning FA, Bondaji N, Harman CR, et al: Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring VIII: the incidence of cerebral palsy in tested and untested perinates. *Am J Obstet Gynecol* 178:696, 1998
- Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al: Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: experience in 19,221 referred high-risk pregnancies, 2. An analysis of false-negative fetal deaths. *Am J Obstet Gynecol* 157:880, 1987
- Manning FA, Platt LD, Sipos L: Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 136:787, 1980
- Manning FA, Snijders R, Harman CR, et al: Fetal biophysical profile score, VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 169:755, 1993
- Matsuura M, Murata Y, Hirano T, et al: The effects of developing autonomous nervous system on FHR variabilities determined by the power spectral analysis. *Am J Obstet Gynecol* 174:380, 1996
- Meis PJ, Ureda JR, Swain M, et al: Variable decelerations during nonstress tests are not a sign of fetal compromise. *Am J Obstet Gynecol* 154:586, 1986
- Miller DA, Rabello YA, Paul RH: The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 174:812, 1996a
- Miller F, Miller D, Paul R, et al: Is one fetal heart rate acceleration during a nonstress test as reliable as two in predicting fetal status? *Am J Obstet Gynecol* 174:337, 1996b
- Moise KJ Jr: The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 198:161.e1, 2008
- Moore TR, Piaquadio K: A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 160:1075, 1989
- Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, et al: Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 170:1672, 1994
- Neldam S: Fetal movements as an indicator of fetal well being. *Dan Med Bull* 30:274, 1983
- Nijhuis JG, Prechtl HFR, Martin CB Jr, et al: Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev* 6:177, 1982
- Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al: Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 355:156, 2006
- Oosterhof H, vd Stege JG, Lander M, et al: Urine production rate is related to behavioural states in the near term human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 100:920, 1993
- Ott WJ, Mora G, Arias F, et al: Comparison of the modified biophysical profile to a "new" biophysical profile incorporating the middle cerebral artery to umbilical artery velocity flow systolic/diastolic ratio. *Am J Obstet Gynecol* 178:1346, 1998
- Ozkaya E, Baser E, Cinar M, et al: Does diurnal rhythm have an impact on fetal biophysical profile? *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(4):335, 2012
- Patrelli TS, Gizzo S, Cosmi E, et al: Maternal hydration therapy improves the quality of amniotic fluid and the pregnancy outcome in third-trimester isolated oligohydramnios: a controlled randomized institutional trial. *J Ultrasound Med* 31(2):239, 2012
- Patrick J, Campbell K, Carmichael L, et al: Patterns of gross fetal body movements over 24-hour observation intervals during the last 10 weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:363, 1982
- Patrick J, Campbell K, Carmichael L, et al: Patterns of human fetal breathing during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet Gynecol* 56:24, 1980

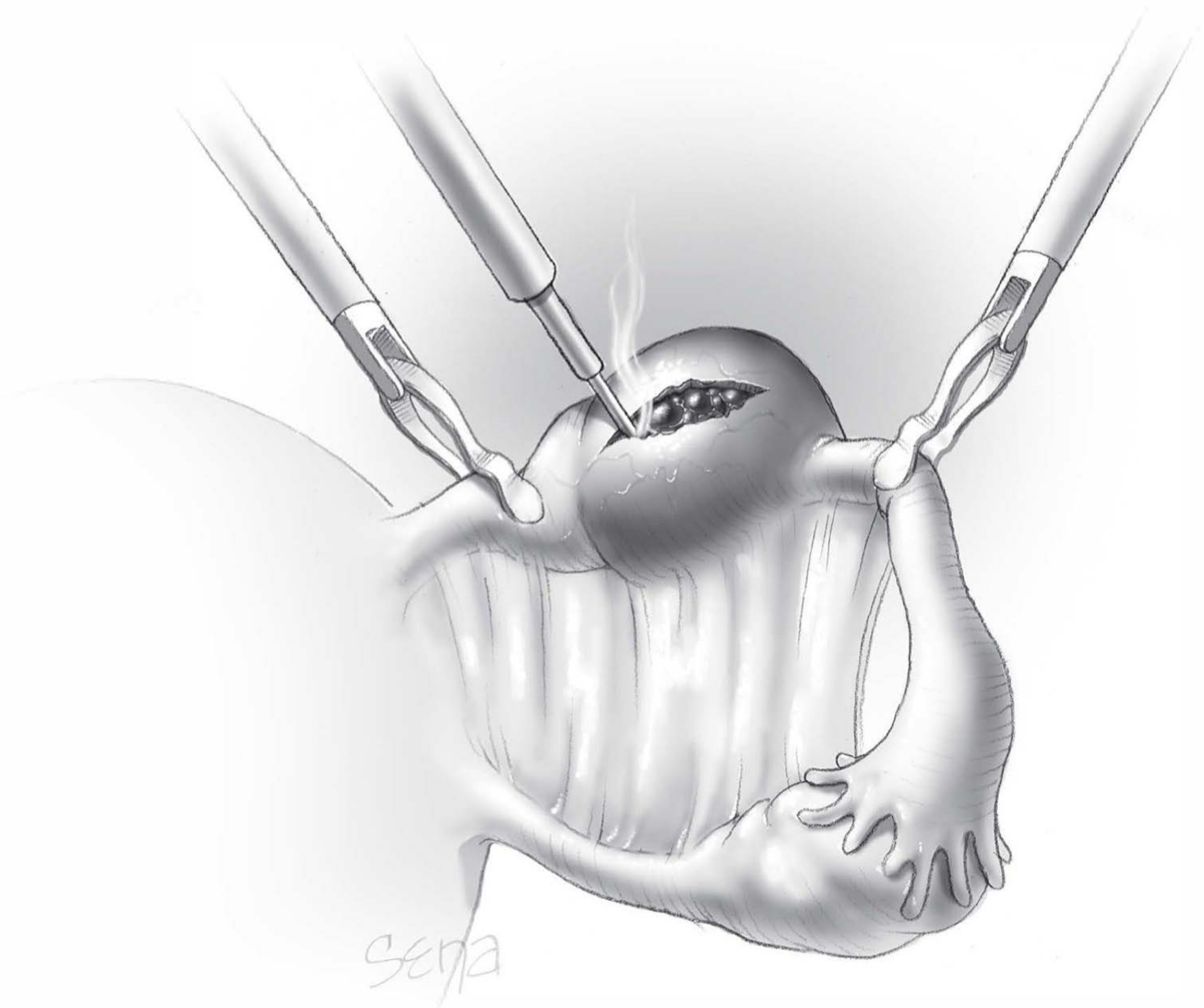


- Pazos R, Vuolo K, Aladjem S, et al: Association of spontaneous fetal heart rate decelerations during antepartum nonstress testing and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 144:574, 1982
- Perez-Delboy A, Weiss J, Michels A, et al: A randomized trial of vibroacoustic stimulation for antenatal fetal testing. *Am J Obstet Gynecol* 187:S146, 2002
- Pillai M, James D: Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child* 65:39, 1990a
- Pillai M, James D: The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 76:812, 1990b
- Platt LD, Paul RH, Phelan J, et al: Fifteen years of experience with antepartum fetal testing. *Am J Obstet Gynecol* 156:1509, 1987
- Ray M, Freeman R, Pine S, et al: Clinical experience with the oxytocin challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 114:1, 1972
- Rayburn WF: Clinical significance of perceptible fetal motion. *Am J Obstet Gynecol* 138:210, 1980
- Reddy UM, Filly RA, Copel JA, et al: Prenatal imaging: ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 112(1):145, 2008
- Saastad E, Winje BA, Stray Penderson B, et al: Fetal movement counting improved identification of fetal growth restriction and perinatal outcomes—a multi-centre, randomized, controlled trial. *PLoS One* 6(12):e28482, 2011
- Sadovsky E, Evron S, Weinstein D: Daily fetal movement recording in normal pregnancy. *Riv Obstet Ginecol Practica Med Perinatal* 59:395, 1979a
- Sadovsky E, Laufer N, Allen JW: The incidence of different types of fetal movement during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 86:10, 1979b
- Sadovsky E, Yaffe H: Daily fetal movement recording and fetal prognosis. *Obstet Gynecol* 41:845, 1973
- Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM, et al: Prediction of fetal acidemia in pregnancies complicated by maternal diabetes by biophysical scoring and fetal heart rate monitoring. *Br J Obstet Gynaecol* 100:227, 1993
- Schellpfeffer MA, Hoyle D, Johnson JWC: Antepartum uterine hypercontractility secondary to nipple stimulation. *Obstet Gynecol* 65:588, 1985
- Sciscione AC, Hayes EJ: Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 201(2):121, 2009
- Sherer DM, Spong CY, Ghidini A, et al: In preterm fetuses decreased amniotic fluid volume is associated with decreased fetal movements. *Am J Obstet Gynecol* 174:344, 1996
- Smith CV, Nguyen HN, Kovacs B, et al: Fetal death following antepartum fetal heart rate testing: a review of 65 cases. *Obstet Gynecol* 70:18, 1987
- Smith GCS, Yu CKH, Papageorghiou AT, et al: Maternal uterine artery Doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 109:144, 2007
- Smith JH, Anand KJ, Cotes PM, et al: Antenatal fetal heart rate variation in relation to the respiratory and metabolic status of the compromised human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 95:980, 1988
- Sorokin Y, Bottoms SF, Dierker CJ, et al: The clustering of fetal heart rate changes and fetal movements in pregnancies between 20 and 30 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 143:952, 1982
- Spinillo A, Montanari L, Bergante C, et al: Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 105:613, 2005
- Thacker SB, Berkelman RL: Assessing the diagnostic accuracy and efficacy of selected antepartum fetal surveillance techniques. *Obstet Gynecol Surv* 41:121, 1986
- Timor-Tritsch IE, Dierker LJ, Hertz RH, et al: Studies of antepartum behavioral state in the human fetus at term. *Am J Obstet Gynecol* 132:524, 1978
- Todd AL, Tridinger BJ, Cole MJ, et al: Antenatal tests of fetal welfare and development at age 2 years. *Am J Obstet Gynecol* 167:66, 1992
- Todros T, Sciarraone A, Piccoli E, et al: Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 93:499, 1999
- Trudell A, Ott W, Morris B: Isolated oligohydramnios after 34 weeks: obstetric and neonatal outcomes. Abstract No. 689. Presented at the 32nd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. 6–11 February 2012
- Trudinger B: Doppler: more or less? *Ultrasound Obstet Gynecol* 29 (3):243, 2007
- Turitz AL, Bastek JA, Sammel MD, et al: Vibroacoustic stimulation significantly reduces time that high risk patients spend in an urban antenatal testing unit. Abstract No. 690. Presented at the 32nd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal medicine. 6–11 February 2012
- Vindla S, James D: Fetal behavior as a test of fetal well-being. *Br J Obstet Gynaecol* 102:597, 1995
- Visser GHA, Redman CWG, Huisjes HJ, et al: Nonstressed antepartum heart rate monitoring: implications of decelerations after spontaneous contractions. *Am J Obstet Gynecol* 138:429, 1980
- Warrander LK, Batra G, Bernatavicus G, et al: Maternal perception of reduced fetal movements is associated with altered placental structure and function. *PLoS One* 7(4):e34851, 2012
- Weiner Z, Divon MY, Katz N, et al: Multi-variant analysis of antepartum fetal test in predicting neonatal outcome of growth retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 174:338, 1996
- Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, et al: Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 188:1366, 2003
- Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, et al: An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 193:429, 2005
- Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ: Outcomes of severely abnormal umbilical artery Doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 87:434, 1996
- Zhang J, Troendle J, Meikle S, et al: Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes. *Br J Obstet Gynaecol* 111:220, 2004



## SEÇÃO 6

# COMPLICAÇÕES DO INÍCIO DA GESTAÇÃO





# Abortamento

NOMENCLATURA.....	350
ABORTAMENTO ESPONTÂNEO DO PRIMEIRO TRIMESTRE.....	351
CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO ABORTAMENTO ESPONTÂNEO.....	354
TRATAMENTO DO ABORTAMENTO ESPONTÂNEO.....	357
ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO.....	357
ABORTAMENTO DO SEGUNDO TRIMESTRE.....	360
INSUFICIÊNCIA CERVICAL.....	361
ABORTAMENTO INDUZIDO.....	363
TÉCNICAS DE ABORTAMENTO.....	364
ABORTAMENTO CIRÚRGICO.....	366
ABORTAMENTO CLÍNICO.....	368
ABORTAMENTO DO TERCEIRO TRIMESTRE.....	369
CONSEQUÊNCIAS DO ABORTAMENTO ELETIVO.....	370

O termo *abortamento* deriva do latim *aboriri* – fracassar, ser malsucedido. A definição de abortamento é interrupção espontânea ou induzida da gravidez antes que o feto seja viável. Desse modo, não há problema em que os termos perda fetal e abortamento sejam utilizados como sinônimos no contexto médico. Contudo, como o uso popular do termo *abortamento* por indivíduos leigos implica na interrupção intencional de uma gestação normal, alguns preferem o termo *perda fetal* como referência à morte fetal espontânea. Os termos mais recentes incorporados em razão do uso generalizado da ultrassonografia e das dosagens da gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*), que identificam gestações em fase extremamente precoce, são *perda*, *interrupção* ou *falência gestacional precoce*. Ao longo de todo este livro, todos esses termos são utilizados em um ou outro momento.

## NOMENCLATURA

A terminologia utilizada para definir viabilidade fetal e, consequentemente, abortamento tem implicações médicas, legais e sociais enormes. A viabilidade está situada entre as linhas que separam abortamento de nascimento prematuro. Em geral, ela é definida pela duração da gravidez e pelo peso fetal ao nascer com finalidades estatísticas e legais ([Capítulo 1](#)). Isso tem resultado em incongruências de definições adotadas por organizações normativas. É importante ressaltar que o National Center for Health Statistics, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a Organização Mundial da Saúde definem *abortamento* como interrupção da gravidez antes de 20 semanas de gestação, ou quando o feto pesa menos de 500 g. Contudo, esses critérios são contraditórios até certo ponto, visto que o peso médio ao nascer de um feto de 20 semanas é de 320 g, enquanto o peso de 500 g é a média dos fetos de 22 a 23 semanas (Moore, 1977). Confusão adicional pode ser originada dos critérios estabelecidos pelas leis estaduais norte-americanas que definem abortamento em termos ainda mais amplos.

Como foi mencionado antes, avanços tecnológicos revolucionaram a terminologia moderna do abortamento. A ultrassonografia transvaginal (USTV) e a dosagem precisa das concentrações de hCG são usadas para detectar gestações em fases extremamente precoces, assim como a localização intrauterina ou ectópica do conceito. A aplicação generalizada dessas técnicas possibilita diferenciar entre gestação *química* e *clínica*. Um grupo consensual internacional *ad hoc* propôs o termo *gestação de localização desconhecida* (GLD) com o objetivo de antecipar o diagnóstico e o tratamento da gravidez ectópica (Barnhart, 2011; Doubilet, 2013). As opções terapêuticas para gestação ectópica estão descritas no [Capítulo 19](#). As gestações uterinas que terminam em abortamento espontâneo também são descritas pelo termo *perda* ou *falência gestacional precoce*.

Termos em uso clínico há muitas décadas geralmente são usados para descrever as perdas gestacionais em estágios mais avançados. Isso inclui:



- 1. Abortamento espontâneo – essa categoria inclui ameaça do abortamento, inevitável, incompleto, completo e retido. O termo abortamento séptico é usado para classificar com mais detalhes qualquer uma dessas condições, que são complicadas ainda mais por infecção.
- 2. Abortamento de repetição – esse termo tem definições variadas, mas se aplica às mulheres que sofrem abortamentos espontâneos repetidos, de forma que um ou mais fatores coexistentes podem ser tratados para assegurar a viabilidade do recém-nascido.
- 3. Abortamento provocado – esse termo é usado para descrever a interrupção clínica ou cirúrgica da gestação de um feto vivo que ainda não é viável.

ABORTAMENTO ESPONTÂNEO DO PRIMEIRO TRIMESTRE

Patogenia

Mais de 80% dos abortamentos espontâneos ocorrem nas primeiras 12 semanas de gestação. Com as perdas gestacionais do primeiro trimestre, a morte do embrião ou do feto quase sempre ocorre antes da expulsão espontânea. Em geral, a morte é acompanhada de hemorragia dentro da decídua basal. Isso é seguido de necrose dos tecidos adjacentes, que estimula contrações uterinas e expulsão do conceito. O saco gestacional intacto costuma estar cheio de líquido e pode ou não conter um embrião ou feto. Desse modo, o elemento fundamental para determinar a causa de um abortamento precoce é descobrir a causa da morte fetal. Em contraposição, com as perdas mais tardias, o feto geralmente não morre antes da expulsão e, assim, outras explicações devem ser buscadas.

Incidência

As estatísticas referidas à incidência de abortamento espontâneo variam de acordo com o rigor que se utiliza para estabelecer seu diagnóstico. Wilcox e colaboradores (1988) estudaram 221 mulheres saudáveis ao longo de 707 ciclos menstruais e constataram que 31% das gestações foram interrompidas depois da implantação. Esses autores utilizaram ensaios altamente específicos para detectar concentrações diminutas de subunidade β do hCG (β-hCG) no soro materno e demonstraram que dois terços dessas perdas gestacionais precoces foram clinicamente imperceptíveis.

Hoje, existem fatores que reconhecidamente afetam a detecção de abortamentos espontâneos evidentes do ponto de vista clínico, embora ainda não esteja claro se esses mesmos fatores influenciam as perdas gestacionais clinicamente imperceptíveis. Por exemplo, o índice de abortamentos clínicos é praticamente duplicado quando um dos genitores tem mais de 40 anos (Gracia, 2005; Kleinhaus, 2006). Entretanto, não se sabe se os abortamentos clinicamente imperceptíveis são igualmente influenciados pela idade dos pais.

Fatores fetais

Como se pode observar na Tabela 18-1, cerca de 50% das perdas gestacionais são anembrionadas, ou seja, não têm elementos embrionários detectáveis. Embora não seja tão preciso, pode-se utilizar o termo *ovo cego* (Silver, 2011). Os casos restantes (50%) são abortamentos *embrionados*, que em geral têm alguma anormalidade do desenvolvimento do zigoto, do embrião, do

TABELA 18-1 Anormalidades cromossômicas dos abortamentos do primeiro trimestre

Estudos cromossômicos	Incidência (%)
Embrionados	~50
Euploides	
46,XY e 46,XX	45 a 55
Aneuploides	
Trissomia autossômica	22 a 32
Monossomia X (45,X)	5 a 20
Triploidia	6 a 8
Tetraploidia	2 a 4
Anomalia estrutural	2
Anembrionadas ("ovo cego")	~50

Dados segundo Eiben, 1990; Kajii, 1980; Simpson, 1980, 2007.

feto ou, às vezes, da placenta. Entre os abortamentos embrionados, a metade – 25% de todos os abortamentos – têm anormalias cromossômicas e, desse modo, são *abortamentos aneuploides*. Os casos restantes são de *abortamentos euploides*, isto é, que contêm um complemento cromossômico normal.

Abortamento aneuploide

Os índices de abortamento e anomalias cromossômicas diminuem com a progressão da idade gestacional. Como se pode observar na Figura 18-1, 50% dos abortamentos embrionados são aneuploides, mas as anomalias cromossômicas são detectadas em apenas um terço das perdas fetais do segundo trimestre e em apenas 5% das mortes fetais do terceiro trimestre. O abortamento aneuploide ocorre com idades gestacionais menores. Kajii e colaboradores (1980) observaram que 75% dos abortamentos aneuploides ocorreram com oito semanas. Entre esses abortamentos, 95% das anomalias cromossômicas foram causadas por erros da gametogênese materna e 5% por erros paternos (Jacobs, 1980). Algumas das anomalias mais comuns estão descritas na Tabela 18-1.

Com as perdas gestacionais do primeiro trimestre, as *trissomias autossômicas* são as anomalias cromossômicas detectadas com mais frequência. Embora a maioria das trissomias resulte de *falhas isoladas de separação cromossômica*, as recombinações cromossômicas estruturais compensadas são detectadas em um

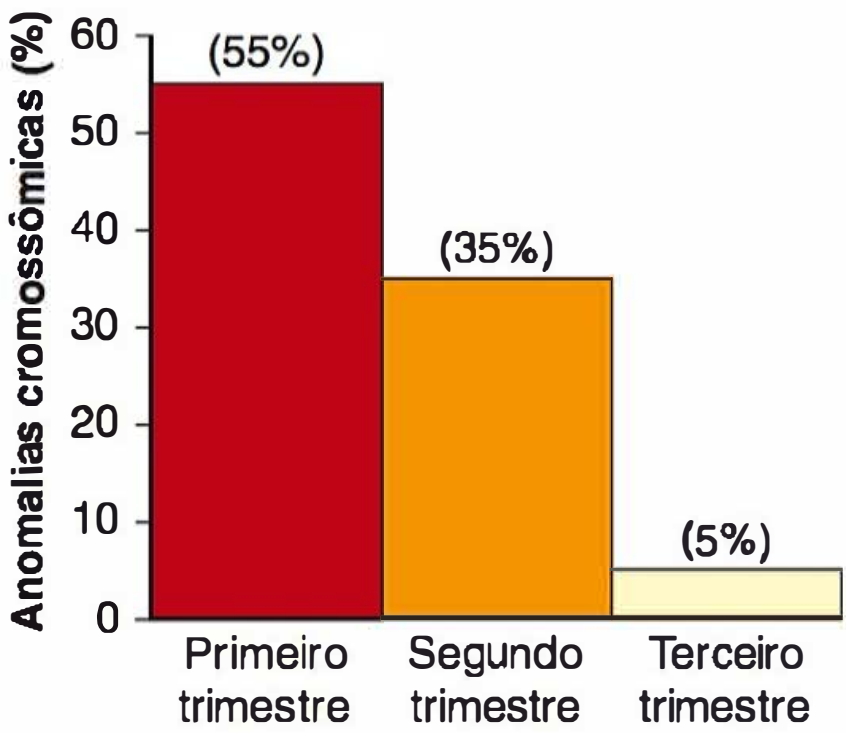


FIGURA 18-1 Frequência das anomalias cromossômicas em abortos e natimortos durante cada trimestre. A figura demonstra percentagens aproximadas para cada grupo. (Dados de Eiben, 1990; Fantel, 1980; Warburton, 1980.)



genitor em 2 a 4% dos casais com abortamentos de repetição. Nesses abortamentos, foram identificadas trissomias de todos os cromossomos, exceto o de número 1, enquanto os cromossomos 13, 16, 18, 21 e 22 são os mais comuns. Um abortamento no passado aumenta em 1,4 a 1,7% o risco basal de aneuploidia em outro feto subsequente (Bianco, 2006). Com dois ou três abortamentos anteriores, o risco aumenta em 1,8 a 2,2%, respectivamente.

A *monossomia X* (45,X) é a anomalia cromossômica específica isolada mais comum e que caracteriza a *síndrome de Turner*, a qual em geral resulta em abortamento, embora existam casos descritos de fetos vivos do sexo feminino (**Capítulo 13**). Por outro lado, a *monossomia autossômica* é rara e incompatível com a vida.

A *triploidia* costuma estar associada à degeneração hidrópica ou molar da placenta (**Capítulo 20**). O feto localizado dentro de uma mola hidatiforme parcial costuma ser abortado nos estágios iniciais, e os poucos fetos que sobrevivem por mais tempo têm deformações grosseiras. Idade materna e paterna avançada não aumenta a incidência de triploidia. Na maioria dos casos, os fetos *tetraploides* são abortados nos primeiros estágios da gestação e raramente chegam a nascer. Por fim, as *anomalias cromossômicas estruturais* raramente causam abortamento.

### Abortamento euploide

Os fetos cromossomicamente normais são abortados em estágios mais avançados da gestação que os aneuploides. Ou seja, o índice de abortamentos euploides atinge um pico em torno de 13 semanas (Kajii, 1980). Além disso, a incidência dos abortamentos euploides aumenta acentuadamente depois da idade materna de 35 anos (Stein, 1980).

### Fatores maternos

As causas dos abortamentos euploides são pouco compreendidas, embora distúrbios clínicos, condições ambientais e anormalidades do desenvolvimento tenham sido implicados. Como já foi mencionado, um exemplo é a influência bem conhecida da idade materna.

### Infecções

Muitos vírus, bactérias e outros agentes infecciosos que invadem o corpo humano normal podem causar abortamentos. Alguns são sistêmicos e infectam a unidade fetoplacentária com microrganismos transmitidos pelo sangue. Outros podem causar infecções localizadas depois da colonização ou da infecção do trato urinário. Entretanto, apesar das infecções numerosas adquiridas na gravidez, essa não é uma causa comum de abortamento precoce. As infecções por *Brucella abortus*, *Campylobacter fetus* e *Toxoplasma gondii* causam abortamentos em animais domésticos, mas sua ação patogênica na gestação humana não é tão estabelecida (Feldman, 2010; Hide, 2009; Mohammad, 2011; Vilchez, 2014). Aparentemente, as infecções causadas por *Listeria monocytogenes*, parvovírus, citomegalovírus ou vírus herpes simples não causam efeitos abortifacientes (Brown, 1997; Feldman, 2010). Uma exceção possível é a infecção por *Chlamydia trachomatis*, que, de acordo com alguns estudos, estava presente em 4% dos abortamentos, em comparação com < 1% dos controles (Baud, 2011). Outra exceção é a infecção polimicrobiana associada à doença periodontal, que foi relacionada com um aumento de 2 a 4 vezes no risco de abortamento (Holbrook, 2004; Moore, 2004; Xiong, 2007).

Os dados a respeito de uma associação entre algumas outras infecções e o aumento do número de abortamentos são conflitantes. Exemplos são *Mycoplasma* e *Ureaplasma* (Quin, 1983a,b; Temmerman, 1992). A outra é uma associação com o vírus da imunodeficiência humana (HIV, de *human immunodeficiency virus*) (Quinn, 1983a,b; van Benthem, 2000). Oakeshott e colaboradores (2002) descreveram uma associação entre abortamentos do segundo trimestre e *vaginose bacteriana*, mas essa relação não se aplicava aos abortamentos do primeiro trimestre.

### Doenças clínicas

Em geral, os abortamentos precoces raramente são causados por doenças crônicas debilitantes como tuberculose ou carcinomatose. Existem pouquíssimos distúrbios específicos relacionados potencialmente com o aumento da incidência de perda gestacional precoce. Os abortamentos associados ao diabetes melito e à doença da tireoide estão descritos adiante. Outro exemplo é a *doença celíaca*, que, segundo alguns relatos, causa abortamentos de repetição e também infertilidade masculina e feminina (Sharshiner, 2013; Sher, 1994). Cardiopatias cianóticas não reparadas provavelmente aumentam o risco de abortamento e, em alguns casos, isso pode persistir depois da cirurgia de reparo (Canobbio, 1996). Os transtornos alimentares – *anorexia nervosa* e *bulimia nervosa* – foram relacionados com baixa fertilidade, nascimento prematuro e restrição do crescimento fetal. Entretanto, a associação com abortamento não foi tão bem estudada (Andersen, 2009; Sollid, 2004). Doença intestinal inflamatória e lúpus eritematoso sistêmico podem aumentar o risco (Al Arfaj, 2010; Khashan, 2012). *Hipertensão crônica* não parece acarretar risco significativo (Ankumah, 2013). Talvez porque estejam relacionados, alguns estudos demonstraram que as gestantes com história de abortamentos repetidos tinham risco aumentado de restrição do crescimento fetal (Cotov, 2008). Outra relação possível com doença vascular é que as mulheres com abortamentos múltiplos têm mais chances de ter infarto do miocárdio subsequente (Kharazmi, 2011).

**Fármacos.** Apenas alguns fármacos foram avaliados no que diz respeito a seu papel na patogenia do abortamento precoce. Os contraceptivos orais ou os agentes espermicidas usados em cremes e geleias não estão associados ao aumento do índice de abortamento. Do mesmo modo, os anti-inflamatórios não esteroides ou a ondansetrona não foram associados (Edwards, 2012; Pasternak, 2013). As gestações com dispositivo intrauterino (DIU) *in situ* têm risco aumentado de abortamento e, especificamente, de abortamento séptico (**Capítulo 38**). Com os DIUs mais modernos, Moschos e Twickler (2011) relataram que apenas 6 entre 26 gestações normais abortaram antes de 20 semanas. Por fim, alguns estudos não demonstraram qualquer aumento dos índices de abortamento depois da aplicação das vacinas meningocócicas conjugadas e trivalente inativada para *influenza* (Irving, 2013; Zheteyeva, 2013).

**Câncer.** As doses terapêuticas de radiação certamente são abortifacientes, mas as doses que provocam abortamento não estão definidas com precisão (**Capítulo 46**). De acordo com Brent (2009), a exposição a menos de 5 *rads* não aumenta o risco de abortamento.

As pacientes sobreviventes de câncer que no passado foram tratadas com radioterapia abdominopélvica podem, mais tarde, ter risco elevado de abortamento. Wo e Viswanathan



(2009) relataram aumento dos riscos associados em 2 a 8 vezes para abortamentos, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento fetal, nascimento prematuro, e morte perinatal entre as mulheres expostas no passado à radioterapia. Hudson (2010) demonstrou aumento do risco associado de abortamento entre as gestantes que foram submetidas à radioterapia e quimioterapia no passado para tratar câncer infantil.

Os efeitos da quimioterapia na etiologia do abortamento não estão bem definidos (**Capítulo 12**). Particularmente preocupantes são as mulheres com uma gestação normal no passado que foram tratadas de maneira inadequada com metotrexato para gravidez ectópica (**Capítulo 19**). Em um relato de oito casos desse tipo, dois fetos com tamanho viável tinham várias malformações. Nos seis casos restantes, três sofreram abortamentos espontâneos ou induzidos (Nurmohamed, 2011).

### Diabetes melito

Os efeitos abortifacientes do diabetes melito descontrolado são bem conhecidos. O controle glicêmico rigoroso evita grande parte dessas perdas e está descrito nos **Capítulos 8 e 57**. Os índices de abortamento espontâneo e malformações congênitas significativas são maiores nas mulheres com diabetes insulino-dependente. Isso está diretamente relacionado com o grau de controle glicêmico e metabólico no período periconcepcional.

### Doenças da tireoide

Há muitos anos suspeita-se de que essas doenças causem abortamentos precoces e outros desfechos gestacionais adversos. A deficiência grave de iodo, que não é comum nos países desenvolvidos, foi associada ao aumento dos índices de abortamento (Castañeda, 2002). Graus variáveis de deficiência de hormônio tireóideo são comuns nas mulheres. Embora a condição mais grave – hipotireoidismo clínico – não seja comum na gestação, o hipotireoidismo subclínico tem incidência de 2 a 3% (Casey, 2005; Garber, 2012). Em geral, esses dois distúrbios são causados por *tireoidite de Hashimoto*, na qual a incidência e a gravidade aumentam com a idade. Apesar dessa prevalência alta, ainda não foi demonstrado precisamente qualquer aumento dos riscos de abortamento associado ao hipotireoidismo (Krassas, 2010; Negro, 2010). Tendo isso em mente, De Vivo (2010) relatou que a deficiência subclínica de hormônio tireóideo pode estar associada à perda gestacional em estágios muito precoces.

A prevalência dos níveis séricos anormalmente altos de anticorpos antiperoxidase tireóidea ou tireoglobulina é de cerca de 15% entre as gestantes (Abbassi-Ghanavati, 2010; Haddow, 2011). Embora a maioria dessas mulheres seja eutireóidea, as gestantes com hipotireoidismo clínico tendem a apresentar níveis mais altos desses anticorpos. Contudo, mesmo nas gestantes eutireóideas, os anticorpos são marcadores de aumento da incidência de abortamento (Benhadi, 2009; Chen, 2011; Thangaratinam, 2011). Isso foi confirmado por dois estudos prospectivos, e os dados preliminares de um deles sugerem que a suplementação com tiroxina reduza esse risco (Männistö, 2009; Negro, 2006). Os efeitos associados às doenças da tireoide nas mulheres com *abortamentos de repetição* são analisados com mais detalhes adiante.

### Procedimentos cirúrgicos

O risco de abortamento causado por intervenções cirúrgicas não foi bem estudado. Há muito interesse em torno dos desfe-

chos gestacionais depois de *cirurgia bariátrica* porque, conforme descrito a seguir, a obesidade é um fator de risco incontestável para abortamento. Contudo, hoje não está estabelecido se esse risco pode ser atenuado pelos procedimentos cirúrgicos para redução do peso (Guelinckx, 2009).

É provável que os procedimentos cirúrgicos *não complicados* realizados no início da gravidez não aumentem o risco de abortamento (Mazze, 1989). Em geral, tumores ovarianos podem ser removidos sem provocar abortamento (**Capítulo 63**). Uma exceção importante é a remoção precoce do corpo lúteo, ou do ovário no qual está localizado o corpo lúteo. Quando é realizada antes de 10 semanas de gestação, deve-se administrar suplemento de progesterona. Entre 8 e 10 semanas, deve-se administrar uma única injeção intramuscular com 150 mg de caproato de 17-hidroxiprogesterona no momento da cirurgia. Quando o procedimento é realizado entre 6 e 8 semanas, então devem ser administradas duas injeções adicionais de 150 mg dentro de 1 e 2 semanas depois da primeira. Outros esquemas de reposição de progesterona são os seguintes: (1) progesterona micronizada oral, 200 ou 300 mg por via oral, uma vez por dia, ou (2) gel vaginal de progesterona a 8%, administrado na vagina com um aplicador pré-medido diariamente, *mais* progesterona micronizada na dose de 100 ou 200 mg por via oral, uma vez ao dia, e mantida até 10 semanas de gestação.

Traumatismos raramente causam abortamentos do primeiro trimestre e, embora o Parkland Hospital seja um centro movimentado de traumatologia, essa não é uma associação comum. Os traumatismos graves – principalmente abdominais – podem causar morte fetal, mas isso é mais provável nos estágios mais avançados da gravidez (**Capítulo 47**).

### Nutrição

Os estados nutricionais extremos – deficiência dietética grave e obesidade mórbida – estão associados ao aumento dos riscos de abortamento. A qualidade da dieta também pode ser importante, pois esse risco pode ser reduzido nas mulheres que ingerem diariamente frutas e vegetais frescos (Maconochie, 2007).

A deficiência isolada de um nutriente ou a deficiência moderada de todos eles não parece aumentar o risco de abortamento. Mesmo nos casos extremos – por exemplo, *hiperêmese gravídica* – os abortamentos são raros (Maconochie, 2007). Outros exemplos descritos anteriormente são *anorexia* e *bulimia nervosas*. É importante salientar que Bulik e colaboradores (2010) demonstraram que 50% das gestações das pacientes com anorexia nervosa não foram planejadas.

A obesidade está associada a inúmeros desfechos gestacionais adversos (**Capítulo 48**). Isso inclui fertilidade baixa e aumento dos riscos de perda gestacional e abortamentos de repetição (Jarvie, 2010; Lashen, 2004; Satpathy, 2008). Em um estudo com 6.500 mulheres que conceberam por fertilização *in vitro* (FIV), os índices de nascidos vivos diminuía progressivamente a cada unidade de aumento do índice de massa corporal (IMC) (Bellver, 2010a). Como já foi mencionado, embora os riscos de alguns desfechos gestacionais tardios adversos sejam reduzidos depois da cirurgia bariátrica, ainda não está evidenciado se existem quaisquer efeitos benéficos no índice de abortamento (Guelinckx, 2009).

### Fatores sociais e comportamentais

As opções de estilo de vida supostamente associadas ao aumento dos riscos de abortamento costumam estar mais rela-



cionadas ao uso crônico e principalmente ao uso em grande quantidade de substâncias *legalizadas*. A droga mais utilizada é o álcool, que produz efeitos teratogênicos graves, conforme descrito no **Capítulo 12**. Apesar disso, o risco aumentado de abortamento está associado apenas à ingestão regular ou maciça (Floyd, 1999; Maconochie, 2007). Na verdade, a ingestão de álcool em pequenas quantidades não aumenta de maneira significativa o risco de abortamento (Cavallo, 1995; Kesmodel, 2002).

No mínimo 15% das gestantes admitem que *fumam cigarros* (Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Embora não esteja comprovado, parece lógico que os cigarros possam causar abortamentos precoces por alguns mecanismos que causam desfechos gestacionais tardios adversos (Catov, 2008).

A *ingestão excessiva de cafeína* – ainda não definida com certeza – foi associada ao aumento do risco de abortamento. Existem relatos de que a ingestão abundante de cerca de cinco xícaras de café por dia – cerca de 500 mg de cafeína – aumenta ligeiramente o risco de abortamento (Armstrong, 1992; Cnattingus, 2000; Klebanoff, 1999). Os estudos sobre ingestão “moderada” – menos de 200 mg por dia – não demonstraram aumento do risco (Savitz, 2008; Weng, 2008). Recentemente, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) concluiu que a ingestão moderada provavelmente não seja um fator de risco significativo para abortamento e que qualquer risco associado à ingestão mais significativa não está confirmado. Os efeitos adversos das *drogas ilícitas* estão descritos no **Capítulo 12**.

### Fatores ocupacionais e ambientais

É uma questão lógica limitar a exposição das gestantes a qualquer toxina. Desse modo, embora algumas toxinas ambientais (p. ex., benzeno) estejam implicadas como causa de malformações fetais, os dados relativos ao risco de abortamento não são tão precisos (Lupo, 2011). A razão principal é que não é possível avaliar exposições ambientais com precisão. Os primeiros relatos que implicavam algumas substâncias químicas no aumento do risco de abortamento incluíam arsênio, chumbo, formaldeído, benzeno e óxido de etileno (Barlow, 1982). Mais recentemente, surgiram evidências de que o diclorodifeniltricloroetano (DDT) possa causar índices mais altos de abortamento (Eskenazi, 2009). Na verdade, o uso de inseticidas contendo DDT foi proibido. Contudo, em 2006, esse composto foi liberado novamente e ainda é aprovado pela Organização Mundial da Saúde (2011) para controle dos mosquitos como estratégia de prevenção da malária.

Existem ainda menos estudos sobre exposições ocupacionais e risco de abortamento. Em um estudo de acompanhamento do Nurses Health Study II, Lawson e colaboradores (2012) relataram riscos ligeiramente maiores de abortamento entre as enfermeiras expostas aos antineoplásicos, compostos esterilizantes e raio X. Alguns desses estudos demonstraram que a exposição aos *terminais de monitor de vídeo* ou ao *ultrassom* não aumentava os índices de abortamento (Schnorr, 1991; Taskinen, 1990). Outros estudos demonstraram aumento do risco de abortamento entre as auxiliares dentárias expostas por mais de três horas ao óxido nitroso diariamente, quando não era utilizado um equipamento de aspiração do gás (Boivin, 1997; Rowland, 1995). As conclusões a que chegaram as metanálises foi de que existe um risco adicional pequeno de abortamento espontâneo entre as mulheres que trabalhavam com *quimioterápicos antineoplásicos citotóxicos* (Dranitsaris, 2005).

### Fatores imunológicos

A tolerância imune da gestante ao haploide paterno-fetal combinado ainda é um enigma (Calleja-Agius, 2011; Williams, 2012). Essa questão está descrita com mais detalhes no **Capítulo 5**. Entretanto, há um risco mais alto de abortamento no início da gestação quando a gestante tem alguns distúrbios mediados por mecanismos imunes. Os mais potentes deles são os anticorpos antifosfolipídicos dirigidos contra proteínas de ligação plasmáticas (Erkan, 2011). Quando são interpretados no contexto das manifestações clínicas e laboratoriais, esses anticorpos constituem critérios para diagnosticar a *síndrome do anticorpo antifosfolipídico* (SAAF) (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Como os abortamentos subsequentes podem ser de repetição, as perdas gestacionais recorrentes associadas à SAAF estão descritas adiante.

### Trombofilias hereditárias

Embora as trombofilias tenham sido relacionadas inicialmente com vários desfechos gestacionais desfavoráveis, a maioria das supostas associações foi refutada. Hoje, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) defende que não existe uma relação causal confirmada entre essas trombofilias e os desfechos gestacionais adversos em geral e abortamento em particular.

### Anomalias uterinas

Várias anormalidades uterinas congênitas e adquiridas causam comprovadamente abortamentos repetidos no início e no final da gestação e estão descritas adiante.

### Fatores paternos

Esses fatores não foram bem estudados na patogenia do abortamento. As evidências indicam que as anomalias cromossômicas dos espermatozoides aumentam o risco de abortamento (Carrell, 2003). No estudo Jerusalem Perinatal, a idade paterna avançada foi associada de maneira significativa ao risco aumentado de abortamento (Kleinhaus, 2006). Esse risco era menor antes da idade de 25 anos, mas depois aumentava progressivamente a intervalos de cinco anos.

### Classificação clínica do abortamento espontâneo

#### Ameaça de abortamento

O diagnóstico clínico de ameaça de abortamento é considerado quando há secreção vaginal sanguinolenta ou um sangramento escorre pelo orifício vaginal fechado durante as primeiras 20 semanas de gestação (Hasan, 2009). O sangramento que ocorre no início da gravidez deve ser diferenciado do sangramento da implantação, que algumas mulheres têm na ocasião em que deveriam menstruar (**Capítulo 5**). Cerca de 25% das gestantes têm sangramentos clinicamente significativos no início da gravidez, o que pode persistir por dias ou semanas. Quando há abortamento, o sangramento em geral acontece primeiro e, depois de algumas horas ou dias, surgem cólicas. A paciente pode referir cólicas nitidamente ritmadas na linha média do baixo ventre, dor lombar baixa persistente com sensação de pressão na pelve, ou desconforto brando e difuso na linha média da região suprapúbica. Sangramento certamente é o fator de risco mais sugestivo de perda gestacional (Eddleman, 2006). Em geral, cerca da metade dessas mulheres aborta, mas o risco é significativamente menor quando há atividade cardíaca fetal (Tongsong, 1995).



TABELA 18-2 Desfechos desfavoráveis mais prováveis nas mulheres com ameaça de abortamento

Maternos	Perinatais
Placenta prévia	Ruptura prematura das membranas
Descolamento prematuro de placenta	Parto pré-termo
Extração manual da placenta	Lactente de baixo peso ao nascer
Cesariana	Restrição do crescimento fetal
	Mortes fetais e neonatais

De Johns, 2006; Lykke, 2010; Saraswat, 2010; Wijesiriwardana, 2006.

Como se pode observar na Tabela 18-2, mesmo quando não há abortamento completo depois de um sangramento inicial, o risco de desfechos gestacionais adversos subsequentes é maior. Em um estudo com cerca de 1,8 milhão de gestações do Danish National Patient Registry, o risco de algumas dessas complicações gestacionais era três vezes maior.

**Ameaça de abortamento versus gestação ectópica.** Todas as mulheres no início da gestação com sangramento vaginal e dor devem ser avaliadas. O objetivo principal é estabelecer ou refutar o diagnóstico rápido de gravidez ectópica. Conforme descrito no Capítulo 19, as dosagens quantitativas sequenciais dos níveis séricos de progesterona e  $\beta$ -hCG e a ultrassonografia vaginal são usadas para determinar se há um feto vivo na cavidade uterina. Como esses exames não têm precisão de 100% para confirmar a localização ou a morte fetal precoce, em geral são necessárias avaliações repetidas. A Figura 18-2 e a Tabela 19-1 ilustram os níveis séricos de hCG das mulheres com sangramento que por fim têm abortamento precoce. A Figura 18-3 demonstra os níveis de hCG das gestantes com sangramento no início da gestação, mas que têm evolução normal da gravidez. Vários modelos preditivos foram descritos (Barnhart, 2010; Condous, 2007; Connolly, 2013). Quando a gestação uterina está bem desenvolvida, os níveis séricos de  $\beta$ -hCG devem aumentar no mínimo em 53 a 66% a cada 48 horas (Barnhart, 2004a; Kadar, 1982). Concentrações séricas de progesterona < 5 ng/mL sugerem gestação abortada, enquanto níveis > 20 ng/mL reforçam o diagnóstico de gestação normal.

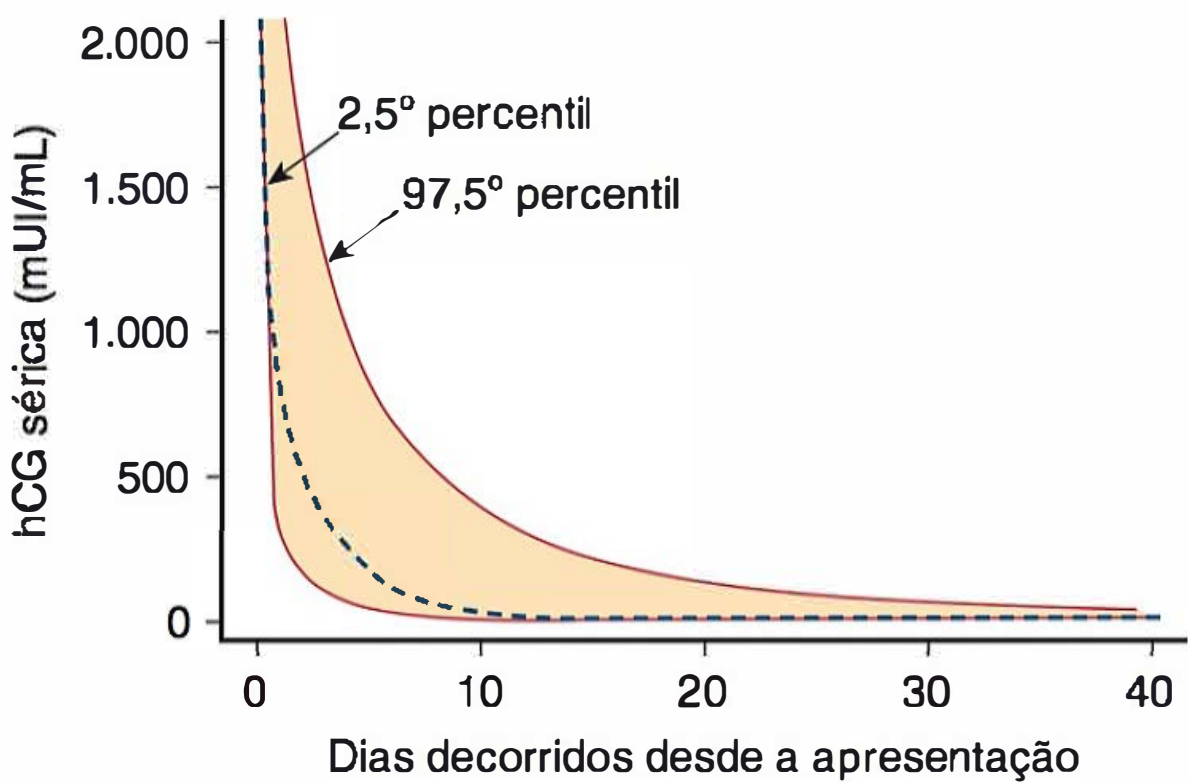


FIGURA 18-2 Curva composta que mostra a redução dos níveis séricos sequenciais de gonadotrofina coriônica humana (hCG) a partir do nível de 2.000 mUI/mL depois do abortamento espontâneo precoce. A linha tracejada é a curva prevista com base no resumo dos dados de todas as mulheres. A área sombreada dentro das linhas tracejadas representa os intervalos de confiança de 95%. (Dados segundo Barnhart, 2004a.)

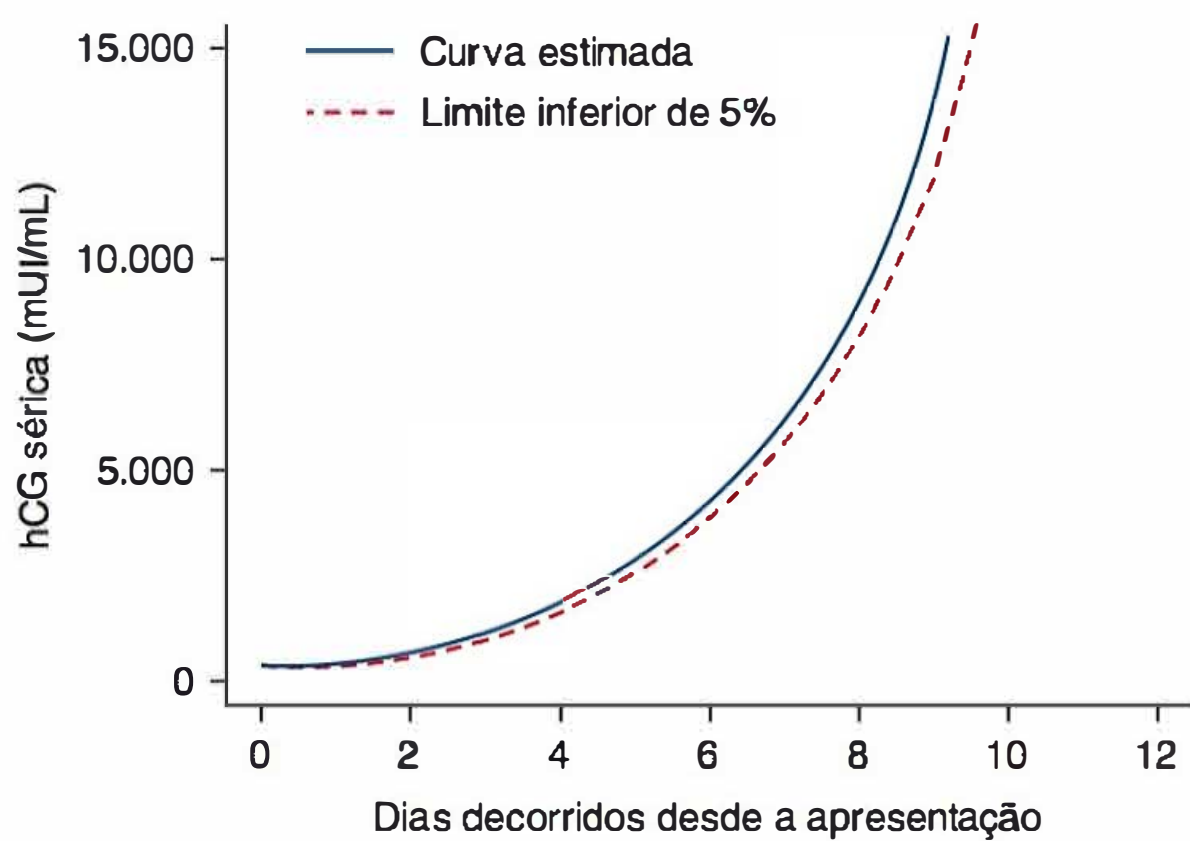


FIGURA 18-3 Curva composta com os níveis séricos crescentes de gonadotrofina coriônica humana, subunidade de  $\beta$  ( $\beta$ -hCG), nas mulheres com sangramento no início da gravidez e gestação normal subsequente. (Dados segundo Barnhart, 2004b.)

A USTV é usada para localizar o saco gestacional e determinar se o feto está vivo. Se isso não for possível, o diagnóstico é de gestação de localização indefinida (Capítulo 19). O saco gestacional – uma coleção de líquido anecoide que representa a cavidade exocelômica – pode ser detectado em torno de 4,5 semanas (Figura 9-3). Nessa ocasião, os níveis de  $\beta$ -hCG em geral são estimados entre 1.500 e 2.000 mUI/mL (Barnhart, 1994; Timor-Tritsch, 1988). Connolly e colaboradores (2013) observaram que esse valor poderia ser de apenas 390 mUI/mL, mas também demonstraram que o limiar de até 3.500 mUI/mL poderia ser necessário para detectar um saco gestacional em 99% dos casos.

Outra dificuldade é que um saco gestacional pode parecer semelhante aos outros acúmulos de líquido dentro da cavidade uterina – o chamado pseudossaco gestacional (Figura 19-5). Esse pseudossaco gestacional pode estar associado à gestação ectópica e é mais fácil de excluir quando se detecta o saco gestacional. Nos casos típicos, o saco gestacional é detectável em torno de 5,5 semanas e com um saco gestacional com diâmetro médio de 10 mm. Desse modo, o diagnóstico de gestação uterina deve ser firmado com cautela quando o saco gestacional não é perceptível (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011e).

Com 5 a 6 semanas, pode-se evidenciar um embrião de 1 a 2 mm adjacente ao saco gestacional (Daya, 1993). A ausência de embrião em um saco gestacional com diâmetro médio de 16 a 20 mm sugere que o feto esteja morto (Levi, 1998; Nyberg, 1987). Por fim, a atividade cardíaca fetal pode ser detectada a partir de 6 a 6,5 semanas com um embrião de 1 a 5 mm e saco gestacional com diâmetro médio de 13 a 18 mm. Um embrião de 5 mm sem atividade cardíaca provavelmente esteja morto (Goldstein, 1992; Levi, 1990).

Com base nesses resultados, vários protocolos terapêuticos foram elaborados. No Parkland Hospital, de forma a assegurar que gestações intrauterinas viáveis não sejam interrompidas, definimos o limiar de morte fetal embrionária com valores situados 2 erros-padrão abaixo da média. Desse modo, a gestação anembrionada é confirmada quando o diâmetro médio do saco gestacional é  $\geq 20$  mm e não há um embrião perceptível. A morte embrionária também é confirmada quando um embrião medindo  $\geq 10$  mm não apresenta atividade cardíaca.

**Tratamento.** A analgesia com paracetamol ajuda a atenuar o desconforto causado pelas cólicas. Quando não há indicação para evacuação uterina, em geral recomenda-se repouso no



leito, mas isso não assegura melhor prognóstico. O mesmo se aplica ao tratamento com diversos fármacos, inclusive gonadotrofina coriônica (Devaseelan, 2010). Quando há sangramento persistente ou profuso, o hematócrito deve ser determinado. Se houver anemia ou hipovolemia significativa, a evacuação da cavidade uterina costuma estar indicada. Nos casos em que o feto está vivo, alguns preferem transfusão sanguínea e observação por um período mais longo.

**Imunoglobulina anti-D.** Quando há abortamento espontâneo, 2% das gestantes Rh D-negativo são aloimunizadas se não receberem isoimunização passiva. Nos casos de abortamento induzido, esse índice pode chegar a 5%. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) recomenda que a dose de 300 µg de imunoglobulina anti-Rh<sub>0</sub> (D) seja administrada por via intramuscular (IM) em todas as idades gestacionais, ou 50 µg por via IM para gestações ≤ 12 semanas e 300 µg para gestações ≥ 13 semanas.

Nos casos de ameaça de abortamento, a profilaxia com imunoglobulina é controversa, pois existem poucos dados com base em evidências (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c; Hannafin, 2006; Weiss, 2002). Apesar disso, alguns preferem administrar imunoglobulina anti-D até 12 semanas de gestação para a ameaça de abortamento com feto vivo. No Parkland Hospital, administramos uma dose de 50 µg a todas as gestantes Rh D-negativo com sangramento no primeiro trimestre.

### Abortamento inevitável

No primeiro trimestre, a ruptura perceptível das membranas com dilatação do colo quase sempre é seguida de contrações uterinas ou infecção. A perda de grande quantidade de líquido por via vaginal na primeira metade da gravidez costuma ter consequências graves. Em alguns casos nos quais não há dor, febre ou sangramento associado, líquidos podem ter acumulado previamente entre o âmnio e o cório. Se isso for demonstrado, então uma conduta razoável seria limitação da atividade da gestante com observação clínica. Depois de 48 horas, se não houver eliminação adicional de líquido amniótico e não houver sangramento, cólica ou febre, a gestante poderá voltar a andar e adotar repouso pélvico. Quando há sangramento, cólica ou febre, o abortamento é considerado inevitável, e o útero deve ser evacuado.

### Abortamento incompleto

O sangramento que ocorre depois do desprendimento parcial ou total da placenta e da dilatação do orifício cervical é descrito como abortamento incompleto. O feto e a placenta podem permanecer totalmente no útero ou se exteriorizar parcialmente através do orifício cervical dilatado. Antes de 10 semanas, o feto e o útero em geral são expelidos em bloco, mas depois eles saem separadamente. As opções de tratamento para abortamento incompleto são curetagem, esvaziamento químico ou conduta expectante para gestantes clinicamente estáveis, conforme descrito adiante. Com tratamento cirúrgico, pode ser necessária dilatação cervical adicional antes de realizar a curetagem por aspiração. Em outros casos, os tecidos placentários retidos simplesmente se desprendem dentro do canal cervical e podem ser extraídos facilmente com pinças circulares.

### Abortamento completo

Em alguns casos, a expulsão de todo o conceito pode ser concluída antes que a gestante chegue ao hospital. O relato de sangramento profuso, cólicas e eliminação de tecidos ou de um

feto é comum. É importante salientar que, durante o exame, o orifício cervical está fechado. As pacientes devem ser instruídas a trazer os tecidos eliminados, que podem representar um conceito completo, coágulos de sangue ou um molde de decídua. Esse último material é uma camada de endométrio com o formato da cavidade uterina que, quando se desprende, pode parecer um saco gestacional colapsado (**Figura 19-3**).

Quando não é possível identificar um saco gestacional completo, a ultrassonografia deve ser realizada para diferenciar entre abortamento completo e ameaça de abortamento ou gestação ectópica. As alterações típicas de um abortamento completo incluem endométrio minimamente espessado sem saco gestacional. Entretanto, isso não garante que não havia uma gestação uterina recente. Condous e colaboradores (2005) descreveram 152 mulheres com sangramentos profusos, úteros vazios com espessura endometrial < 15 mm e diagnóstico de abortamento completo. Mais tarde, os autores demonstraram que 6% tinham gestações ectópicas. Desse modo, a menos que os produtos da concepção sejam examinados ou que a ultrassonografia demonstre de maneira confiável (de início, uma gestação intrauterina, depois uma cavidade vazia), o diagnóstico de abortamento completo não pode ser firmado com certeza. Nos casos duvidosos, as dosagens sequenciais da hCG sérica facilitam essa classificação. Nos casos de abortamento completo, os níveis caem rapidamente (Connolly, 2013).

### Abortamento retido

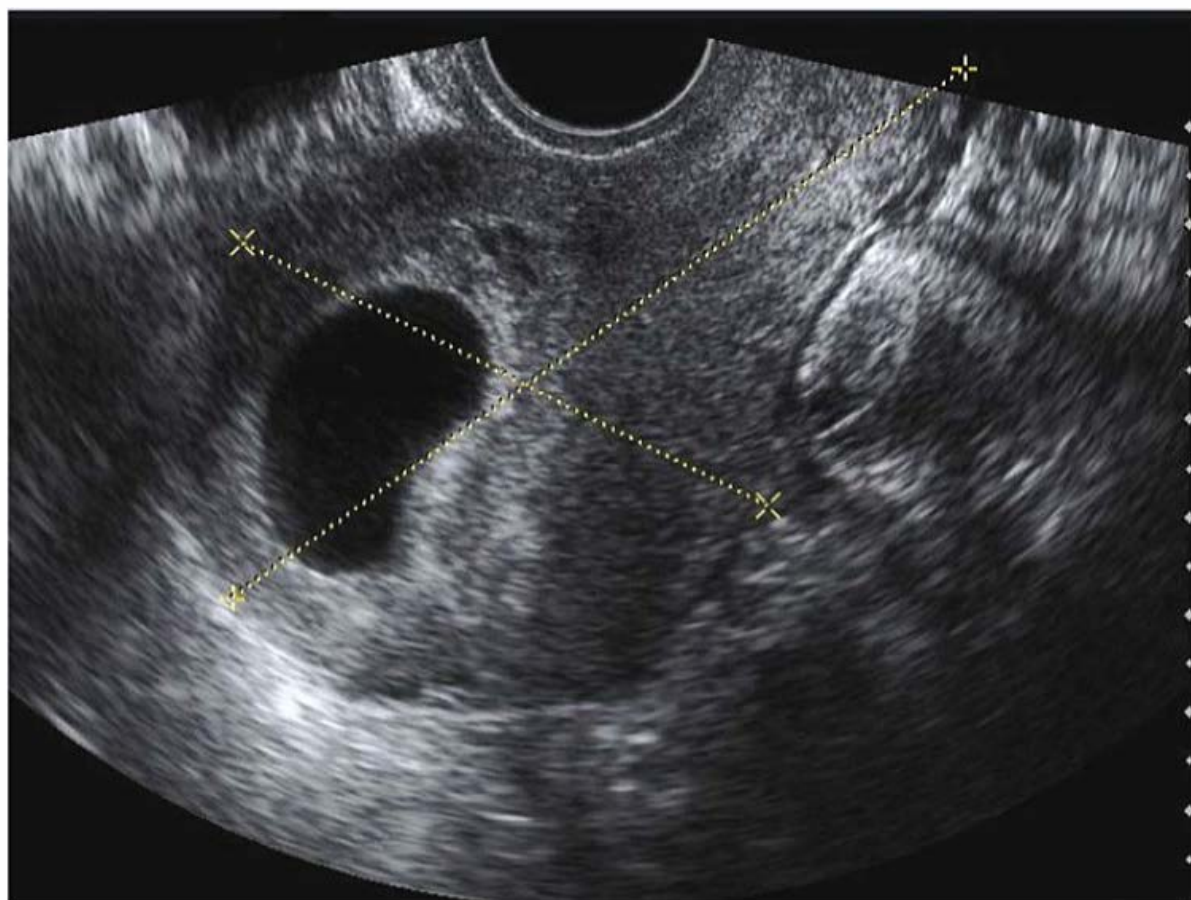
Também conhecido como perda ou falência gestacional precoce, o termo abortamento retido, conforme sua definição original, não é apropriado hoje quando se compara com o significado que tinha há algumas décadas. No passado, esse termo era usado para descrever os produtos concepcionais inviáveis que ficavam retidos por vários dias, semanas ou até meses dentro do útero com orifício cervical fechado. O início da gravidez parecia ser normal com amenorreia, náusea e vômitos, alterações da mama e crescimento do útero. Como não era possível confirmar a suspeita de morte fetal, a conduta expectante era a única opção e, por fim, ocorria abortamento espontâneo. Além disso, como não era possível determinar clinicamente há quanto tempo o feto estava morto, a duração da gestação – e, como consequência, a idade fetal – era calculada incorretamente com base na última menstruação. De forma a elucidar essas disparidades, Streeter (1930) estudou fetos abortados e demonstrou que o intervalo médio entre a morte fetal e o abortamento era de cerca de seis semanas.

Essa descrição histórica de abortamento retido contrasta com a definição adotada hoje, que está baseada nos resultados das dosagens sequenciais dos níveis séricos de β-hCG e da USTV (**Figura 18-4**). Com a confirmação rápida da morte embrionária ou fetal, muitas mulheres optam pela evacuação uterina. Embora alguns autores classifiquem esses casos como abortamento retido, o termo é usado como sinônimo de perda ou falência gestacional precoce (Silver, 2011).

### Abortamento séptico

Infecções terríveis e mortes maternas associadas aos abortamentos sépticos criminosos tornaram-se raras depois da legalização do aborto nos Estados Unidos. Ainda assim, cerca de 1 a 2% das mulheres com ameaça de abortamento ou incompleto desenvolvem infecção pélvica e síndrome séptica. O abortamento eletivo – farmacêutico ou cirúrgico – também é complicado em alguns casos por infecções graves e até fatais (Barrett, 2002; Ho, 2009). As bactérias têm acesso à cavidade uterina e





**FIGURA 18-4** Ultrassonografia transvaginal demonstrando um saco anecoico volumoso compatível com gestação anembrionada. O *caliper* mede o comprimento do útero e a espessura anteroposterior no plano sagital.

colonizam o conceito morto. Os microrganismos podem invadir os tecidos miometriais e espalhar-se de forma a causar parametrite, peritonite, septicemia e, raramente, endocardite (Vartian, 1991). Especialmente preocupantes são as infecções necrosantes graves e a síndrome do choque tóxico causada por estreptococos do grupo A – *S. pyogenes* (Daif, 2009).

Ao longo dos últimos anos, embora sejam raras, infecções graves por outros microrganismos pouco virulentos em outras condições têm complicado abortamentos farmacêuticos. Existem relatos de mortes associadas à síndrome do choque tóxico causada por *Clostridium perfringens* (Centers for Disease Control and Prevention, 2005). Infecções semelhantes são causadas por *Clostridium sordellii*, cujas manifestações clínicas começam alguns dias depois do abortamento. As pacientes podem não ter febre quando são examinadas inicialmente, embora tenham disfunção endotelial grave, extravasamento capilar, hemoconcentração, hipotensão e leucocitose grave (Cohen, 2007; Fischer, 2005; Ho, 2009). Os óbitos maternos causados por essas espécies de *Clostridium* são de cerca de 0,58 por 100.000 abortamentos clínicos (Meites, 2010).

O tratamento da infecção clínica inclui a administração imediata de antibióticos de espectro amplo, conforme descrito no [Capítulo 37](#). Quando há produtos ou fragmentos retidos, a curetagem por aspiração também deve ser realizada. A maioria das pacientes responde a esse tratamento em 1 a 2 dias e recebe alta quando não tem febre. A continuidade do tratamento com antibiótico oral provavelmente não é necessária (Savaris, 2011). Em casos muito raros, a síndrome séptica grave causa angústia respiratória aguda, lesão renal aguda ou coagulação intravascular disseminada. Nesses casos, os cuidados prestados em uma unidade de tratamento intensivo são essenciais ([Capítulo 47](#)).

De forma a evitar sepse pós-abortamento, antibióticos profiláticos são administrados durante o abortamento induzido ou espontâneo que requeira intervenção clínica ou cirúrgica. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011b) recomenda doxiciclina, 100 mg por via oral uma hora antes e, então, 200 mg por via oral depois da evacuação cirúrgica. Nas clínicas de maternidade planejada, as pacientes que são submetidas a abortamento médico recebem 100 mg/dia de doxiciclina por via oral por sete dias a partir do dia em que é administrado o agente abortifaciente (Fjerstad, 2009b).

## Tratamento do abortamento espontâneo

Hoje, com a facilidade de detectar morte embriofetal por meio de exames ultrassonográficos, o tratamento pode ser mais individualizado. A menos que haja sangramento grave ou infecção com abortamento incompleto, qualquer uma das três opções disponíveis é razoável – conduta expectante, tratamento clínico ou intervenção cirúrgica. Cada opção tem seus riscos e benefícios próprios – por exemplo, as primeiras duas modalidades estão associadas a sangramento imprevisível, e algumas mulheres precisam ser submetidas à curetagem de urgência. Além disso, o sucesso de qualquer modalidade depende se a paciente teve abortamento incompleto ou retido. A seguir, estão resumidos alguns riscos e benefícios:

1. A conduta expectante no abortamento espontâneo incompleto tem índices de insucesso de até 50%.
2. O tratamento clínico com prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) tem índices variáveis de insucesso (5 a 40%). Em 1.100 mulheres com suspeita de abortamento no primeiro trimestre, 81% tiveram resolução espontânea (Luise, 2002).
3. A curetagem geralmente consegue regressão rápida com sucesso de 95 a 100%. Esse procedimento é invasivo e não é necessário em todos os casos.

É possível que pacientes e médicos optem por tratamento cirúrgico quando não existe um protocolo estrito para tratamento clínico (Kollitz, 2011).

Neilson (2010) revisou vários estudos randomizados que compararam essas modalidades de tratamento. Um dos principais inconvenientes citados nas comparações dos estudos foram os critérios de inclusão e as técnicas, ambos variados. Por exemplo, os estudos que incluíram pacientes com sangramento vaginal relataram índices maiores de sucesso com tratamento clínico que os estudos que excluíram essas mulheres (Creinin, 2006). Com essas ressalvas, os estudos selecionados publicados a partir de 2005 estão relacionados na [Tabela 18-3](#). É importante ressaltar que Smith e colaboradores (2009) demonstraram que os índices de gestação subsequente não diferiram com os diversos métodos de tratamento.

## ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO

Outros termos usados para descrever perdas gestacionais espontâneas precoces e repetidas incluem *abortamento espontâneo de repetição*, *perda gestacional repetida* e *abortamento habitual*. Em geral, aceita-se que cerca de 1% dos casais férteis tenha abortamentos de repetição de acordo com a definição clássica de três ou mais perdas gestacionais consecutivas com  $\leq 20$  semanas ou feto com peso  $< 500$  gramas. A maioria desses casos consiste em gestações embrionárias ou perdas gestacionais precoces, enquanto os demais casos são gestações anembrionárias ou perdas com mais de 14 semanas. É difícil comparar os estudos publicados porque não existem definições padronizadas. Por exemplo, alguns pesquisadores incluíram pacientes com duas em vez de três perdas consecutivas, enquanto outros incluíram mulheres com três perdas *não consecutivas*. A comprovação da gravidez por dosagem de  $\beta$ -hCG, ultrassonografia e exame anatomopatológico também variou amplamente.

No mínimo, o abortamento repetido deve ser diferenciado da perda gestacional esporádica, que implica na ocorrência de gestações intervenientes que alcançaram viabilidade. Embora se acreditasse que as mulheres desse último grupo tivessem ris-



TABELA 18-3 Estudos controlados randomizados sobre os diversos tipos de tratamento para perda gestacional no primeiro trimestre

Estudo	Critérios de inclusão	Nº	Grupos de tratamento	Desfechos
Nguyen (2005)	ABE incompleto	149	(1) PGE <sub>1</sub> , 600 µg por via oral (2) PGE <sub>1</sub> , 600 µg por via oral inicialmente e depois de 4 horas	60% completaram em três dias 95% em sete dias; 3% fizeram curetagem
Zhang (2005)	Perda gestacional <sup>a</sup>	652	(1) PGE <sub>1</sub> , 800 µg por via vaginal (2) Aspiração a vácuo	71% completaram em três dias; 16% não completaram 97% bem-sucedidos
Trinder (2006) (MIST Trial)	ABE incompleto; AB retido	1.200	(1) Expectante (2) PGE <sub>1</sub> , 800 µg por via vaginal + 200 mg de mifepristona	50% curetagem 38% curetagem
Dao (2007)	ABE incompleto	447	(3) Curetagem por aspiração (1) PGE <sub>1</sub> , 600 µg por via oral (2) Aspiração a vácuo	5% repetiram curetagem 95% completaram 100% curetagem
Torre (2012)	Abortamento do primeiro trimestre <sup>b</sup>	174	(1) PGE <sub>1</sub> imediata, 200 µg por via oral no dia 1; 400 µg por via vaginal no dia 2 (2) Tardia – nenhum TT; USTV nos dias 7 e 14	81% completaram 19% curetagem 57% completaram 43% curetagem

<sup>a</sup>Inclui gestação anembrionada, morte embrionária ou fetal, sem sinais de ABE incompleto.  
<sup>b</sup>Inclui gestação anembrionada, morte embrionária ou fetal, ou ABE incompleto ou inevitável.  
AB, abortamento; ABE, abortamento espontâneo; PGE<sub>1</sub>, prostaglandina E<sub>1</sub>; TT, tratamento; USTV, ultrassonografia transvaginal.

co muito menor de ter mais um abortamento, existem estudos (como os citados na [Tabela 18-4](#)) que questionam esse pressuposto. Em dois estudos, o risco de abortamento subsequente era semelhante depois de duas ou três perdas gestacionais. Vale salientar que as chances de uma gestação bem-sucedida são > 50%, mesmo depois de cinco perdas (Brigham, 1999).

A American Society for Reproductive Medicine (2008) propôs que as perdas gestacionais repetidas sejam definidas como duas ou mais gestações clínicas fracassadas, confirmadas por ultrassonografia ou exame histopatológico. Uma avaliação detalhada certamente está justificada depois de três perdas consecutivas, e o tratamento deve ser iniciado mais precocemente nos casais com baixa fertilidade combinada (Jaslow, 2010; Reddy, 2007). A descrição das opções terapêuticas estaria além dos propósitos deste livro. O leitor deve consultar os [Capítulos 6 e 20](#) da segunda edição do *Williams Gynecology* (Cunningham, 2012; Doody, 2012).

■ **Etiologia**

Existem muitas causas supostas para abortamentos repetidos, mas apenas três são amplamente aceitas: anomalias cromossômicas dos pais, SAAF e um subgrupo de anormalidades

uterinas. Outras causas suspeitas, ainda que não confirmadas, são aloimunização, distúrbios endócrinos, toxinas ambientais e várias infecções. Infecções raramente causam abortamento, ainda que esporádico. Desse modo, a maioria das infecções não tende a causar abortamentos repetidos, em especial depois que anticorpos maternos geralmente foram desenvolvidos. Durante alguns anos, suspeitou-se de várias mutações hereditárias que causam trombofilias (p. ex., mutação do fator V de Leiden, protrombina G20210A, deficiências de proteínas S e C e deficiência de antitrombina). Contudo, conforme descrito no [Capítulo 52](#), estudos de grande porte refutaram qualquer associação entre perda gestacional e essas trombofilias (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a).

Existe alguma evidência a favor de um papel patogênico de vários polimorfismos da expressão gênica nos casos de abortamento. Apenas alguns exemplos são os polimorfismos que alteram a expressão do VEGF-A, os que exageram a agregação plaquetária e os que produzem uma resposta imune materna específica do tipo Th1 e Th2 (Calleja-Agius, 2011; Corardetti, 2013; Eller, 2011; Flood, 2010).

A fase em que ocorrem abortamentos repetidos pode fornecer indícios e, em alguns casos, cada perda gestacional pode ocorrer próximo da mesma idade gestacional (Heuser, 2010). Em geral, fatores genéticos causam perdas embrionárias precoces, enquanto doenças autoimunes ou anormalidades anatômicas tendem mais a causar perdas no segundo trimestre (Schust, 2002). Conforme mencionado, as perdas repetidas no primeiro trimestre têm incidência significativamente menor de anomalias genéticas que os abortamentos esporádicos – 25 *versus* 50% (Sullivan, 2004). Apesar disso, a avaliação cromossômica rotineira é dispendiosa e pode não refletir exatamente o cariótipo fetal.

■ **Anormalidades cromossômicas dos genitores**

Embora representem apenas 2 a 4% das perdas gestacionais de repetição, a avaliação do cariótipo dos pais ainda é uma parte

TABELA 18-4 Índice previsto de abortamentos entre mulheres escocesas em sua gestação subsequente, de acordo com o número de perdas gestacionais anteriores<sup>a</sup>

	Número de perdas gestacionais anteriores			
	0	1	2	3
Gestação inicial abortada (n)	143.595	6.577	700	115
Risco de abortamento subsequente	7%	14%	26%	28%

<sup>a</sup>Os abortamentos consecutivos mostram o mesmo padrão de risco que os não consecutivos.  
Dados de Bhattacharya, 2010.



essencial da avaliação. Em um estudo mais antigo, as translocações recíprocas compensadas representavam 50% das anomalias cromossômicas, as translocações robertsonianas representavam 25%, e o mosaicismo do cromossomo X (*síndrome de Klinefelter* ou 47,XXY) representava 12% (Therapel, 1985). Essas anomalias cromossômicas são repetitivas nos abortamentos consecutivos (van den Boogaard, 2010). A hereditariedade das síndromes de translocação e suas sequelas estão descritas em detalhes no [Capítulo 13](#).

Depois do aconselhamento genético detalhado, os casais com cariótipo anormal em geral podem ser atendidos por FIV seguida do diagnóstico genético pré-implantação. Essas técnicas estão descritas com detalhes no [Capítulo 20](#) do *Williams Gynecology* (Doody, 2012).

Fatores anatômicos

Várias anormalidades do trato genital foram implicadas nos casos de abortamentos repetidos e em outros desfechos gestacionais adversos, exceto infertilidade (Reichman, 2010). De acordo com Devi Wold e colaboradores (2006), 15% das mulheres com três ou mais abortamentos consecutivos serão diagnosticadas com alguma anomalia uterina congênita ou adquirida.

Entre as anormalidades adquiridas, as sinéquias uterinas (*síndrome de Asherman*) em geral são causadas por destruição de áreas extensivas do endométrio. Isso pode ser causado por curetagem uterina ou procedimentos de ablação. Com a histerossalpingografia ou a ultrassonografia depois da infusão de soro fisiológico, é possível encontrar várias falhas de enchimento características. O tratamento é realizado por dissolução das aderências dirigida por histeroscopia. Em alguns casos, isso reduz os índices de abortamento e aumenta o índice de gestação “feita em casa” (Al-Inany, 2001; Goldenberg, 1995).

Os *leiomiomas uterinos* são encontrados em grande porcentagem das mulheres adultas e podem causar abortamentos, em especial quando estão localizados nas proximidades do sítio de implantação da placenta. Apesar disso, os dados sugestivos de que os leiomiomas sejam uma causa significativa de abortamentos repetidos não são convincentes (Saravels, 2011). Aparentemente, a distorção da cavidade uterina não é um requisito para desfechos adversos (Sunkara, 2010). Contudo, nas mulheres submetidas à FIV, os desfechos gestacionais são afetados negativamente pelos leiomiomas submucosos, mas não pelos subserosos ou intramurais (Jun, 2001; Ramzy, 1998). Conforme descrito no [Capítulo 63](#), a maioria concorda que se considere a excisão dos leiomiomas submucosos e intracavitários das pacientes com abortamentos de repetição. Ironicamente, as mulheres submetidas à embolização da artéria uterina para tratar miomas tinham riscos aumentados de abortamento nas gestações seguintes (Homer, 2010).

Por outro lado, as anomalias congênitas do trato genital comumente são causadas por malformação ou fusão anormal do ducto mülleriano. A incidência global dessas anomalias é de cerca de 1 em 200 mulheres (Nahum, 1998). A [Tabela 18-5](#) demonstra a distribuição das anomalias e os índices de abortamento associados. Dependendo de sua anatomia, algumas podem aumentar o risco de abortamento precoce, enquanto outras podem causar abortamento no segundo trimestre ou parto prematuro. Os úteros unicornos, bicornos e septados estão associados a todos os três tipos de abortamento (Reichman, 2010). Considerando de outra perspectiva, as anomalias do desenvolvimento uterino foram detectadas em cerca de 20% das

TABELA 18-5 Prevalência estimada e índice de perda gestacional com algumas malformações uterinas congênitas

Anomalia uterina <sup>a</sup>	Porcentagem de todas as anomalias (%)	Índice de perda gestacional (%) <sup>b</sup>
Útero bicorno	39	40-70
Útero unicorno ou septado	14-24	34-88
Útero didelfo	11	40
Útero arqueado	7	
Útero hipoplásico ou aplásico	4	

<sup>a</sup>Prevalência global estimada: 1:200 mulheres.  
<sup>b</sup>Inclui abortamentos do primeiro e do segundo trimestre.  
Dados de Bradshaw, 2012; Buttram, 1979; Nahum, 1998; Reddy, 2007; Valli, 2001.

mulheres com abortamentos de repetição, em comparação com cerca de 7% dos controles (Salim, 2003).

Tem sido difícil demonstrar que a correção das anomalias uterinas melhora a evolução gestacional inicial. No [Capítulo 3](#) e também no [Capítulo 18](#) do *Williams Gynecology* (Bradshaw, 2010), há descrições adicionais da incidência, do impacto clínico e do tratamento das anomalias anatômicas.

Fatores imunológicos

Em sua análise de estudos publicados, Yetman e Kutteh (1996) determinaram que 15% entre mais de 1.000 mulheres com abortamentos repetidos tinham fatores autoimunes reconhecidos. Dois modelos fisiopatológicos principais são a *teoria autoimune* (imunidade contra o próprio organismo) e a *teoria aloimune* (imunidade contra outra pessoa).

Conforme mencionado anteriormente, os abortamentos são comuns entre as mulheres com lúpus eritematoso sistêmico, que é uma doença autoimune (Clowse, 2008; Warren, 2004). Estudos demonstraram que algumas dessas mulheres têm *anticorpos antifosfolipídicos*, que constituem uma família de autoanticorpos que se ligam às proteínas plasmáticas que transportam fosfolipídeos (Erkan, 2011). As pacientes com perdas gestacionais espontâneas repetidas têm frequência mais alta desses anticorpos quando comparadas com controles normais – 5 a 15% versus 2 a 5%, respectivamente (Branch, 2010). A SAAF foi definida por esses anticorpos encontrados nas pacientes com diversas formas de problemas reprodutivos, além de riscos expressivamente mais altos de tromboembolismo venoso (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011d, 2013a). Os mecanismos que resultam em abortamento e também seu tratamento estão descritos no [Capítulo 59](#).

Com referência à aloimunidade, uma teoria provocante sugere que a gestação normal exige a formação de fatores bloqueadores que impediriam a rejeição dos antígenos fetais estranhos originados do genitor ([Capítulo 5](#)). Entre os fatores que supostamente impedem isso estão a semelhança dos *antígenos leucocitários humanos* (HLAs, de *human leukocyte antigens*) do pai, a alteração da atividade das células *natural killer*, a estimulação dos linfócitos T reguladores e as mutações do gene *HLA-G* (Berger, 2010; Williams, 2012). Vários testes e opções de tratamento propostos para validar essa hipótese não resistiram ao escrutínio rigoroso e, hoje, são considerados experimentais (Reddy, 2007). Os tratamentos propostos que utilizam imunização leucocitária paterna ou de outro parente, ou administração de imunoglobulina intravenosa (IgIV), não tiveram efeitos



benéficos comprovados nas mulheres com abortamentos idiópáticos (American Society for Reproductive Medicine, 2006; Stephenson, 2010).

Fatores endócrinos

De acordo com Arredondo e Noble (2006), 8 a 12% dos abortamentos de repetição são resultantes de fatores endócrinos. Estudos realizados para avaliar essa relação foram inconsistentes e, em geral, não tiveram força estatística suficiente. Dois exemplos, embora controversos, são a deficiência de progesterona causada por uma *anormalidade da fase lútea* e a *síndrome do ovário policístico* (Bukulmez, 2004; Cocksedge, 2008; Nawaz, 2010).

Por outro lado, os efeitos abortifacientes bem conhecidos do diabetes melito mal controlado estão detalhados no **Capítulo 57**. O controle glicêmico rigoroso do período periconcepção evita grande parte dessas perdas gestacionais.

Do mesmo modo, os efeitos do hipotireoidismo clínico e da deficiência grave de iodo nos abortamentos precoces são bem conhecidos e estão descritos anteriormente. A correção com suplementos hormonais reverte esses efeitos. Além disso, os efeitos do hipotireoidismo subclínico e dos anticorpos antitireóideos são esporádicos e, desse modo, existem dúvidas quanto à existência de algum efeito nos índices de abortamentos repetidos (Garber, 2012). Contudo, apesar disso, duas metanálises recentes demonstraram de maneira convincente associações positivas entre esses anticorpos e o risco aumentado de abortamentos esporádicos e repetidos (Chen, 2011; Thangaratnam, 2011). Os dados preliminares relativos ao tratamento das mulheres portadoras de anticorpos com hormônio tireóideo são menos convincentes.

ABORTAMENTO DO SEGUNDO TRIMESTRE

O intervalo que define uma perda fetal no segundo trimestre se estende do final do primeiro trimestre até que o feto pese  $\geq 500$  g ou a idade gestacional alcance 20 semanas. Conforme mencionado anteriormente, a idade gestacional de 22 a 23 semanas é mais precisa. É importante salientar que, em muitas dessas perdas gestacionais, não é possível definir a causa, apesar de se realizar uma avaliação diagnóstica cuidadosa.

Incidência e etiologia

O abortamento torna-se muito menos comum no final do primeiro trimestre e sua incidência diminui de maneira progressiva a partir de então. Em termos gerais, os abortamentos espontâneos do segundo trimestre foram estimados em 1,5 a 3%, e, depois de 16 semanas de gestação, a incidência é de apenas 1% (Simpson, 2007; Wyatt, 2005). Sangramento no primeiro trimestre duplica a incidência de abortamentos do segundo trimestre (Hasan, 2009; Velez Edwards, 2012). Ao contrário dos abortamentos mais precoces, que em geral são causados por aneuploidias cromossômicas, essas perdas fetais mais tardias são atribuídas a várias causas e refletem mais diretamente os problemas descritos na seção sobre abortamento de repetição. Nenhum estudo está disponível para estimar com exatidão a incidência dessas diversas causas, mas algumas das etiologias mais comuns estão relacionadas na **Tabela 18-6**. Um fator que costuma ser considerado é que alguns abortamentos do segundo trimestre são induzidos medicamente em razão de anomalias fetais detectadas pelos programas de triagem pré-natal para trissomias cromossômicas e malformações estruturais nos Estados Unidos.

TABELA 18-6 Algumas causas de abortamento espontâneo no segundo trimestre

<b>Anomalias fetais</b>
Cromossômicas
Estruturais
<b>Malformações uterinas</b>
Congênitas
Leiomiomas
Incompetência istmocervical
<b>Causas placentárias</b>
Descolamento prematuro, placenta prévia
Transformação anormal das artérias espiraladas
Corioamnionite
<b>Doenças maternas</b>
Autoimunes
Infecções
Metabólicas

Dados de Allanson, 2010; Dukhovny, 2009; Joo, 2009; Romero, 2011; Saravels, 2011; Stout, 2010.

Os fatores de risco do abortamento do segundo trimestre são raça, etnia, desfechos obstétricos desfavoráveis no passado e faixas etárias maternas extremas. Sangramento no primeiro trimestre foi citado antes como fator de risco importante (Hasan, 2009). Edlow e colaboradores (2007) observaram que 27% das pacientes com abortamento da gestação inicial tinham perdas gestacionais de repetição no segundo trimestre em suas gestações subsequentes. Além disso, um terço dessas mulheres teve um parto prematuro subsequente.

Avaliação do feto e da placenta

Como a etiologia está diretamente relacionada com o risco de recidiva, uma investigação detalhada das anormalidades obstétricas e perinatais deve ser realizada. O exame patológico do feto e da placenta é essencial (Dukhovny, 2009). Nas mulheres com mais de 35 anos, as anomalias cromossômicas explicam 80% das recidivas (Marguard, 2010). Em um estudo com 486 mulheres de todas as idades com abortamentos no segundo trimestre, malformações fetais foram detectadas em 13% (Joo, 2009). Em outro estudo, um terço dos fetos normais sob outros aspectos tinha corioamnionite associada, que os autores consideraram precedente ao parto (Allanson, 2010). Na verdade, de acordo com Srinivas e colaboradores (2008), 95% das placentas de abortamentos do segundo trimestre não são normais. Outras anormalidades são trombozes e infartos vasculares.

Tratamento

Os abortamentos do segundo trimestre são classificados de maneira semelhante aos abortamentos do primeiro trimestre. O tratamento também é semelhante em vários aspectos, e os protocolos descritos na **Tabela 18-3** costumam ser bem-sucedidos quando o feto está morto ou houve abortamento incompleto no segundo trimestre. Uma exceção é que, nesses estágios gestacionais mais avançados, a ocitocina em doses concentradas é altamente eficaz para induzir ou acelerar o trabalho de parto. Conforme descrito adiante, o abortamento cirúrgico no segundo trimestre em razão de morte fetal é tecnicamente mais difícil. Apesar disso, pode haver morbidade significativa com a



interrupção clínica ou cirúrgica dessas gestações. Entretanto, em termos gerais, quanto ao parto eletivo, os dados disponíveis sugerem que a interrupção cirúrgica por dilatação e evacuação tenha menos complicações que o parto induzido (Bryant, 2011; Edlow, 2011).

### Insuficiência cervical

Também conhecida como colo incompetente, a insuficiência cervical é uma condição obstétrica bem definida que se caracteriza nos casos clássicos por dilatação cervical indolor no segundo trimestre. A dilatação pode ser seguida de prolapso e abaulamento das membranas para dentro da vagina e, por fim, expulsão de um feto imaturo. Quando não é tratada de maneira eficaz, essa sequência pode repetir-se em futuras gestações. Algumas dessas pacientes têm história e manifestações clínicas que dificultam confirmar incompetência cervical *clássica*. Por exemplo, em um estudo randomizado com cerca de 1.300 pacientes com histórias atípicas, a cerclagem produziu apenas efeitos benéficos questionáveis – 13 *versus* 17% – no sentido de prolongar a gestação até depois de 33 semanas (MacNaughton, 1993). Parece ser provável que algumas dessas mulheres com história atípica tenham trabalho de parto prematuro, em vez de incompetência cervical clássica. Nesse estudo, para cada 25 procedimentos de cerclagem, apenas um nascimento antes de 33 semanas foi evitado. Contudo, em uma revisão sistemática de casos semelhantes, as cerclagens indicadas com base nas alterações do exame físico alcançaram desfechos perinatais mais favoráveis, em comparação com a conduta expectante (Ehsanipoor, 2013).

Em vista dessas dificuldades para detectar insuficiência cervical clássica, os interesses foram voltados para o valor preditivo da USTV. Algumas alterações avaliadas são comprimento do colo uterino e existência de *afunilamento*, que é um abaulamento das membranas para dentro do orifício interno dilatado, embora com orifício externo fechado (Owen, 2003). Nas pacientes com essas alterações, os primeiros estudos randomizados foram inconclusivos e não conseguiram fornecer evidência clínica de que a cerclagem impedia nascimento prematuro (Rust, 2001; To, 2004). Um estudo randomizado multicêntrico com 302 gestantes de alto risco e comprimento cervical < 25 mm demonstrou que a cerclagem evitou nascimento prematuro antes de uma idade viável, mas não nascimentos antes de 34 semanas (Owen, 2009). Entretanto, mais tarde, Berghella e colaboradores (2011) incluíram cinco estudos em uma metanálise e demonstraram que a cerclagem nessas mulheres de alto risco reduziu de maneira significativa o número de nascimentos antes de 24, 28, 32, 35 e 37 semanas. Uma análise retrospectiva não demonstrou qualquer efeito benéfico nas gestações gemelares das mulheres com comprimento cervical  $\leq$  25 mm (Stoval, 2013).

### Fatores de risco

Embora a causa da incompetência cervical seja indefinida, é possível que esteja relacionada com o traumatismo anterior do colo uterino, inclusive por dilatação e curetagem, conização, cauterização ou amputação. Um estudo de coorte norueguês envolvendo mais de 15.000 mulheres submetidas à conização cervical no passado detectou risco quatro vezes maior de abortamento antes de 24 semanas (Albrechtsen, 2008). Ainda que o procedimento de dilatação e curetagem (D&C) no passado causasse lesões cervicais em 5% das mulheres, nem esse procedimento nem o de dilatação e extração (D&Ex) depois de 20 semanas aumentou as chances de ocorrer incompetência cer-

vical (Chasen, 2005). Em outros exemplos, o desenvolvimento cervical anormal, inclusive o que ocorre depois da exposição intrauterina ao DES, pode ser importante (Hoover, 2011). Isso é descrito com mais detalhes no [Capítulo 3](#).

### Avaliação e tratamento

A ultrassonografia é realizada para confirmar que o feto está vivo e não tem anomalias. As secreções cervicais são testadas para gonorreia e infecção por *Chlamydia*. Essas e outras infecções cervicais óbvias devem ser tratadas. As relações sexuais devem ser evitadas pelo menos uma semana antes e depois do procedimento cirúrgico.

A incompetência cervical clássica é tratada cirurgicamente por cerclagem, que reforça o colo fraco por uma sutura em “bolsa de tabaco”. As contraindicações da cerclagem em geral incluem sangramento, contrações uterinas e membranas rompidas. Quando há ruptura das membranas e sangramento ou contrações, ou ambos, as chances de insucesso aumentam de maneira significativa. Desse modo, a cerclagem profilática antes da dilatação é preferível. Em alguns casos, isso pode não ser exequível, e a *cerclagem de “resgate”* é realizada em caráter de emergência depois de ficar demonstrado que o colo está dilatado, apagado ou ambos. Em algumas, ou até mesmo em muitas, dessas pacientes, a cerclagem vem sendo realizada de forma inconsciente e inadequada para evitar trabalho de parto prematuro quando há dilatação cervical, em vez de incompetência cervical.

A ocasião do procedimento depende das condições clínicas. Nas mulheres com o diagnóstico de insuficiência cervical com base em seus desfechos obstétricos pregressos, a cerclagem eletiva costuma ser realizada entre 12 e 14 semanas de gestação. Quando o diagnóstico é firmado nas mulheres de alto risco com base na USTV para documentar encurtamento cervical < 25 mm, a cerclagem é realizada nessa ocasião. Nos demais casos que são submetidos à cerclagem de “resgate” de emergência, existem controvérsias quanto à ocasião em que o procedimento deve ser realizado. Na verdade, quanto mais avançada a gravidez, maior o risco de que a intervenção cirúrgica estimule o trabalho de parto prematuro ou a ruptura das membranas. Embora essa prática não esteja baseada em evidências, nosso grupo geralmente não realiza cerclagem depois de 23 semanas. Contudo, outros recomendam sua realização mesmo depois disso (Caruso, 2000; Terkildsen, 2003).

Quando os resultados da cerclagem são avaliados, pacientes com quadros clínicos semelhantes deveriam ser comparadas. Por exemplo, no estudo sobre cerclagem eletiva publicado por Owen e colaboradores (2009), cerca de um terço das mulheres deu à luz antes de 35 semanas, e houve poucas complicações associadas ao procedimento. Por outro lado, em uma revisão de 10 anos com 75 pacientes submetidas à cerclagem de emergência, Chasen e Silverman (1998) demonstraram que apenas 50% dos fetos nasceram com menos de 36 semanas. É importante ressaltar que apenas 44% das mulheres com membranas abauladas no momento da cerclagem atingiram 28 semanas. Terkildsen e colaboradores (2003) tiveram experiências semelhantes. Caruso e colaboradores (2000) relataram sua experiência com cerclagem de emergência em 23 mulheres com 17 a 27 semanas de gestação, com colo dilatado e membranas abauladas. Houve 11 recém-nascidos vivos, e esses pesquisadores concluíram que o sucesso era imprevisível. Nossas experiências no Parkland Hospital são de que as cerclagens de resgate estão associadas a um índice elevado de insucesso, e as gestantes são aconselhadas tendo-se isso em mente.



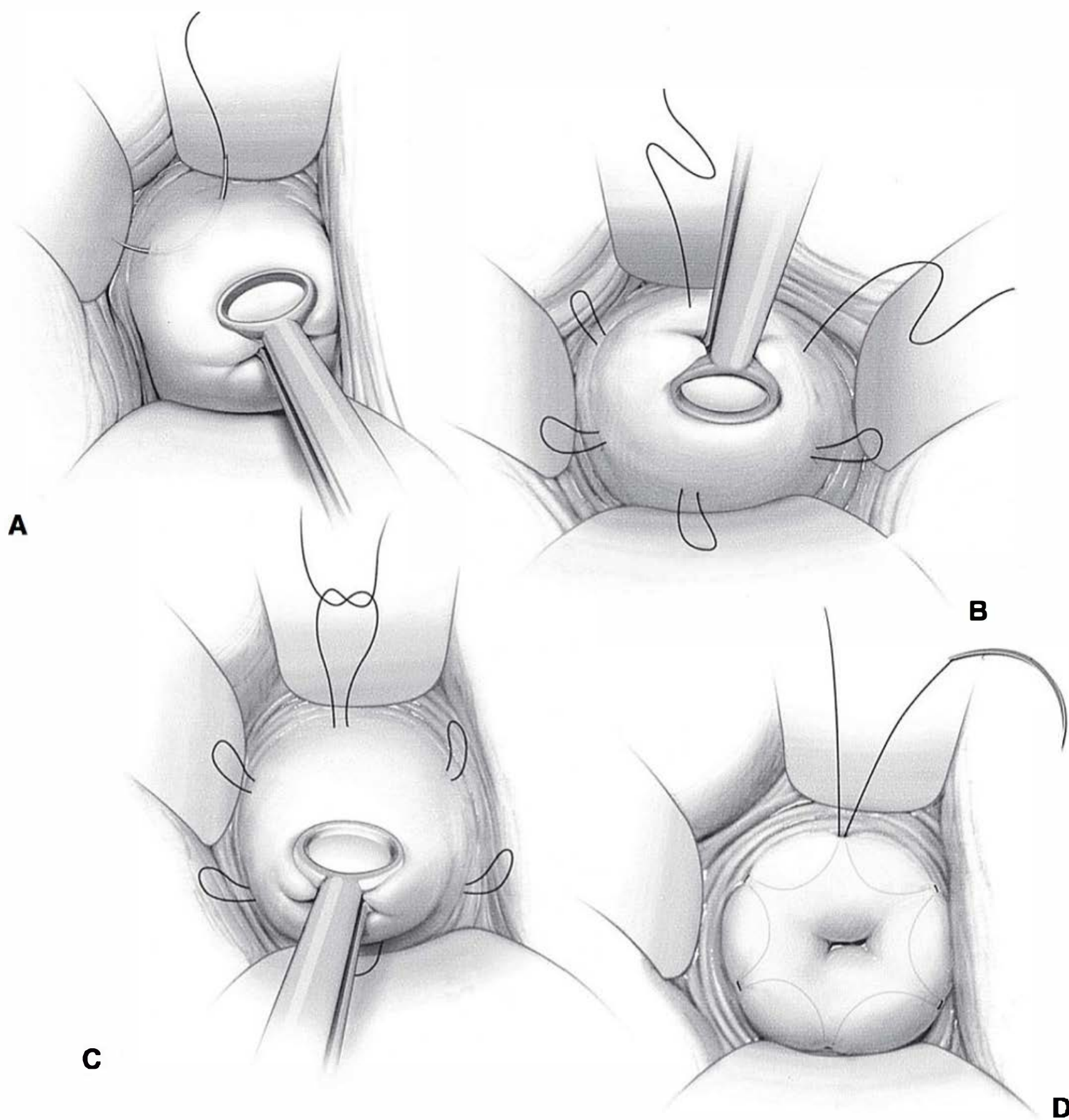
Quando a indicação clínica da cerclagem é discutível, deve-se recomendar a essas mulheres que diminuam a atividade física e mantenham abstinência sexual. A maioria das pacientes passa por exame cervical semanalmente ou a cada duas semanas para avaliar o apagamento e a dilatação. Infelizmente, apesar dessas precauções, pode haver apagamento e dilatação rápida do colo (Witter, 1984).

### Procedimentos de cerclagem

Das duas operações de cerclagem vaginal, a maioria utiliza o procedimento mais simples desenvolvido por McDonald (1963), que está ilustrado na **Figura 18-5**. A operação mais complicada é uma modificação do procedimento descrito por Shirodkar (1955), que está ilustrado na **Figura 18-6**. Quando uma dessas técnicas é utilizada profilaticamente, as mulheres com história clássica de incompetência cervical têm evoluções excelentes (Caspi, 1990; Kuhn, 1977). Conforme foi enfatizado por Karl e Katz (2012), é importante aplicar a sutura em posição mais alta possível e dentro do estroma cervical denso. Existe alguma evidência de que duas suturas de cerclagem sejam mais eficazes que uma (Giraldo-Isaza, 2013). Com a cerclagem vaginal ou abdominal, não há evidências suficientes para recomendar o uso profilático de antibióticos perioperatórios (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011f, 2014).

Evidentemente, a cerclagem de resgate ou de emergência é mais difícil de realizar. A colocação do saco amniótico prolapsado de volta ao interior do útero em geral ajuda na realização da sutura (Locatelli, 1999). Em alguns casos, isso é conseguido mais facilmente por inclinação da mesa cirúrgica em posição de cabeça para baixo, além do enchimento da bexiga com 600 mL de soro fisiológico por meio de um cateter de Foley de demora. Embora isso possa reduzir o prolapso das membranas, também pode colocar o colo em posição mais proximal e fora do campo cirúrgico. Alguns autores recomendam a colocação de um cateter de Foley com balão inflado com 30 mL por meio do colo uterino e a insuflação do balão de forma a rebater o saco amniótico para cima. A seguir, o balão é esvaziado gradualmente à medida que a sutura da cerclagem é apertada ao redor do cateter. Em algumas pacientes com membranas abauladas, a aspiração transabdominal de líquido amniótico pode ser útil. Caso esse procedimento seja realizado, devem ser solicitadas culturas bacterianas do líquido.

A *cerclagem transabdominal* com aplicação das suturas no istmo uterino pode ser realizada quando há anormalidades anatômicas graves do colo, ou os procedimentos anteriores de cerclagem transvaginal não foram bem-sucedidos (Cammara-no, 1995; Gibb, 1995). Zaveri e colaboradores (2002) revisaram 14 estudos obstétricos nos quais uma cerclagem transvaginal progressiva não tinha conseguido evitar nascimento prematuro. O risco de morte perinatal ou nascimento com menos de 24

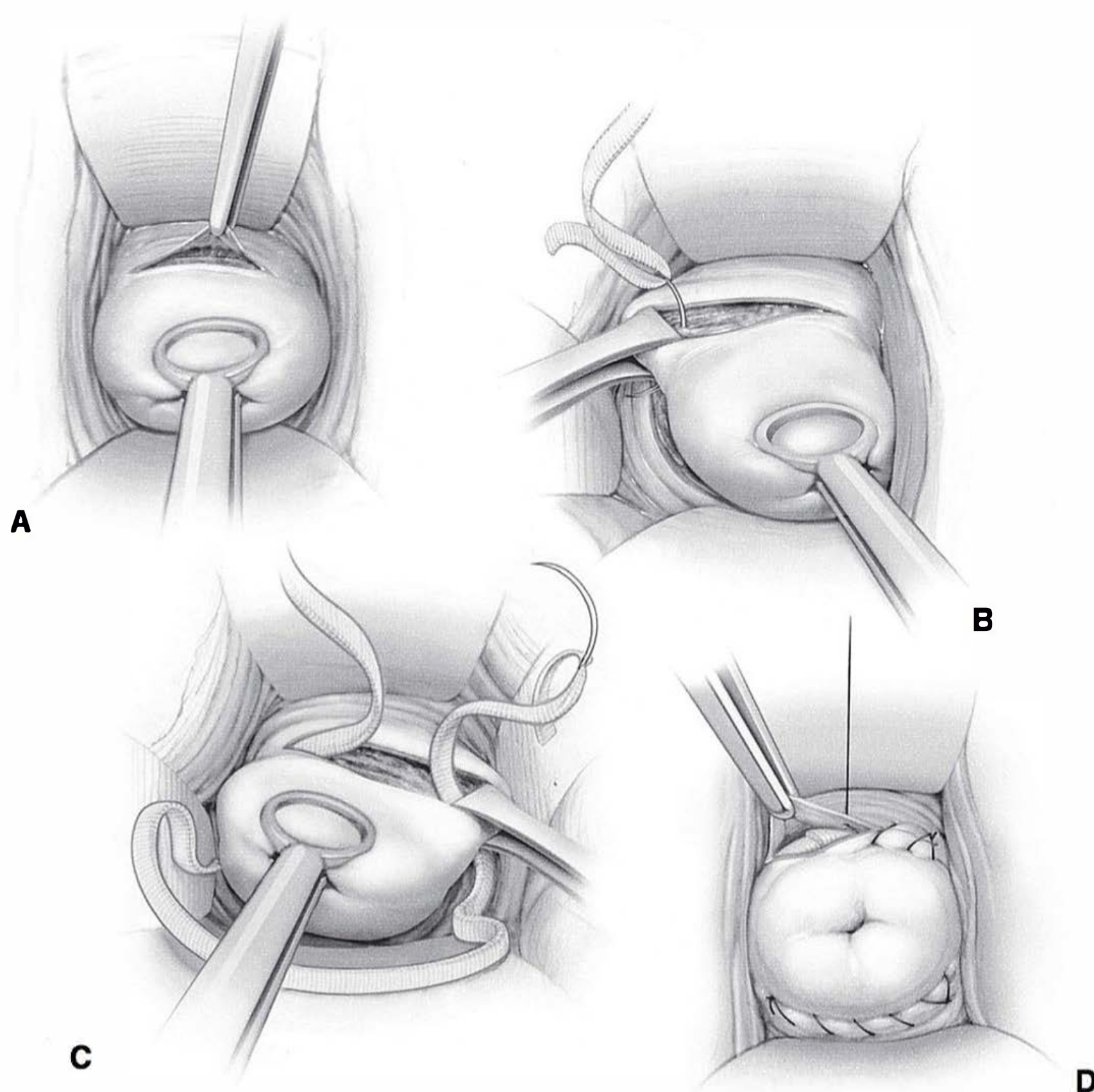


**FIGURA 18-5** Procedimento de cerclagem pela técnica de McDonald para incompetência cervical. **A.** O procedimento é iniciado com a aplicação de uma sutura com fio monofilamento nº 2 no corpo do colo uterino, nas proximidades do nível do orifício interno. **B.** Continuação da aplicação da sutura no corpo cervical, à medida que circunda o orifício. **C.** Circundação terminada. **D.** A sutura é apertada em torno do canal cervical com força suficiente para reduzir o diâmetro do canal até 5 a 10 mm; em seguida, a sutura é amarrada. O efeito da aplicação da sutura no canal cervical é evidente. Uma segunda sutura aplicada em local um pouco mais alto pode ser útil quando a primeira não foi aplicada bem próximo do orifício interno.

semanas era apenas ligeiramente maior depois da cerclagem transabdominal, em comparação com o risco associado à cerclagem repetida – 6 *versus* 13%, respectivamente. Também é importante ressaltar que 3% das mulheres submetidas à cerclagem transabdominal tiveram complicações cirúrgicas graves, enquanto não houve complicações nas mulheres do grupo submetido à cerclagem transvaginal. Whittle e colaboradores (2009) descreveram 31 pacientes nas quais a cerclagem istmocervical transabdominal foi realizada por via laparoscópica entre 10 e 16 semanas. O procedimento foi convertido em laparotomia em 25% dos casos, e houve quatro abortamentos atribuídos à corioamnionite. Em termos gerais, o índice de sobrevivência fetal foi de cerca de 80%.

**Complicações.** As complicações principais da cerclagem são ruptura das membranas, trabalho de parto prematuro, hemorragia, infecção ou combinações destas. Todas essas complicações não são comuns com a cerclagem profilática. No estudo multicêntrico publicado por Owen e colaboradores (2009), entre 138 procedimentos não houve sequer um caso de ruptura das membranas e sangramento. No estudo publicado por MacNaughton e colaboradores (1993), ruptura de membranas foi a complicação





**FIGURA 18-6** Cerclagem de Shirodkar modificada para incompetência cervical. **A.** Uma incisão transversal é realizada na mucosa que recobre o colo anteriormente, e a bexiga é empurrada para cima. **B.** Uma fita de Mersilene de 5 mm passada sobre uma pinça de Mayo ou de *swaged-on* é passada de frente para trás. **C.** Em seguida, a fita é dirigida de trás para frente no lado oposto do colo. Uma pinça de Allis é aplicada de modo a formar pregas nos tecidos cervicais. Isso diminui a distância que a agulha precisa percorrer sob a mucosa e facilita a colocação da fita. **D.** A fita é amarrada firmemente à frente, depois de se assegurar que toda a folga foi eliminada. Por fim, a mucosa cervical é fechada com pontos contínuos de fio cromado para esconder o nó anterior.

de apenas um entre mais de 600 procedimentos realizados antes de 19 semanas. Thomason e colaboradores (1982) mostraram que a profilaxia antimicrobiana perioperatória não foi capaz de evitar a maioria das infecções, e que a tocólise não se mostrou capaz de interromper a maior parte dos casos de trabalho de parto. Em nossa opinião, infecção clínica requer remoção imediata das suturas e indução ou aceleração do trabalho de parto. Do mesmo modo, quando há ameaça de abortamento ou parto prematuro, a sutura deve ser retirada imediatamente, pois as contrações uterinas podem rasgar o útero ou o colo.

A ruptura das membranas durante a aplicação da sutura ou nas primeiras 48 horas depois do procedimento é, na opinião de alguns autores, uma indicação para remoção da cerclagem em razão da possibilidade de ocorrer infecção materna ou fetal grave (Kuhn, 1977). Apesar disso, as diversas opções terapêuticas incluem observação, remoção da cerclagem e observação, ou remoção da cerclagem e indução do trabalho de parto (Barth, 1995; O'Connor, 1999).

Se for detectado apagamento subsequente do colo por meio do exame ultrassonográfico, alguns autores consideram a possibilidade de *reforçar a cerclagem*. Em um estudo retrospectivo, as suturas de reforço da cerclagem aplicadas mais tarde não prolongaram significativamente a gestação (Woo, 2013).

## ABORTAMENTO INDUZIDO

O termo abortamento induzido é definido por interrupção clínica ou cirúrgica da gestação antes que o feto seja viável. As definições usadas para descrever sua frequência são: (1) *razão de abortamento* – número de abortamentos por 1.000 nascidos vivos; e (2) *frequência de abortamento* – número de abortamentos por 1.000 mulheres com idades entre 15 e 44 anos.

Nos EUA, as estatísticas relativas aos abortamentos provavelmente são subestimadas. É provável que isso ocorra porque as clínicas fornecem, de modo inconsistente, estatísticas relativas aos abortamentos induzidos por razões médicas. Por exemplo, o Guttmacher Institute (2011) demonstrou que foram realizados anualmente 1,2 milhão de procedimentos entre 2005 e 2008. Contudo, em 2010, houve apenas cerca de 765.650 abortamentos eletivos notificados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Pazol, 2013). A razão de abortamento foi de 227 por 1.000 nascidos vivos, enquanto a frequência de abortamento foi de 15,1 por 1.000 mulheres com idades entre 15 e 44 anos. No mesmo ano, as mulheres com idades entre 20 e 29 anos representavam 58% dos abortamentos e tiveram a frequência mais alta de abortamento. As mulheres negras tiveram razão de abortamento de 477 por 1.000 nascidos vivos; as mulheres brancas de 140 por 1.000; e as hispânicas de 195 por 1.000. Em 2009, 64% dos abortamentos foram realizados com oito semanas ou menos; 92% com 13 semanas ou menos; 7% com 14 a 20 semanas; e apenas 1,3% com 21 semanas ou mais. As estatísticas mundiais relativas aos índices de abortamento são publicadas

pela Organização Mundial da Saúde. De acordo com seu último relatório, cerca de uma em cinco gestações foi abortada em 2008 em todo o mundo (Sedgh, 2012). Infelizmente, cerca de 50% desses abortamentos foram considerados inseguros.

## Classificação

### Abortamento terapêutico

Há vários distúrbios clínicos e cirúrgicos que representam indicações para a interrupção da gravidez. Alguns exemplos são descompensação cardíaca persistente, em especial com hipertensão pulmonar fixa; doença vascular hipertensiva avançada ou diabetes; e câncer. Nos casos de estupro ou incesto, a maioria considera razoável a interrupção da gravidez. Atualmente, a indicação mais comum é prevenção do nascimento de um feto com deficiência anatômica, metabólica ou mental significativa. A gravidade das deformidades fetais apresenta ampla variedade e com frequência desafia as classificações sociais, legais ou políticas.

### Abortamento eletivo ou voluntário

A interrupção da gravidez antes que o feto seja viável por solicitação da gestante, mas não por indicações médicas, em geral é descrita como *abortamento eletivo* ou *voluntário*. Independentemente



dos termos usados, esses abortamentos são estigmatizados nos EUA (Harris, 2012). A maioria dos abortamentos realizados hoje é eletiva e, como consequência, é um dos procedimentos clínicos realizados mais comumente nos EUA. A taxa de mortalidade associada à gestação é 14 vezes maior que a taxa de mortalidade associada ao abortamento – 8 *versus* 0,6 mortes por 100.000 (Raymond, 2012). Jones e Kavanaugh (2012) do Guttmacher Institute estimaram que um terço das mulheres norte-americanas fará no mínimo um abortamento eletivo até a idade de 45 anos. O conselho executivo do American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d) apoia o direito legal de as mulheres realizarem abortamento antes que o feto seja viável e considera isso uma questão médica entre a paciente e seu médico.

### ■ Abortamento nos Estados Unidos

A legalidade do abortamento eletivo foi estabelecida pela Suprema Corte dos EUA no caso de *Roe versus Wade*. A Corte definiu até que ponto os estados poderiam regulamentar o abortamento e determinou que os procedimentos no primeiro trimestre devam ser deixados a critério médico. Depois disso, o Estado poderia regulamentar os procedimentos de abortamento de forma razoavelmente dependente da saúde materna. Por fim, depois que o feto é viável, o Estado poderia defender seu interesse no potencial da vida humana e regulamentar e até mesmo proibir o abortamento, exceto com a finalidade de preservar a vida e a saúde da mãe.

Pouco depois, foram promulgadas outras leis. A Emenda Hyde, de 1976, proíbe o uso de recursos federais para manter serviços de abortamento, exceto nos casos de estupro, incesto ou condições que ameacem a vida da gestante. Em 1992, a Suprema Corte revisou o caso *Planned Parenthood versus Casey* e manteve o direito fundamental ao abortamento, mas estabeleceu que as regulamentações antes da viabilidade são constitucionais, contanto que não imponham um ônus desnecessário à paciente. Mais tarde, alguns estados promulgaram leis que impõem a obrigatoriedade de aconselhamento, períodos de espera, consentimento ou notificação dos pais no caso de menores de idade, exigências dos serviços e restrições de custeio. Uma decisão cerceadora importante foi a decisão da Suprema Corte em 2007, que revisou o caso *Gonzales versus Carhart* e atualizou a lei *Partial Birth-Abortion Ban* de 2003. Isso foi problemático porque não existe definição medicamente aprovada para abortamento-nascimento parcial, de acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011a). Segundo o Guttmacher Institute, 41 estados estabeleceram limites ao abortamento durante os anos de 2011 e 2012 (Tanner, 2012).

### Treinamento das técnicas de abortamento na residência

Em razão de aspectos controversos inerentes, o treinamento dos residentes de ginecologia e obstetrícia nas técnicas de abortamento tem sido tanto defendido quanto condenado. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009a) apoia o treinamento nas técnicas de abortamento, enquanto o Accreditation Council for Graduate Medical Education exigiu, em 1996, que o programa de residência em obstetrícia e ginecologia incluísse acesso à experiência com abortamento induzido. O Kenneth J. Ryan Residency Training Program foi criado em 1999, na University of California, San Francisco, para trabalhar com os programas de residência no sentido de melhorar o treinamento nas técnicas de abortamento e planejamento familiar. Em 2013, 59 programas Ryan foram iniciados nos EUA e no

Canadá (Heartwell, 2013). Esses programas oferecem didática abrangente e treinamento clínico *opt-out* com base em evidência em todas as modalidades de interrupção da gravidez e métodos contraceptivos.

Outros programas estão menos sistematizados, mas ensinam aos residentes aspectos técnicos por meio de seu envolvimento nos casos de abortamentos incompletos e retidos, assim como de interrupção da gestação por morte fetal, anomalias fetais graves e distúrbios clínicos ou cirúrgicos potencialmente fatais. Freedman e colaboradores (2010) enfatizaram apropriadamente que as considerações relativas ao treinamento nas técnicas de abortamento deveriam incluir aspectos sociais, morais e éticos.

Também foram criados programas destinados ao treinamento pós-residência nas técnicas de abortamento e métodos contraceptivos. Os cursos formais de Planejamento Familiar são programas de pós-graduação de dois anos que, até 2010, estavam funcionando em 22 departamentos de obstetrícia e ginecologia dos centros acadêmicos dos EUA. O treinamento inclui experiência com pesquisa de alto nível e todos os métodos de prevenção e interrupção da gravidez.

### Serviços que realizam abortamento

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d) reconhece a necessidade e a responsabilidade dos profissionais de saúde de determinarem suas posições pessoais quanto ao abortamento induzido. Além disso, esse órgão enfatiza a necessidade de prestar aconselhamento padronizado e realizar encaminhamento oportuno quando os médicos mantêm crenças pessoais que os impeçam de interromper uma gestação. Com base em uma pesquisa por correio com 1.800 obstetras e ginecologistas, 97% atenderam mulheres que os procuraram para fazer abortamento, mas apenas 14% realizaram o procedimento (Stulberg, 2011). Ainda assim, a maioria dos médicos ajuda as mulheres a encontrarem um serviço que realize abortamento (Harris, 2011). Ao menos com referência aos abortamentos do segundo trimestre, os especialistas em medicina materno-fetal realizam alguns serviços (Kerns, 2012). De qualquer forma, é fundamental que todos os médicos que atendem mulheres estejam familiarizados com as diversas técnicas de abortamento, de modo que as complicações possam ser tratadas ou que os encaminhamentos sejam realizados para o recebimento de cuidados apropriados (Steinauer, 2005a,b).

### ■ Aconselhamento antes do abortamento eletivo

Existem três opções básicas para as mulheres que consideram fazer abortamento: (1) manter a gestação com seus riscos e suas responsabilidades da maternidade; (2) manter a gravidez e programar um abortamento; ou (3) interromper a gravidez e aceitar seus riscos. Conselheiros compassivos e instruídos devem descrever objetivamente e fornecer informações acerca dessas opções, de modo que a mulher ou o casal possa tomar uma decisão instruída (Baker, 2009; Templeton, 2011).

### TÉCNICAS DE ABORTAMENTO

Na ausência de doença materna grave, os procedimentos de abortamento não requerem hospitalização. Com o abortamento ambulatorial, o serviço deve dispor de recursos para ressuscitação cardiopulmonar e transferência imediata a um hospital.



TABELA 18-7 Algumas técnicas utilizadas nos abortamentos do primeiro trimestre<sup>a</sup>

<b>Cirúrgicas</b>
Dilatação e curetagem
Aspiração a vácuo
Aspiração menstrual
<b>Clínicas</b>
Prostaglandinas E <sub>2</sub> , F <sub>2α</sub> , E <sub>1</sub> e análogos
Inserção vaginal
Injeção parenteral
Ingestão (via oral)
Sublingual
Agentes antiprogesterona – RU-486 (mifepristona) e epostana
Metotrexato – intramuscular e oral
Várias combinações das anteriores

<sup>a</sup>Todos os procedimentos são facilitados pela utilização de dilatadores cervicais higroscópicos antes do abortamento.

Os abortamentos do primeiro trimestre podem ser realizados por intervenções clínicas ou cirúrgicas com vários métodos, descritos na Tabela 18-7. Os resultados são semelhantes com os métodos de abortamento espontâneo descritos anteriormente e ilustrados na Tabela 18-3. Esses métodos têm índices elevados de sucesso – 95% com os procedimentos clínicos e 99% com as técnicas cirúrgicas. A Tabela 18-8 ilustra uma comparação adicional dos métodos clínicos e cirúrgicos. As técnicas clínicas têm mais inconvenientes porque são mais demoradas, têm resultados imprevisíveis – estendem-se por dias ou algumas semanas – e em geral causam sangramentos mais profusos e imprevisíveis (Niinimäki, 2009; Robson, 2009). Provavelmente por essas razões, apenas 10% dos abortamentos realizados nos EUA são efetuados por métodos clínicos (Templeton, 2011).

■ Preparação do colo uterino

Existem vários métodos que amolecem e dilatam lentamente o colo uterino, de forma a atenuar o traumatismo provocado pela dilatação mecânica (Newmann, 2014). Uma revisão de Cochrane confirmou que os dilatadores higroscópicos e os fármacos que aceleram o amadurecimento cervical tiveram eficácia

TABELA 18-8 Comparações de algumas vantagens e inconvenientes dos abortamentos clínicos e cirúrgicos

Fator	Clínico	Cirúrgico
Invasivo	Geralmente não	Sim
Dor	Maior	Menor
Sangramento vaginal	Prolongado e imprevisível	Brando e previsível
Abortamento incompleto	Mais comum	Incomum
Índice de insucesso	2-5%	1%
Sangramento grave	0,1%	0,1%
Índice de infecção	Baixo	Baixo
Anestesia	Em geral, não	Sim
Tempo necessário	Várias consultas e exames de seguimento	Em geral, uma consulta, sem exames de seguimento

semelhante na redução da duração dos procedimentos realizados no primeiro trimestre (Kapp, 2010).

Entre esses dispositivos, os dilatadores higroscópicos absorvem a água dos tecidos cervicais e expandem, dilatando gradualmente o colo uterino. Um tipo é derivado de várias espécies de algas *Laminaria*, que são retiradas do fundo dos oceanos (Figuras 18-7 e 18-8). Outro tipo é o *Dilapan-S*, que é formado por um gel à base de acrílico.

Schneider e colaboradores (1991) descreveram 21 casos nos quais as mulheres usaram dilatadores higroscópicos e mudaram de opinião. Das 17 mulheres que optaram por continuar a gravidez, houve 14 nascimentos a termo, dois nascimentos prematuros e um abortamento ocorrido duas semanas depois. Nenhuma paciente teve morbidades relacionadas com infecção, inclusive três mulheres que não foram tratadas, embora tivessem culturas cervicais positivas para *Chlamydia trachomatis*.

Ao contrário desses dispositivos, existem fármacos usados para preparar o colo uterino. O mais comum é o misoprostol, que é usado sem indicação médica, razão pela qual as pacientes devem ser orientadas de acordo (Tang, 2013). A dose é de 400 a 600 µg, administrados por via oral ou sublingual, ou colocados no fórnice vaginal posterior. Em um estudo randomizado multicêntrico, Meirik e colaboradores (2012) registraram cerca

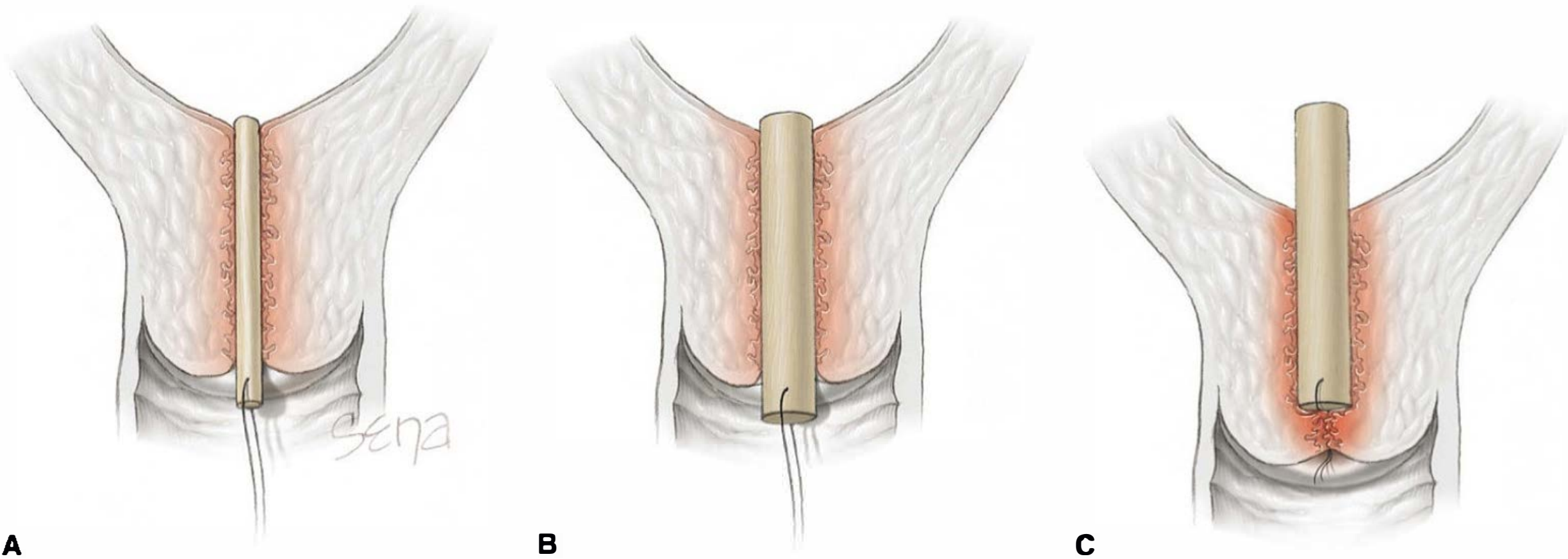
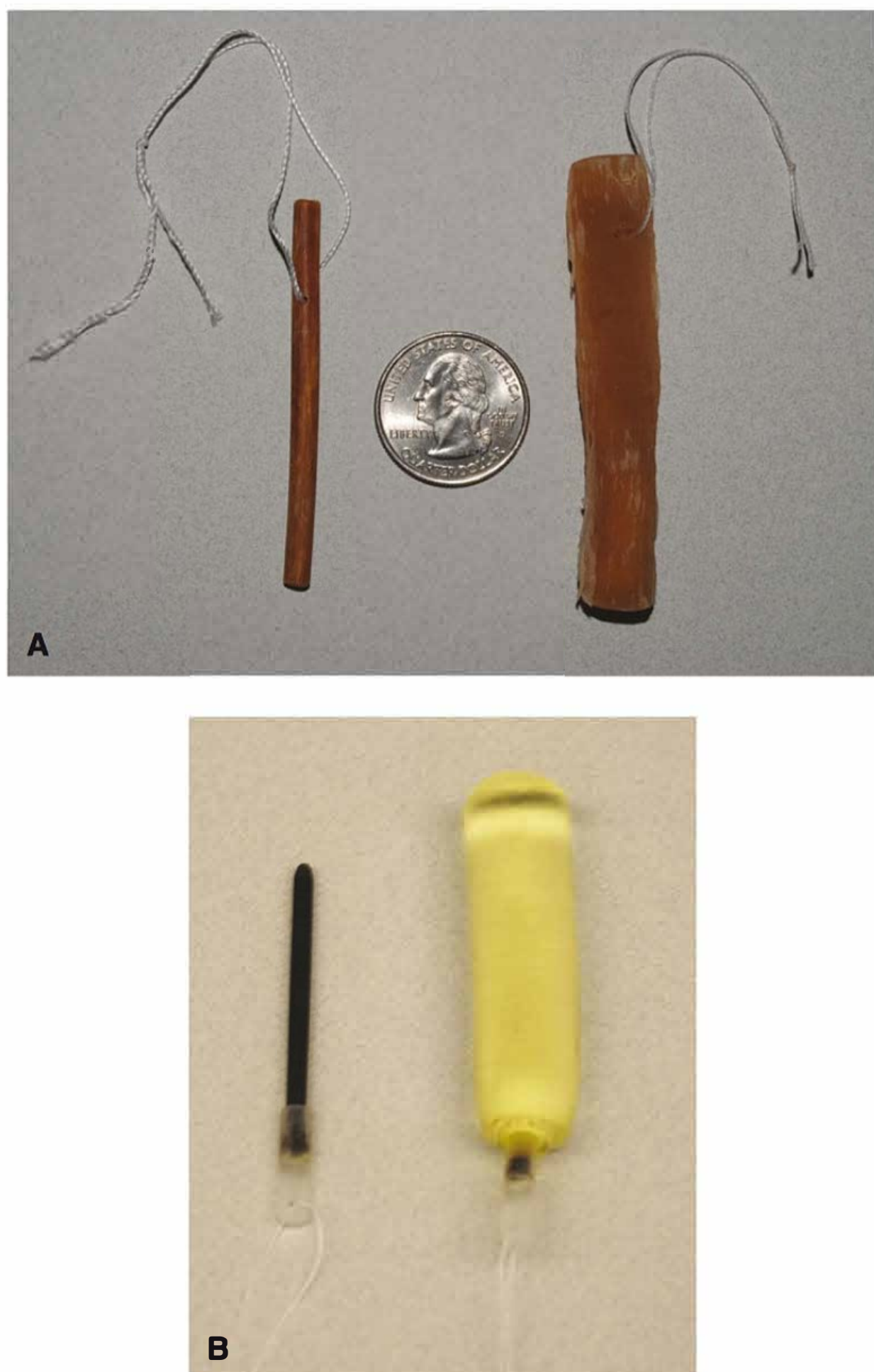


FIGURA 18-7 Colocação de *Laminaria* antes da dilatação e da curetagem. **A.** *Laminaria* logo depois de ser colocada corretamente com sua extremidade superior pouco adentro do orifício interno. **B.** Várias horas depois, a *Laminaria* agora está inchada, e o colo está dilatado e amolecido. **C.** A introdução excessiva da *Laminaria* no orifício interno pode romper as membranas.





**FIGURA 18-8** Dilatadores higroscópicos. Com cada tipo, a unidade seca (à esquerda) expande-se exponencialmente quando é exposta à água (à direita), como ocorre no canal endocervical. **A.** Laminaria. **B.** Dilapan-S.

de 4.900 mulheres submetidas a um abortamento eletivo no primeiro trimestre. A metade recebeu dois comprimidos orais de 200 µg três horas antes do procedimento, enquanto o outro grupo recebeu placebo. Os benefícios limítrofes atribuídos ao misoprostol incluíram dilatação mais fácil do colo e índice mais baixo de complicações combinadas. Outro agente eficaz usado para amadurecer o colo é o antagonista da progesterona conhecido como *mifepristona*. A dose oral desse fármaco é de 200 a 600 µg. Outras opções são as preparações de *prostaglandinas E<sub>2</sub>* e *F<sub>2α</sub>*, que causam efeitos colaterais desagradáveis e, em geral, são reservadas como fármacos de segunda linha (Kapp, 2010).

### Abortamento cirúrgico

A interrupção cirúrgica da gravidez inclui uma abordagem transvaginal por meio do colo adequadamente dilatado ou, em casos raros, laparotomia com histerotomia ou histerotomia. Com o esvaziamento transvaginal, o amadurecimento pré-operatório do colo uterino é facilitado e costuma estar associado a menos dor, sendo um procedimento tecnicamente mais fácil e menos demorado (Kapp, 2010). Em geral, a curetagem requer apenas a administração oral ou intravenosa de sedativos ou analgésicos, e alguns médicos fazem bloqueio paracervical com lidocaína (Allen, 2009; Cansino, 2009; Renner, 2012). A profilaxia com antibiótico perioperatório está descrita anteriormente. Nenhuma

recomendação aplica-se especificamente à profilaxia da tromboembolia venosa (TEV) antes da curetagem das gestantes de baixo risco. O American College of Chest Physicians (Bates, 2012) recomendou apenas deambulação imediata depois da cesariana das pacientes sem fatores de risco e, em nosso hospital, também adotamos essa medida depois da curetagem invasiva.

### Dilatação e curetagem (D&C)

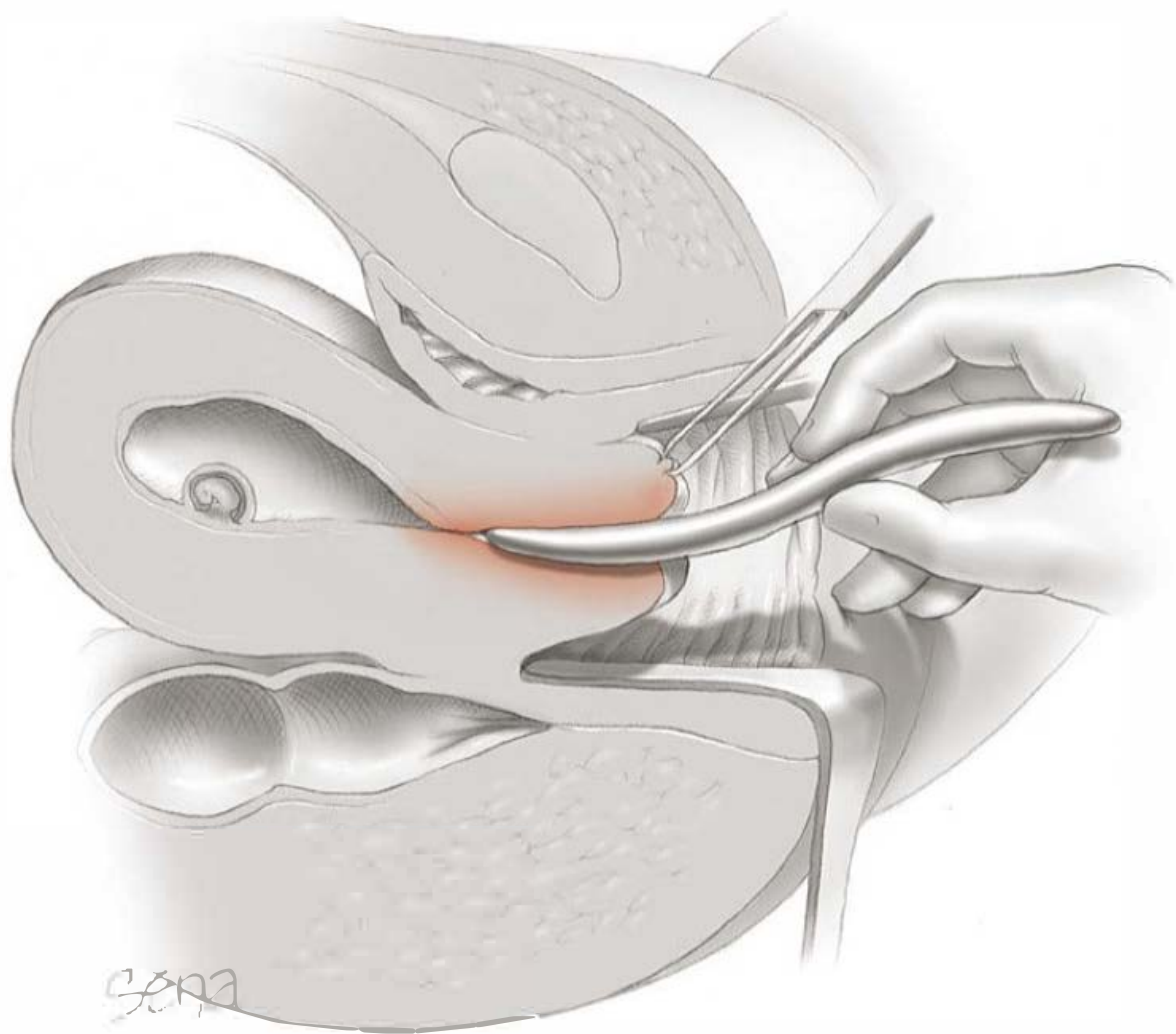
As abordagens transcervicais ao abortamento cirúrgico requerem, inicialmente, a dilatação do colo uterino e, a seguir, evacuação do conteúdo por raspagem mecânica de seu conteúdo – curetagem seguida de aspiração do conteúdo –, curetagem por aspiração, ou ambas. A aspiração a vácuo, que é a forma mais comum de curetagem por aspiração, requer uma cânula rígida conectada a uma fonte de vácuo movida à energia elétrica (Goldberg, 2004; MacIsaac, 2000; Masch, 2005).

A curetagem – por raspagem ou aspiração – é recomendada para gestações com 15 semanas ou menos. Os índices de complicação aumentam depois do primeiro trimestre. Perfuração, laceração cervical, hemorragia, remoção parcial do feto ou da placenta e infecções pós-operatórias estão entre essas complicações. Niinimäki e colaboradores (2009) publicaram os resultados de mais de 20.000 mulheres finlandesas submetidas à interrupção cirúrgica antes de 63 dias de gestação. O índice de complicações de 5,6% foi atribuído igualmente à hemorragia, ao abortamento incompleto e à infecção. Um segundo procedimento de curetagem foi necessário em 2% dos casos. Como está descrito com mais detalhes adiante, o índice de complicações foi de 20% em mais de 22.000 mulheres submetidas ao abortamento por método clínico.

**Técnica.** Depois do exame bimanual para determinar o tamanho e a orientação do útero, insere-se um espéculo e aplica-se iodo-povidona ou uma solução equivalente sobre o colo uterino. O lábio cervical anterior é tracionado com um tenáculo com dentes. O colo, a vagina e o útero são profusamente innervados por nervos do plexo de Frankenhäuser, situado no interior do tecido conectivo lateral aos ligamentos uterossacrais e cardinais. Por essa razão, um bloqueio paracervical ajuda a atenuar a dor (Renner, 2012). Um anestésico local (p. ex., 5 mL da solução de lidocaína a 1 ou 2%) é mais eficaz quando aplicado imediatamente ao lado da inserção dos ligamentos uterossacrais no útero em posição de 4:00 e 8:00 horas. Um bloqueio intracervical com cotas de 5 mL de lidocaína a 1% injetadas nas posições de 12, 3, 6 e 9 horas foi considerado igualmente eficaz (Mankowski, 2009). Vasopressina diluída também pode ser adicionada ao anestésico local para diminuir a perda sanguínea (Keder, 2003).

A sondagem uterina mede a profundidade e a inclinação da cavidade uterina (histerometria) antes da inserção de outro instrumento. Se for necessário, o colo uterino pode ser adicionalmente dilatado com dilatadores de Hegar, Hank ou Pratt até que possa ser inserida uma cânula de aspiração de diâmetro apropriado. Cânulas pequenas acarretam o risco de deixar tecidos intrauterinos retidos depois do procedimento, enquanto cânulas grandes estão associadas ao risco de lesão cervical, além de causarem mais desconforto. O quarto e o quinto dedos da mão que introduz o dilatador devem permanecer sobre o períneo e a nádega enquanto o dilatador é introduzido no orifício interno (Figura 18-9). Essa técnica minimiza a dilatação forçada e oferece proteção contra perfuração uterina. A cânula de aspiração é movida em direção ao fundo e, a seguir, puxada de volta em direção ao orifício, sendo girada circunferencialmente para cobrir





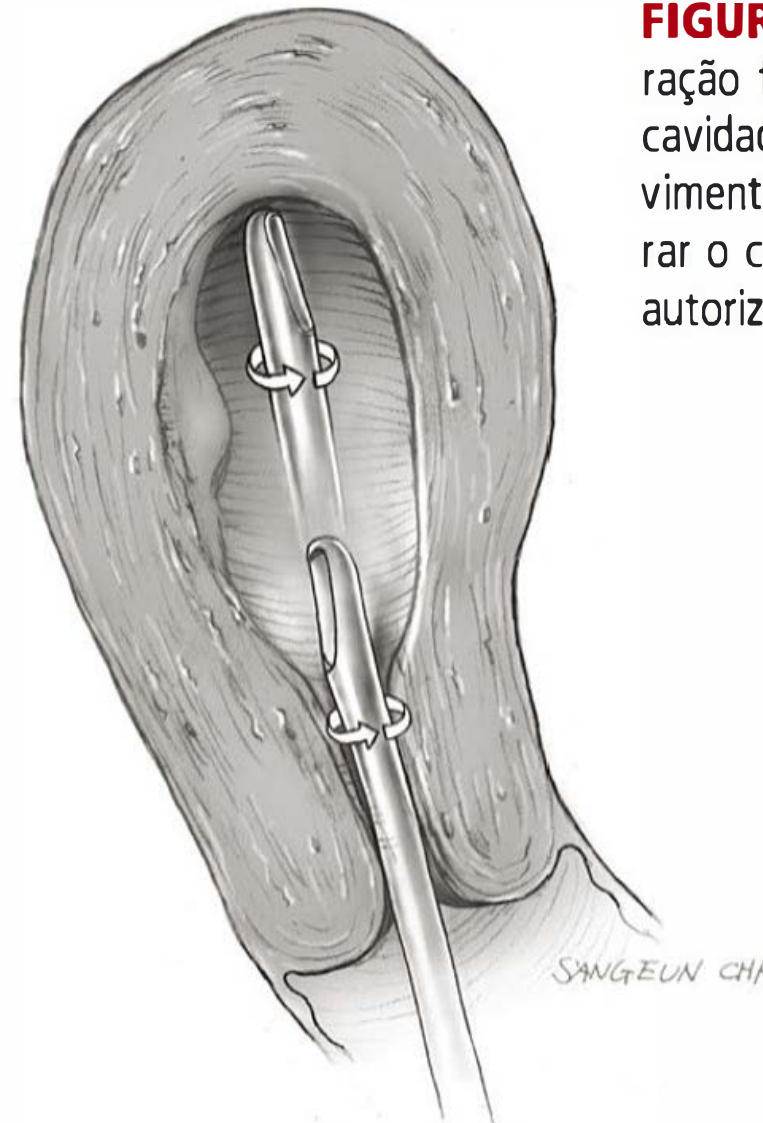
**FIGURA 18-9** Dilatação do colo do útero com um dilatador de Hegar. Observe que o quarto e o quinto dedos apoiam-se sobre o períneo e a nádega em posição lateral à vagina. Essa manobra é uma medida de segurança importante, pois, se o colo do útero relaxa abruptamente, esses dedos impedem o movimento súbito e não controlado do dilatador, que é uma causa comum de perfuração uterina.

toda a superfície da cavidade uterina (**Figura 18-10**). Quando não há mais tecido aspirado, uma leve curetagem deve ser realizada para remover quaisquer fragmentos placentários ou fetais (**Figura 18-11**).

Como a perfuração do útero em geral ocorre durante a introdução de qualquer um desses instrumentos, as manipulações devem ser realizadas apenas com os dedos polegar e indicador (ver **Figura 18-9**). Nas gestações com mais de 16 semanas, o feto é extraído (geralmente em partes) utilizando-se pinças de Sopher e outros instrumentos destrutivos. Os riscos intrínsecos incluem perfuração do útero, laceração do colo e sangramento uterino em consequência do tamanho maior do feto e da placenta e da espessura menor das paredes uterinas. A morbidade pode ser atenuada quando se atenta cuidadosamente à realização das manobras descritas antes.

**Complicações.** A incidência de perfuração uterina por abortamento eletivo é variável; os fatores determinantes são habilidade do cirurgião e posição do útero. A perfuração é mais comum quando o útero é retrovertido e, em geral, é detectada quando o instrumento passa sem resistência até entrar profundamente na pelve. Observação costuma ser suficiente quando a perfuração uterina é pequena, como a produzida por uma sonda uterina ou um dilatador fino. Embora as perfurações de incisões antigas de cesariana ou de cicatrizes de miomectomia sejam possíveis, Chen e colaboradores (2008) não descreveram perfurações por essas cicatrizes em 78 mulheres submetidas ao abortamento clínico ou cirúrgico.

Quando alguns instrumentos – principalmente curetas de aspiração pontiagudas – passam por uma falha da parede uterina e entram na cavidade peritoneal, podem ocorrer lesões intra-abdominais importantes (Keegan, 1982). Nesses casos, a laparotomia ou laparoscopia para examinar o conteúdo abdominal geralmente é o curso de ação mais seguro. A lesão intestinal pode causar peritonite grave e sepse (Kambiss, 2000). Uma complicação rara da curetagem realizada em gestações mais avançadas é coagulopatia de consumo súbita e grave.

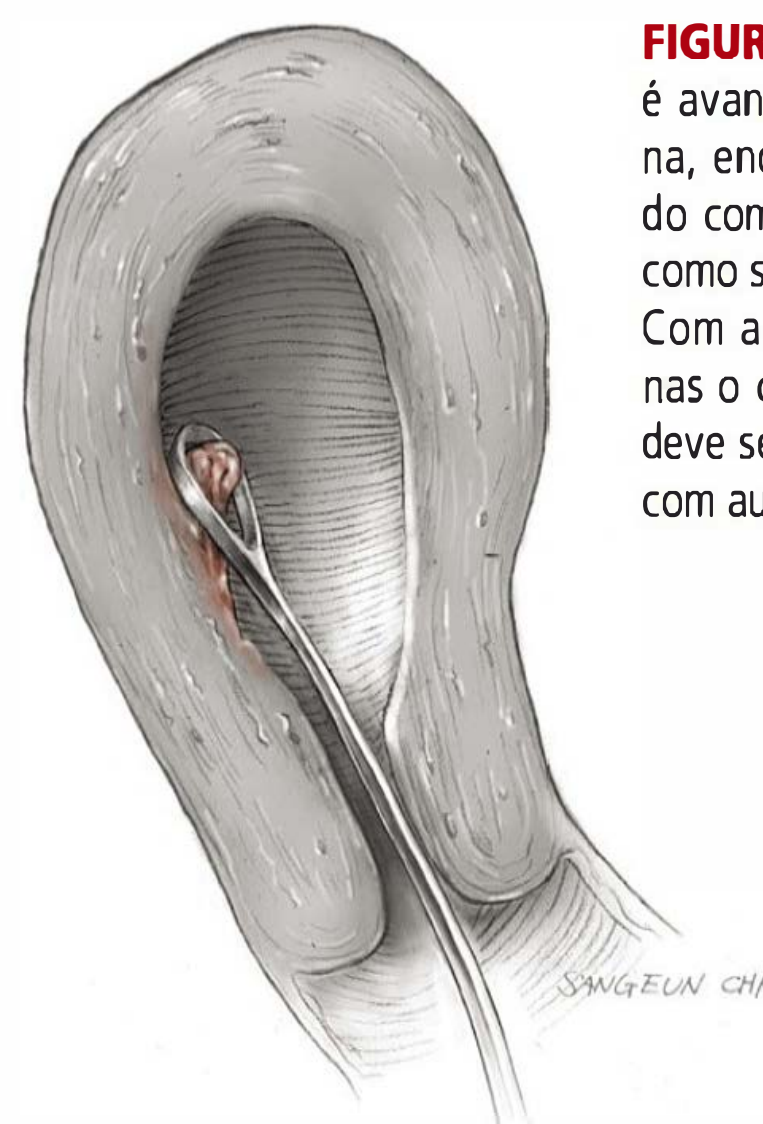


**FIGURA 18-10** A cureta de aspiração foi introduzida pelo colo até a cavidade uterina. A figura ilustra o movimento rotatório realizado para aspirar o conteúdo. (De Word, 2012, com autorização.)

Quando os antimicrobianos profiláticos são administrados, a incidência de sepse pélvica diminui em 40 a 90%, conforme o procedimento seja cirúrgico ou clínico. A maioria das infecções que ocorrem responde rapidamente ao tratamento antimicrobiano apropriado (**Capítulo 37**). Raramente ocorrem infecções como endocardite bacteriana, que podem ser fatais (Jeppson, 2008). Entre as complicações raras de longo prazo da curetagem estão insuficiência cervical e sinéquias uterinas.

### Dilatação e esvaziamento (D&E)

A partir de 16 semanas de gestação, o tamanho e a estrutura fetais obrigam o uso dessa técnica. A dilatação cervical mecânica ampla, obtida com dilatadores metálicos ou higroscópicos, é realizada antes da destruição mecânica e da remoção das partes fetais. Com a remoção completa do feto, uma cureta a vácuo de grande diâmetro é usada para remover a placenta e o tecido restante. Isso é conseguido mais facilmente com base nas imagens de ultrassonografia intraoperatória.



**FIGURA 18-11** Uma cureta cortante é avançada dentro da cavidade uterina, enquanto o instrumento é mantido com os dedos polegar e indicador, como se pode observar na Figura 18-9. Com a movimentação da cureta, apenas o comprimento desses dois dedos deve ser usado. (Segundo Word, 2012, com autorização.)



### Dilatação e extração (D&Ex)

Esse procedimento é semelhante ao de D&E, exceto que se utiliza uma cânula de aspiração para esvaziar o conteúdo intracraniano depois da saída do corpo fetal pelo colo dilatado. Isso facilita a extração e atenua a lesão uterina ou cervical causada por instrumentos ou ossos fetais. Em uma linguagem mais polida, esse procedimento tem sido descrito como *abortamento depois de nascimento parcial*.

### Aspiração menstrual

Esse procedimento é realizado entre 1 e 3 semanas depois do período menstrual ausente e quando o resultado de um teste é positivo na urina ou no soro. O procedimento é realizado com uma cânula de Karman flexível de 5 ou 6 mm, que é conectada a uma seringa. Outros termos usados para descrever o procedimento são *extração menstrual*, *indução da menstruação*, *período instantâneo*, *abortamento traumático* e *miniabortamento*. Um inconveniente óbvio desse procedimento é que, como o conceito é muito pequeno, o zigoto implantado pode não ser alcançado pela cureta, ou uma gestação ectópica pode passar despercebida. Para identificar a placenta no material aspirado, MacIsaac e Darney (2000) recomendaram que o conteúdo da seringa seja lavado em um coador para remover o sangue e, a seguir, colocado em um recipiente plástico transparente com soro fisiológico para ser examinado com iluminação de fundo. Ao exame macroscópico, o tecido placentário apresenta-se mole, macio e frágil. Uma lupa, um colposcópio ou um microscópio também podem melhorar a visualização. Apesar da possibilidade de que os produtos concepcionais passem despercebidos, Paul e colaboradores (2002) relataram um índice de sucesso de 98% em mais de 1.000 procedimentos desse tipo.

### Aspiração manual a vácuo

Esse procedimento assemelha-se à aspiração menstrual, mas é usado nas mulheres com abortamento precoce ou interrupção eletiva de uma gravidez com até 12 semanas. Alguns autores recomendaram que as interrupções das gestações realizadas no consultório médico com esse método sejam limitadas a 10 semanas ou menos, porque a perda sanguínea aumenta expressivamente entre 10 e 12 semanas (Masch, 2005; Westfall, 1998). Nas gestações com oito semanas ou menos, em geral não é necessário “amadurecer” o colo antes do procedimento. Depois desse período, alguns recomendam dilatadores osmóticos colocados no dia anterior ou misoprostol administrado 2 a 4 horas antes do procedimento. O bloqueio paracervical com ou sem sedação é usado. O procedimento usa uma seringa manual de 60 mL e uma cânula. O vácuo é gerado dentro da seringa conectada à cânula, que é introduzida por abordagem transcervical no útero. Ele produz pressão de aspiração de até 60 mmHg. As complicações são semelhantes às que ocorrem com outros métodos cirúrgicos (Goldberg, 2004).\*

### Histerotomia ou histerotomia

Em algumas pacientes que desejam esterilização, mas estão grávidas no segundo trimestre, a histerotomia com ligadura tubária é uma opção razoável. Quando há doença uterina significativa, a histerotomia pode ser o tratamento preferível. Em alguns casos de indução ineficaz de um abortamento clínico no segundo trimestre, pode-se considerar um desses dois procedimentos.

\* N. de R.T. Apesar do abortamento eletivo não ser permitido no Brasil, esta técnica tem sido usada com sucesso em nosso meio para os casos de abortamento incompleto – AMIU (aspiração manual intrauterina).

### Abortamento clínico

De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011c), o abortamento clínico ambulatorial é uma alternativa aceitável à interrupção cirúrgica das gestações de mulheres selecionadas apropriadamente com menos de 49 dias de atraso menstrual. Depois desse período, os dados disponíveis – embora sejam menos convincentes – sugerem que a abordagem preferível seja abortamento cirúrgico. Ao longo de toda a história, muitas substâncias naturais têm sido administradas por seus supostos efeitos abortifacientes. Algumas delas podem causar doença grave e até mesmo mortes. Hoje, existem apenas três fármacos amplamente estudados como indutores de abortamento clínico. Esses fármacos são usados isoladamente ou em combinação e incluem: (1) *mifepristona* (agentes antiprogestogênicos), (2) *metotrexato* (antimetabólito) e (3) *misoprostol* (prostaglandina). A mifepristona e o metotrexato aumentam a contratilidade uterina porque suprimem a inibição induzida pela progesterona, enquanto o misoprostol estimula diretamente o miométrio. Clark e colaboradores (2006) relataram que a mifepristona causa decomposição do colágeno cervical, possivelmente porque aumenta a expressão da metaloprotease da matriz 2 (MMP-2, de *matrix metalloprotease-2*). O *metotrexato* e o *misoprostol* são *teratogênicos*. Desse modo, o abortamento certamente deve ser concluído depois de se administrar um desses fármacos.

Com esses três fármacos, alguns esquemas posológicos foram considerados eficazes, inclusive os que estão ilustrados na **Tabela 18-9**. Em todos os casos, o *misoprostol* é administrado primeiro. Esse fármaco é usado isoladamente ou combinado com metotrexato ou mifepristona. Em cada caso, também são administradas doses adicionais de misoprostol, ainda que sejam variáveis. Como se pode observar na **Tabela 18-3**, é provável que qualquer esquema usado para realizar “abortamento precoce” seja bem-sucedido para interromper eletivamente uma gestação. Nos casos de interrupção eletiva da gestação com 63 dias ou menos, estudos randomizados realizados por von Hertzen (2009, 2010) e Winikoff (2008) e colaboradores demonstraram eficácia entre 92 e 96% quando foi utilizado um dos esquemas de mifepristona/misoprostol. Resultados semelhantes foram obtidos em 10 clínicas urbanas de Maternidade Planejada de grande porte (Fjerstad, 2009a). Nesse último estudo, os esquemas de misoprostol bucal e mifepristona oral tiveram eficácia de 87 a 98% na indução de abortamento das gestações com menos de 10 semanas, mas esse índice diminuiu à medida que aumentava a idade gestacional. Em outro estudo com 122 mulheres com 9 a 12 semanas de gestação, o índice de sucesso ficou em torno de 80% (Dalenda, 2010).

### Contraindicações

Em alguns casos, as contraindicações ao abortamento clínico foram definidas com base nos critérios de exclusão usados nos primeiros estudos clínicos. Desse modo, algumas são contraindicações relativas: DIU *in situ*; anemia, coagulopatia grave ou uso de anticoagulante; e condições clínicas especiais, como hepatopatias, doenças cardiovasculares ou transtornos convulsivos graves. Como o misoprostol diminui a atividade dos glicocorticoides, as pacientes com doenças que exigem tratamento com corticoides geralmente são excluídas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009b). Nas pacientes com insuficiência renal, a dose do metotrexato deve ser modificada e administrada com cautela ou, de preferência, deve-se escolher outro esquema (Kelly, 2006).



TABELA 18-9 Esquemas terapêuticos para interrupção clínica da gravidez em estágio inicial

<b>Mifepristona/misoprostol</b> <sup>a</sup> Mifepristona, 100 a 600 mg por via oral, seguida de: <sup>b</sup> Misoprostol, 200 a 600 µg por via oral, ou 400 a 800 µg por via vaginal, bucal ou sublingual, administrados imediatamente ou em até 72 horas.
<b>Metotrexato/misoprostol</b> <sup>c</sup> Metotrexato, 50 mg/m <sup>2</sup> de SC por via intramuscular ou oral, seguido de: <sup>d</sup> Misoprostol, 800 µg por via vaginal em 3 a 7 dias. Repetir, se necessário, uma semana depois da administração inicial do metotrexato.
<b>Misoprostol isoladamente</b> <sup>e</sup> 800 µg por via vaginal ou sublingual, repetidos em até três doses.

<sup>a</sup>As doses de 200 ou 600 mg são igualmente eficazes.  
<sup>b</sup>A via oral pode ser menos eficaz e está associada a mais náuseas e diarreia. A via sublingual causa mais efeitos colaterais que a vaginal. Intervalos mais curtos (seis horas) com misoprostol podem ser menos eficazes do que se for administrado mais de 36 horas depois.  
<sup>c</sup>Eficácia semelhante com todas as vias de administração.  
<sup>d</sup>Eficácia semelhante quando é administrado no terceiro ou no quinto dia.  
<sup>e</sup>Intervalos de 3 a 12 horas se for administrado por via vaginal; 3 a 4 horas se for administrado por via sublingual.  
SC, superfície corporal.  
Dados de American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011c, 2013e; Borgatta, 2001; Coyaji, 2007; Creinin, 2001, 2007; Fekih, 2010; Fjerstad, 2009a; Guest, 2007; Hamoda, 2005; Honkanen, 2004; Jain, 2002; Pymar, 2001; Raghavan, 2009; Schaff, 2000; Shannon, 2006; von Hertzen, 2003, 2007, 2009, 2010; Winikoff, 2008.

Administração

Com o esquema de mifepristona/misoprostol, o tratamento com o primeiro fármaco é seguido da administração do misoprostol no mesmo dia, ou até 72 horas depois, conforme descrito na Tabela 18-9. Alguns preferem que o misoprostol seja administrado no local do procedimento e, em seguida, as pacientes geralmente permanecem nesse local por quatro horas. Os sintomas costumam iniciar dentro de três horas e incluem dor no baixo ventre, vômitos, diarreia, febre e calafrios ou tremores. Nas primeiras horas depois da administração do misoprostol, quando o conceito aparentemente foi expelido, o exame pélvico é realizado para confirmar essa impressão. Em caso contrário e quando o conceito ainda está intacto, a paciente recebe alta e é instruída a voltar dentro de 1 a 2 semanas. Alguns preferem repetir a dose do misoprostol (Dickinson, 2014). Por outro lado, quando há abortamento incompleto confirmado por exame clínico ou ultrassonográfico, a curetagem por aspiração costuma ser recomendada. Outras complicações são hemorragia e infecções (Niinimäki, 2009; von Hertzen, 2010).

Com os esquemas de metotrexato, o misoprostol é administrado 3 a 7 dias depois, e as mulheres são examinadas novamente no mínimo 24 horas depois da administração do segundo fármaco. Em seguida, as gestantes são avaliadas cerca de sete dias depois da dose do metotrexato e, nessa ocasião, deve-se realizar ultrassonografia. Quando a gestação ainda está viável, outra dose de misoprostol é administrada. Em seguida, a paciente é avaliada novamente dentro de uma semana se tem atividade cardíaca fetal, ou em quatro semanas quando não há movimentos cardíacos detectáveis. Na segunda consulta, quando ainda não ocorreu abortamento, ele geralmente é concluído com a realização de curetagem por aspiração.

Complicações

Em uma revisão de dois anos com mais de 233.000 abortamentos clínicos realizados nas clínicas afiliadas ao programa de Maternidade Planejada, houve 1.530 (0,65%) de reações adversas significativas. A maioria foi de persistência da gravidez (Cleland, 2013). Sangramento e cólicas com interrupção clínica da gravidez podem ser significativamente piores do que cólicas menstruais. Desse modo, deve-se administrar analgesia adequada, em geral com um narcótico. O American College of Obstetricians and Gynecologists

(2011c) recomenda que, quando há sangue suficiente para emparar um ou mais absorventes por hora, no mínimo durante duas horas consecutivas, a paciente seja instruída a entrar em contato com seu médico para avaliar a necessidade de ser examinada.

A intervenção cirúrgica desnecessária nas mulheres submetidas ao abortamento clínico pode ser evitada quando os resultados do exame ultrassonográfico são interpretados corretamente. Em termos mais claros, quando não é possível demonstrar um saco gestacional e não há sangramento profuso, a intervenção é desnecessária. Isso é verdade mesmo quando o útero contém restos detectados à ultrassonografia, o que ocorre comumente. Outro estudo relatou que um padrão ultrassonográfico de várias camadas indicava abortamento bem-sucedido (Tzeng, 2013). Clark e colaboradores (2010) demonstraram que o exame ultrassonográfico rotineiro não é necessário depois de um abortamento. Pelo contrário, esses autores recomendaram a avaliação da evolução clínica e o exame pélvico bimanual. Estudos demonstraram que a monitoração dos níveis séricos de β-hCG foi promissora nos estudos preliminares (Dayananda, 2013).

Abortamento do terceiro trimestre

Como se pode observar na Tabela 18-10 e descrito anteriormente, há muito tempo existem técnicas invasivas para provocar abortamento cirúrgico no terceiro trimestre.

Nos últimos 25 anos, os métodos clínicos usados para provocar abortamento seguro e eficaz no terceiro trimestre também foram aperfeiçoados. Os riscos e os benefícios da interrupção clínica ou cirúrgica da gravidez no segundo trimestre são semelhantes aos descritos na Tabela 18-8. (Bryant, 2011; Edlow, 2011; Kelly, 2010; Mentula, 2011). Entre os métodos não invasivos, o principal é a infusão de doses intravenosas altas de ocitocina. Outros incluem alguns análogos das prostaglandinas, que podem ser administrados por via oral, vaginal ou parenteral. Independentemente do método, a colocação de dilataadores higroscópicos, como está ilustrado nas Figuras 18-7 e 18-8, diminui a duração do procedimento (Goldberg, 2005).

Ocitocina

Administrada isoladamente em doses altas, a ocitocina provoca abortamento no segundo trimestre em 80 a 90% dos casos. A ocitocina é administrada em solução isotônica. Desse modo,



TABELA 18-10 Algumas técnicas usadas para induzir abortamento no terceiro trimestre<sup>a</sup>

<b>Cirúrgicas</b>
Dilatação e curetagem (D&C)
Dilatação e esvaziamento (D&E)
Dilatação e extração (D&Ex)
Laparotomia
Histerotomia
Histerotomia
<b>Clínicas</b>
Ocitocina intravenosa
Líquido hiperosmótico intra-amniótico
Soro fisiológico a 20%
Ureia a 30%
Prostaglandinas E <sub>2</sub> , F <sub>2α</sub> , E <sub>1</sub>
Injeção intra-amniótica
Injeção extraovular
Inserção vaginal
Injeção parenteral
Ingestão oral

<sup>a</sup>Todos esses procedimentos são facilitados pelo pré-tratamento com dilatadores cervicais higroscópicos.

com o cuidado de evitar administração excessiva de soluções intravenosas diluídas, é raro ocorrer hiponatremia ou intoxicação hídrica. A [Tabela 18-11](#) ilustra um esquema.

Prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)

Um método eficaz de provocar abortamento no segundo trimestre é colocar um supositório de 20 mg de prostaglandina E<sub>2</sub> no fórnice vaginal posterior. Contudo, esse método não é mais eficaz que a ocitocina em doses altas e causa efeitos colaterais mais frequentes, como náuseas, vômitos, febre e diarreia (Owen, 1992). Quando a PGE<sub>2</sub> é usada, a administração simultânea de um antiemético (p. ex., metoclopramida), um antipirético (p. ex., paracetamol) e um antidiarreico (p. ex., difenoxilato/atropina) ajuda a evitar ou tratar os sintomas.

O misoprostol administrado isoladamente também é um método simples e eficaz de provocar abortamento do segundo trimestre. Em um estudo randomizado, a dose de 600 µg de misoprostol administrado por via vaginal foi seguida de outra dose de 400 µg a cada quatro horas (Ramsey, 2004). Esse es-

TABELA 18-11 Protocolo de ocitocina concentrada para abortamento no segundo trimestre

50 unidades de ocitocina em 500 mL de soro fisiológico infundidos durante 3 horas; depois, diurese de 1 hora (sem ocitocina)
100 unidades de ocitocina em 500 mL de soro fisiológico infundidos durante 3 horas; depois, diurese de 1 hora (sem ocitocina)
150 unidades de ocitocina em 500 mL de soro fisiológico infundidos durante 3 horas; depois, diurese de 1 hora (sem ocitocina)
200 unidades de ocitocina em 500 mL de soro fisiológico infundidos durante 3 horas; depois, diurese de 1 hora (sem ocitocina)
250 unidades de ocitocina em 500 mL de soro fisiológico infundidos durante 3 horas; depois, diurese de 1 hora (sem ocitocina)
300 unidades de ocitocina em 500 mL de soro fisiológico infundidos durante 3 horas; depois, diurese de 1 hora (sem ocitocina)

Modificada de Ramsey, 2000.

quema provocou abortamentos significativamente mais rápidos que a infusão de ocitocina concentrada com PGE<sub>2</sub> – tempos médios decorridos até o abortamento: 12 e 17 horas, respectivamente. Dentro de 24 horas, 95% das mulheres que usaram misoprostol abortaram, em comparação com 85% das gestantes tratadas com ocitocina-PGE<sub>2</sub>. Das mulheres do grupo tratado com misoprostol, 2% necessitaram de curetagem para remover fragmentos placentários retidos, em comparação com 15% do grupo tratado com ocitocina-PGE<sub>2</sub>. Em outro estudo, a dose de 200 mg de mifepristona foi administrada por via oral um dia antes da aplicação do misoprostol e reduziu o tempo médio até a expulsão de 10,6 para 8,1 horas (Ngoc, 2011).

Os prognósticos do abortamento induzido no segundo trimestre por métodos clínicos nas mulheres com história de cesariana foram desanimadores de início, mas as evidências recentes são menos pessimistas. Em duas revisões sistemáticas, o risco de ruptura uterina nessas mulheres tratadas com misoprostol foi calculado entre 0,3 e 0,4% (Berghella, 2009; Goyal, 2009).

CONSEQUÊNCIAS DO ABORTAMENTO ELETIVO

Mortalidade materna

Como são comuns, regulamentados e notificáveis, a maioria das estatísticas sobre abortamento referem-se aos procedimentos eletivos. Mesmo assim, as mortes relacionadas com abortamento provavelmente são subestimadas (Horon, 2005). Com esse alerta em mente, o abortamento legalmente induzido e realizado por ginecologistas treinados durante os primeiros dois meses de gravidez acarreta taxa de mortalidade inferior a 1 por 100.000 procedimentos (Pazol, 2011). Em um estudo da Finlândia envolvendo quase 43.000 abortamentos realizados antes de 63 dias, os autores notificaram apenas um óbito relacionado com o procedimento (Niinimaki, 2009). Os abortamentos mais precoces são ainda mais seguros, e o risco relativo de morrer em consequência do procedimento praticamente duplica a cada duas semanas, depois de oito semanas de gestação. Os CDC detectaram 12 mortes associadas a abortamento nos EUA em 2008 (Pazol, 2012). Como foi enfatizado por Raymond e Grimes (2012), os índices de mortalidade são 14 vezes maiores que nos casos em que as gestações continuam.

Saúde e gestações subsequentes

Existem poucos dados relativos aos efeitos do abortamento na saúde materna em geral e nos desfechos das gestações subsequentes. Com base em estudos, não há evidência de transtornos mentais excessivos (Munk-Olsen, 2011; Steinberg, 2014). Existem poucas informações quanto à saúde reprodutiva subsequente, embora os índices de infertilidade ou gestação ectópica não aumentem. Algumas exceções podem ocorrer quando ocorrem infecções depois do abortamento, principalmente as que são causadas por *Chlamydia*. Além disso, outros dados sugerem que alguns desfechos gestacionais adversos sejam mais comuns nas mulheres que tiveram abortamentos induzidos (Maconochie, 2007). Em termos mais específicos, vários estudos observaram incidência 1,5 vez maior de partos prematuros – entre 22 e 32 semanas (Hardy, 2013; Moreau, 2005; Swingle, 2009). Os procedimentos repetidos de abortamento por curetagem podem aumentar o risco subsequente de placenta prévia, mas isso provavelmente não acontece com os procedimentos de aspiração a vácuo (Johnson, 2003).



Aparentemente, os desfechos gestacionais subsequentes são semelhantes, não importando se um abortamento foi induzido previamente por métodos clínicos ou cirúrgicos. Em um relato de 30.349 procedimentos incluídos no Danish Abortion Registry, houve 16.883 mulheres que engravidaram mais tarde (Virk, 2007). Os índices de gravidez ectópica, abortamento e parto prematuro não foram significativamente diferentes dos associados ao abortamento cirúrgico pregresso, ou à interrupção de uma gravidez anterior por método clínico.

## CONTRACEPÇÃO DEPOIS DE ABORTAMENTO ESPONTÂNEO OU INDUZIDO

A ovulação pode recomeçar dentro de duas semanas depois da interrupção de uma gestação em estágio inicial. Lahteenmaki e Luukkainen (1978) detectaram aumentos do hormônio luteinizante (LH, de *luteinizing hormone*) 16 a 22 dias depois dos abortamentos de 15 entre 18 mulheres estudadas. Os níveis plasmáticos de progesterona, que haviam diminuído acentuadamente depois do abortamento, aumentaram logo depois da elevação do LH. Essas alterações hormonais estão em conformidade com as mudanças histológicas observadas nas biópsias endometriais por Boyd e Holmstrom (1972).

Desse modo, é importante que, a menos que a paciente deseje outra gravidez imediata, a contracepção eficaz seja iniciada logo depois do abortamento. Não existe razão para postergar isso, e um DIU pode ser colocado depois de se concluir o abortamento (Bednarek, 2011; Shimoni, 2011). Como alternativa, pode-se iniciar qualquer tipo de contracepção hormonal nessa ocasião (Madden, 2009; Reeves, 2007). Para as mulheres que desejarem outra gravidez, pode ser preferível que ocorra mais precocemente. Em termos mais específicos, Love e colaboradores (2010) analisaram os desfechos gestacionais subsequentes de cerca de 31.000 pacientes que tinham abortado e demonstraram que a concepção nos primeiros seis meses depois do abortamento tinha prognóstico gestacional mais favorável em comparação com as gestações concebidas depois de seis meses.

## REFERÊNCIAS

Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, et al: Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* 116:381, 2010

Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al: Pregnancy outcome in women before and after cervical conization: population based cohort study. *BMJ* 18:337, 2008

Al Arfaj AS, Khalil N: Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus* 19:1665, 2010

Al-Inany H: Intrauterine adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:986, 2001

Allanson B, Jennings B, Jacques A, et al: Infection and fetal loss in the mid-second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50(3):221, 2010

Allen RH, Fitzmaurice G, Lifford KL, et al: Oral compared with intravenous sedation for first-trimester surgical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 113(2 pt 1):276, 2009

American College of Obstetricians and Gynecologists: Abortion access and training. Committee Opinion No. 424, January 2009a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Misoprostol for post-abortion care. Committee Opinion No. 427, February 2009b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Abortion policy. College Statement of Policy. January 1993, Reaffirmed 2011a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. Practice Bulletin No. 104, May 2009, Reaffirmed 2011b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Medical management of abortion. Practice Bulletin No. 67, October 2005, Reaffirmed 2011c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123, September 2011d

American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasonography in pregnancy. Practice Bulletin No. 101, February 2009, Reaffirmed 2011e

American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120, June 2011f

American College of Obstetricians and Gynecologists: Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132, December 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists: Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138, September 2013a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Moderate caffeine consumption during pregnancy. Committee Opinion No. 462, August 2010, Reaffirmed 2013b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of Rh D alloimmunization. Practice Bulletin No. 4, May 1999, Reaffirmed 2013c

American College of Obstetricians and Gynecologists: The limits of conscientious refusal in reproductive medicine. Committee Opinion No. 385, November 2007, Reaffirmed 2013d

American College of Obstetricians and Gynecologists: Second-trimester abortion. Practice Bulletin No. 135, June 2013e

American College of Obstetricians and Gynecologists: Cerclage for management of cervical insufficiency. Practice Bulletin No. 142, February 2014

American Society for Reproductive Medicine: Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 90(Suppl 3):S60, 2008

American Society for Reproductive Medicine: Intravenous immunoglobulin and recurrent spontaneous pregnancy loss. *Fertil Steril* 86(5 Suppl 1):S22b, 2006

Andersen AE, Ryan GL: Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population. *Obstet Gynecol* 114(6):1353, 2009

Ankumah NA, Tita A, Cantu J, et al: Pregnancy outcome vary by blood pressure level in women with mild-range chronic hypertension. Abstract No. 614, *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S261, 2013

Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M: Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 82:85, 1992

Arredondo F, Noble LS: Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 1:33, 2006

Baker A, Beresford T: Informed consent, patient education, and counseling. In Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, et al (eds): *Management of Unintended and Abnormal Pregnancy*. West Sussex, Wiley-Blackwell, 2009, p 48

Barlow S, Sullivan FM: *Reproductive Hazards of Industrial Chemicals: An Evaluation of Animal and Human Data*. New York, Academic Press, 1982

Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, et al: Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol* 84(6):1010, 1994

Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, et al: Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 95(3):857, 2011

Barnhart K, Sammel MD, Chung K, et al: Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol* 104:975, 2004a

Barnhart KT, Sammel MD, Appleby D, et al: Does a prediction model for pregnancy of unknown location developed in the UK validate on a US population? *Hum Reprod* 25(10):2434, 2010

Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF: Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: hCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 104:50, 2004b

Barrett JP, Whiteside JL, Boardman LA: Fatal clostridial sepsis after spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 99:899, 2002

Barth WH: Operative procedures of the cervix. In Hankins GDV, Clark SL, Cunningham FG, et al (eds): *Operative Obstetrics*. Norwalk, Appleton & Lange, 1995, p 753

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:e691S, 2012

Baud D, Goy G, Jatton K, et al: Role of *Chlamydia trachomatis* in miscarriage. *Emerg Infect Dis* 17(9):1630, 2011

Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF, et al: Immediate versus delayed IUD insertion after uterine aspiration. *N Engl J Med* 364(21):2208, 2011

Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, et al: Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* 93(2):447, 2010a

Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al: Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 160:985, 2009



- Berger DS, Hogge WA, Barmada MM, et al: Comprehensive analysis of HLA-G: implications for recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci* 17(4):331, 2010
- Berghella V, Airoidi J, O'Neill AM, et al: Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG* 116(9):1151, 2009
- Berghella V, Mackeen D: Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 118(1):148, 2011
- Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S: Recurrent miscarriage: are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 150:24, 2010
- Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, et al: History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 107:1098, 2006
- Boivin JF: Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 54:541, 1997
- Borgatta L, Burnhill MS, Tyson J, et al: Early medical abortion with methotrexate and misoprostol. *Obstet Gynecol* 97:11, 2001
- Boyd EF Jr, Holmstrom EG: Ovulation following therapeutic abortion. *Am J Obstet Gynecol* 113:469, 1972
- Bradshaw KD: Anatomic disorders. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al: *Williams Gynecology*, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 2012
- Branch DW, Gibson M, Silver RM: Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 363:18, 2010
- Brent RL: Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 200(1):4, 2009
- Brigham SA, Conlon C, Farquason RG: A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 14(11):2868, 1999
- Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al: The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 337:509, 1997
- Bryant AG, Grimes DA, Garrett JM: Second-trimester abortion for fetal anomalies or fetal death. Labor induction compared with dilation and evacuation. *Obstet Gynecol* 117(4):788, 2011
- Bukulmez O, Arici A: Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:727, 2004
- Bulik CM, Hoffman ER, Von Holle A, et al: Unplanned pregnancy in women with anorexia nervosa. *Obstet Gynecol* 116:1136, 2010
- Buttram VC Jr, Gibbons WE: Mullerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 32(1):40, 1979
- Calleja-Agius J, Muttukrishna S, Pizzey AR, et al: Pro- and anti-inflammatory cytokines in threatened miscarriages. *Am J Obstet Gynecol* 205:83.e8-16, 2011
- Cammarano CL, Herron MA, Parer JT: Validity of indications for transabdominal cervicoisthmus cerclage for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 172:1871, 1995
- Canobbio MM, Mair DD, van der Velde M, et al: Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 28(3):763, 1996
- Cansino C, Edelman A, Burke A, et al: Paracervical block with combined ketorolac and lidocaine in first-trimester surgical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114(6):1220, 2009
- Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, et al: Male chromosomal factors of unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 101:1229, 2003
- Caruso A, Trivellini C, De Carolis S, et al: Emergency cerclage in the presence of protruding membranes: is pregnancy outcome predictable? *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:265, 2000
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al: Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105(2):239, 2005
- Caspi E, Schneider DF, Mor Z, et al: Cervical internal os cerclage: description of a new technique and comparison with Shirodkar operation. *Am J Perinatol* 7:347, 1990
- Castañeda R, Lechuga D, Ramos RI, et al: Endemic goiter in pregnant women: utility of the simplified classification of thyroid size by palpation and urinary iodine as screening tests. *BJOG* 109:1366, 2002
- Catov JM, Nohr EA, Olsen J, et al: Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol* 112(2 pt 1):290, 2008
- Cavallo F, Russo R, Zotti C, et al: Moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol* 30:195, 1995
- Centers for Disease Control and Prevention: *Clostridium sordellii* toxic shock syndrome after medical abortion with mifepristone and intravaginal misoprostol—United States and Canada, 2001–2005. *MMWR* 54(29):724, 2005
- Centers for Disease Control and Prevention: Tobacco use and pregnancy. 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/TobaccoUse-Pregnancy/index.htm>. Accessed May 22, 2013
- Chasen ST, Kalish RB, Gupta M, et al: Obstetric outcomes after surgical abortion at  $\geq$  20 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 193:1161, 2005
- Chasen ST, Silverman NS: Mid-trimester emergent cerclage: a ten year single institution review. *J Perinatol* 18:338, 1998
- Chen BA, Reeves MF, Creinin MD, et al: Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery. *Am J Obstet Gynecol* 198:626.e1, 2008
- Chen L, Hu R: Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 74:513, 2011
- Clark K, Ji H, Feltovich H, et al: Mifepristone-induced cervical ripening: structural, biomechanical, and molecular events. *Am J Obstet Gynecol* 194:1391, 2006
- Clark W, Bracken H, Tanenhaus J, et al: Alternatives to a routine follow-up visit for early medical abortion. *Obstet Gynecol* 115(2 Pt 1):264, 2010
- Cleland K, Creinin M, Nucatola D, et al: Significant adverse events and outcomes after medical abortion. *Obstet Gynecol* 121(1):166, 2013
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al: A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 199:127.e1, 2008
- Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, et al: Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 343:1839, 2000
- Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, et al: A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 17:151, 2008
- Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S, et al: Toxic shock associated with *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 110:1027, 2007
- Condous G, Okaro E, Khalid A, et al: Do we need to follow up complete miscarriages with serum human chorionic gonadotrophin levels? *BJOG* 112:827, 2005
- Condous G, Van Calster B, Kirk E, et al: Clinical information does not improve the performance of mathematical models in predicting the outcome of pregnancies of unknown location. *Fertil Steril* 88(3):572, 2007
- Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, et al: Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum  $\beta$ -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 121(1):65, 2013
- Corardetti A, Cecati M, Sartini D, et al: Deregulated cytokine and chemokine expression in endometrium from women with recurrent pregnancy loss. Abstract No. 88, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S52, 2013
- Coyaji K, Krishna U, Ambardekar S, et al: Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one? *BJOG* 114(3):271, 2007
- Creinin MD, Huang X, Westhoff C, et al: Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 107:901, 2006
- Creinin MD, Pymar HC, Schwartz JL: Mifepristone 100 mg in abortion regimens. *Obstet Gynecol* 98:434, 2001
- Creinin MD, Schreiber CA, Bednarek P: Mifepristone and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion. *Obstet Gynecol* 109(4):885, 2007
- Cunningham FG, Halvorson LM: First-trimester abortion. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 2012
- Daif JL, Levie M, Chudnoff S, et al: Group A streptococcus causing necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 2):504, 2009
- Dalenda C, Ines N, Fathia B, et al: Two medical abortion regimens for late first-trimester termination of pregnancy: a prospective randomized trial. *Contraception* 81(4):323, 2010
- Dao B, Blum J, Thieba B, et al: Is misoprostol a safe, effective and acceptable alternative to manual vacuum aspiration for postabortion care? Results from a randomized trial in Burkina Faso, West Africa. *BJOG* 114(11):1368, 2007
- Daya S: Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol* 168(3 Pt 1):903, 1993
- Dayananda I, Maurer R, Fortin J, et al: Medical abortion follow-up serum human chorionic gonadotropin compared with ultrasonography. *Obstet Gynecol* 121(3):607, 2013
- Devaseelan P, Fogarty PP, Regan L: Human chorionic gonadotropin for threatened abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 5:DC007422, 2010
- Devi Wold AS, Pham N, Arici A: Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 1:25, 2006
- De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, et al: Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 20(6):633, 2010



- Dickinson J, Jennings B, Doherty D: Comparison of three regimens using mifepristone and misoprostol for second trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 210:S36, 2014
- Doody KJ: Treatment of the infertile couple. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 2012
- Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al: Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 369:1443, 2013
- Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, et al: Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2:69, 2005
- Dukhovny S, Zutshi P, Abbott JF: Recurrent second trimester pregnancy loss: evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16:451, 2009
- Eddleman K, Sullivan L, Stone J, et al: An individualized risk for spontaneous pregnancy loss: a risk function model. *J Soc Gynecol Investig* 13:197A, 2006
- Edlow AG, Hou MY, Maurer R, et al: Uterine evacuation for second-trimester fetal death and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 117(2, part 1):307, 2011
- Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA: Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: what is the real risk? *Am J Obstet Gynecol* 197:581.e1, 2007
- Edwards DRV, Aldridge T, Baird DD, et al: Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 120(1):113, 2012
- Ehsanipoor R, Selligman N, Szymanski L, et al: Physical exam indicated cerclage versus expectant management: a systematic review and meta-analysis. Abstract No. 152, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S76, 2013
- Eiben B, Bartels I, Bahr-Prosch S, et al: Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 47:656, 1990
- Eller AG, Branch DW, Nelson L, et al: Vascular endothelial growth factor-A gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 88(1):48, 2011
- Erkan D, Kozora E, Lockshin MD: Cognitive dysfunction and white matter abnormalities in antiphospholipid syndrome. *Pathophysiology* 18(1):93, 2011
- Eskenazi B, Chevrier J, Rosas LG, et al: The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect* 117(9):1359, 2009
- FantelAG, Shepard TH, Vadheim-Roth C, et al: Embryonic and fetal phenotypes: prevalence and other associated factors in a large study of spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EM (eds): *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press, 1980, p 71
- Fekih M, Fathallah K, Ben Regaya L, et al: Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 109(1):67, 2010
- Feldman DM, Timms D, Borgida AF: Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med* 30(3):709, 2010
- Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, et al: Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 353:2352, 2005
- Fjerstad M, Sivin I, Lichtenberg ES, et al: Effectiveness of medical abortion with mifepristone and buccal misoprostol through 59 gestational days. *Contraception* 80(3):282, 2009a
- Fjerstad M, Trussell J, Sivin I, et al: Rates of serious infection after changes in regimens for medical abortion. *N Engl J Med* 361:145, 2009b
- Flood K, Peace A, Kent E, et al: Platelet reactivity and pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 203:281.e1, 2010
- Floyd RL, Decoufle P, Hungerford DW: Alcohol use prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 17:101, 1999
- Freedman L, Landy U, Steinauer J: Obstetrician-gynecologist experiences with abortion training: physician insights from a qualitative study. *Contraception* 81(6):525, 2010
- Garber J, Cobin R, Gharib H, et al: Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 22(12):1200, 2012
- Gibb DM, Salaria DA: Transabdominal cervicoisthmus cerclage in the management of recurrent second trimester miscarriage and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 102:802, 1995
- Giraldo-Isaza MA, Fried GP, Hegarty SE, et al: Comparison of 2 stitches vs 1 stitch for transvaginal cervical cerclage for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 208:209.e1, 2013
- Goldberg AB, Dean G, Kang MS, et al: Manual versus electric vacuum aspiration for early first-trimester abortion: a controlled study of complication rates. *Obstet Gynecol* 103:101, 2004
- Goldberg AB, Drey EA, Whitaker AK: Misoprostol compared with laminaria before early second-trimester surgical abortion: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 106:234, 2005
- Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z, et al: Reproductive outcome following hysteroscopic management of intrauterine septum and adhesions. *Human Reprod* 10:2663, 1995
- Goldstein SR: Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 80(4):670, 1992
- Goyal V: Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion of cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 112:1117, 2009
- Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, et al: Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 106:993, 2005
- Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G: Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 15(2):189, 2009
- Guest J, Chien PF, Thomson MA, et al: Randomised controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. *BJOG* 114(2):207, 2007
- Guttmacher Institute: US abortion rate levels off after 30-year decline. *Reuters Health Information*, January 12, 2011
- Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, et al: Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and placental abruption. *Obstet Gynecol* 117:287, 2011
- Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, et al: A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation. *BJOG* 112(8):1102, 2005
- Hannafin B, Lovecchio F, Blackburn P: Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin? *Am J Obstet Gynecol* 24:487, 2006
- Hardy G, Benjamin A, Abenhaim HA: Effect of induced abortions on early preterm births and adverse perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 35(2):138, 2013
- Harris LH: Stigma and abortion complications in the United States. *Obstet Gynecol* 120(6):1472, 2012
- Harris LH, Cooper A, Rasinski KA, et al: Obstetrician-gynecologists' objections to and willingness to help patients obtain an abortion. *Obstet Gynecol* 118(4):905, 2011
- Hasan R, Baird DD, Herring AH, et al: Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obstet Gynecol* 114:860, 2009
- Heartwell SF, Deputy Director, Domestic Programs, Susan Thompson Buffett Foundation, March 2013
- Heuser C, Dalton J, Macpherson C, et al: Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):343.e1, 2010
- Hide G, Morley EK, Hughes JM, et al: Evidence for high levels of vertical transmission in *Toxoplasma gondii*. *Parasitology* 136(14):1877, 2009
- Ho CS, Bhatnagar J, Cohen AL, et al: Undiagnosed cases of fatal *Clostridium*-associated toxic shock in Californian women of childbearing age. *Am J Obstet Gynecol* 201:459.e1-7, 2009
- Holbrook WJ, Oskarsdottir A, Fridjonsson T, et al: No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a health Caucasian population. *Acta Odontol Scand* 62:177, 2004
- Homer H, Saridogan E: Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 94(1):324, 2010
- Honkanen H, Piaggio G, Hertzen H, et al: WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG* 111(7):715, 2004
- Hoover RN, Hyer M, Pheiffer RM, et al: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365(14):1304, 2011
- Horon IL: Underreporting of maternal deaths on death certificates and the magnitude of the problem of maternal mortality. *Am J Public Health* 95:478, 2005
- Hudson MM: Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol* 116:1171, 2010
- Irving A, Kieke B, Donahue J, et al: Trivalent inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 121(1):159, 2013
- Jacobs PA, Hassold TJ: The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press, 1980, p 289
- Jain JK, Harwood B, Meckstroth KR, et al: A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal



- misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 17:1477, 2002
- Jarvie E, Ramsay JE: Obstetric management of obesity in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 15(2):83, 2010
- Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH: Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 93(4):1234, 2010
- Jeppson PC, Park A, Chen CC: Multivalvular bacterial endocarditis after suction curettage abortion. *Obstet Gynecol* 112:452, 2008
- Johns J, Jauniaux E: Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 107:845, 2006
- Johnson LG, Mueller BA, Daling JR: The relationship of placenta previa and history of induced abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 81:191, 2003
- Jones RK, Kavanaugh ML: Changes in abortion rates between 2000 and 2008 and lifetime incidence of abortion. *Obstet Gynecol* 117(6):1358, 2011
- Joo JG, Beke A, Berkes E, et al: Fetal pathology in second-trimester miscarriages. *Fetal Diagn Ther* 25(2):186, 2009
- Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, et al: Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 18:139, 2001
- Kadar N, DeCherney AH, Romero R: Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the relative efficacy of single and serial chorionic gonadotropin determinations in the early diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 37:542, 1982
- Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, et al: Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Hum Genet* 55:87, 1980
- Kambiss SM, Hibbert ML, Macedonia C, et al: Uterine perforation resulting in bowel infarction: sharp traumatic bowel and mesenteric injury at the time of pregnancy termination. *Milit Med* 165:81, 2000
- Kapp N, Lohr PA, Ngo TD, et al: Cervical preparation for first trimester surgical abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007207, 2010
- Karl K, Katz M: A stepwise approach to cervical cerclage. *OBG Management* 24:31, 2012
- Keder LM: Best practices in surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 189:418, 2003
- Keegan GT, Forkowitz MJ: A case report: uretero-uterine fistula as a complication of elective abortion. *J Urol* 128:137, 1982
- Kelly H, Harvey D, Moll S: A cautionary tale. Fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 107:439, 2006
- Kerns JL, Steinauer JE, Rosenstein MG, et al: Maternal-fetal medicine subspecialists' provision of second-trimester termination services. *Am J Perinatol* 29:709, 2012
- Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, et al: Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol* 37:87, 2002
- Kharazmi E, Dossus L, Rohrmann S, et al: Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 97(1):49, 2011
- Khashan AS, Quigley EMM, McNamee R, et al: Increased risk of miscarriage and ectopic pregnancy among women with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10(8):902, 2012
- Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, et al: Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 341:1639, 1999
- Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, et al: Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 108:369, 2006
- Kollitz K, Meyn, Lohr P, Creinin M: Mifepristone and misoprostol for early pregnancy failure: a cohort analysis. *Am J Obstet Gynecol* 204:386.e1-6, 2011
- Krassas GE, Poppe K, Glinioer D: Thyroid function and human reproductive health. *Endo Rev* 31:702, 2010
- Kuhn RPJ, Pepperell RJ: Cervical ligation: a review of 242 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 17:79, 1977
- Lahteenmaki P, Luukkainen T: Return of ovarian function after abortion. *Clin Endocrinol* 2:123, 1978
- Lashen H, Fears K, Sturdee D: Obesity is associated with increased risk of early and recurrent miscarriage: matched case control study. *Hum Reprod* 19:1644, 2004
- Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, et al: Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 206:327.e1, 2012
- Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ: Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal US. *Radiology* 167(2):383, 1988
- Levi CS, Lyons EA, Zheng XH, et al: Endovaginal US: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length. *Radiology* 176(1):71, 1990
- Locatelli A, Vergani P, Bellini P, et al: Amnioreduction in emergency cerclage with prolapsed membranes: comparison of two methods for reducing the membranes. *Am J Perinatol* 16:73, 1999
- Love ER, Bhattacharya S, Smith NC, et al: Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BMJ* 341:c3967, 2010
- Luise C, Jermy K, May C, et al: Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. *BMJ* 324:873, 2002
- Lupo PJ, Symanski E, Waller DK, et al: Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring, Texas, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 119:397, 2011
- Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, et al: First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 115:935, 2010
- MacIsaac L, Darney P: Early surgical abortion: an alternative to and backup for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 183:S76, 2000
- MacNaughton MC, Chalmers IG, Dubowitz V, et al: Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomized Trial of Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 100:516, 1993
- Maconochie N, Doyle P, Prior S, et al: Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 114:170, 2007
- Madden T, Westhoff C: Rates of follow-up and repeat pregnancy in the 12 months after first-trimester induced abortion. *Obstet Gynecol* 113:663, 2009
- Mankowski JL, Kingston J, Moran T, et al: Paracervical compared with intracervical lidocaine for suction curettage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 113:1052, 2009
- Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, et al: Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:772, 2009
- Marguard K, Westphal LM, Milki AA, et al: Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril* 94(4):1473, 2010
- Masch RJ, Roman AS: Uterine evacuation in the office. *Contemp Ob Gyn* 51:66, 2005
- Mazze RI, Källén B: Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 161:1178, 1989
- McDonald IA: Incompetent cervix as a cause of recurrent abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 70:105, 1963
- Meirik O, Huang NTM, Piaggio G, et al: Complications of first-trimester abortion by vacuum aspiration after cervical preparation with and without misoprostol: a multicentre randomized trial. *Lancet* 379:1817, 2012
- Meites E, Zane S, Gould C: Fatal *Clostridium sordellii* infections after medical abortions. *N Engl J Med* 363(14):1382, 2010
- Mentula M, Suhonen S, Heikinheimo O: One- and two-day intervals between mifepristone and misoprostol in second trimester medical termination of pregnancy. *Hum Reprod* 26(10):2690, 2011
- Mohammad KL, Ghazaly MM, Zaalouk TK, et al: Maternal brucellosis and human pregnancy. *J Egypt Soc Parasitol* 41(2):485, 2011
- Moore S, Ide M, Coward PY, et al: A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* 197:251, 2004
- Moreau C, Kaminski M, Ancel PY, et al: Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study. *BJOG* 112:430, 2005
- Moschos E, Twickler DM: Intrauterine devices in early pregnancy: findings on ultrasound and clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 204:427.e1-6, 2011
- Munk-Olsen T, Laursen T, Pedersen, C, et al: Induced first-trimester abortion and risk of mental disorder. *N Engl J Med* 364(4):332, 2011
- Nahum GG: Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med* 43(10):877, 1998
- Nawaz FH, Rizvi J: Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 69(3):184, 2010
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91(7):2587, 2006
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al: Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4):1699, 2010
- Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, et al: Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007223, 2010



- Newmann SJ, Sokoloff A, Tharyil M, et al: Same-day synthetic osmotic dilators compared with overnight laminaria before abortion at 14-18 weeks of gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 123:271, 2014
- Ngoc NT, Shochet T, Raghavan S, et al: Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 118(3):601, 2011
- Nguyen NT, Blum J, Durocher J, et al: A randomized controlled study comparing 600 versus 1200 µg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion. *Contraception* 72:438, 2005
- Niinimäki M, Pouta A, Bloigu A, et al: Immediate complications after medical compared with surgical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 114:795, 2009
- Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, et al: Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol* 205:533.e1, 2011
- Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, et al: Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. *J Ultrasound Med* 6(1):23, 1987
- Oakeshott P, Hay P, Hay S, et al: Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective, community based cohort study. *BMJ* 325:1334, 2002
- O'Connor S, Kuller JA, McMahon MJ: Management of cervical cerclage after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Surv* 54:391, 1999
- Owen J, Hankins G, Iams J, et al: Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 201(4):375, 2009
- Owen J, Hauth JC, Winkler CL, et al: Midtrimester pregnancy termination: a randomized trial of prostaglandin E2 versus concentrated oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 167:1112, 1992
- Owen J, Iams JD, Hauth JC: Vaginal sonography and cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 188:586, 2003
- Pasternak B, Svanström H, Hviid A: Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 368(9):814, 2013
- Paul ME, Mitchell CM, Rogers AJ, et al: Early surgical abortion: efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 187:407, 2002
- Pazol K, Creanga AA, Burley KD, et al: Abortion surveillance—United States 2010. *MMWR* 62(ss08):1, 2013
- Pazol K, Creanga AA, Zane S, et al: Abortion surveillance—United States, 2009. *MMWR* 61(8):1, 2012
- Pazol K, Zane SB, Parker WY, et al: Abortion surveillance—United States, 2008. *MMWR* 60(15):1, 2011
- Pymar HC, Creinin MD, Schwartz JL: Mifepristone followed on the same day by vaginal misoprostol for early abortion. *Contraception* 64:87, 2001
- Quinn PA, Shewchuck AB, Shuber J, et al: Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples colonized with genital mycoplasmas. *Am J Obstet Gynecol* 145:239, 1983a
- Quinn PA, Shewchuck AB, Shuber J, et al: Serologic evidence of *Ureaplasma urealyticum* infection in women with spontaneous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 145:245, 1983b
- Raghavan S, Comendant R, Digol I, et al: Two-pill regimens of misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' gestational age: a randomized controlled trial of sublingual and oral misoprostol. *Contraception* 79(2):84, 2009
- Ramsey PS, Owen J: Midtrimester cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 43(3):495, 2000
- Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J: Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second-trimester labor induction. *Obstet Gynecol* 104:138, 2004
- Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, et al: Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 13:198, 1998
- Raymond E, Grimes D: The comparative safety of legal induced abortion and childbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 119(2, Part 1):215, 2012
- Reddy UM: Recurrent pregnancy loss: nongenetic causes. *Contemp Ob Gyn* 52:63, 2007
- Reeves MF, Smith KJ, Creinin MD: Contraceptive effectiveness of immediate compared with delayed insertion of intrauterine devices after abortion. *Obstet Gynecol* 109:1286, 2007
- Reichman DE, Laufer MR: Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 24(2):193, 2010
- Renner RM, Nichols MD, Jensen JT, et al: Paracervical block for pain control in first-trimester surgical abortion. *Obstet Gynecol* 119:1030, 2012
- Robson SC, Kelly T, Howel D, et al: Randomised preference trial of medical versus surgical termination of pregnancy less than 14 weeks' gestation (TOPS). *Health Technol Assess* 13(53):1, 2009
- Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, et al: Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25(3):313, 2011
- Rowland AS, Baird DD, Shore DL, et al: Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 141:531, 1995
- Rust OA, Atlas RO, Reed J, et al: Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage may not help. *Am J Obstet Gynecol* 185:1098, 2001
- Salim R, Regan L, Woelfer B, et al: A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 18:162, 2003
- Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, et al: Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 117:245, 2010
- Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, et al: The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 26:3274, 2011
- Satpathy HK, Fleming A, Frey D, et al: Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med* 120(3):E01, 2008
- Savaris RF, Silva de Moraes G, Cristovam RA, et al: Are antibiotics necessary after 48 hours of improvement in infected/septic abortions? A randomized controlled trial followed by a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 204:301.e1, 2011
- Savitz DA, Chan RL, Herring AH, et al: Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology* 19:55, 2008
- Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, et al: Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion. A randomized trial. *JAMA* 284:1948, 2000
- Schneider D, Golan A, Langer R, et al: Outcome of continued pregnancies after first and second trimester cervical dilatation by laminaria tents. *Obstet Gynecol* 78:1121, 1991
- Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, et al: Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 324:727, 1991
- Schust D, Hill J: Recurrent pregnancy loss. In Berek J (ed): *Novak's Gynecology*, 13th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
- Sedgh G, Singh S, Shah I, et al: Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *Lancet* 379:625, 2012
- Shannon C, Wiebe E, Jacot F: Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomized trial. *BJOG* 113:621, 2006
- Sharshiner R, Romero S, Silver R, et al: Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. Abstract No. 151, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S76, 2013
- Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, et al: Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Digest Dis* 12:186, 1994
- Shimoni N, Davis A, Ramos M, et al: Timing of copper intrauterine device insertion after medical abortion. *Obstet Gynecol* 118(3):623, 2011
- Shirodkar VN: A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 52:299, 1955
- Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, et al: Nomenclature for pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 118(6):1402, 2011
- Simpson JL: Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 50(1):10, 2007
- Simpson JL: Genes, chromosomes, and reproductive failure. *Fertil Steril* 33(2):107, 1980
- Smith LF, Ewings PD, Guinlan C: Incidence of pregnancy after expectant, medical, or surgical management of spontaneous first trimester miscarriage: long term follow-up of miscarriage treatment (MIST) randomized controlled trial. *BMJ* 339:b3827, 2009
- Sollid CP, Wisborg K, Hjort JH, et al: Eating disorder that was diagnosed before pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 190:206, 2004
- Srinivas SK, Ernst LM, Edlow AG, et al: Can placental pathology explain second-trimester pregnancy loss and subsequent pregnancy outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 199:402.e1, 2008
- Stein Z, Kline J, Susser E, et al: Maternal age and spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press, 1980, p 107
- Steinauer J, Darney P, Auerbach RD: Should all residents be trained to do abortions? *Contemp Ob Gyn* 51:56, 2005a
- Steinauer J, Drey EA, Lewis R, et al: Obstetrics and gynecology resident satisfaction with an integrated, comprehensive abortion rotation. *Obstet Gynecol* 105:1335, 2005b
- Steinberg JR, McCulloch CE, Adler NE: Abortion and mental health. *Obstet Gynecol* 123:263, 2014
- Stephenson MD, Kuttah WH, Purkiss S, et al: Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 25(9):2203, 2010



- Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, et al: Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 116:1056, 2010
- Stoval N, Sibai B, Habli M: Is there a role for cerclage in twin gestation with short cervical length (CL)? Single center experience. Abstract No. 143, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S73, 2013
- Streeter GL: Focal deficiencies in fetal tissues and their relation to intra-uterine amputation. Carnegie Institute of Washington 1930, Publication No. 414, p 5
- Stulberg DB, Dude AM, Dahlguist I, et al: Abortion provision among practicing obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 118(9):609, 2011
- Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere DY, et al: Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 104:784, 2004
- Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, et al: The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 25(2):418, 2010
- Swingle HM, Colaizy TT, Zimmerman MB, et al: Abortion and the risk of subsequent preterm birth. *J Reprod Med* 54:95, 2009
- Tang J, Kapp N, Dragoman M, et al: WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet* 121(2):186, 2013
- Tanner L: Abortion in America: restrictions on the rise. The Associated Press, October 12, 2012
- Taskinen H, Kyyrönen P, Hemminki K: Effects of ultrasound, shortwaves, and physical exertion on pregnancy outcome in physiotherapists. *J Epidemiol Community Health* 44:196, 1990
- Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, et al: The role of maternal syphilis, gonorrhea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int J STD AIDS* 3:418, 1992
- Templeton A, Grimes D: A request for abortion. *N Engl J Med* 365(23):2198, 2011
- Terkildsen MFC, Parilla BV, Kumar P, et al: Factors associated with success of emergent second-trimester cerclage. *Obstet Gynecol* 101:565, 2003
- Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al: Association between thyroid auto-antibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 342:d2616, 2011
- Therapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM: Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *Br J Obstet Gynecol* 92:899, 1985
- Thomason JL, Sampson MB, Beckman CR, et al: The incompetent cervix: a 1982 update. *J Reprod Med* 27:187, 1982
- Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MG: A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer. *Am J Obstet Gynecol* 159(3):676, 1988
- To MS, Alfievic Z, Heath VCF, et al: Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 363:1849, 2004
- Tongsong T, Srisornboon J, Wanapirak C, et al: Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a cohort study. *J Obstet Gynaecol* 21:331, 1995
- Torre A, Huchon C, Bussieres L, et al: Immediate versus delayed medical treatment for first-trimester miscarriage: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 206:215.e1, 2012
- Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, et al: Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomized controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 332(7552):1235, 2006
- Tzeng CR, Hwang JL, Au HK, et al: Sonographic patterns of the endometrium in assessment of medical abortion outcomes. *Contraception* 88(1):153, 2013
- Valli E, Zupi E, Marconi D, et al: Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 8(3):398, 2001
- van Benthem BH, de Vincenzi I, Delmas MD, et al: Pregnancies before and after HIV diagnosis in a European cohort of HIV-infected women. European study on the natural history of HIV infection in women. *AIDS* 14:2171, 2000
- van den Boogaard E, Kaandorp SP, Franssen MT, et al: Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Hum Reprod* 25(6):1411, 2010
- Vartian CV, Septimus EJ: Tricuspid valve group B streptococcal endocarditis following elective abortion. *Rev Infect Dis* 13:997, 1991
- Velez Edwards DR, Baird DD, Hasan R, et al: First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort. *Hum Reprod* 27(1):54, 2012
- Vilchez G, Saona P, Bahado-Singh R, et al: Adverse obstetrical outcomes of brucellosis in pregnancy: a 42-year experience in Peru. *Am J Obstet Gynecol* 210:S216, 2014
- Virk J, Zhang J, Olsen J: Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 357:648, 2007
- von Hertzen H, Honkanen H, Piaggio G, et al: WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: efficacy. *BJOG* 110:808, 2003
- von Hertzen H, Huong NTM, Piaggio G, et al: Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion: a randomized controlled noninferiority trial. *BJOG* 117(10):1186, 2010
- von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, et al: Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomized controlled equivalence trial. *Lancet* 369:1938, 2007
- von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, et al: Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomized factorial controlled equivalence trial. *BJOG* 116(3):381, 2009
- Warburton D, Stein Z, Kline J, et al: Chromosome abnormalities in spontaneous abortion: data from the New York City study. In Porter IH, Hook EB (eds): *Human Embryonic and Fetal Death*. New York, Academic Press, 1980, p 261
- Warren JB, Silver RM: Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:345, 2004
- Weiss J, Malone F, Vidaver J, et al: Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome—a population based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 187:S70, 2002
- Weng X, Odouki R, Li DK: Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 198:279.e1, 2008
- Westfall JM, Sophocles A, Burggraf H, et al: Manual vacuum aspiration for first-trimester abortion. *Arch Fam Med* 7:559, 1998
- Whittle WL, Singh SS, Allen L, et al: Laparoscopic cervico-isthmic cerclage: surgical technique and obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 201:364.e1, 2009
- Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, et al: Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol* 107:557, 2006
- Wilcox AF, Weinberg CR, O'Connor JF, et al: Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319:189, 1988
- Williams Z: Inducing tolerance to pregnancy. *N Engl J Med* 367(12):1159, 2012
- Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, et al: Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 112(6):1303, 2008
- Witter FR: Negative sonographic findings followed by rapid cervical dilatation due to cervical incompetence. *Obstet Gynecol* 64:136, 1984
- Wo JY, Viswanathan AN: Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(5):1304, 2009
- Woo J, Arrabal P, O'Reilly G: Pregnancy outcome after placement of reinforcement cerclage. Abstract No. 798, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S335, 2013
- Word L, Hoffman BL: Surgeries for benign gynecologic conditions. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al: *Williams Gynecology*, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 2012
- World Health Organization: The use of DDT in malaria vector control: WHO position statement. 2011. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO\\_HTM\\_GMP\\_2011\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_HTM_GMP_2011_eng.pdf). Accessed May 21, 2013
- Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, et al: Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol* 192:240, 2005
- Xiong X, Buekens P, Vastardis S, et al: Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 62(9):605, 2007
- Yetman DL, Kutteh WH: Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 66:540, 1996
- Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, et al: Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 187:868, 2002
- Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, et al: A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 353:761, 2005
- Zheteyeva Y, Moro PL, Xue X, et al: Safety of meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnancy: a review of the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Am J Obstet Gynecol* 208(6):478.e1, 2013



# Gravidez Ectópica

GRAVIDEZ TUBÁRIA..... 377

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ..... 379

DIAGNÓSTICO MULTIMODAL ..... 379

TRATAMENTO CLÍNICO ..... 384

TRATAMENTO CIRÚRGICO ..... 385

GRAVIDEZ INTERSTICIAL ..... 387

GRAVIDEZ ABDOMINAL ..... 388

GRAVIDEZ OVARIANA..... 390

GRAVIDEZ CERVICAL..... 390

GRAVIDEZ EM CICATRIZ DE CESARIANA..... 391

Depois da fecundação e do trânsito pela tuba ovariana, o blastocisto normalmente implanta-se no revestimento endotelial da cavidade uterina. A implantação em qualquer outro local é considerada ectópica e, nos Estados Unidos, representa 1 a 2% de todas as gestações no primeiro trimestre. Por outro lado, essa porcentagem diminuta é responsável por 6% de todos os óbitos relacionados com gestação (Berg, 2010; Stulberg, 2013). Além disso, a probabilidade de uma gravidez subsequente bem-sucedida é reduzida depois de uma gestação ectópica. Felizmente, os ensaios urinários e séricos para subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β-hCG, de β-*human chorionic gonadotropin*) e a ultrasonografia transvaginal tornaram possível o diagnóstico mais precoce. Por essa razão, os coeficientes de sobrevivência materna e os índices de preservação da função reprodutiva aumentaram.

GRAVIDEZ TUBÁRIA

Classificação

Praticamente 95% das gestações ectópicas são implantadas nos diversos segmentos da trompa uterina e são responsáveis pelas gestações tubárias fímbricas, ampulares, ístmicas ou intersti-

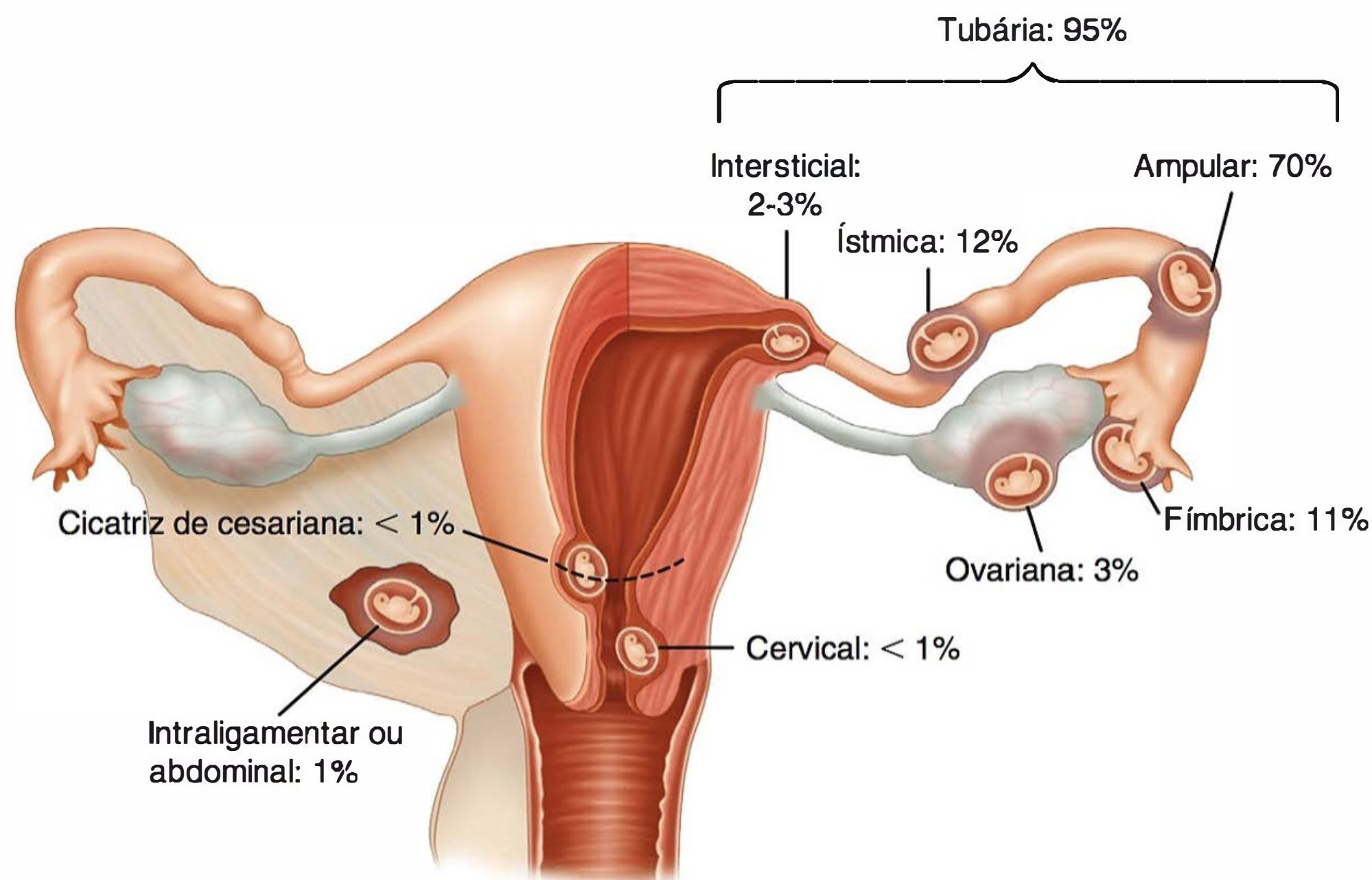
ciais (Figura 19-1). Como se pode observar, a ampola é o local mais comum, seguida do istmo. Os 5% restantes dos casos de gestações ectópicas não tubárias ocorrem no ovário, na cavidade peritoneal, no colo uterino ou em uma cicatriz preexistente de cesariana. Em alguns casos, uma gestação multifetal é composta de um conceito com implantação uterina normal e outro implantado em posição ectópica. A incidência natural dessas gestações heterotópicas fica em torno de 1 por 30.000. No entanto, em consequência das tecnologias de reprodução assistida (TRAs), sua incidência aumentou para 1 em 7.000 e, depois da indução da ovulação, pode alcançar a incidência de até 0,5 a 1% (Mukul, 2007). Existem casos raros descritos de gestação tubária gemelar com os dois embriões na mesma tuba ovariana, ou um em cada tuba (Eze, 2012; Svirskey, 2010).

Independentemente da localização, as mulheres D-negativo com gravidez ectópica e que não estão sensibilizadas ao antígeno D devem receber imunoglobulina (Ig) G anti-D (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Nas gestações no primeiro trimestre, a dose apropriada é de 50 ou 300 μg, enquanto a dose padronizada de 300 μg é administrada nas gestantes em estágios mais avançados.

Riscos

A anatomia anormal da trompa uterina é responsável por muitos casos de gestação ectópica tubária. Procedimentos cirúrgicos realizados para tratar gestação tubária pregressa, recuperar a fertilidade ou esterilizar acarretam o risco mais alto de implantação tubária. Depois de uma gravidez ectópica anterior, a probabilidade de ocorrer outra é de cerca de 10% (Ankum, 1996; Skjeldestad, 1998). Outro fator de risco comum é história pregressa de doença sexualmente transmissível ou outra infecção tubária, a qual pode distorcer a anatomia tubária normal. Em termos mais específicos, um episódio de salpingite pode ser seguido de gestação ectópica subsequente em até 9% dos casos (Westrom, 1992). Do mesmo modo, as adesões peritubárias subsequentes a uma salpingite, apendicite ou endometriose podem elevar o risco de gravidez tubária. O risco também aumenta nas pacientes com salpingite ístmica nodosa, que é um distúrbio no qual divertículos revestidos por epité-





**FIGURA 19-1** Locais de implantação de 1.800 gestações ectópicas em um estudo de 10 anos com base populacional. (Dados de Callen, 2000; Bouyer, 2003.)

lio se estendem para dentro da camada muscular hipertrofiada (Schipper, 2012). As anomalias congênitas da trompa uterina, em especial as que são secundárias à exposição intrauterina ao dietilestilbestrol, também podem causar malformações tubárias e aumentar os índices de gestação ectópica (Hoover, 2011).

A infertilidade, por si só, assim como o uso de TRA para tentar superá-la, está associada a riscos substancialmente maiores de gravidez ectópica (Clayton, 2006). Além disso, as implantações “atípicas” – cornual, abdominal, cervical, ovariana e gestação heterotópica – são mais comuns depois de procedimentos de TRA. O tabagismo também tem associação comprovada, embora o mecanismo não esteja evidenciado (Waylen, 2009). Por fim, com qualquer tipo de contraceptivo, o número absoluto de gestações ectópicas é reduzido, pois a gravidez ocorre com menor frequência. Contudo, com as falhas de alguns métodos contraceptivos, o número relativo de gestações ectópicas aumenta. Exemplos incluem esterilização tubária, dispositivos intrauterinos (DIUs) que liberam cobre ou progestogênio e anticoncepcionais com apenas progestogênio (Furlong, 2002).

### ■ Evolução e desfechos possíveis

Nos casos de gestação tubária, como a trompa uterina não tem uma camada submucosa, o óvulo fecundado perfura imediatamente o epitélio. O zigoto fica localizado nas proximidades ou dentro da camada muscular, que, na maioria dos casos, é invadida pelo trofoblasto em proliferação rápida. O embrião ou feto de uma gravidez ectópica em geral está ausente ou atrofiado.

Os desfechos das gestações ectópicas incluem ruptura tubária, abortamento tubário ou interrupção da gravidez com regressão. Quando há ruptura, os produtos gestacionais invasivos em expansão e a hemorragia associada podem lacerar as estruturas da trompa uterina em qualquer um de seus diversos segmentos. Como regra geral, quando a trompa uterina rompe nas primeiras semanas, a gestação tem mais tendência de se localizar no segmento ístmico, enquanto a ampola é ligeiramente mais distensível (**Figura 19-2**). Entretanto, quando o óvulo fe-

cundado se implanta dentro do segmento intersticial, a ruptura costuma ocorrer mais tarde. Em geral, as gestações ectópicas tubárias rompem de maneira espontânea, mas em alguns casos a ruptura ocorre depois do coito ou de um toque bimanual.

Alternativamente, a gestação pode sofrer abortamento e sair da trompa uterina, e a frequência dessa evolução depende em parte do local da implantação inicial. O abortamento é comum nas gestações fímbricas e ampulares, e a ruptura é a consequência comum das gestações ístmicas. Com o abortamento tubário, a hemorragia rompe a conexão entre a placenta e as membranas e a parede tubária. Quando a separação da placenta é completa, o conceito por inteiro pode ser eliminado pela extremidade fimbriada e cair na cavidade peritoneal. Nesse ponto, a hemorragia pode cessar e os sintomas finalmente podem desapa-



**FIGURA 19-2** Ruptura de gravidez tubária ampular em fase inicial. (Fotografia cedida pelo Dr. Togas Tulandi.)



recer. Em geral, algum sangramento persiste enquanto os produtos permanecem na trompa uterina. O sangue escoar lentamente das fímbrias tubárias para o interior da cavidade peritoneal e se acumula no fundo de saco retouterino. Quando a extremidade fimbriada está obstruída, a trompa uterina poderá ser distendida gradualmente por sangue, formando hematossalpinge.

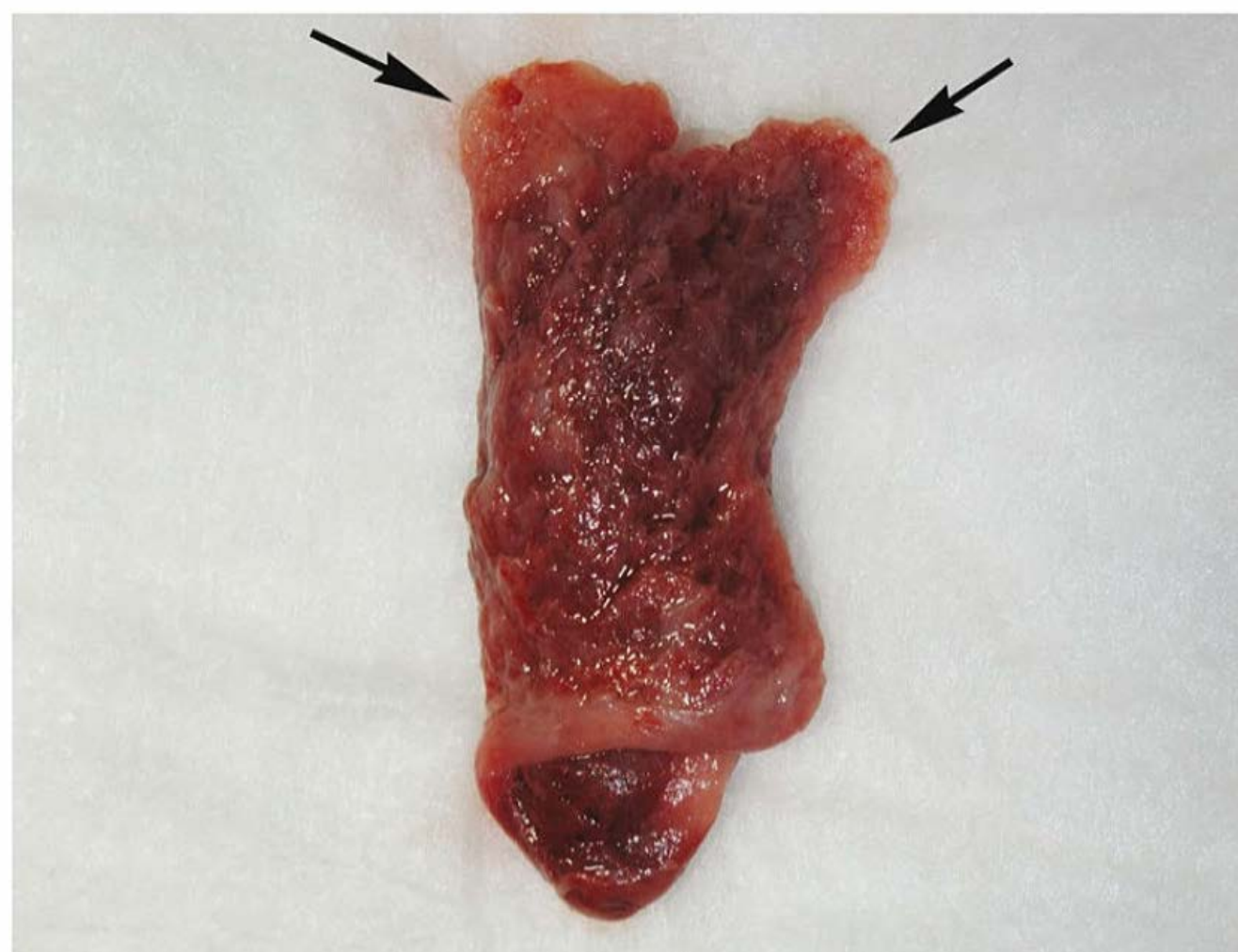
Por fim, um número indeterminado de gestações ectópicas falha de maneira espontânea e é reabsorvido. Hoje, isso pode ser documentado com mais frequência com a utilização dos ensaios sensíveis para  $\beta$ -hCG. Existem diferenças entre a gravidez ectópica “aguda”, descrita antes, e a gravidez ectópica “crônica”. As gestações ectópicas agudas mais comuns são as que têm níveis séricos altos de  $\beta$ -hCG e crescimento rápido, resultando em seu diagnóstico imediato. Essas gestações acarretam risco mais alto de ruptura tubária (Barnhart, 2003c). Com a gravidez ectópica crônica, o trofoblasto anormal morre precocemente e, desse modo, os níveis séricos de  $\beta$ -hCG são indetectáveis ou estáveis (Brennan, 2000). Nos casos típicos, as gestações ectópicas crônicas rompem tardiamente quando isso ocorre, mas em geral formam uma massa pélvica complexa, que costuma ser a razão para se realizar um procedimento cirúrgico diagnóstico (Cole, 1982; Grynberg, 2009; Uğur, 1996).

### ■ Manifestações clínicas

A apresentação mais precoce das pacientes e a tecnologia diagnóstica mais precisa geralmente permitem detectar gestações ectópicas antes de rompimento. Nesses casos, os sinais e sintomas de gravidez ectópica com frequência são sutis ou mesmo estão ausentes. A mulher não suspeita da existência de gravidez tubária e supõe que tenha uma gravidez normal em fase inicial, ou que esteja abortando.

Quando o diagnóstico é mais tardio, a apresentação “clássica” caracteriza-se pela tríade de atraso menstrual, dor e sangramento vaginal ou manchas de sangue no absorvente. Quando há ruptura tubária, a paciente geralmente tem dor abdominal baixa e pélvica intensa, com frequência descrita como lancinante, penetrante ou violenta. Durante a palpação do abdome, percebe-se hipersensibilidade. O exame pélvico bimanual, principalmente com a mobilização do colo uterino, provoca dor extrema. O fundo de saco posterior da vagina pode ficar abaulado em virtude do sangue no fundo de saco retouterino, ou ser percebida massa sensível e tumefeita em um dos lados do útero. Embora inicialmente seja mínimo, depois o útero pode ser empurrado para um dos lados por uma massa ectópica. O útero também pode aumentar levemente de volume por causa da estimulação hormonal. Os sintomas de irritação diafragmática, caracterizada por dor no pescoço ou no ombro, em especial durante a inspiração, ocorrem talvez em 50% das mulheres com hemoperitônio significativo.

Cerca de 60 a 80% das mulheres com gravidez tubária referem algum grau de manchas de sangue ou sangramento vaginal. Embora sangramento vaginal profuso seja sugestivo de abortamento incompleto, hemorragias desse tipo às vezes ocorrem nas gestações tubárias. Além disso, a gravidez tubária pode causar hemorragia intra-abdominal significativa. As reações físicas a uma hemorragia moderada incluem alterações indetectáveis dos sinais vitais, elevação discreta da pressão arterial ou uma resposta vasovagal evidenciada por bradicardia e hipotensão. Birkhahn e colaboradores (2003) assinalaram que, em 25 mulheres com gravidez ectópica rompida por ocasião da apresentação, a maioria tinha frequência cardíaca  $< 100$  bati-



**FIGURA 19-3** Esse molde de decídua foi eliminado por uma paciente com gravidez ectópica tubária. O molde espelha o formato da cavidade endometrial, e as duas setas assinalam as partes da decídua que preenchem os cornos uterinos.

mentos por minuto (bpm) e pressão sanguínea sistólica  $> 100$  mmHg. A pressão arterial diminui e o pulso aumenta quando o sangramento continua e a hipovolemia se torna significativa. A paciente apresenta distúrbios vasomotores, os quais variam de vertigem a síncope.

Mesmo depois de uma hemorragia substancial, no início os valores da hemoglobina ou do hematócrito podem mostrar apenas ligeira redução. Assim, depois de uma hemorragia aguda, uma redução da hemoglobina ou do nível do hematócrito ao longo de várias horas é um indicador mais valioso de perda sanguínea que o nível inicial. Em cerca de 50% das mulheres com gravidez ectópica rompida podem ser documentados graus variáveis de leucitose de até  $30.000/\mu\text{L}$ .

Decídua é o endométrio que normalmente se prepara para a gravidez, e o grau com que o endométrio é convertido durante uma gestação ectópica é variável. Desse modo, além de sangramento, as mulheres com gestação ectópica tubária podem eliminar um *molde de decídua*, que é o endométrio descamado por inteiro e que adquiriu o formato da cavidade endometrial (Figura 19-3). É importante salientar que o desprendimento da decídua também pode ocorrer com abortamento uterino. Desse modo, os tecidos devem ser examinados visual e histologicamente de maneira cuidadosa para detectar indícios de um conceito. Quando o saco gestacional não é perceptível ao exame visual ou são detectadas vilosidades dentro do molde de decídua ao exame histológico, a possibilidade de gravidez ectópica ainda deve ser considerada.

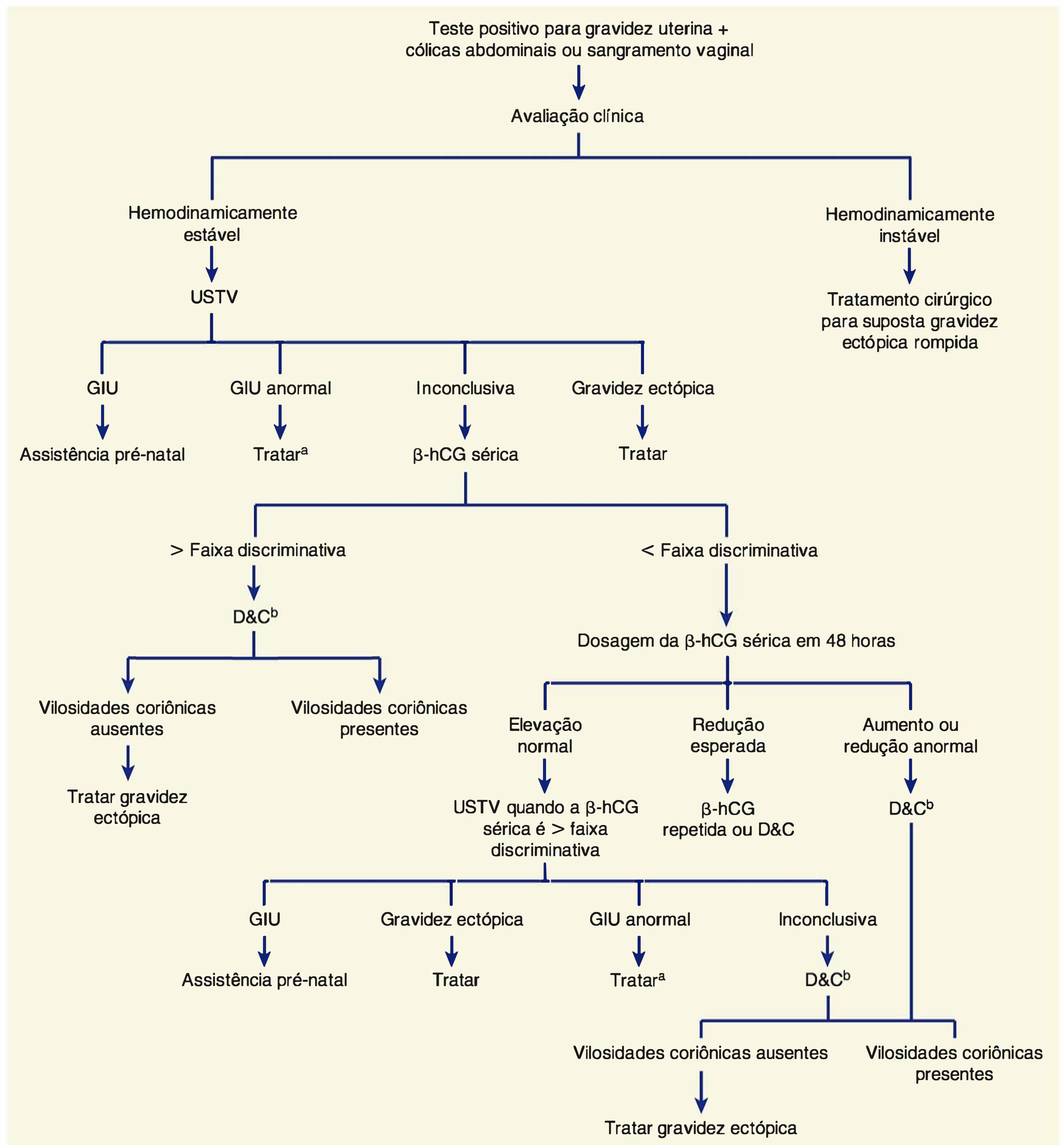
### ■ Diagnóstico multimodal

O diagnóstico diferencial de dor abdominal com gestação em andamento é muito amplo. A dor pode ser causada por distúrbios uterinos como abortamento, infecção, leiomiomas em crescimento ou degeneração, gravidez molar e dor associada ao ligamento redondo. Entre as doenças anexasiais estão gravidez ectópica; massas ovarianas hemorrágicas, rompidas ou torcidas; salpingite, ou abscesso tubo-ovariano. Por fim, apendicite, cistite, cálculo renal ou gastroenterite podem ser causas não ginecológicas de dor abdominal baixa no início da gravidez.



Alguns algoritmos foram sugeridos para diagnosticar gestação ectópica. A maioria inclui os seguintes elementos essenciais: alterações do exame físico, ultrassonografia transvaginal (USTV), determinação do nível sérico de  $\beta$ -hCG – tanto o padrão inicial de elevação ou declínio quanto o padrão tardio – e procedimentos cirúrgicos diagnósticos, inclusive curetagem uterina,

laparoscopia e, ocasionalmente, laparotomia (Figura 19-4). A utilização desses algoritmos é possível apenas nas gestantes hemodinamicamente estáveis – as pacientes com suposta ruptura devem ser operadas imediatamente. Quando há suspeita de gravidez ectópica intacta, todas as abordagens diagnósticas podem ser negociadas. As estratégias que ampliam a detecção das ges-



**FIGURA 19-4** Algoritmo sugerido para avaliar pacientes com suspeita de gravidez ectópica. <sup>a</sup>Conduta expectante; D&C ou intervenções clínicas são opções adequadas. <sup>b</sup>As dosagens repetidas dos níveis séricos de  $\beta$ -hCG podem ser adequadas quando a suspeita clínica sugere gravidez uterina normal ou abortamento completo.  $\beta$ -hCG, subunidade  $\beta$  da gonadotrofina coriônica humana; D&C, dilatação e curetagem; GIU, gestação intrauterina; USTV, ultrassonografia transvaginal. (Modificada segundo Gala, 2012.)



tações ectópicas podem resultar na interrupção de uma gravidez normal. Por outro lado, as medidas que reduzem o potencial de interrupção de uma gestação normal atrasam o diagnóstico das gestações ectópicas. Os desejos da paciente de conservar a gestação atual também são levados em consideração e podem influenciar a decisão quanto aos procedimentos diagnósticos.

Gonadotrofina coriônica humana β

A confirmação rápida e precisa da gestação é essencial ao diagnóstico de gravidez ectópica. Os testes séricos e urinários modernos, que usam enzimaímunoensaios (Elisa, de *enzyme-linked immunosorbent assays*) para detectar β-hCG, são sensíveis aos níveis de 10 a 20 mUI/mL e são positivos em mais de 99% das gestações ectópicas (Kalinski, 2002). Existem relatos de casos raros de gravidez ectópica crônica (descritos antes) com resultados negativos nos ensaios para β-hCG.

Quando há sangramento ou dor e o resultado do teste para gravidez é positivo, a USTV inicial geralmente é realizada para determinar a localização da gestação. Quando é possível identificar um saco gestacional, um embrião ou um feto dentro do útero ou dos anexos, o diagnóstico é confirmado. Contudo, em muitos casos, a USTV não é conclusiva, e a possibilidade de uma gravidez ectópica não pode ser descartada. Nesses casos em que não é possível detectar gestação intrauterina ou extrauterina, utiliza-se o termo *gestação de localização indefinida (GLI)* até que informações clínicas adicionais permitam definir o local da gestação.

**Níveis acima da faixa discriminativa.** Alguns pesquisadores descreveram os níveis discriminativos de β-hCG acima dos quais a incapacidade de visualizar uma gestação intrauterina indica que o conceito não está vivo ou tem localização ectópica. Barnhart e colaboradores (1994) relataram que um útero vazio com concentração sérica de β-hCG de 1.500 mUI/mL tinha precisão de 100% para excluir gestação uterina viável. Algumas instituições estabelecem seu limiar discriminativo mais elevado em níveis ≥ 2.000 mUI/mL. Além disso, Connolly e colaboradores (2013) relataram evidência sugestiva de um nível limítrofe ainda maior. Esses autores observaram que, em gestações uterinas viáveis, o saco gestacional foi detectado em 99% dos casos quando o nível discriminativo foi de 3.510 mUI/mL.

Quando o nível inicial de β-hCG é maior que a faixa discriminativa estabelecida e não há evidência de gestação uterina à USTV, as possibilidades diagnósticas diminuem e, na maioria dos casos, incluem gestação uterina inviável, abortamento completo ou gestação ectópica. Gravidez multifetal em fase inicial ainda é uma possibilidade. Nas pacientes estáveis, quando há suspeita de que uma GLI poderia ser normal, é recomendável manter a conduta expectante com dosagens repetidas da concentração de β-hCG, de forma a evitar que uma gravidez normal em fase inicial seja colocada em risco. Quando a história da paciente ou os tecidos uterinos eliminados sugerem abortamento completo, os níveis sequenciais de β-hCG diminuem rapidamente. Nos demais casos, a curetagem diferencia entre gravidez ectópica e gestação uterina inviável. Alguns autores não recomendam a curetagem diagnóstica porque resulta em tratamento cirúrgico desnecessário (Barnhart, 2002). Isso é contraposto pela preocupação quanto aos efeitos tóxicos do metotrexato, quando esse fármaco é administrado desnecessariamente às pacientes com suposta gestação ectópica.

**Níveis abaixo da faixa discriminativa.** Quando o nível inicial de β-hCG está abaixo do valor discriminativo estabelecido, a

localização da gestação em geral não é tecnicamente discernível com base na USTV. Com essas GLIs, os ensaios sequenciais do nível de β-hCG são realizados para definir padrões que indicam gestação uterina em progressão ou inviável. Níveis que aumentam ou diminuem fora desses parâmetros esperados acentuam a preocupação quanto a uma gestação ectópica. Assim, as mulheres devidamente selecionadas com suspeita de gravidez ectópica, porém cujo nível inicial de β-hCG está abaixo do valor discriminativo, devem ser examinadas a intervalos de dois dias para avaliação adicional. Kadar e Romero (1987) relataram que o tempo médio de duplicação dos níveis séricos de β-hCG era de cerca de 48 horas. O valor normal mais baixo para esse aumento era de 66%. Barnhart e colaboradores (2004) relataram elevação mínima de 53% em 48 horas, com elevação mínima de 24% em 24 horas. Seeber e colaboradores (2006) usaram uma elevação ainda mais conservadora – 35% em 48 horas. É importante ressaltar que Silva e colaboradores (2006) alertaram que um terço das mulheres com suspeita de gravidez ectópica tem elevações de 53% em 48 horas. Esses autores também demonstraram que nenhum padrão singular caracteriza gravidez ectópica e que cerca de metade das gestações ectópicas apresenta níveis decrescentes de β-hCG, enquanto a outra metade tem concentrações crescentes.

Nos casos de gestação uterina interrompida, também podem ser esperadas taxas padronizadas de declínio dos níveis de β-hCG. As taxas de declínio na faixa de 21 a 35% são utilizadas comumente. Como se pode observar na [Tabela 19-1](#), a redução percentual é maior quando o nível inicial de β-hCG é mais alto.

Com as gestações que não apresentam essas elevações ou reduções esperadas dos níveis de β-hCG, a diferenciação entre gravidez intrauterina inviável e gestação ectópica pode ser facilitada pelas dosagens repetidas desse hormônio (Zee, 2013). Além disso, a curetagem uterina também é uma opção. Barnhart e colaboradores (2003b) relataram que a biópsia endometrial foi menos sensível que a curetagem. Antes da curetagem, um segundo exame de USTV pode ser indicado e pode demonstrar alterações informativas adicionais.

Progesterona sérica

Uma única dosagem de progesterona sérica pode esclarecer o diagnóstico em alguns casos (Stovall, 1989, 1992b). Os níveis aci-

**TABELA 19-1** Declínio percentual mínimo esperado dos níveis iniciais de β-hCG sérica até os valores subsequentemente baixos das gestações inviáveis

hCG inicial (mIU/mL)	2º dia: (declínio percentual)	4º dia: (declínio percentual)	7º dia: (declínio percentual)
50	12	26	34
100	16	35	47
300	22	45	62
500	24	50	68
1.000	28	55	74
2.000	31	60	79
3.000	33	63	81
4.000	34	64	83
5.000	35	66	84

β-hCG, subunidade β da gonadotrofina coriônica humana. Dados de Barnhart, 2004; Chung, 2006.



ma de 25 ng/mL excluem gravidez ectópica com sensibilidade de 92,5% (Lipscomb, 1999a; Pisarska, 1998). Por outro lado, valores abaixo de 5 ng/mL são encontrados em apenas 0,3% das gestações normais (Mol, 1998). Desse modo, níveis < 5 ng/mL sugerem gravidez uterina inviável ou gestação ectópica. Como na maioria das gestações ectópicas os níveis de progesterona variam na faixa de 10 a 25 ng/mL, a utilidade clínica é limitada (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Uma advertência é que a gravidez conseguida por meio de TRA pode estar associada a níveis de progesterona mais altos que os habituais (Perkins, 2000).

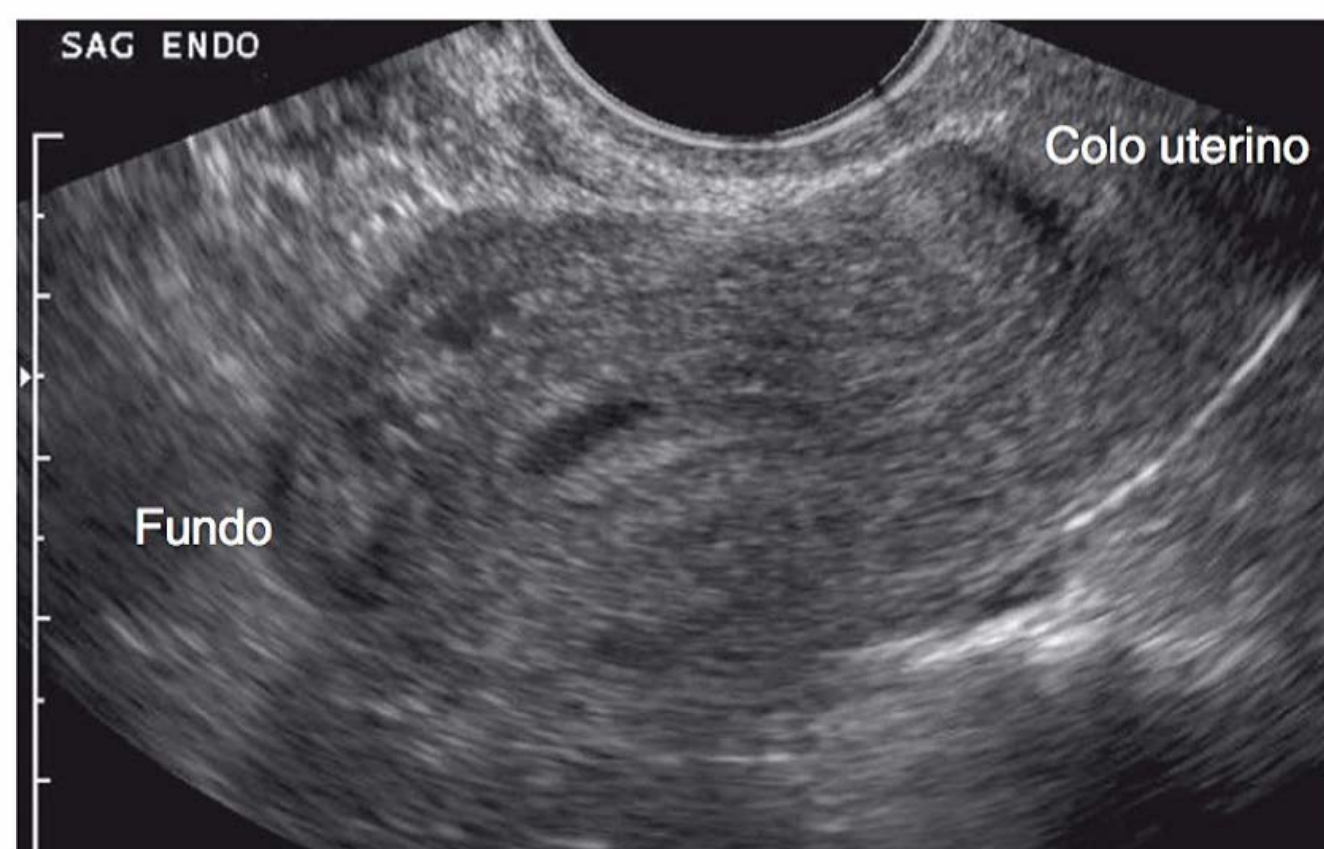
Alguns estudos preliminares foram realizados para avaliar marcadores novos usados para detectar gestação ectópica (Rausch, 2012; Senapati, 2013). Entretanto, nenhum desses marcadores é utilizado clinicamente hoje.

### Ultrassonografia transvaginal

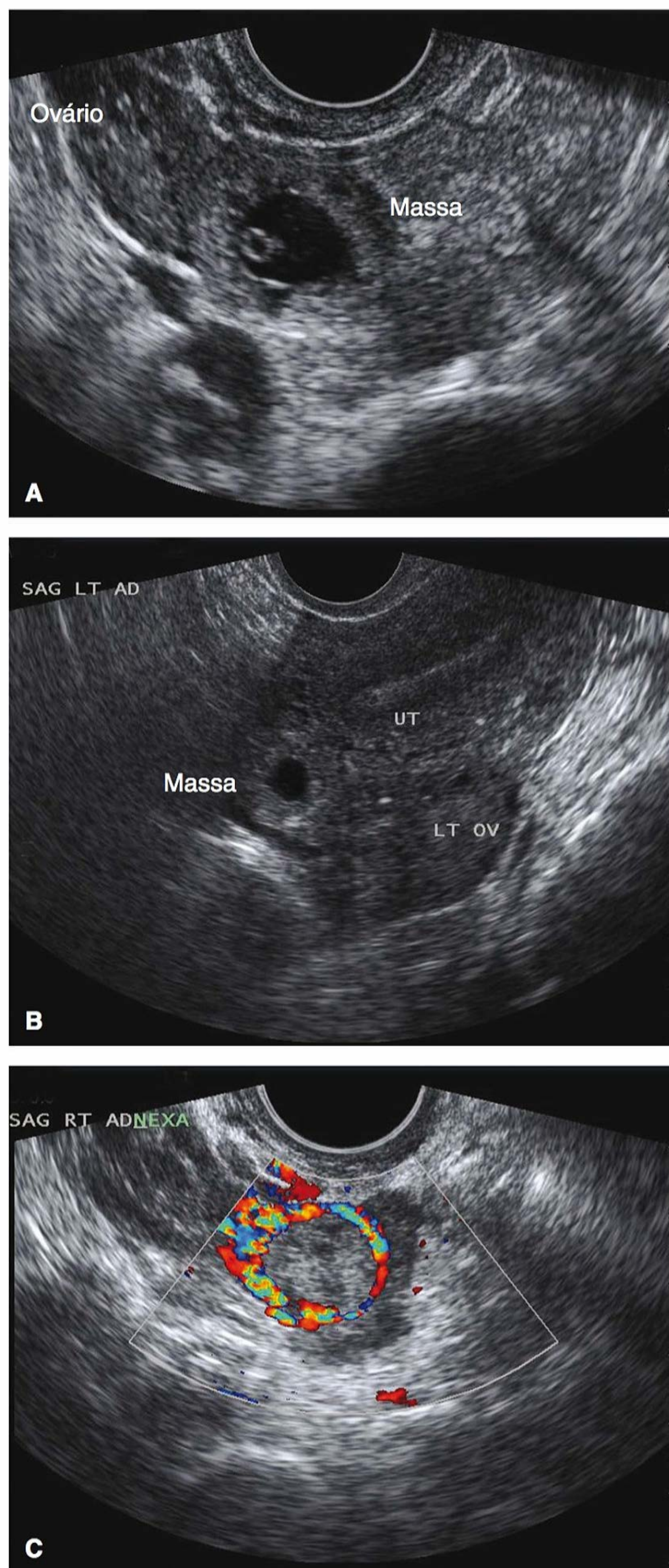
**Anormalidades endometriais.** Em uma mulher na qual se suspeita de gravidez ectópica, a USTV é realizada para detectar anormalidades sugestivas de gestação intrauterina ou ectópica. Durante o exame da cavidade endometrial, o saco gestacional intrauterino geralmente é visível com 4,5 a 5 semanas. A vesícula vitelina aparece entre 5 e 6 semanas, enquanto o polo fetal com atividade cardíaca é detectado inicialmente com 5,5 a 6 semanas (**Figura 9-3**). Com a ultrassonografia transabdominal, essas estruturas podem ser visualizadas um pouco mais tarde.

Por outro lado, quando há gestação ectópica, um padrão endometrial trilaminar pode confirmar o diagnóstico (**Figura 19-5**). A especificidade dessa alteração é de 94%, mas a sensibilidade é de apenas 38% (Hammoud, 2005). Além disso, Moschos e Twickler (2008b) demonstraram que, nas mulheres com GLI por ocasião da apresentação, nenhuma gestação normal tem espessura endometrial < 8 mm.

Acúmulos de líquidos anecoicos, que normalmente poderiam sugerir um saco gestacional intrauterino em fase inicial, também podem ser observados com uma gravidez ectópica. Isso inclui pseudossaco gestacional e cisto de decídua. Em primeiro lugar, o pseudossaco é uma coleção líquida localizada entre as camadas endometriais e se adapta ao formato da cavidade (ver **Figura 19-5**). Quando se detecta um pseudos-



**FIGURA 19-5** Ultrassonografia transvaginal de um pseudossaco gestacional dentro da cavidade endometrial. Seu formato conformado à cavidade e sua localização central são típicos dessas coleções líquidas anecoicas. Em posição distal à coleção líquida, a faixa endometrial tem um padrão trilaminar, que é comum nos casos de gravidez ectópica. (Imagem cedida pela Dra. Elysia Moschos.)



**FIGURA 19-6** Várias anormalidades detectadas por ultrassonografia transvaginal nas gestações ectópicas tubárias. De forma a estabelecer o diagnóstico por ultrassonografia, a massa ectópica deve ser detectada nos anexos distantes do ovário e pode ser: **(A)** um saco gestacional (ilustrado nessa figura) e/ou polo fetal com ou sem atividade cardíaca dentro de um saco extrauterino; **(B)** um saco extrauterino vazio com anel hiperecoico; ou **(C)** uma massa anexial heterogênea. Nessa última imagem, o Doppler colorido demonstrou um "anel de fogo" clássico, que refletia a hipervascularização típica das gestações ectópicas. LT OV, ovário esquerdo; SAG LT AD, anexal esquerdo sagital; UT, útero.



saco gestacional, o risco de gestação ectópica aumenta (Hill, 1990; Nyberg, 1987). Em segundo lugar, um cisto de decídua é evidenciado por uma área anecoica localizada dentro do endométrio, mas distante do canal e geralmente na faixa de transição entre endométrio e miométrio. Ackerman e colaboradores (1993b) sugeriram que essa alteração represente um desprendimento inicial da decídua e ocorra antes da formação do molde de decídua.

Essas duas alterações contrastam com o sinal intradecidual detectado na gestação intrauterina. Esse sinal é um saco gestacional em fase inicial e está localizado excentricamente dentro das faixas laminares de endométrio (Dashefsky, 1988). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) aconselha ter cautela ao diagnosticar uma gravidez intrauterina na ausência de uma vesícula vitelina ou embrião bem definido.

**Anormalidades anexiais.** O diagnóstico ultrassonográfico da gravidez ectópica baseia-se na demonstração de uma massa anexial separada do ovário (Figura 19-6). Quando as trompas uterinas e os ovários são visualizados e é possível identificar a vesícula vitelina, o embrião ou o feto extrauterino, o diagnóstico de gravidez ectópica é estabelecido em definitivo. Nos demais casos, pode-se observar um halo hiperecoico ou um anel tubário circundando um saco anecoico. Alternativamente, uma massa anexial complexa e heterogênea costuma ser causada por hemorragia dentro do saco ectópico, ou por uma gravidez ectópica que rompeu dentro da trompa uterina. Em geral, cerca de 60% das gestações ectópicas são evidenciadas na forma de uma massa heterogênea adjacente ao ovário; 20% evidenciam-se por um anel hiperecoico; e 13% têm um saco gestacional evidente com polo fetal (Condous, 2005). É importante salientar que nem todas as massas anexiais representam gestações ectópicas e, por essa razão, é necessário contrapor os resultados da ultrassonografia com outras informações clínicas.

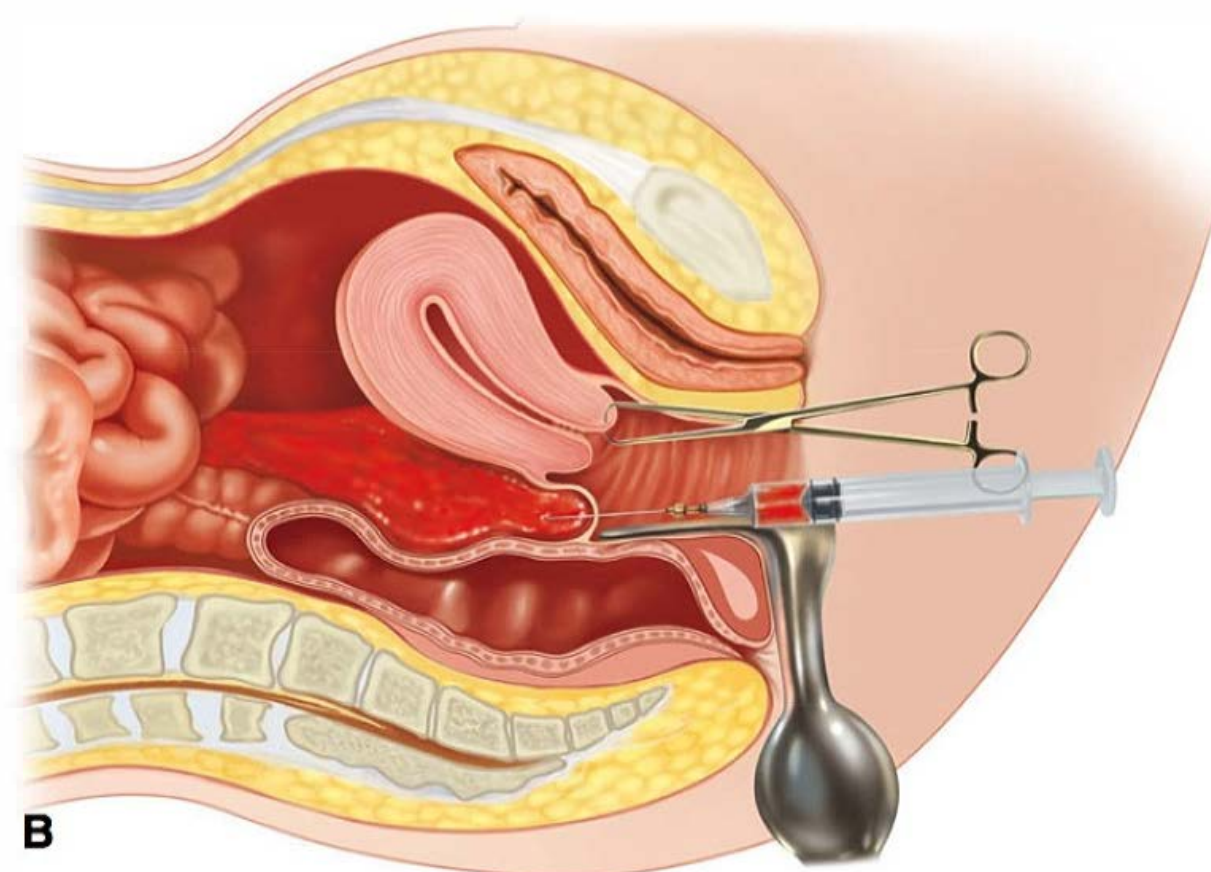
O fluxo sanguíneo placentário na periferia da massa anexial complexa – *círculo de fogo* – pode ser detectado ao Doppler colorido por USTV. Embora isso possa facilitar o diagnóstico, essa alteração também ocorre com um corpo lúteo gestacional e sua diferenciação pode ser difícil.

**Hemoperitônio.** Nas gestações com suspeita de serem ectópicas, a avaliação de um hemoperitônio pode acrescentar informações clínicas valiosas. Na maioria dos casos, essa avaliação é realizada por meio de ultrassonografia, mas também pode ser estabelecida por culdocentese. Ao exame ultrassonográfico, o hemoperitônio é uma coleção líquida anecoica ou hipoeicoica. Inicialmente, o sangue acumula-se no fundo de saco retrouterino pendente, mas depois também circunda o útero à medida que preenche a pelve (Figura 19-7). Volumes de apenas 50 mL podem ser detectados no fundo de saco por meio da USTV, e enquanto as imagens transabdominais ajudam a avaliar o volume do hemoperitônio. Por exemplo, quando há hemorragia intra-abdominal significativa, o sangue estende-se para cima pelos sulcos pericólicos e preenche a bolsa de Morison localizada perto do fígado. Nos casos típicos, o líquido livre nessa bolsa não é detectável antes que se acumulem 400 a 700 mL de sangue (Branney, 1995; Rodgeron, 2001; Rose, 2004). Na investigação diagnóstica, líquido peritoneal com uma massa anexial é altamente sugestivo de gravidez ectópica (Nyberg, 1991). Contudo, é importante salientar que volumes pequenos de líquido peritoneal são fisiologicamente normais.

A culdocentese é uma técnica simples usada frequentemente no passado para detectar hemoperitônio. O colo uterino é puxado para frente e para cima na direção da sínfise púbica com um tenáculo, e uma agulha longa calibre 18 é introduzida pelo fórnice vaginal posterior até o fundo de saco retrouterino. Quando há líquido, ele pode ser aspirado. Contudo, a impossibilidade de aspirar qualquer líquido é interpretada apenas como entrada insatisfatória no fundo de saco e não exclui gravidez ectópica. Líquido contendo fragmentos de coágulos antigos ou líquido sanguinolento que não coagula é compatível com o diagnóstico de hemoperitônio. Por outro lado, quando a amostra de sangue coagula, ela pode ter sido retirada de um vaso sanguíneo adjacente ou de uma gravidez ectópica com sangramento volumoso. Alguns estudos questionaram sua utilidade, e a culdocentese foi praticamente substituída pela USTV (Glezerman, 1992; Vermesh, 1990).

### Laparoscopia

A visualização direta das trompas uterinas e da pelve por laparoscopia permite estabelecer um diagnóstico confiável na



**FIGURA 19-7** Técnicas para detectar hemoperitônio. **A.** Ultrassonografia transvaginal de uma coleção líquida anecoica (seta) no fundo de saco retrouterino. **B.** Culdocentese: com uma agulha raquiana calibre 16 a 18 conectada a uma seringa, o fundo de saco é penetrado pelo fórnice vaginal posterior à medida que o colo uterino é tracionado para cima por um tenáculo.



maioria dos casos suspeitos de gravidez ectópica. Conforme está descrito adiante, também é possível fazer uma transição rápida para o tratamento cirúrgico definitivo.

Opções terapêuticas

As opções de tratamento da gravidez ectópica tubária incluem abordagens clínicas e cirúrgicas, e sua comparação está descrita adiante. Tradicionalmente, o tratamento clínico consiste em usar metotrexato (um antimetabólito). As opções cirúrgicas incluem basicamente salpingostomia ou salpingectomy.

Tratamento clínico

Esquemas opcionais

Metotrexato é um antagonista do ácido fólico que se liga avidamente à di-hidrofolato-redutase, bloqueando a redução do di-hidrofolato em tetra-hidrofolato, que é a forma ativa do ácido fólico. Como consequência, a síntese de novas bases de purina e pirimidina é bloqueada e isso acarreta supressão das sínteses de DNA, RNA e proteínas. Desse modo, o metotrexato é altamente eficaz contra tecidos em proliferação rápida (inclusive trofoblasto) e, com sua utilização, os índices globais de resolução da gestação tubária ectópica ficam em torno de 90%. Entretanto, a medula óssea, a mucosa gastrintestinal e o epitélio respiratório também podem ser danificados. O metotrexato causa efeitos tóxicos diretos nos hepatócitos e é excretado por via renal. É importante salientar que o metotrexato é um teratígeno potente, e a embriopatia associada é evidenciada por malformações craniofaciais e esqueléticas e restrição do crescimento fetal (Capítulo 12) (Nurmohamed, 2011). Além disso, esse fármaco é excretado no leite materno e pode se acumular nos tecidos do recém-nascido e interferir com o metabolismo celular neonatal (American Academy of Pediatrics, 2001; Briggs, 2011). Tendo em vista todas essas anormalidades, a Tabela 19-2 relaciona uma lista de contraindicações e exames laboratoriais exigidos

antes de iniciar o tratamento. O metotrexato liga-se predominantemente à albumina, e seu deslocamento por outros fármacos (p. ex., fenitoína, tetraciclina, salicilatos e sulfonamidas) pode aumentar seus níveis séricos. Além disso, a depuração renal do metotrexato pode ser reduzida por anti-inflamatórios não esteroides, probenecida, ácido acetilsalicílico ou penicilinas (Stika, 2012). Por fim, as preparações de vitaminas que contêm ácido fólico podem reduzir a eficácia do metotrexato.

Por conveniência e eficácia, a administração intramuscular do metotrexato é usada mais comumente para regredir gravidez ectópica, e existem protocolos de tratamento com uma ou várias doses de metotrexato (ver Tabela 19-2). Como foi mencionado, esse fármaco pode causar supressão da medula óssea. Esse efeito tóxico pode ser atenuado pela administração prévia de ácido folínico, que tem atividade equivalente à do ácido fólico. Desse modo, o ácido folínico administrado com os protocolos de doses múltiplas de metotrexato permite que a síntese de algumas bases de purina e pirimidina atenuem os efeitos colaterais.

Quando esses dois protocolos são comparados, existem algumas variações possíveis. Por exemplo, o tratamento com uma única dose oferece simplicidade, custo menor, menos necessidade de monitoração intensiva pós-tratamento e uso prescindível do ácido folínico. Contudo, alguns estudos relataram índice mais alto de sucesso com o esquema e doses múltiplas, embora isso não tenha sido demonstrado por todos os estudos (Alleyassin, 2006; Barnhart, 2003a; Lipscomb, 2005). Em nosso hospital, utilizamos o esquema de dose única de metotrexato.

Um terceiro protocolo híbrido de “duas doses” foi proposto na tentativa de equilibrar a eficácia e a conveniência dos dois protocolos utilizados mais comumente (Barnhart, 2007). Esse esquema consiste em administrar 50 mg/m<sup>2</sup> de metotrexato nos dias 0 e 4, sem usar ácido folínico de reposição. Existem poucos dados sobre a eficácia relativa desses dois esquemas padronizados, mas um estudo demonstrou que o esquema de dose única foi tão eficaz quanto o esquema de duas doses (Gungorduk, 2011).

TABELA 19-2 Protocolos de tratamento clínico para gravidez ectópica

	Dose única	Doses múltiplas
Posologia	Uma dose; repetir se for necessário	Até quatro doses dos dois fármacos, até que o nível sérico de β-hCG diminua em 15%
Doses dos fármacos		
Metotrexato	50 mg/m <sup>2</sup> de superfície corporal (dia 1)	1 mg/kg, dias 1, 3, 5 e 7
Ácido folínico	Não se aplica	0,1 mg/kg, dias 2, 4, 6 e 8
Nível sérico de β-hCG	Dias 1 (inicial), 4 e 7	Dias 1, 3, 5 e 7
Indicação para administrar doses adicionais	Quando o nível sérico de β-hCG não diminui em 15% entre os dias 4 e 7	Quando o nível sérico de β-hCG diminui em < 15%, administrar uma dose adicional; repetir a dosagem de β-hCG em 48 horas e comparar com os valores anteriores; máximo de 4 doses
Monitoração pós-tratamento	Declínio de menos de 15% durante a semana de monitoração Semanal, até que o nível sérico de β-hCG seja indetectável	
Contraindicações do metotrexato		
Hipersensibilidade ao metotrexato	Gravidez intrauterina	Doença ulcerosa péptica
Indícios de ruptura tubária	Disfunção hepática, renal ou hematológica	Doença pulmonar em atividade
Aleitamento materno		Evidência de imunodeficiência

β-hCG, subunidade β da gonadotrofina coriônica humana.  
Dados do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2013.



## Seleção das pacientes

As melhores candidatas ao tratamento clínico são mulheres assintomáticas, motivadas e dispostas a seguir o esquema terapêutico. Com tratamento clínico, alguns previsores clássicos de sucesso incluem nível sérico inicial baixo de  $\beta$ -hCG, dimensões pequenas da gravidez ectópica e inexistência de atividade cardíaca fetal. Entre esses indicadores, o nível sérico de  $\beta$ -hCG é o melhor indicador prognóstico isolado de tratamento bem-sucedido com metotrexato em dose única. Em termos específicos, os índices de insucesso relatados foram de 1,5% quando a concentração sérica inicial de  $\beta$ -hCG era  $< 1.000$  mUI/mL; 5,6% na faixa de 1.000 a 2.000 mUI/mL; 3,8% na faixa de 2.000 a 5.000 mUI/mL; e 14,3% na faixa de 5.000 a 10.000 mUI/mL (Menon, 2007). Curiosamente, o nível sérico inicial de  $\beta$ -hCG não era um indicador válido do número de doses necessárias à resolução definitiva (Nowak-Markwitz, 2009).

Alguns estudos iniciais utilizaram “dimensões grandes” como critério de exclusão, embora esses dados sejam menos exatos. Lipscomb e colaboradores (1998) relataram índice de sucesso de 93% com uma única dose de metotrexato quando a massa ectópica media menos de 3,5 cm. Isso contrastou com os índices de sucesso entre 87 e 90% quando a massa era  $> 3,5$  cm. Por fim, a maioria dos estudos demonstrou índices maiores de insucesso quando havia atividade cardíaca. Lipscomb e colaboradores (1998) detectaram índice de sucesso de 87% nesses casos.

## Efeitos colaterais do tratamento

Esses esquemas estão associados a alterações laboratoriais e sintomas mínimos, embora os efeitos tóxicos possam ser graves em alguns casos. Kooi e Kock (1992) revisaram 16 estudos e relataram que os efeitos adversos regrediam dentro de 3 a 4 dias depois da interrupção do metotrexato. Os efeitos mais comuns foram disfunção hepática (12%), estomatite (6%) e gastroenterite (1%). Uma paciente desenvolveu depressão da medula óssea. No que se refere aos efeitos de longo prazo, Oriol e colaboradores (2008), utilizando ensaios do hormônio antimülleriano, concluíram que a reserva ovariana não foi comprometida pelo tratamento com metotrexato em dose única.

Uma observação importante é que 65 a 75% das mulheres que recebem metotrexato inicialmente têm agravação da dor iniciada vários dias depois do tratamento. Essa dor causada pelo desprendimento é branda e pode ser aliviada por analgésicos. Em uma série de 258 mulheres tratadas com metotrexato por Lipscomb e colaboradores (1999b), 20% tiveram dor suficientemente intensa a ponto de tornar necessária a avaliação na clínica ou no setor de emergência. Por fim, 10 dessas 53 mulheres foram submetidas à exploração cirúrgica. Dito de outra forma, 20% das mulheres tratadas com dose única de metotrexato têm dor significativa, e 20% delas necessitam de laparoscopia.

Em termos gerais, o índice de insucesso é semelhante com o tratamento clínico ou cirúrgico. Em três ensaios randomizados, 5 a 14% das mulheres tratadas inicialmente com metotrexato necessitaram, por fim, de intervenção cirúrgica, e 4 a 20% das pacientes que foram submetidas a ressecção laparoscópica por fim usaram metotrexato para erradicar trofoblasto persistente (Fernandez, 1998; Hajenius, 1997, 2007; Saraj, 1998). Ruptura de uma gravidez ectópica persistente é o principal desfecho desfavorável do tratamento inicial e ocorre em 5 a 10% das pacientes tratadas clinicamente. Lipscomb e colaboradores (1998) descreveram intervalo médio de 14 dias até a ocorrência da ruptura, porém uma mulher teve ruptura tubária 32 dias depois do tratamento com uma única dose de metotrexato.

## Monitoração da eficácia do tratamento

Os níveis séricos de  $\beta$ -hCG são usados para monitorar a resposta aos tratamentos clínico e cirúrgico. Depois da salpingostomia linear, os níveis séricos de  $\beta$ -hCG declinam rapidamente no transcorrer de alguns dias e, a seguir, mais gradualmente, com um tempo médio de resolução de cerca de 20 dias. Em contrapartida, depois de uma única dose de metotrexato, os níveis séricos médios de  $\beta$ -hCG aumentam durante os primeiros quatro dias e, a seguir, declinam gradualmente, com um tempo médio de resolução de 27 dias. Lipscomb e colaboradores (1998) utilizaram uma única dose de metotrexato para tratar com sucesso 287 mulheres, relatando que o tempo médio até a resolução – definido como um nível sérico de  $\beta$ -hCG  $< 15$  mUI/mL – era de 34 dias. Ainda mais importante, o tempo mais longo consistiu em 109 dias.

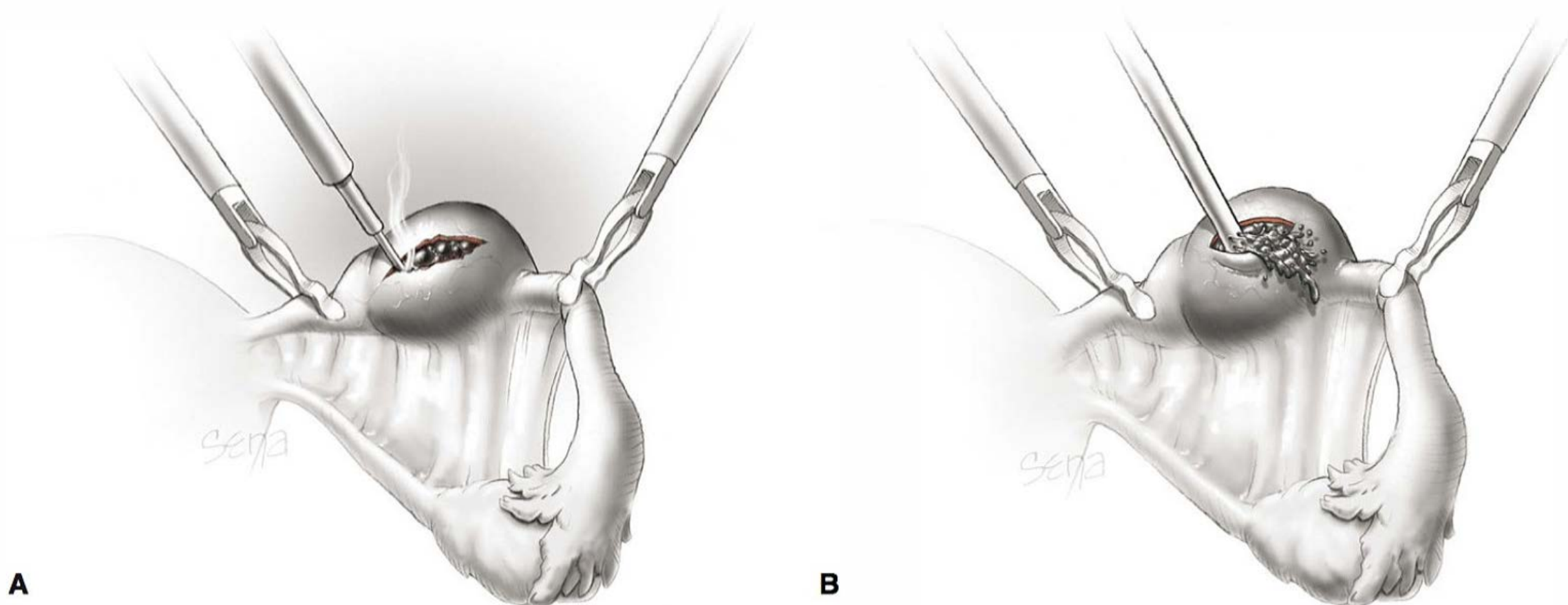
Como se observa na **Tabela 19-2**, a monitoração do tratamento com dose única requer dosagens da  $\beta$ -hCG sérica nos dias 4 e 7 depois da injeção inicial no dia 1. Quando o nível não diminui em mais de 15% entre os dias 4 e 7, então a segunda dose de metotrexato é requerida. Isso é necessário em 15 a 20% das mulheres que usam o esquema de dose única. Com o esquema de doses múltiplas, os níveis são determinados a intervalos de 48 horas, até que diminuam em mais de 15%. Esses dois esquemas conseguem reduções apropriadas dos níveis de  $\beta$ -hCG que, em seguida, são dosados semanalmente até que se tornem indetectáveis. A monitoração ambulatorial é preferível; contudo, quando há alguma dúvida quanto à segurança ou adesão, a paciente é hospitalizada. O insucesso do tratamento é sugerido quando o nível de  $\beta$ -hCG estabiliza ou aumenta, ou há ruptura tubária. É importante salientar que a ruptura tubária pode ocorrer apesar dos níveis decrescentes de  $\beta$ -hCG.

## Tratamento cirúrgico

Laparoscopia é o tratamento cirúrgico de escolha para gravidez ectópica, a menos que a mulher esteja hemodinamicamente instável. Foram realizados apenas poucos estudos prospectivos nos quais a laparotomia foi comparada com a cirurgia laparoscópica. Hajenius e colaboradores (2007) realizaram uma revisão de Cochrane dos bancos de dados e demonstraram que os índices de gestação uterina e de patência tubária subsequente entre as mulheres tratadas por salpingostomia eram comparáveis, independentemente da via de acesso operatório. Houve menos gestações ectópicas posteriores nas mulheres tratadas por laparoscopia, embora esse achado não tenha significado estatístico. Com o aumento da experiência, os casos antes tratados por laparotomia – por exemplo, gestações tubárias rotas ou gestações intersticiais – podem ser tratados com segurança por laparoscopia por aqueles com conhecimentos adequados. Antes do procedimento cirúrgico, deve-se conversar com a paciente sobre seu interesse em conservar a fertilidade futura. Nas pacientes que desejam esterilização permanente, a trompa uterina normal pode ser ligada simultaneamente com a salpingectomia da trompa afetada.

A cirurgia tubária é considerada conservadora quando há preservação da trompa uterina, por exemplo, por salpingostomia. A cirurgia radical é definida pela salpingectomia. Alguns estudos demonstraram que a cirurgia conservadora pode aumentar o índice de gestação uterina subsequente, mas está associada a índices mais altos de trofoblasto persistentemente funcionando (Bangsgaard, 2003; de Bennetot, 2012). No entanto, esse pode não ser o caso. Em um estudo controlado randomizado, Fernandez e colaboradores (2013) avaliaram os índices de dois





**FIGURA 19-8** Salpingostomia linear para gravidez ectópica. **A.** A incisão linear para remover uma gravidez tubária pequena é realizada na borda antimesentérica da trompa uterina. **B.** Os produtos da concepção podem ser retirados da trompa uterina utilizando uma sonda de irrigação. Alternativamente, os produtos podem ser removidos por pinças de preensão. Depois da evacuação da trompa uterina, os pontos de sangramento são controlados por eletrocoagulação cirúrgica. A incisão não é fechada. (De Thompson, 2012, com autorização.)

anos de gestação intrauterina depois da salpingostomia ou salpingectomia. Embora os índices de gravidez pós-salpingectomia fossem de 64%, em comparação com 71% no grupo da salpingostomia, essa diferença não era estatisticamente significativa.

### Salpingostomia

Esse procedimento costuma ser realizado para remover uma gravidez pequena não rompida que, em geral, tem menos de 2 cm de comprimento e está localizada no terço distal da trompa uterina (Figura 19-8). Natale e colaboradores (2003) relataram que os níveis séricos de  $\beta$ -hCG  $> 6.000$  mUI/mL estavam associados a um risco mais alto de implantação dentro da muscular e, portanto, à produção de mais dano tubário.

Com essa operação, uma incisão linear de 10 a 15 mm é realizada na borda antimesentérica sobre a área de implantação da gestação. Em geral, os produtos da concepção saem pela incisão. Os produtos podem ser cuidadosamente retirados ou removidos por irrigação sob pressão alta, que retira de modo mais completo os tecidos trofoblásticos (Al-Sunaidi, 2007). Os pequenos pontos de sangramento podem ser controlados por meio de eletrocoagulação com a ponta do cautério, e a incisão é deixada sem sutura para cicatrizar por segunda intenção.

Realizada apenas raramente na atualidade, a salpingotomia é essencialmente o mesmo procedimento que a salpingostomia, exceto que a incisão é fechada com fio de sutura de absorção lenta. De acordo com Tulandi e Guralnick (1991), não há diferença de prognóstico com ou sem sutura.

### Salpingectomia

A ressecção tubária pode ser realizada nas gestações ectópicas com ou sem ruptura. De forma a reduzir as recidivas raras de gestação no coto tubário, recomenda-se que a trompa uterina seja removida por inteiro. Com a técnica laparoscópica, a trompa uterina afetada é levantada e mantida por pinças de preensão atraumáticas (Thompson, 2012). Um dos vários dispositivos de preensão bipolar disponíveis é aplicado sobre a trompa uterina na junção uterotubária. Depois de ser dissecada, a trompa uterina é cortada. Em seguida, o dispositivo bipolar é avançado ao longo do segmento mais proximal da mesossalpinge. Do mesmo modo, a corrente é aplicada, e o tecido dissecado é cortado. Esse

processo avança sequencialmente da mesossalpinge proximal em direção distal até chegar à superfície sob a ampola tubária. Como alternativa, uma alça de sutura endoscópica pode ser usada para circundar e ligar a saliência da trompa uterina que contém a gravidez ectópica e sua irrigação vascular coexistente na mesossalpinge. Duas alças de sutura consecutivas são aplicadas, e a trompa uterina distal a essas ligaduras é cortada com tesoura.

A maioria das gestações ectópicas é pequena e flexível. Por essa razão, elas podem ser seguradas firmemente por pinças de preensão e puxadas para dentro de cânulas acessórias locais. As gestações tubárias ectópicas mais volumosas podem ser colocadas em um saco endoscópico para evitar fragmentação à medida que são removidas pela porta de acesso laparoscópico. É importante retirar todos os tecidos trofoblásticos, e a pelve e o abdome devem ser irrigados e aspirados para retirar sangue e restos de tecidos. A movimentação lenta e controlada da paciente da posição de Trendelenburg para uma posição de Trendelenburg invertida durante a irrigação também pode ajudar a desprender os tecidos e os líquidos derramados. Esse material deve ser aspirado e retirado da cavidade peritoneal.

### Trofoblasto persistente

A remoção incompleta do trofoblasto pode resultar em tecido trofoblástico persistente. Isso complica 5 a 20% das salpingostomias e pode ser detectado pelos níveis de  $\beta$ -hCG estáveis ou em elevação. Em geral, os níveis de  $\beta$ -hCG diminuem rapidamente, sendo de cerca de 10% dos valores pré-operatórios por volta do 12º dia (Hajenius, 1995; Vermesh, 1988). Além disso, quando o nível sérico de  $\beta$ -hCG no primeiro dia pós-operatório é menor que 50% do valor pré-operatório, o trofoblasto persistente raramente causa problema (Spandorfer, 1997). De acordo com Seifer (1997), os fatores que fazem aumentar o risco de trofoblasto persistente incluem: gestações com menos de 2 cm; gestação inicial com menos de 42 dias de atraso menstrual; nível de  $\beta$ -hCG sérica  $> 3.000$  mUI/mL; e implantação medial ao local da salpingostomia. Quando os níveis de  $\beta$ -hCG estão estáveis ou aumentam, torna-se necessário outro tratamento clínico ou cirúrgico. Hoje, o tratamento padronizado para esses casos é metotrexato em dose única ( $50 \text{ mg/m}^2$  de superfície corporal). De forma a evitar persistência dos tecidos



trofoblásticos, alguns autores recomendaram a administração pós-operatória de metotrexato “profilático” na dose de 1 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal (Akira, 2008; Graczykowski, 1997).

### ■ Tratamento clínico versus cirúrgico

Vários estudos randomizados compararam o tratamento com metotrexato e a cirurgia laparoscópica. Um estudo multicêntrico comparou o protocolo de doses múltiplas de metotrexato com a salpingostomia laparoscópica e não detectou diferenças quanto à preservação tubária e ao sucesso do tratamento primário (Hajenius, 1997). Contudo, nesse mesmo grupo de estudo, os fatores relacionados com a qualidade de vida (p. ex., dor, depressão pós-operatória e percepção de alguma redução do estado de saúde) eram significativamente piores depois do tratamento com metotrexato sistêmico, em comparação com a salpingostomia laparoscópica (Nieuwkerk, 1998). Em seu estudo controlado randomizado, Fernandez e colaboradores (2013) compararam o tratamento com metotrexato em doses múltiplas com a salpingostomia e demonstraram que o tratamento clínico ou a cirurgia conservadora conseguiram índices semelhantes de gestação intrauterina em dois anos.

Existem evidências conflitantes quando o metotrexato é comparado com o tratamento cirúrgico. Em dois estudos independentes, o metotrexato em dose única em geral não foi tão bem-sucedido quanto a salpingostomia laparoscópica na regressão da gestação, embora os índices de patência tubária e gestação uterina subsequente fossem semelhantes nos dois grupos (Fernandez, 1998; Sowter, 2001). As mulheres tratadas com metotrexato tiveram função física significativamente melhor logo depois do tratamento, mas não houve diferenças quanto à função psicológica. Krag Moeller e colaboradores (2009) publicaram os resultados de seu estudo randomizado, que incluiu um período médio de monitoração de 8,6 anos, durante os quais os autores avaliaram os índices de gestação futura. Os índices de sucesso na regressão das gestações ectópicas não foram significativamente diferentes entre as mulheres tratadas cirurgicamente e as gestantes que usaram metotrexato. Além disso, os índices cumulativos de gestação intrauterina espontânea não foram diferentes nos grupos do metotrexato (73%) e do tratamento cirúrgico (62%). Com base nesses estudos, concluímos que

as mulheres hemodinamicamente estáveis, nas quais a trompa uterina tem diâmetro pequeno, não há atividade cardíaca fetal e as concentrações de  $\beta$ -hCG sérica são  $< 5.000$  mUI/mL, têm prognósticos semelhantes com o tratamento clínico ou cirúrgico. Apesar dos índices mais baixos de sucesso do tratamento clínico nas mulheres com trompas uterinas maiores, níveis mais altos de  $\beta$ -hCG sérica e atividade cardíaca fetal detectável, o tratamento clínico pode ser oferecido às gestantes que estão motivadas e que entendem os riscos envolvidos.

### ■ Conduta expectante

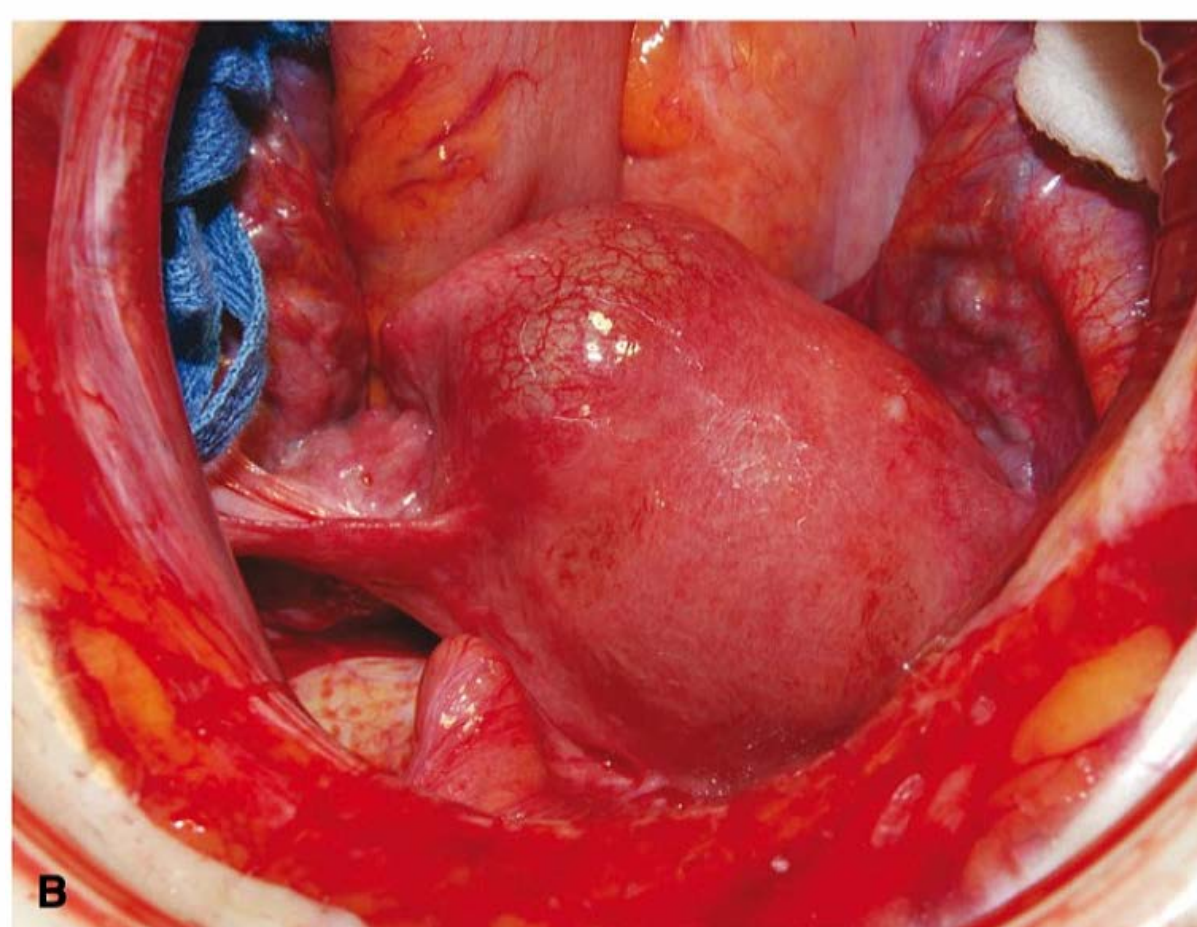
Em casos selecionados, é razoável observar as gestações tubárias em fase muito inicial que estejam associadas a níveis séricos de  $\beta$ -hCG estáveis ou decrescentes. Cerca de um terço dessas mulheres irão apresentar níveis declinantes de  $\beta$ -hCG (Shalev, 1995). Stovall e Ling (1992a) limitam a conduta expectante às mulheres apenas com gestações ectópicas tubárias, níveis séricos decrescentes de  $\beta$ -hCG, massa ectópica com diâmetro  $\leq 3,5$  cm e nenhuma evidência de sangramento intra-abdominal ou ruptura ao exame de USTV. Mavrellos e colaboradores (2013) observaram que quase um terço de 333 gestações ectópicas tubárias com menos de 3 cm e níveis de  $\beta$ -hCG  $< 1.500$  mUI/mL regrediu sem intervenção. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), 88% das gestações ectópicas regredem quando o nível de  $\beta$ -hCG é  $< 200$  mUI/mL.

Com a conduta expectante, os índices subsequentes de patência tubária e gravidez intrauterina são comparáveis aos conseguidos com o tratamento clínico e cirúrgico. As consequências potencialmente graves da ruptura tubária, em conjunto com a segurança estabelecida dos tratamentos clínicos e cirúrgicos, exigem que a conduta expectante seja adotada apenas nas mulheres devidamente selecionadas e aconselhadas.

## GRAVIDEZ INTERSTICIAL

### ■ Diagnóstico

Essas gestações implantam no segmento tubário proximal, que está localizado dentro da parede muscular do útero (Figura 19-9). Embora não seja um termo apropriado, esse tipo de implantação



**FIGURA 19-9** Gestação ectópica intersticial. **A.** Essa imagem parassagital de ultrassonografia transvaginal demonstra uma cavidade uterina vazia e uma massa em posição proximal e lateral ao fundo do útero (*caliper*). **B.** Fotografia intraoperatória durante a laparotomia e antes da ressecção cornual da mesma gestação ectópica. Nessa visão frontal, o abaulamento causado pela gestação ectópica intersticial à direita estava em posição lateral à inserção do ligamento redondo e medial ao segmento ístmico da trompa uterina. (Fotografia cedida pelos Drs. David Rogers e Elaine Duryea.)



pode ser descrito como gestação cornual, mas essa expressão descreve uma concepção que se desenvolve no corno rudimentar de um útero com anomalia mülleriana. Os fatores de risco são semelhantes aos outros descritos para gestação ectópica tubária, mas salpingectomia ipsilateral pregressa é um fator de risco específico para gravidez intersticial (Lau, 1999). Em geral, as gestações intersticiais não diagnosticadas rompem depois de 8 a 16 semanas de amenorreia, ou seja, mais tarde do que as gestações ectópicas tubárias mais distais. Isso se deve à distensibilidade maior do miométrio que recobre o segmento intersticial da trompa uterina. Em razão da proximidade entre essas gestações e as artérias uterina e ovariana, existe risco de hemorragia grave, que está associada à taxa de mortalidade de até 2,5% (Tulandi, 2004).

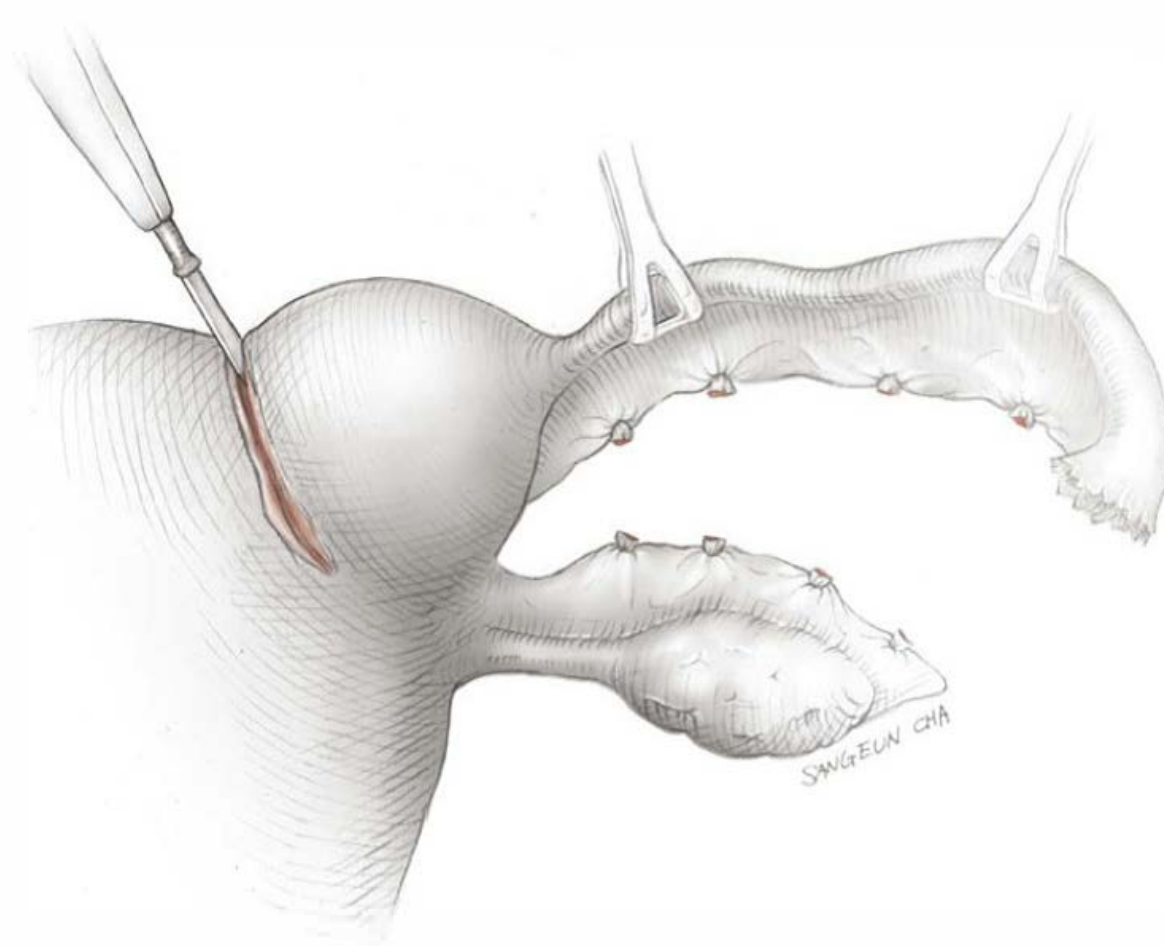
Com a USTV e as dosagens de  $\beta$ -hCG sérica, hoje as gestações intersticiais podem ser diagnosticadas precocemente em muitos casos, mas o diagnóstico pode ser difícil. Ao exame ultrassonográfico, essas gestações podem ser semelhantes a uma gestação intrauterina implantada em posição excêntrica, em especial em um útero com anomalia mülleriana. Entre os critérios que podem facilitar essa diferenciação estão: útero vazio; saco gestacional separado do endométrio e a mais de 1 cm de distância da borda lateral da cavidade uterina; e uma camada fina de miométrio ( $< 5$  mm) ao redor do saco (Timor-Tritsch, 1992). Além disso, uma linha ecogênica (conhecida como “sinal da linha intersticial”) estendendo-se do saco gestacional até a cavidade endometrial provavelmente representa o segmento intersticial da trompa uterina e é um sinal altamente sensível e específico (Ackerman, 1993a). Nos casos inconclusivos, a ultrassonografia tridimensional (3D), a ressonância magnética (RM) ou a laparoscopia diagnóstica também pode explicar o caso (Izquierdo, 2003; Parker, 2012). Ao exame laparoscópico, observa-se uma protuberância acentuada localizada por fora do ligamento redondo e coexistindo com as trompas uterinas distais e os ovários normais.

### Tratamento

O tratamento cirúrgico com ressecção cornual ou cornuostomia pode ser realizado por laparotomia ou laparoscopia, dependendo da estabilidade hemodinâmica da paciente e da experiência do cirurgião (Word, 2012; Zuo, 2012). Com uma dessas abordagens, a injeção intramiometrial de vasopressina durante o procedimento cirúrgico pode limitar o sangramento cirúrgico, e os níveis de  $\beta$ -hCG devem ser monitorados depois do procedimento para excluir resquícios de trofoblastos. A ressecção cornual remove o saco gestacional e o miométrio cornual circundante por meio de uma excisão cuneiforme (Figura 19-10). Alternativamente, a cornuostomia consiste na incisão dos cornos e na aspiração ou extração instrumental da gravidez.

Com o diagnóstico precoce, pode-se considerar tratamento clínico conservador. Entretanto, em razão da incidência baixa, não existe consenso quanto à via de administração ou ao esquema de metotrexato. Em sua série pequena, Jermey e colaboradores (2004) relataram índice de sucesso de 94% com metotrexato sistêmico utilizando uma dose de  $50 \text{ mg/m}^2$  de superfície corporal. Outros autores descreveram a injeção direta de metotrexato no saco gestacional (Timor-Tritsch, 1996). É importante salientar que, como essas mulheres geralmente têm níveis iniciais mais altos de  $\beta$ -hCG sérica no momento do diagnóstico, a monitoração mais longa costuma ser necessária.

O risco de ruptura uterina nas gestações subsequentes depois do tratamento clínico ou cirúrgico conservador é desconhecido. Desse modo, recomenda-se acompanhamento cuida-



**FIGURA 19-10** Durante a ressecção cornual, a gravidez, o miométrio circundante e a trompa uterina ipsilateral são retirados em bloco. A incisão é angulada para dentro à medida que é aprofundada. Isso cria um formato cuneiforme típico no miométrio, que depois é fechado em camadas por suturas de absorção lenta. A serosa é fechada com suturas do tipo subcuticular. (De Word, 2012, com autorização.)

doso dessas mulheres durante a gestação, além da consideração cuidadosa de uma cesariana eletiva.

Em contraste com a gestação intersticial, o termo *gravidez angular* descreve a implantação intrauterina em um dos ângulos laterais do útero e em posição medial à junção uterotubária e ao ligamento redondo. Essa diferenciação é importante porque algumas gestações angulares podem ser levadas a termo, mas com risco elevado de placentação anormal e suas consequências (Jansen, 1981).

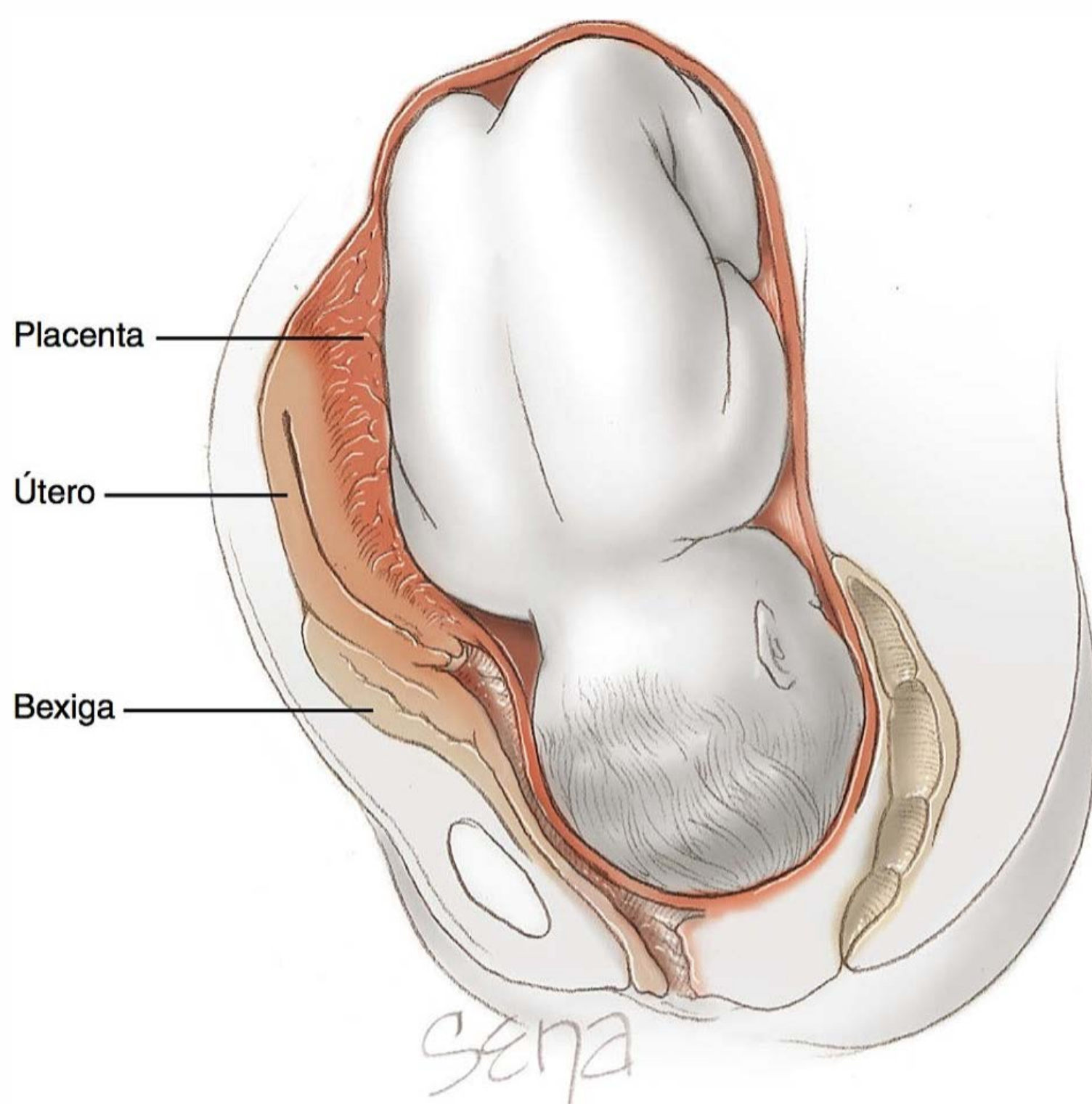
## GRAVIDEZ ABDOMINAL

### Diagnóstico

De acordo com a definição estrita, gravidez abdominal é a implantação na cavidade peritoneal com exclusão das implantações tubárias, ovarianas ou intraligamentares. Essas gestações ectópicas são raras, com incidência estimada de 1 em 10.000 a 25.000 nascimentos bem-sucedidos (Atrash, 1987; Worley, 2008). Embora um zigoto possa atravessar a trompa uterina e implantar-se primariamente na cavidade peritoneal, a maioria das gestações abdominais parece ocorrer depois da ruptura tubária precoce ou de um abortamento com reimplantação. Nos casos de gravidez extrauterina avançada, não é raro que a placenta ainda fique ao menos parcialmente aderida ao útero ou aos anexos (Figura 19-11).

O diagnóstico pode ser difícil. Em primeiro lugar, a paciente pode ser assintomática ou ter sintomas vagos. Nos casos típicos, os exames laboratoriais não são evidenciadores, embora os níveis maternos de  $\alpha$ -fetoproteína materna possam estar elevados. Clinicamente, as posições fetais anormais podem ser palpadas, ou o colo uterino está deslocado (Zeck, 2007). Ao exame ultrassonográfico, nem sempre é possível detectar alterações compatíveis com gestação abdominal e, em muitos casos, o diagnóstico não é estabelecido (Costa, 1991). Oligoidrâmnio é comum, embora inespecífico. Outros indícios incluem feto separado do útero ou em posição excêntrica dentro da pelve; inexistência de miométrio entre o feto e a parede abdominal





**FIGURA 19-11** Imagem sagital de uma gestação abdominal a termo. A placenta está implantada na superfície posterior do útero e no ligamento largo. O útero aumentado e achatado está localizado pouco abaixo da parede abdominal anterior e no nível do umbigo. O colo e a vagina estão deslocadas para cima e para frente e em direção superior pela cabeça fetal volumosa no fundo de saco.

anterior ou a bexiga materna, e tecidos placentários extrauterinos (Sherer, 2007). Se for necessária informação adicional, a RM pode ser usada para confirmar o diagnóstico e obter o máximo de informações sobre a implantação placentária (Bertrand, 2009; Mittal, 2012).

### Tratamento

A gravidez abdominal pode ser fatal, e a conduta clínica depende da idade gestacional por ocasião do diagnóstico. Alguns autores recomendaram aguardar até que o feto seja viável com monitoração cuidadosa (Gomez, 2008; Varma, 2003). É importante salientar que Stevens (1993) relatou malformações e deformações fetais em 20% dos casos. As malformações mais comuns consistiram em deficiência de membros e anomalias do sistema nervoso central. As deformações mais comuns foram assimetria facial ou craniana, ou ambas, e várias anormalidades articulares. O tratamento conservador também acarreta riscos maternos de hemorragia súbita e perigosa. Em nossa opinião, a interrupção da gravidez em geral está indicada quando se estabelece esse diagnóstico. Certamente, antes de 24 semanas, o tratamento conservador raramente se justifica.

Determinada a implantação placentária, pode-se dispor de várias opções. A embolização angiográfica pré-operatória tem sido bem-sucedida em algumas mulheres com gravidez abdominal avançada. Como alternativa, cateteres colocados nas artérias uterinas podem ser insuflados para reduzir a perda de sangue intraoperatória. Em qualquer caso, pode ser difícil obstruir a vascularização da implantação placentária ectópica. Outras considerações pré-operatórias são a introdução de ca-

teteres ureterais, o preparo intestinal, a certeza de que se disponha de hemocomponentes suficientes e a disponibilidade de uma equipe cirúrgica multidisciplinar ou transferência eletiva para setor de cuidados terciários. Em muitos aspectos, o tratamento cirúrgico é semelhante ao da placenta acreta, que está descrito em detalhes no [Capítulo 41](#).

Os principais objetivos cirúrgicos são a retirada do feto e a minuciosa avaliação da implantação placentária sem provocar hemorragia. A exploração desnecessária deve ser evitada, pois a anatomia em geral está distorcida e as áreas circundantes podem ser extremamente vascularizadas. É importante salientar que a remoção da placenta pode provocar hemorragia torrencial, pois o mecanismo hemostático normal de contração miométrial para contrair os vasos sanguíneos hipertrofiados está anulado. Se for óbvio que a placenta pode ser removida com segurança, ou se já estiver ocorrendo hemorragia no local de implantação, a remoção deverá começar imediatamente. Quando possível, os vasos sanguíneos que irrigam a placenta devem ser ligados em primeiro lugar.

Alguns autores aconselham deixar a placenta no local como o menor de dois males. Essa conduta reduz a probabilidade de hemorragia potencialmente fatal imediata, porém com sequelas de longo prazo. Quando é deixada na cavidade abdominal, comumente a placenta é infectada, com formação subsequente de abscessos, adesões, obstrução intestinal ou ureteral e deiscência da ferida (Bergstrom, 1998; Martin, 1988). Em muitos desses casos, a remoção cirúrgica torna-se inevitável. Se a placenta é deixada no local, seu invólucro pode ser monitorado por ultrassonografia e níveis séricos de  $\beta$ -hCG (France, 1980; Martin, 1990). O ecodoppler colorido pode ser usado para determinar as alterações do fluxo sanguíneo. Em alguns casos, e dependendo de seu tamanho, a função placentária declina rapidamente e a placenta é reabsorvida. Contudo, a reabsorção da placenta pode demorar anos (Roberts, 2005; Valenzano, 2003).

Quando a placenta é deixada no local, o uso pós-operatório de metotrexato é controverso. Esse fármaco foi recomendado para acelerar a involução, mas alguns estudos relataram que ele acarreta destruição placentária acelerada com acúmulo de tecido necrótico e infecção com formação de abscesso (Rahman, 1982). É difícil imaginar um papel protetor atribuível a um antimetabólito atuando em um órgão senescente (Worley, 2008).

### GRAVIDEZ INTRALIGAMENTAR

Nos zigotos implantados nas proximidades da mesossalpinge, a ruptura pode ocorrer no segmento tubário que não está coberto imediatamente pelo peritônio. O conteúdo gestacional pode ser expelido para dentro do espaço formado entre as pregas do ligamento largo e, a seguir, torna-se uma gravidez intraligamentar ou do ligamento largo. Essas gestações são raras, e as informações disponíveis provêm de relatos de casos (Seckin, 2011). As manifestações clínicas e o tratamento são semelhantes aos da gestação abdominal. Embora seja necessária laparotomia na maioria das vezes, alguns casos publicados relataram excisão laparoscópica de gestações pequenas em fase inicial (Apantaku, 2006; Cormio, 2006).



## GRAVIDEZ OVARIANA

A implantação ectópica do óvulo fecundado no ovário é rara e seu diagnóstico é firmado quando quatro critérios clínicos são preenchidos. Esses critérios foram delineados por Spiegelbert (1878): (1) a trompa uterina ipsilateral está intacta e separada do ovário; (2) a gestação ectópica ocupa o ovário; (3) a gestação ectópica está conectada ao útero pelo ligamento útero-ovariano; e (4) os tecidos ovarianos podem ser demonstrados ao exame histológico cercados por tecidos placentários (**Figura 19-12**). Os fatores de risco são semelhantes aos das gestações tubárias, mas o insucesso da TRA ou do DIU parece estar mais associado (Ko, 2012). As queixas e os sinais iniciais refletem uma gestação ectópica tubária. Embora o ovário possa acomodar mais prontamente a gravidez em expansão que a trompa uterina, ruptura em um estágio mais precoce é a consequência comum.

A utilização da USTV possibilita o diagnóstico mais frequente de gestações ovarianas não rompidas. Ao exame ultrassonográfico, uma área anecoica interna está circundada por um halo ecogênico largo que, por sua vez, está circundado pelo córtex ovariano (Comstock, 2005). Em sua revisão de 49 casos, Choi e colaboradores (2011) observaram que o diagnóstico pode não ser estabelecido antes da intervenção cirúrgica, pois alguns casos são tratados como gestação ectópica tubária. Além disso, durante o ato cirúrgico, pode-se considerar que uma gestação ovariana em fase inicial é um cisto de corpo lúteo hemorrágico ou um corpo lúteo com sangramento.

As condutas com base em evidências estão fundamentadas principalmente em relatos de casos (Hassan, 2012; Scutiero, 2012). A conduta clássica para as gestações ovarianas tem sido cirúrgica. Lesões pequenas têm sido tratadas com ressecção cuneiforme do ovário ou cistectomia, enquanto as lesões maiores requerem ooforectomia. Por fim, o tratamento com metotrexato sistêmico ou em injeções locais tem sido usado com sucesso para tratar gestações ovarianas pequenas sem ruptura (Pagidas, 2013). Com tratamento clínico ou cirúrgico conservador, os níveis de  $\beta$ -hCG devem ser monitorados para excluir persistência do trofoblasto.

## GRAVIDEZ CERVICAL

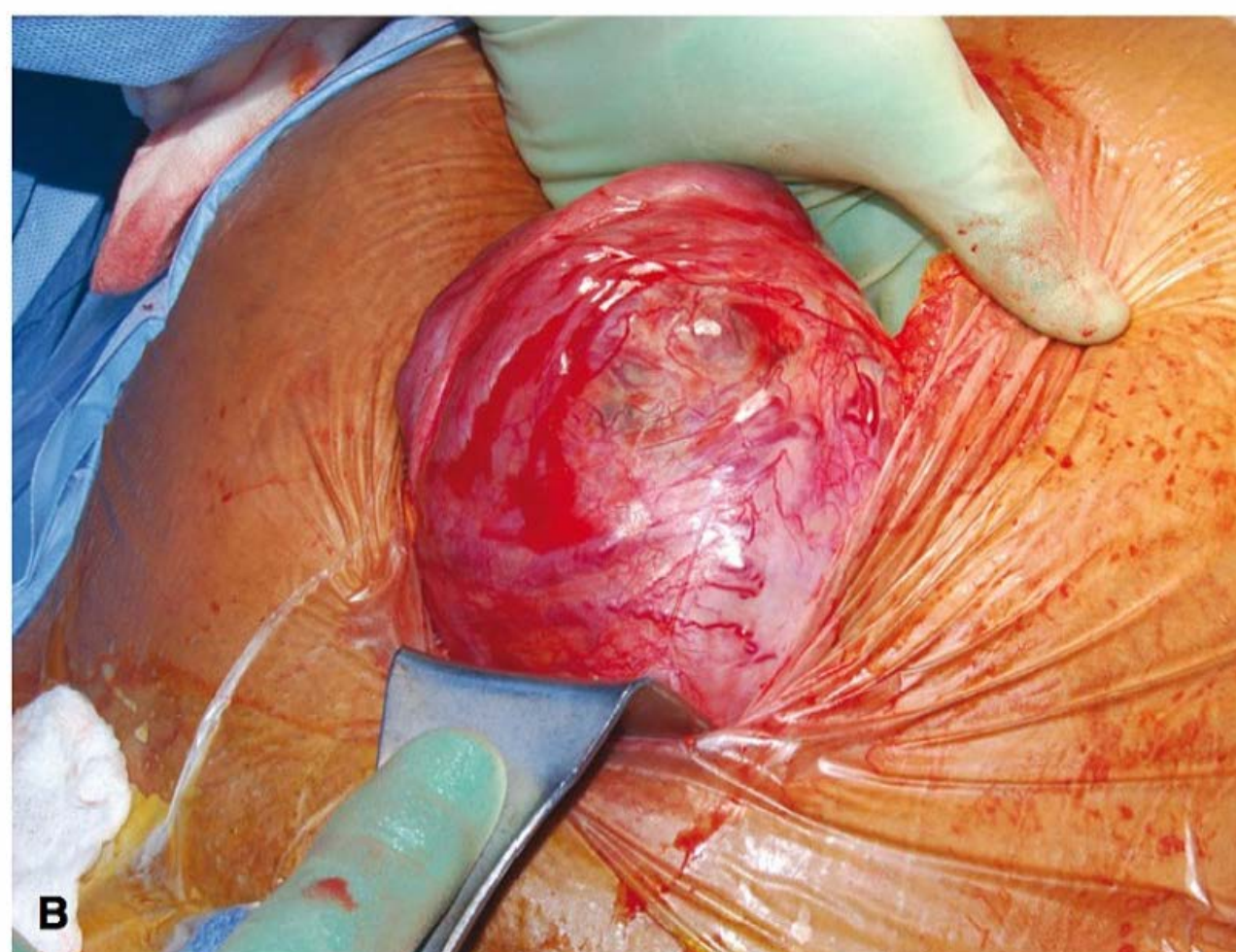
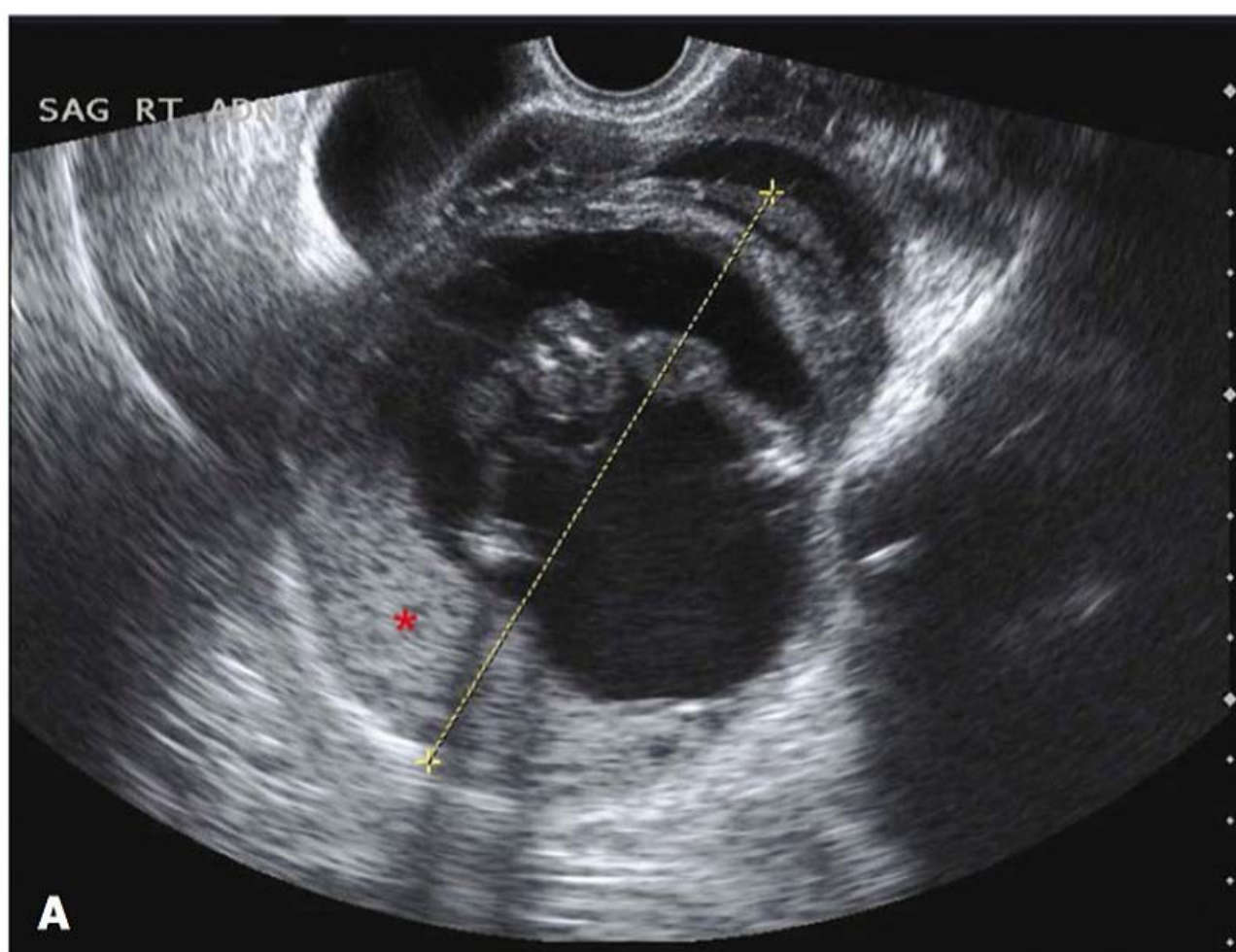
### Diagnóstico

Essa gestação ectópica é definida pela presença de glândulas cervicais detectáveis ao exame histológico em oposição ao sítio de implantação placentária e pela demonstração de parte ou de toda a placenta localizada abaixo da entrada dos vasos uterinos, ou abaixo da reflexão peritoneal na superfície uterina anterior. Em um caso típico, a endocérvice é invadida pelo trofoblasto, e o desenvolvimento da gravidez prossegue na parede cervical fibrosa. Quanto mais alta for a implantação do trofoblasto no canal cervical, maior será sua capacidade de crescer e causar hemorragia. A incidência de gravidez cervical oscila entre 1 em 8.600 e 1 em 12.400 gestações, mas está aumentando em consequência do uso de TRA (Ginsburg, 1994). De acordo com Jeng e colaboradores (2007), outro fator de risco é dilatação e curetagem pregressas.

Sangramento vaginal indolor é relatado em 90% das mulheres com gravidez cervical – 33% das quais sofrem hemorragia profusa (Ushakov, 1997). À medida que a gravidez progride, pode tornar-se evidente um colo distendido de paredes finas com um orifício externo parcialmente dilatado. Acima da massa cervical, pode ser palpado o fundo uterino ligeiramente aumentado. O diagnóstico de gravidez cervical baseia-se no exame especular, na palpação e na USTV. O exame ultrassonográfico demonstra alterações típicas de uma gestação cervical, as quais estão ilustradas na **Figura 19-13**. A RM e a ultrassonografia 3D também têm sido usadas para confirmar o diagnóstico (Jung, 2001; Sherer, 2008).

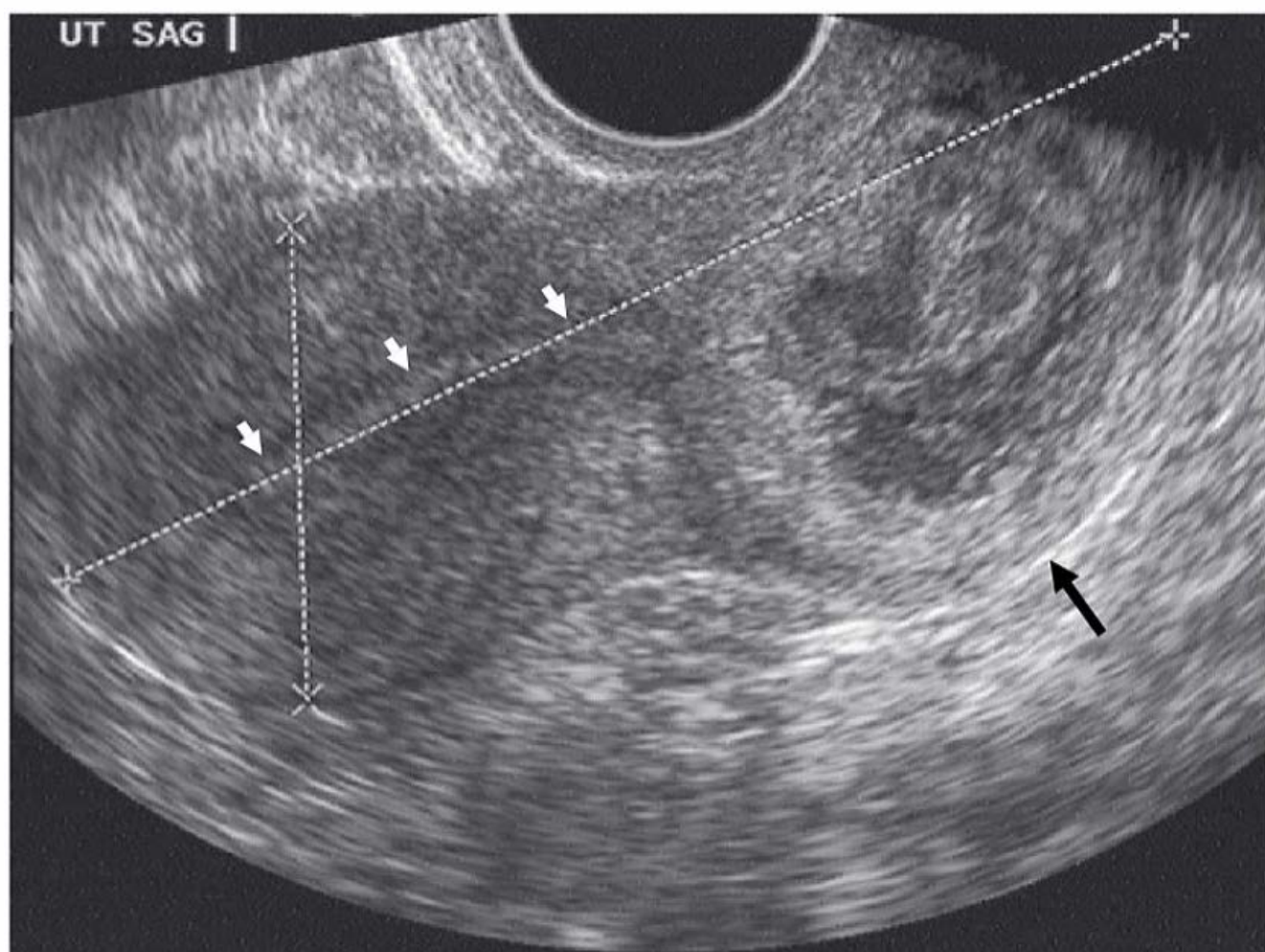
### Tratamento

A gravidez cervical pode ser tratada por intervenções clínicas ou cirúrgicas. Em alguns centros, inclusive o nosso, o metotrexato tornou-se a primeira opção de tratamento para gestantes estáveis, e os protocolos de tratamento estão descritos na **Tabela 19-2** (Verma, 2011; Zakaria, 2011). Esse fármaco também tem sido injetado diretamente no saco gestacional como abordagem



**FIGURA 19-12** Gravidez ovariana. **A.** A ultrassonografia transvaginal demonstrou um saco gestacional contendo partes de um feto com 16 semanas de gestação. A placenta está assinalada por um asterisco vermelho. **B.** Em razão da preocupação de que houvesse irrigação sanguínea parasitária extensiva à gravidez, optou-se por fazer uma laparotomia exploratória. Nessa imagem, o ovário direito foi levantado pelo cirurgião, e a trompa uterina é a estrutura linear estirada sobre a parte superior da massa. Em vista da dimensão e da vascularização da massa e de pouco estroma ovariano normal, essa paciente foi tratada com salpingo-ooforectomia direita. (Fotografia cedida pelo Dr. Kyler Elwell.)





**FIGURA 19-13** Gravidez cervical. As anormalidades à ultrassonografia transvaginal podem ser: (1) útero com formato de vidro de relógio e canal cervical abaulado; (2) tecidos gestacionais no nível do colo uterino (*seta negra*); (3) tecidos gestacionais inexistentes dentro do útero (*setas brancas*); e (4) uma parte do canal endocervical aparece interposta entre a gravidez e o canal endometrial. (Imagem cedida pela Dra. Elysia Moschos.)

única, ou com administração de doses sistêmicas (Jeng, 2007; Kirk, 2006). Outros autores descreveram a infusão de metotrexato em combinação com embolização da artéria uterina (Xiaolin, 2010). Com os esquemas de metotrexato, a regressão e a preservação do útero são conseguidas com gestações com menos de 12 semanas em 91% dos casos (Kung, 1997). Nos casos selecionados adequadamente, Hung e colaboradores (1996) demonstraram riscos mais altos de insucesso do tratamento com metotrexato sistêmico nas mulheres com idade gestacional maior que nove semanas, níveis de  $\beta$ -hCG  $> 10.000$  mUI/mL, comprimento cabeça-nádega  $> 10$  mm e atividade cardíaca fetal detectável. Por essa razão, alguns médicos podem induzir a morte fetal por injeção intracardíaca ou intratorácica de cloreto de potássio. Com o protocolo de metotrexato intramuscular em dose única, em geral se utilizam doses entre 50 e 75 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Para as mulheres nas quais há atividade cardíaca fetal detectável, pode-se acrescentar uma injeção intracardíaca fetal orientada por ultrassonografia de 2 mL (2 mEq/mL) de solução de cloreto de potássio (Verma, 2009). Se os níveis de  $\beta$ -hCG não declinam em mais de 15% depois de uma semana, uma segunda dose de metotrexato pode ser administrada. Song e colaboradores (2009) descreveram o tratamento de 50 casos e observaram regressão ultrassonográfica muito depois da normalização da  $\beta$ -hCG sérica.

Como medida complementar ao tratamento clínico ou cirúrgico, a embolização da artéria uterina foi descrita como intervenção quando há sangramento, ou como medida preventiva antes do procedimento (Hirakawa, 2009; Nakao, 2008; Zakaria, 2011). Os detalhes dessa técnica de radiologia intervencionista são apresentados no [Capítulo 41](#). Também nos casos de hemorragia, pode-se introduzir por via intracervical um cateter de Foley 26F com balão de 30 mL, que depois é inflado para conseguir hemostasia por tamponamento vascular e monitorar a drenagem uterina. O balão continua inflado por 24 a 48 horas e é descomprimido gradativamente ao longo de alguns dias (Ushakov, 1997).

Embora o tratamento conservador seja exequível em alguns casos de gravidez cervical, a curetagem por aspiração ou

a histerotomia pode ser escolhida. Além disso, a histerotomia pode ser necessária nos casos de sangramento não controlado pelos métodos conservadores. Infelizmente, em razão da proximidade direta entre os ureteres e o colo uterino abaulado, os índices de lesão das vias urinárias são preocupantes quando se realiza histerotomia.

A curetagem por aspiração pode ser especialmente favorecida nos casos raros de gestação heterotópica composta de uma implantação cervical e uma gestação uterina desejada (Morgianni, 2012). Quando a curetagem cervical é planejada, o sangramento intraoperatório pode ser atenuado pela embolização pré-operatória da artéria uterina, por ligadura dos ramos descendentes das artérias uterinas, ou por injeção de vasopressina, ou ainda por cerclagem realizada no orifício cervical interno para comprimir os vasos nutrientes (Davis, 2008; De La Vega, 2007; Trojano, 2009; Wang, 2011). Entre essas opções, os ramos cervicais da artéria uterina podem ser ligados com sucesso por aplicação de suturas cervicais hemostáticas nas superfícies laterais do colo uterino em posição de 3 e 9 horas. A realização da cerclagem está descrita no [Capítulo 18](#). Depois da curetagem, um cateter de Foley com balão é colocado para tamponar o sangramento, e seu manuseio foi descrito anteriormente.

## GRAVIDEZ EM CICATRIZ DE CESARIANA

Esse termo descreve a implantação do conceito dentro do miométrio de uma cicatriz de cesariana preexistente. A incidência aproximada é de 1 em 2.000 gestações normais e tem aumentado proporcionalmente ao aumento do índice de cesarianas (Ash, 2007; Rotas, 2006). A patogenia da gravidez em cicatriz de cesariana (GCC) foi comparada à da placenta acreta e causa riscos semelhantes de hemorragia profusa (Timor-Tritsch, 2012a). Ainda não está evidente se a incidência aumenta com múltiplos procedimentos ou é afetada pelo fechamento uterino em plano único ou em dois planos.

Em geral, as mulheres com GCC apresentam-se precocemente, e dor e sangramento são comuns. Entretanto, até 40% das pacientes são assintomáticas, e o diagnóstico é firmado durante um exame ultrassonográfico de rotina (Rotas, 2006). Em casos raros, a ruptura precoce pode resultar em gestação intra-abdominal (Teng, 2007).

Ao exame ultrassonográfico, a diferenciação entre gravidez intrauterina istmocervical e GCC pode ser difícil, e vários pesquisadores descreveram as anormalidades ultrassonográficas encontradas (Jurkovic, 2003; Moschos, 2008a). De acordo com Godin (1997), existem quatro critérios ultrassonográficos que devem ser atendidos para estabelecer esse diagnóstico; esses critérios estão ilustrados e descritos na [Figura 19-14](#). Embora a USTV seja o exame de imagem em geral preferido inicialmente, a RM é útil quando a ultrassonografia é inconclusiva ou duvidosa antes da intervenção (Osborn, 2012).

Os protocolos de tratamento não estão estabelecidos, mas existem várias opções. Histerotomia é uma opção inicial aceitável para as mulheres que desejam esterilização. Em alguns casos, essa é uma opção necessária quando há sangramento profuso incontrolável. As opções que preservam a fertilidade incluem metotrexato sistêmico ou por injeção local, isoladamente ou em combinação com cirurgia conservadora (Shen, 2012; Timor-Tritsch, 2012b; Yang, 2010). As opções cirúrgicas são curetagem por aspiração visualmente dirigida ou aspiração transvaginal, ressecção histeroscópica ou excisão ístmica.





**FIGURA 19-14** Gravidez em cicatriz de cesariana. **A.** Ultrassonografia transvaginal de um útero com gravidez em cicatriz de cesariana no plano sagital. A cavidade uterina vazia é demonstrada por uma faixa endometrial hiperecoica brilhante (*seta branca longa*). O canal cervical vazio também está demonstrado (*seta branca curta*). Por fim, havia uma massa intrauterina no segmento anterior do istmo uterino (*setas vermelhas*). O miométrio normal entre a bexiga e o saco gestacional estava ausente. (Imagem cedida pela Dra. Elysia Moschos.) **B.** Espécime de histerotomia contendo uma gestação em cicatriz de cesariana. **C.** Esse mesmo espécime de histerotomia foi cortado transversalmente no nível do istmo uterino e através do saco gestacional. O corpo uterino localizava-se à esquerda, e o colo uterino, à direita. Uma sonda metálica foi colocada através do canal endocervical para mostrar o desenvolvimento excêntrico dessa gestação. Apenas uma fina camada de miométrio recobria essa gravidez, que empurrava a parede uterina para frente. (Fotografias cedidas pelos Drs. Sunil Balgobin, Manisha Sharma e Rebecca Stone.)

Esses procedimentos são concluídos separadamente ou, nos casos mais frequentes, combinados com metotrexato adjuvante (Michener, 2009; Seow, 2004, 2013; Timor-Tritsch, 2012a; Wang, 2009, 2012; Yang, 2009). Em geral, a embolização da artéria uterina é realizada antes do procedimento para reduzir o risco de hemorragia (Zhang, 2012; Zhuang, 2009).

## OUTROS LOCAIS DE GRAVIDEZ ECTÓPICA

As implantações placentárias ectópicas em locais menos esperados foram descritas em relatos de casos e incluem omento, baço, fígado e retroperitônio, entre outros (Chin, 2010; Chopra, 2009; Gang, 2010; Martínez-Varea, 2011). Além disso, as implantações uterinas intramurais em outros locais além de cicatrizes de cesarianas foram demonstradas nas mulheres que tinham sido submetidas a procedimentos cirúrgicos uterinos ou TRA, ou que tinham adenomiose (Memtsa, 2013; Wu, 2013). Embora a laparotomia seja preferida por alguns especialistas para tratar essas gestações ectópicas, a excisão laparoscópica das pacientes hemodinamicamente estáveis por cirurgiões com habilidades necessárias tem conquistado mais aceitação.

## REFERÊNCIAS

- Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, et al: Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 189(1):83, 1993a
- Ackerman TE, Levi CS, Lyons EA, et al: Decidual cyst: endovaginal sonographic sign of ectopic pregnancy. *Radiology* 189(3):727, 1993b
- Akira S, Negishi Y, Abe T, et al: Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 34:885, 2008
- Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, et al: Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 85(6):1661, 2006
- Al-Sunaidi M, Tulandi T: Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 25(2):117, 2007
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108(3):776, 2001
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasonography in pregnancy. Practice Bulletin No. 101, February 2009, Reaffirmed 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Medical management of ectopic pregnancy. Practice Bulletin No. 94, June 2008, Reaffirmed 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of Rh D alloimmunization. Practice Bulletin No. 4, May 1999, Reaffirmed 2013
- Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, et al: Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 65:1093, 1996
- Apantaku O, Rana P, Inglis T: Broad ligament ectopic pregnancy following in-vitro fertilisation in a patient with previous bilateral salpingectomy. *J Obstet Gynaecol* 26(5):474, 2006
- Ash A, Smith A, Maxwell D: Caesarean scar pregnancy. *BJOG* 114:253, 2007
- Atrash HK, Friede A, Hogue CJ: Abdominal pregnancy in the United States: Frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol* 69:333, 1987
- Bakken IJ, Skjeldstad FE, Lydersen S, et al: Births and ectopic pregnancies in a large cohort of women tested for *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 34:739, 2007a
- Bakken IJ, Skjeldstad FE, Nordbo SA: *Chlamydia trachomatis* infections increase the risk for ectopic pregnancy: a population-based, nested case-control study. *Sex Transm Dis* 34:166, 2007b
- Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, et al: Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 110:765, 2003
- Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, et al: Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 87(2):250, 2007
- Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, et al: Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol* 84:1010, 1994



- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, et al: The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 101:778, 2003a
- Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B, et al: Usefulness of Pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 188:906, 2003b
- Barnhart KT, Katz I, Hummel A, et al: Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 100:505, 2002
- Barnhart KT, Rinaudo P, Hummel A, et al: Acute and chronic presentation of ectopic pregnancy may be two clinical entities. *Fertil Steril* 80:1345, 2003c
- Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, et al: Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 86:36, 2006
- Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, et al: Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: hCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 104:50, 2004
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998–2005. *Obstet Gynecol* 116:1302, 2010
- Bergstrom R, Mueller G, Yankowitz J: A case illustrating the continued dilemmas in treating abdominal pregnancy and a potential explanation for the high rate of postsurgical febrile morbidity. *Gynecol Obstet Invest* 46:268, 1998
- Bertrand G, Le Ray C, Simard-Émond L, et al: Imaging in the management of abdominal pregnancy: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can* 31(1):57, 2009
- Birkhahn RH, Gaieta TJ, Van Deusen SK, et al: The ability of traditional vital signs and shock index to identify ruptured ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 189:1293, 2003
- Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al: Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 157:185, 2003
- Branney SW, Wolfe RE, Moore EE, et al: Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *J Trauma* 40(6):1052, 1995
- Brennan DF, Kwatra S, Kelly M, et al: Chronic ectopic pregnancy—two cases of acute rupture despite negative beta hCG. *J Emerg Med* 19(3):249, 2000
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 928, 932
- Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, p 919
- Chin PS, Wee HY, Chern BS: Laparoscopic management of primary hepatic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50(1):95, 2010
- Choi HJ, Im KS, Jung HJ, et al: Clinical analysis of ovarian pregnancy: a report of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(1):87, 2011
- Chopra S, Keepanasseril A, Suri V, et al: Primary omental pregnancy: case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 279(4):441, 2009
- Chung K, Sammel M, Zhou L, et al: Defining the curve when initial levels of human chorionic gonadotropin in patients with spontaneous abortions are low. *Fertil Steril* 85:508, 2006
- Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al: Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol* 107(3):595, 2006
- Cole T, Corlett RC Jr: Chronic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 59(1):63, 1982
- Comstock C, Huston K, Lee W: The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 105:42, 2005
- Condous G, Okaro E, Khalid A, et al: The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 20(5):1404, 2005
- Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, et al: Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum  $\beta$ -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 121(1):65, 2013
- Cormio G, Ceci O, Loverro G, et al: Spontaneous left broad ligament pregnancy after ipsilateral salpingo-oophorectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 13(2):84, 2006
- Costa SD, Presley J, Bastert G: Advanced abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 46:515, 1991
- Davis LB, Lathi RB, Milki AA, et al: Transvaginal ligation of the cervical branches of the uterine artery and injection of vasopressin in a cervical pregnancy as an initial step to controlling hemorrhage: a case report. *J Reprod Med* 53(5):365, 2008
- Dashefsky SM, Lyons EA, Levi CS, et al: Suspected ectopic pregnancy: endovaginal and transvesical US. *Radiology* 169:181, 1988
- de Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, et al: Fertility following tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril* 98(5):1271, 2012
- De La Vega GA, Avery C, Nemiroff R, et al: Treatment of early cervical pregnancy with cerclage, carboprost, curettage, and balloon tamponade. *Obstet Gynecol* 109(2 Pt 2):505, 2007
- Eze JN, Obuna JA, Ejikeme BN: Bilateral tubal ectopic pregnancies: a report of two cases. *Ann Afr Med* 11(2):112, 2012
- Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, et al: Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 28(5):1247, 2013
- Fernandez H, Yves Vincent SCA, Pauthier S, et al: Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 13:3239, 1998
- France JT, Jackson P: Maternal plasma and urinary hormone levels during and after a successful abdominal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 87:356, 1980
- Furlong LA: Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review. *J Reprod Med* 47(11):881, 2002
- Gala RB: Ectopic pregnancy. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 198
- Gang G, Yudong Y, Zhang G: Successful laparoscopic management of early splenic pregnancy: case report and review of literature. *J Minim Invasive Gynecol* 17(6):794, 2010
- Ginsburg ES, Frates MC, Rein MS, et al: Early diagnosis and treatment of cervical pregnancy in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 61:966, 1994
- Glezerman M, Press F, Carpmann M: Culdocentesis is an obsolete diagnostic tool in suspected ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 252:5, 1992
- Godin PA, Bassil S, Donnez J: An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril* 67:398, 1997
- Gomez E, Vergara L, Weber C, et al: Successful expectant management of an abdominal pregnancy diagnosed at 14 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21(12):917, 2008
- Graczykowski JW, Mishell DR Jr: Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol* 89:118, 1997
- Grynberg M, Teyssedre J, Andre C, et al: Rupture of ectopic pregnancy with negative serum beta-hCG leading to hemorrhagic shock. *Obstet Gynecol* 113:537, 2009
- Gungorduk K, Asicioglu O, Yildirim G, et al: Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 31(4):330, 2011
- Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, et al: Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 350:774, 1997
- Hajenius PJ, Mol BWJ, Ankum WM, et al: Clearance curves of serum human chorionic gonadotropin for the diagnosis of persistent trophoblast. *Hum Reprod* 10:683, 1995
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al: Intervention for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000324, 2007
- Hammoud AO, Hammoud I, Bujold E, et al: The role of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192:1370, 2005
- Hassan S, Arora R, Bhatia K: Primary ovarian pregnancy: case report and review of literature. *BMJ Case Rep* Nov 21, 2012
- Hill LM, Kislak S, Martin JG: Transvaginal sonographic detection of the pseudogestational sac associated with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 75(6):986, 1990
- Hirakawa M, Tajima T, Yoshimitsu K, et al: Uterine artery embolization along with the administration of methotrexate for cervical ectopic pregnancy: technical and clinical outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 192(6):1601, 2009
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365(14):1304, 2011
- Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, et al: Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 53:243, 1996
- Izquierdo LA, Nicholas MC: Three-dimensional transvaginal sonography of interstitial pregnancy. *J Clin Ultrasound* 31(9):484, 2003
- Jansen RP, Elliott PM: Angular intrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol* 58(2):167, 1981
- Jeng CJ, Ko ML, Shen J: Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:1076, 2007
- Jermy K, Thomas J, Doo A, et al: The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 111:1283, 2004
- Jung SE, Byun JY, Lee JM, et al: Characteristic MR findings of cervical pregnancy. *J Magn Reson Imaging* 13(6):918, 2001
- Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, et al: First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21(3):220, 2003



- Kadar N, Romero R: Observations on the log human chorionic gonadotropin-time relationship in early pregnancy and its practical implications. *Am J Obstet Gynecol* 157:73, 1987
- Kalinski MA, Guss DA: Hemorrhagic shock from a ruptured ectopic pregnancy in a patient with a negative urine pregnancy test result. *Ann Emerg Med* 40:102, 2002
- Karaer A, Avsar FA, Batioglu S: Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 46:521, 2006
- Kirk E, Condous G, Haider Z, et al: The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(4):430, 2006
- Ko PC, Lo LM, Hsieh TT, et al: Twenty-one years of experience with ovarian ectopic pregnancy at one institution in Taiwan. *Int J Gynaecol Obstet* 119(2):154, 2012
- Kooi S, Kock HC: A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 47:739, 1992
- Krag Moeller LB, Moeller C, Thomsen SG, et al: Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(12):1331, 2009
- Kung FT, Chang SY, Tsai YC, et al: Subsequent reproduction and obstetric outcome after methotrexate treatment of cervical pregnancy: a review of original literature and international collaborative follow-up. *Hum Reprod* 12:591, 1997
- Lau S, Tulandi T: Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 72:207, 1999
- Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al: Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 178:1354, 1998
- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, et al: Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192:1844, 2005
- Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al: Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 341:1974, 1999a
- Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, et al: Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 93:590, 1999b
- Martin JN Jr, McCaul JF IV: Emergent management of abdominal pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 33:438, 1990
- Martin JN Jr, Sessums JK, Martin RW, et al: Abdominal pregnancy: current concepts of management. *Obstet Gynecol* 71:549, 1988
- Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Payá V, et al: Retroperitoneal ectopic pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 95(7):2433.e1, 2011
- Mavrellos D, Nicks H, Jamil A, et al: Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(1):102, 2013
- Memtsa M, Jamil A, Sebire N, et al: Rarity revisited: diagnosis and management of intramural ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(3):359, 2013
- Menon S, Collins J, Barnhart KT: Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 87(3):481, 2007
- Michener C, Dickinson JE: Cesarean scar ectopic pregnancy: a single centre case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 49(5):451, 2009
- Mittal SK, Singh N, Verma AK, et al: Fetal MRI in the pre-operative diagnosis and assessment of secondary abdominal pregnancy: a rare sequela of a previous caesarean section. *Diagn Interv Radiol* 18(5):496, 2012
- Mol BWJ, Lijmer JG, Ankum WM, et al: The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod* 13:3220, 1998
- Moragianni VA, Hamar BD, McArdle C, et al: Management of a cervical heterotopic pregnancy presenting with first-trimester bleeding: case report and review of the literature. *Fertil Steril* 98(1):89, 2012
- Moschos E, Sreenarasimhaiah S, Twickler DM: First-trimester diagnosis of cesarean scar ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound* 36(8):504, 2008a
- Moschos E, Twickler DM: Endometrial thickness predicts intrauterine pregnancy in patients with pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(7):929, 2008b
- Mukul LV, Teal SB: Current management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34:403, 2007
- Nakao Y, Yokoyama, Iwasaka T: Uterine artery embolization followed by dilation and curettage for cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 111:505, 2008
- Natale AM, Candiani M, Merlo D, et al: Human chorionic gonadotropin level as a predictor of trophoblastic infiltration into the tubal wall in ectopic pregnancy: a blinded study. *Fertil Steril* 79:981, 2003
- Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, et al: Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health-related quality of life. *Fertil Steril* 70:511, 1998
- Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, et al: Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 92(4):1203, 2009
- Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, et al: Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):533.e1, 2011
- Nyberg DA, Hughes MP, Mack LA, et al: Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology* 178:823, 1991
- Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, et al: Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. *J Ultrasound Med* 6(1):23, 1987
- Oriol B, Barrio A, Pacheco A, et al: Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil Steril* 90(5):1579, 2008
- Osborn DA, Williams TR, Craig BM: Cesarean scar pregnancy: sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment. *J Ultrasound Med* 31(9):1449, 2012
- Pagidas K, Frishman GN: Nonsurgical management of primary ovarian pregnancy with transvaginal ultrasound-guided local administration of methotrexate. *J Minim Invasive Gynecol* 20(2):252, 2013
- Parker RA 3rd, Yano M, Tai AW, et al: MR imaging findings of ectopic pregnancy: a pictorial review. *Radiographics* 32(5):1445, 2012
- Perkins SL, Al-Ramahi M, Claman P: Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patient populations. *Fertil Steril* 73:499, 2000
- Pisarska MD, Carson SA, Buster JE: Ectopic pregnancy. *Lancet* 351:1115, 1998
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 100(3):638, 2013
- Rahman MS, Al-Suleiman SA, Rahman J, et al: Advanced abdominal pregnancy—observations in 10 cases. *Obstet Gynecol* 59:366, 1982
- Rausch ME, Barnhart KT: Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 55(2):418, 2012
- Roberts RV, Dickinson JE, Leung Y, et al: Advanced abdominal pregnancy: still an occurrence in modern medicine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 45(6):518, 2005
- Rodgers JD, Heegaard WG, Plummer D, et al: Emergency department right upper quadrant ultrasound is associated with a reduced time to diagnosis and treatment of ruptured ectopic pregnancies. *Acad Emerg Med* 8(4):331, 2001
- Rose JS: Ultrasound in abdominal trauma. *Emerg Med Clin North Am* 22(3):581, 2004
- Rotas MA, Haberman S, Levigur M: Cesarean scar ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 107:1373, 2006
- Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, et al: Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 92:989, 1998
- Schippert C, Soergel P, Staboulidou I, et al: The risk of ectopic pregnancy following tubal reconstructive microsurgery and assisted reproductive technology procedures. *Arch Gynecol Obstet* 285(3):863, 2012
- Scutiero G, Di Gioia P, Spada A, et al: Primary ovarian pregnancy and its management. *JSLs* 16(3):492, 2012
- Seckin B, Turcpar FA, Tarhan I, et al: Advanced intraligamentary pregnancy resulting in a live birth. *J Obstet Gynaecol* 31(3):260, 2011
- Seeber BE, Sammel MD, Guo W, et al: Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 86(2):454, 2006
- Seifer DB: Persistent ectopic pregnancy: an argument for heightened vigilance and patient compliance. *Fertil Steril* 68:402, 1997
- Senapati S, Barnhart KT: Biomarkers for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location. *Fertil Steril* 99(4):1107, 2013
- Seow KM, Huang LW, Lin YH: Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(3):247, 2004
- Seow KM, Wang PH, Huang LW, et al: Transvaginal sono-guided aspiration of gestational sac concurrent with a local methotrexate injection for the treatment of unruptured cesarean scar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 288(2):361, 2013
- Shalev E, Peleg D, Tsabari A, et al: Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 63:15, 1995



- Shen L, Tan A, Zhu H: Bilateral uterine artery chemoembolization with methotrexate for cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 207(5):386.e1, 2012
- Sherer DM, Dalloul M, Gorelick C, et al: Unusual maternal vasculature in the placental periphery leading to the diagnosis of abdominal pregnancy at 25 weeks' gestation. *J Clin Ultrasound* 35(5):268, 2007
- Sherer DM, Gorelick C, Dalloul M, et al: Three-dimensional sonographic findings of a cervical pregnancy. *J Ultrasound Med* 27(1):155, 2008
- Silva C, Sammel MD, Zhou L, et al: Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 107:605, 2006
- Skjeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N: Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Obstet Gynecol* 91:129, 1998
- Song MJ, Moon MH, Kim JA, et al: Serial transvaginal sonographic findings of cervical ectopic pregnancy treated with high-dose methotrexate. *J Ultrasound Med* 28:55, 2009
- Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, et al: A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG* 108(2):192, 2001
- Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, et al: Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 68:430, 1997
- Spiegelberg O: Zur Casuistic der Ovarialschwangerschaft. *Arch Gynaekol* 13:73, 1878
- Stevens CA: Malformations and deformations in abdominal pregnancy. *Am J Med Genet* 47:1189, 1993
- Stika CS: Methotrexate: the pharmacology behind medical treatment for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 55(2):433, 2012
- Stovall TG, Ling FW: Some new approaches to ectopic pregnancy management. *Contemp Obstet Gynecol* 37:35, 1992a
- Stovall TG, Ling FW, Carson SA, et al: Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 57:456, 1992b
- Stovall TG, Ling FW, Cope BJ, et al: Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 160:1425, 1989
- Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, et al: Ectopic pregnancy rates in the Medicaid population. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):274.e1, 2013
- Svirsky R, Maymon R, Vaknin Z, et al: Twin tubal pregnancy: a rising complication? *Fertil Steril* 94(5):1910.e13, 2010
- Teng HC, Kumar G, Ramli NM: A viable secondary intra-abdominal pregnancy resulting from rupture of uterine scar: role of MRI. *Br J Radiol* 80:e134, 2007
- Thompson M, Kho K: Minimally invasive surgery. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 1132
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A: Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 207(1):14, 2012a
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Lerner JP: A "potentially safer" route for puncture and injection of cornual ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7(5):353, 1996
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, et al: Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol* 79(6):1044, 1992
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, et al: The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 207(1):44.e1, 2012b
- Trojano G, Colafoglio G, Saliani N, et al: Successful management of a cervical twin pregnancy: neoadjuvant systematic methotrexate and prophylactic high cervical cerclage before curettage. *Fertil Steril* 91:935.e17, 2009
- Tulandi T, A1-Jaroudi D: Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons. *Obstet Gynecol* 103:47, 2004
- Tulandi T, Guralnick M: Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. *Fertil Steril* 55:53, 1991
- Uğur M, Turan C, Vicdan K, et al: Chronic ectopic pregnancy: a clinical analysis of 62 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 36(2):186, 1996
- Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, et al: Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv* 52:45, 1997
- Valenzano M, Nicoletti L, Odicino F, et al: Five-year follow-up of placental involution after abdominal pregnancy. *J Clin Ultrasound* 31(1):39, 2003
- Varma R, Mascarenhas L, James D: Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:192, 2003
- Verma U, English D, Brookfield K: Conservative management of nontubal ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 96(6):1391, 2011
- Verma U, Goharkhay N: Conservative management of cervical ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 91(3):671, 2009
- Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV: Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:411, 1990
- Vermesh M, Silva PD, Sauer MV, et al: Persistent tubal ectopic gestation: patterns of circulating beta-human chorionic gonadotropin and progesterone and management options. *Fertil Steril* 50:584, 1988
- Virk J, Zhang J, Olsen J: Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 357:648, 2007
- Wang JH, Xu KH, Lin J, et al: Methotrexate therapy for cesarean section scar pregnancy with and without suction curettage. *Fertil Steril* 92(4):1208, 2009
- Wang Y, Xu B, Dai S, et al: An efficient conservative treatment modality for cervical pregnancy: angiographic uterine artery embolization followed by immediate curettage. *Am J Obstet Gynecol* 204(1):31.e1, 2011
- Wang Z, Le A, Shan L, et al: Assessment of transvaginal hysterotomy combined with medication for cesarean scar ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 19(5):639, 2012
- Waylen AL, Metwally M, Jones GL, et al: Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 15:31, 2009
- Westrom L, Joeseof R, Reynolds G, et al: Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 19(4):185, 1992
- Word L, Hoffman BL: Surgeries for benign gynecologic conditions. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 1037
- Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG: Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 198:297.e1, 2008
- Wu PJ, Han CM, Wang CJ, et al: Early detection and minimally invasive management of intramural pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 20(1):123, 2013
- Xiaolin Z, Ling L, Chengxin Y, et al: Transcatheter intraarterial methotrexate infusion combined with selective uterine artery embolization as a treatment option for cervical pregnancy. *J Vasc Interv Radiol* 21(6):836, 2010
- Yang Q, Piao S, Wang G, et al: Hysteroscopic surgery of ectopic pregnancy in the cesarean section scar. *J Minim Invasive Gynecol* 16(4):432, 2009
- Yang XY, Yu H, Li KM, et al: Uterine artery embolisation combined with local methotrexate for treatment of caesarean scar pregnancy. *BJOG* 117(8):990, 2010
- Zakaria MA, Abdallah ME, Shavell VI, et al: Conservative management of cervical ectopic pregnancy: utility of uterine artery embolization. *Fertil Steril* 95(3):872, 2011
- Zeck W, Kelters I, Winter R, et al: Lessons learned from four advanced abdominal pregnancies at an East African Health Center. *J Perinat Med* 35(4):278, 2007
- Zee J, Sammel MD, Chung K, et al: Ectopic pregnancy prediction in women with a pregnancy of unknown location: data beyond 48 h are necessary. *Hum Reprod* December 18, 2013 [Epub ahead of print]
- Zhang B, Jiang ZB, Huang MS, et al: Uterine artery embolization combined with methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy: results of a case series and review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* 23(12):1582, 2012
- Zhuang Y, Huang L: Uterine artery embolization compared with methotrexate for the management of pregnancy implanted within a cesarean scar. *Am J Obstet Gynecol* 201(2):152.e1, 2009
- Zuo X, Shen A, Chen M: Successful management of unruptured interstitial pregnancy in 17 consecutive cases by using laparoscopic surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 52(4):387, 2012



# Doença Trofoblástica Gestacional

MOLA HIDATIFORME – GRAVIDEZ MOLAR . . . . .	396
PATOGENIA . . . . .	397
DIAGNÓSTICO . . . . .	399
MANEJO . . . . .	400
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL . . . . .	401
DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E ESCORE PROGNÓSTICO . .	402
TRATAMENTO . . . . .	403
GRAVIDEZ SUBSEQUENTE . . . . .	404

*Doença trofoblástica gestacional* (DTG) é o termo usado para descrever um grupo de tumores que se caracterizam por proliferação trofoblástica anormal. O trofoblasto produz gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*) e, desse modo, a determinação dos níveis desse hormônio peptídico no soro é essencial ao diagnóstico, ao tratamento e à monitoração da DTG. Histologicamente, a DTG é dividida em *molas hidatiformes* – que se caracterizam pela existência de vilosidades – e *neoplasias trofoblásticas não molares* – que não contêm vilosidades.

As molas hidatiformes são placentas imaturas excessivamente edemaciadas (Benirschke, 2012). Isso inclui a *mola hidatiforme completa benigna*, a *mola hidatiforme parcial* e a *mola invasiva maligna*. Essa última doença é considerada maligna porque causa penetração acentuada e destruição do miométrio, além de ter capacidade de produzir metástases.

As neoplasias trofoblásticas não molares incluem coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio de implantação placentária e tumor trofoblástico epitelióide. Essas três apresentações são diferenciadas pelo tipo de trofoblasto que contêm.

As formas malignas da DTG são conhecidas como *neoplasia trofoblástica gestacional* (NTG), que inclui mola invasiva, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide. Outros termos usados para descrever NTG são *doença trofoblástica gestacional maligna* e *doença trofoblástica gestacional persistente*. Essas neoplasias malignas desen-

volem-se ao longo de semanas ou anos depois de qualquer tipo de gravidez, mas frequentemente ocorrem depois de uma mola hidatiforme.

Cada um dos tipos de NTG pode ser diferenciado histologicamente e varia quanto a sua tendência a invadir e produzir metástases. Contudo, a confirmação histológica em geral não é possível. Em vez disso, a determinação dos níveis séricos de hCG e as manifestações clínicas – em vez do exame histológico – são usadas para diagnosticar e tratar essas neoplasias. Por essa razão, a NTG em geral é diagnosticada e tratada de maneira eficaz como um grupo de doenças.

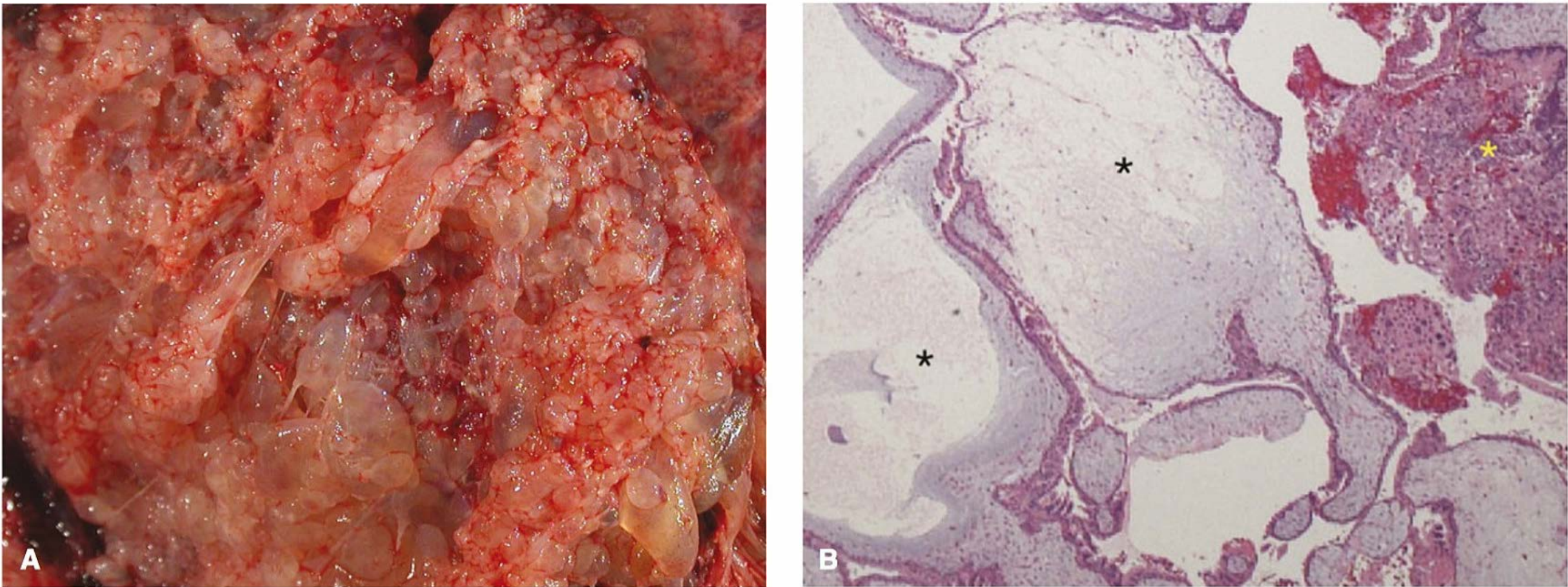
No passado, esses tumores metastáticos estavam associados a taxas de mortalidade extremamente altas. Contudo, com a quimioterapia, hoje a maioria dos tumores é praticamente curável (Goldstein, 2010). Nos casos típicos, a NTG em estágio inicial é curada por quimioterapia com um único fármaco, enquanto a doença em estágios mais avançados em geral responde à poliquimioterapia.

MOLA HIDATIFORME – GRAVIDEZ MOLAR

As alterações histológicas clássicas da gestação molar incluem edema do estroma viloso e proliferação trofoblástica ([Figura 20-1](#)). O grau das alterações histológicas, as diferenças de cariótipo e a presença ou ausência de elementos embrionários são usados para classificar as lesões como *molas parciais* ou *completas*. Essas duas formas também variam quanto aos riscos associados de desenvolver comorbidades clínicas e NTG depois da ressecção da mola. Entre essas duas formas de apresentação, a NTG costuma ocorrer depois da extração de uma mola hidatiforme completa.

A mola completa tem vilosidades coriônicas anormais que, ao exame macroscópico, parecem uma massa de vesículas claras. As vesículas variam quanto às dimensões e, em geral, pendem em cachos por pedículos finos. Por outro lado, a gravidez molar parcial tem alterações hidatiformes focais e menos avançadas e contém algum tecido fetal. Embora esses dois tipos de mola em geral preencham a cavidade uterina, eles raramente podem causar gestação ectópica tubária ou de outros tipos (Sebire, 2005).





**FIGURA 20-1** Mola hidatiforme completa. **A.** Espécime anatomopatológico com vesículas típicas em tamanhos variados. (Imagem cedida pelo Dr. Brian Levenson.) **B.** Imagem de microscopia de pouca ampliação demonstrando edema generalizado e formação de cisternas (*asteriscos pretos*) dentro das vilosidades avasculares. A hiperplasia trofoblástica esparsa está assinalada por um asterisco amarelo à direita. (Imagem cedida pela Dra. Erika Fong.)

Epidemiologia e fatores de risco

Existe predisposição étnica às molas hidatiformes, que são mais prevalentes nas populações asiáticas, hispânicas e índias americanas (Drake, 2006; Lee, 2011; Smith, 2006). Nos Estados Unidos e na Europa, a incidência tem se mantido relativamente estável em 1 a 2 por 1.000 nascimentos (Lee, 2011; Lybol, 2011; Salehi, 2011).

Os fatores de risco mais evidentes são idade e história pregressa de mola hidatiforme. Mulheres nos dois extremos etários da faixa reprodutiva são mais suscetíveis. Em termos mais específicos, as adolescentes e as mulheres de 36 a 40 anos apresentam risco duas vezes maior, enquanto as mulheres com mais de 40 anos têm risco quase 10 vezes maior (Altman, 2008; Sebire, 2002a). No caso das pacientes com história pregressa

de mola completa, o risco de desenvolver outra mola é de 1,5%. Quando há história de mola parcial, o risco é de 2,7% (Garrett, 2008). Depois de duas gestações molares no passado, Berkowitz e colaboradores (1998) relataram que 23% das pacientes desenvolveram uma terceira mola.

Patogenia

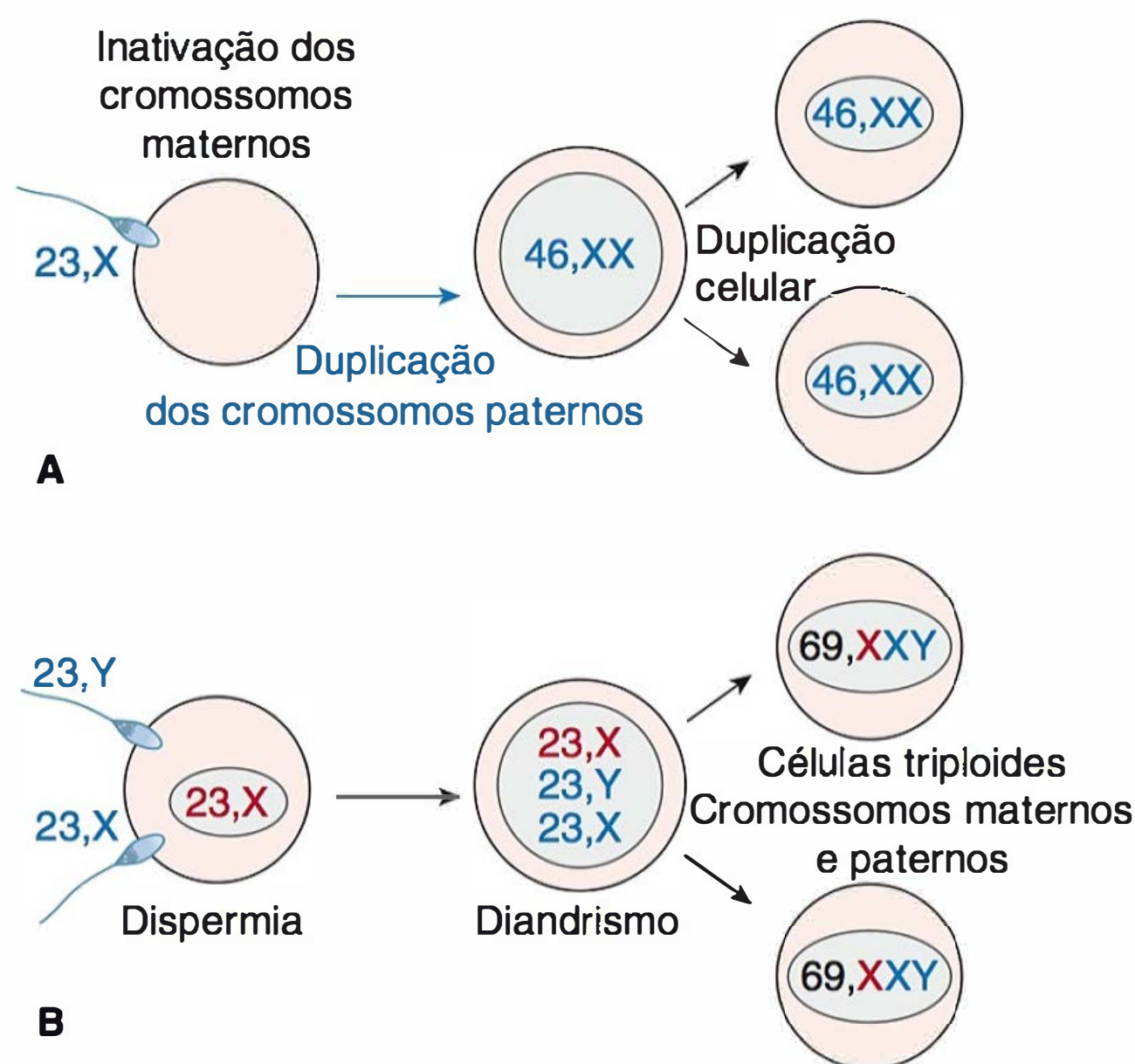
Com raras exceções, as gestações molares originam-se de fecundações com anormalidades cromossômicas. Na maioria dos casos, as molas completas têm composição cromossômica diploide (Tabela 20-1). Em geral, as células são 46,XX e resultam de *androgênese*, ou seja, os dois conjuntos de cromossomos provêm do pai. Como se pode observar na Figura 20-2A, um óvulo é fecundado por um espermatozoide haploide, que depois duplica

**TABELA 20-1** Características das molas hidatiformes parcial e completa

Característica	Mola parcial	Mola completa
<b>Cariótipo<sup>a</sup></b>	69,XXX ou 69,XXY	46,XX
<b>Apresentação clínica</b>		
Diagnóstico	Aborto retido	Gestação molar
Tamanho do útero	Pequeno para a idade gestacional	Grande para a idade gestacional
Cistos tecoluteínicos	Raros	25-30% dos casos
Níveis iniciais de hCG	< 100.000 mUI/mL	> 100.000 mUI/mL
Complicações clínicas <sup>b</sup>	Raras	Incomuns
Incidência de NTG subsequente	1-5% dos casos	15-20% dos casos
<b>Patologia</b>		
Embrião-feto	Frequentemente presente	Ausente
Âmnio, eritrócitos fetais	Frequentemente presente	Ausente
Edema das vilosidades	Focal	Generalizado
Proliferação trofoblástica	Focal, discreta a moderada	Discreta a grave
Atipia trofoblástica	Leve	Acentuada
Imunocoloração para p57 <sup>KIP2</sup>	Positiva	Negativa

<sup>a</sup>Cariótipos típicos.  
<sup>b</sup>Isso inclui anemia, hipertireoidismo, hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia e infecção.  
hCG, gonadotrofina coriônica humana; NTG, neoplasia trofoblástica gestacional.





**FIGURA 20-2** Patogênese típica das molas parciais e completas. **A.** Uma mola completa 46,XX pode formar-se quando um espermatozoide haploide 23,X penetra um óvulo haploide 23,X cujos genes estão "inativados". Nesse caso, os cromossomos paternos duplicam-se para formar um complemento diploide 46,XX de origem unicamente paterna. **B.** Uma mola parcial pode formar-se quando dois espermatozoides – seja 23,X ou 23,Y – fecundam (*dispermia*) um óvulo haploide 23,X cujos genes não foram inativados. O ovo fecundado resultante é triploide, com dois conjuntos cromossômicos doados pelo pai (*diandria*).

seus próprios cromossomos após a meiose. Os cromossomos do óvulo estão ausentes ou inativados. Em casos menos comuns, o padrão cromossômico pode ser 46,XY ou 46,XX e resulta da fecundação por dois espermatozoides, isto é, *fecundação dispérmica* ou *dispermia* (Lawler, 1991; Lipata, 2010).

Em geral, as molas parciais têm cariótipo triploide – 69,XXX ou 69,XXY – ou, muito mais raramente, 69,XXY. Essas células são compostas de dois conjuntos haploides paternos de cromossomos fornecidos por dispermia e um conjunto haploide materno (ver **Figura 20-2B**). Em casos menos frequentes, um óvulo haploide semelhante pode ser fecundado por um espermatozoide 46,XY diploide, ou não reduzido. Esses zigotos triploides permitem algum desenvolvimento embrionário, mas, por fim, é uma condição letal ao feto. Os fetos que alcançam idades avançadas têm restrição grave do crescimento, anomalias congênitas múltiplas, ou ambas.

### Gestação gemelar formada de um feto normal e uma mola completa coexistente

Raramente, em algumas gestações gemelares, um feto cromossomicamente normal está acompanhado de uma gestação molar diploide completa. Essa condição é detectada em apenas 1 em 22.000 a 100.000 gestações (Steller, 1994). É importante que esses casos sejam diferenciados da gestação molar parcial simples com seu feto anormal associado. A amniocentese realizada para determinar o cariótipo fetal é usada para confirmar o diagnóstico.

Existem algumas complicações gestacionais singulares associadas a esse tipo de gestação. Além disso, algumas mulheres podem optar por interromper a gravidez quando o problema é diag-

nosticado precocemente. Quando a paciente escolhe continuar a gravidez, a sobrevivência do feto normal é variável e depende das complicações, que costumam se desenvolver em consequência do componente molar. As complicações mais preocupantes são pré-eclâmpsia e hemorragia, que frequentemente obrigam a realização de um parto prematuro. Wee e Jauniaux (2005) revisaram os desfechos gestacionais de 174 mulheres, das quais 82 preferiram interromper a gravidez. Entre as 92 gestações restantes, 42% abortaram ou tiveram morte perinatal; cerca de 60% deram à luz bebês prematuros; e apenas 40% tiveram bebês a termo.

Outra preocupação relativa às pacientes que preferem manter a gestação é o risco potencial de desenvolver NTG subsequente. Sebire e colaboradores (2002b) revisaram essas gestações gemelares e relataram que, entre as mulheres que não interromperam a gravidez, 21% precisaram fazer quimioterapia subsequente. Contudo, isso não era significativamente diferente do índice de 16% entre as mulheres que preferiram abortar. Outros autores relataram índices de até 50% depois da continuação da gravidez (Massardier, 2009). Hoje, a maioria dos dados disponíveis indica que as mulheres com esse tipo de gestação gemelar não tenham risco mais alto de desenvolver neoplasias subseqüentes que as gestantes com mola completa simples (Niemann, 2007b). Depois do parto, a monitoração recomendada é igual a de qualquer tipo de gestação molar e está descrita adiante.

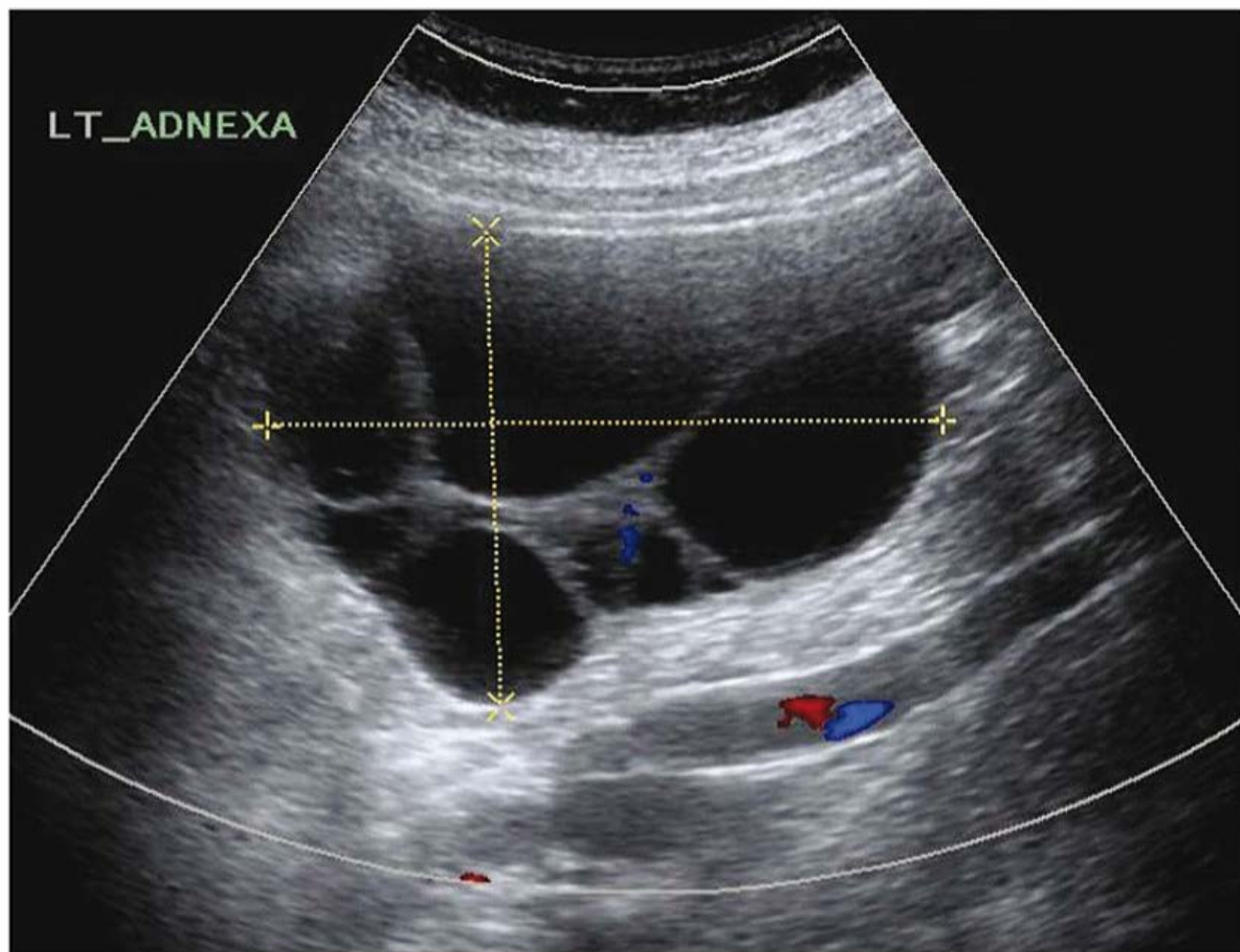
### Manifestações clínicas

A apresentação clínica das mulheres com gravidez molar tem sido expressivamente alterada ao longo das últimas décadas, pois a assistência pré-natal é iniciada mais precocemente e a ultrassonografia é um exame disponível praticamente em qualquer serviço. Por essa razão, em sua maioria as gestações molares são detectadas quando ainda são pequenas e antes que ocorram complicações (Kerkmeijer, 2009; Mangili, 2008).

Nos casos típicos, em geral há um período de 1 a 2 meses de amenorreia antes do diagnóstico. Em 41 mulheres com molas completas diagnosticadas com idade média de 10 semanas, Gerner e colaboradores (2000) relataram que 41% eram assintomáticas e 58% tiveram sangramento vaginal. Além disso, apenas 2% tiveram anemia ou hiperêmese, e nenhuma apresentou quaisquer outras manifestações clínicas que, no passado, eram comuns nessas pacientes.

À medida que a idade gestacional aumenta, os sintomas em geral tendem a ser mais pronunciados nas gestações molares completas, em comparação com as parciais (Niemann, 2007a). As gestações molares não tratadas quase sempre causam sangramentos uterinos, que variam de manchas de sangue no absorvente até hemorragia profusa. O sangramento pode prenunciar um abortamento molar espontâneo, mas na maioria dos casos tem evolução intermitente ao longo de semanas ou meses. Com as molas mais avançadas, pode haver considerável hemorragia uterina oculta com anemia ferropriva moderada. Algumas mulheres têm crescimento uterino mais rápido do que seria esperado. O útero aumentado tem consistência macia, mas em geral não há atividade cardíaca fetal detectável. Náusea e vômitos podem ser queixas significativas. Os ovários contêm vários cistos tecoluteínicos em 25 a 60% das pacientes com molas completas (**Figura 20-3**). Esses cistos provavelmente resultam da estimulação exagerada dos elementos luteínicos pelos níveis extremamente altos de hCG em algumas mulheres. Como os cistos tecoluteínicos regredem depois da evacuação da gravidez, a conduta expectante é preferível. Algumas vezes,





**FIGURA 20-3** Imagem ultrassonográfica de um ovário com cistos tecolúteicos em uma paciente com mola hidatiforme.

os cistos maiores podem sofrer torção, infarto e hemorragia. Entretanto, a ooforectomia não é realizada a não ser que haja infarto extensivo que persista depois da reversão da torção.

Os efeitos tireotróficos da hCG frequentemente aumentam os níveis séricos de tiroxina livre ( $fT_4$ ) e reduzem as concentrações do hormônio tireoestimulante (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*). Apesar disso, não é comum encontrar tireotoxicose clínica e, em nossa experiência, isso pode ser simulado por sangramento e sepse dos produtos infectados. Além disso, os níveis séricos de  $T_4$  normalizam rapidamente depois da evacuação uterina. Apesar disso, existe um caso relatado de suposta “crise tireotóxica” (Moskovitz, 2010).

Pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia são relativamente comuns com as gestações molares volumosas. Entretanto, isso raramente é observado hoje devido ao diagnóstico e tratamento precoces. Conforme descrito antes, uma exceção é o caso de um feto normal acompanhado de uma mola completa. Nos casos em que a gravidez não é interrompida, a pré-eclâmpsia grave em geral impõe um parto prematuro. A suscetibilidade aumentada

à pré-eclâmpsia é explicada pela massa trofoblástica hipóxica, que libera fatores antiangiogênicos que provocam lesão endotelial (**Capítulo 40**).

### Diagnóstico

Inicialmente, a maioria das pacientes tem amenorreia seguida de sangramento irregular, que quase sempre indica a realização de um teste para gravidez e ultrassonografia. Algumas mulheres apresentam-se com eliminação espontânea de tecido molar.

### Dosagens de $\beta$ -hCG sérica

Com uma gestação molar completa, os níveis séricos de  $\beta$ -hCG em geral estão elevados acima do valor esperado para a idade gestacional. Com as molas mais avançadas, níveis na faixa dos milhões são comuns. É importante ressaltar que esses níveis altos podem acarretar resultados falso-negativos nos testes de gravidez da *urina*, em razão da saturação excessiva do ensaio pelos níveis muito altos do hormônio  $\beta$ -hCG (**Capítulo 9**). Nesses casos, as dosagens dos níveis séricos de  $\beta$ -hCG com ou sem diluição da amostra esclarecem o dilema. Com uma mola parcial, os níveis de  $\beta$ -hCG também podem estar significativamente elevados, mas na maioria dos casos as concentrações estão nas faixas esperadas para a idade gestacional.

### Ultrassonografia

Embora o exame ultrassonográfico seja a base do diagnóstico da doença trofoblástica, nem todos os casos são confirmados no início. Ao exame, uma mola completa aparece como uma massa uterina ecogênica com numerosos espaços císticos anecóicos, sem feto ou saco amniótico. O aspecto em geral é descrito como “tempestade de neve” (**Figura 20-4**). Uma mola parcial tem elementos que incluem placenta policística espessada com um feto ou, no mínimo, algum tecido fetal. Entretanto, no início da gestação, essas alterações ultrassonográficas são detectadas em menos de 50% das pacientes com molas hidatiformes (Fowler, 2006). O erro diagnóstico mais comum é de aborto incompleto ou retido. Por vezes, a gravidez molar pode ser confundida com gestação multifetal ou leiomioma uterino com degeneração cística.



**FIGURA 20-4** Imagens de ultrassonografia das molas hidatiformes. **A.** Imagem sagital de um útero com mola hidatiforme completa. O aspecto típico de “tempestade de neve” é devido a uma massa uterina ecogênica contendo numerosos espaços císticos anecóicos. É importante notar que o feto e o saco amniótico não existem. **B.** Nessa imagem de uma mola hidatiforme parcial, o feto foi observado acima de uma placenta policística. (Imagem cedida pela Dra. Elysia Moschos.)



Diagnóstico patológico

Depois da gestação molar, a monitoração para detectar neoplasia subsequente é crucial. Por essa razão, as molas devem ser diferenciadas histologicamente dos outros tipos de falência gestacional com degeneração placentária hidrópica, que pode simular as alterações vilosas das molas. A **Tabela 20-1** descreve algumas características histológicas que permitem diferenciá-las.

Nas gestações com menos de 10 semanas, as alterações molares clássicas podem não ser evidentes porque as vilosidades nem sempre estão dilatadas e o estroma molar pode ainda não estar edemaciado e avascular (Paradinas, 1996). Nesses casos, outras técnicas são usadas para fazer a diferenciação. Uma delas consiste em determinar o número de cromossomos para diferenciar as molas parciais (triploides) das doenças diploides. As molas completas e as gestações não molares com degeneração placentária hidrópica são diploides.

Outra técnica consiste na imunocoloração histológica para detectar a proteína nuclear p57<sup>KIP2</sup>. Como o gene que expressa a proteína p57<sup>KIP2</sup> está presente no cromossomo paterno, apenas os genes doados pela mãe estão expressos. Como as molas completas contêm apenas material genético paterno, elas não podem expressar esse gene, não produzem a proteína p57<sup>KIP2</sup> e, desse modo, não reagem a esse tipo de imunocoloração. Por outro lado, essa proteína nuclear é fortemente expressa nas molas parciais e nas gestações não molares com degeneração hidrópica (Castrillon, 2001). Por essa razão, o uso simultâneo da análise cromossômica e da imunocoloração para p57<sup>KIP2</sup> pode diferenciar: (1) uma mola completa (diploide/p57<sup>KIP2</sup>-negativa), (2) uma mola parcial (triploide/p57<sup>KIP2</sup>-positiva) e (3) abortamento espontâneo com degeneração placentária hidrópica (diploide/p57<sup>KIP2</sup>-positiva) (Merchant, 2005).

Manejo

As mortes maternas causadas por gestações molares são raras em razão do diagnóstico precoce, da evacuação oportuna e da monitoração cuidadosa pós-extração para detectar NTG. A avaliação pré-operatória procura identificar complicações potenciais conhecidas, inclusive pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, anemia, déficits de eletrólitos associados à hiperêmese e doença metabólica (**Tabela 20-2**) (Lurain, 2010). A maioria recomenda radiografias do tórax, enquanto a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) não são realizadas rotineiramente, a menos que as radiografias torácicas demonstrem lesões pulmonares ou que haja indícios de outra doença extrauterina (p. ex., no fígado ou no cérebro).

Interrupção da gestação molar

Independentemente do tamanho do útero, a evacuação molar com curetagem por aspiração em geral é o tratamento preferido. A dilatação cervical pré-operatória com um agente osmótico é recomendável quando o colo uterino está minimamente dilatado. O sangramento intraoperatório pode ser maior na gestação molar que nas gestações com úteros de dimensões comparativamente iguais contendo produtos não molares. Por essa razão, com as molas grandes, anestesia adequada, acesso intravenoso suficiente e suporte do banco de sangue são primordiais. O colo uterino é dilatado mecanicamente para permitir a introdução de uma cureta de aspiração de 10 a 14 mm. À medida que a evacuação é iniciada, a ocitocina é infundida para reduzir o sangramento. A ultrassonografia intraoperatória é recomendada para ajudar a assegurar que toda a cavidade uterina foi esvaziada. Depois da contração do miométrio, realiza-se uma curetagem completa, porém suave, com uma grande cureta

TABELA 20-2 Algumas considerações quanto ao tratamento da mola hidatiforme

Pré-operatórias
Exames laboratoriais Hemograma; níveis séricos de β-hCG, creatinina e aminotransferases hepáticas Níveis de TSH, T <sub>4</sub> livre Tipo sanguíneo e fator Rh; grupo e triagem, ou prova cruzada Radiografias do tórax Considerar dilatadores higroscópicos
Intraoperatórias
Cateter(es) intravenoso(s) calibroso(s) Anestesia regional ou geral Ocitocina: 20 unidades em 1.000 mL de RL para infusão contínua Conforme a necessidade, pode-se acrescentar um ou mais dos outros agentes uterotônicos: Metilergonovina: 0,2 mg = 1 mL = 1 ampola IM a cada 2 horas, conforme necessidade Carboprostá trometamina (PGF <sub>2α</sub> ): 250 μg = 1 mL = 1 ampola IM a cada 15-90 minutos, conforme necessidade Misoprostol (PGE <sub>1</sub> ): comprimidos de 200 mg para administração retal, 800-1.000 mg em dose única Cânula de Karman – número 10 ou 12 Considerar equipamento de ultrassonografia
Pós-evacuação
Imunoglobulina anti-D (Rhogam) se for Rh D-negativo Iniciar método anticoncepcional eficaz <sup>a</sup> Revisar o laudo da patologia Níveis séricos de hCG: nas primeiras 48 horas depois da evacuação, depois semanalmente até que sejam indetectáveis e, por fim, mensalmente por seis meses

<sup>a</sup>Os dispositivos intrauterinos não são apropriados durante a monitoração.  
NTG, neoplasia trofoblástica gestacional; β-hCG, subunidade β da gonadotrofina coriônica humana; IM, intramuscular; PG, prostaglandina; RL, Ringer Lactato; T<sub>4</sub>, tiroxina; TSH, hormônio tireoestimulador.



cortante (cureta de Sims). Quando o sangramento persiste apesar da evacuação uterina e da infusão de ocitocina, devem ser administrados outros agentes uterotônicos descritos na **Tabela 20-2**. Em alguns casos, pode ser necessária embolização das artérias pélvicas ou histerotomia (Tse, 2007). O **Capítulo 41** descreve as hemorragias profusas e as técnicas cirúrgicas que podem ser úteis ao seu controle.

É praticamente inevitável que alguma transferência de material trofoblástico no sistema venoso da pelve ocorra durante a evacuação de uma mola (Hankins, 1987). Com as gestações molares grandes, o volume de tecidos pode ser suficiente para causar insuficiência respiratória clinicamente detectável, edema pulmonar, ou mesmo embolia. Em nossas experiências mais antigas com molas muito grandes, essas apresentações e suas alterações na radiografia do tórax desaparecem rapidamente sem tratamento específico. Contudo, casos fatais também foram descritos (Delmis, 2000). Em razão dessa transferência, existe preocupação de que os tecidos trofoblásticos se desenvolvam no parênquima pulmonar e causem doença persistente ou uma neoplasia maligna evidente. Felizmente, não há evidências de que esse problema seja significativo.

Depois da curetagem, a imunoglobulina anti-D (Rhogam) deve ser administrada às mulheres Rh D-negativo, pois os tecidos fetais de uma mola parcial podem incluir hemácias com antígeno D (**Capítulo 15**). As pacientes com suposta mola completa são tratadas da mesma forma, pois o diagnóstico definitivo de mola parcial ou completa pode não ser confirmado antes do exame patológico dos produtos removidos.

Depois da evacuação, o prognóstico de longo prazo das mulheres com mola hidatiforme não melhora com quimioterapia profilática (Goldstein, 1995). Além disso, os efeitos tóxicos da quimioterapia – inclusive morte – podem ser significativos e, desse modo, essa abordagem não é recomendada como rotina pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012).

Além da curetagem por aspiração, outros métodos podem ser considerados em casos selecionados. A histerotomia com preservação dos ovários pode ser preferível para mulheres que não pretendem ter filhos. Entre as mulheres de 40 anos ou mais, cerca de um terço desenvolve mais tarde NTG, e a histerotomia reduz expressivamente esse risco (Hanna, 2010). Os cistos tecoluteínicos detectados à histerotomia não precisam ser removidos, pois regredem de modo espontâneo depois da interrupção da gravidez molar. Alguns autores recomendaram a aspiração dos cistos maiores para atenuar a dor e o risco de torção. Por outro lado, a indução do trabalho de parto ou a histerotomia raramente é usada para remover gestações molares nos EUA. É provável que ambas possam aumentar a perda sanguínea e teoricamente aumentar a incidência da doença trofoblástica persistente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

### Monitoração pós-evacuação

A monitoração bioquímica cuidadosa para detectar neoplasia gestacional persistente deve ser realizada depois da evacuação de molas hidatiformes. Ao mesmo tempo, um método contraceptivo confiável é obrigatório para evitar a confusão causada pela elevação dos níveis de  $\beta$ -hCG em consequência de uma nova gestação. A maioria recomenda anticoncepcionais combinados ou acetato de medroxiprogesterona injetável. Essa última opção é especialmente útil quando a adesão ao método é difícil. Os dispositivos intrauterinos não são usados até que

os níveis de  $\beta$ -hCG estejam indetectáveis, em vista do risco de perfuração do útero se houver uma mola invasiva. Por fim, os métodos de barreira e as outras opções contraceptivas não são recomendados em razão de seus índices relativamente altos de insucesso.

A monitoração bioquímica é realizada com dosagens repetidas do nível sérico de  $\beta$ -hCG para detectar proliferação trofoblástica persistente ou recidivante. O nível inicial de  $\beta$ -hCG é determinado dentro de 48 horas depois da evacuação. Esse nível serve como valor basal, que é comparado com as dosagens de  $\beta$ -hCG realizadas em seguida a cada 1 a 2 semanas, até que os níveis declinem progressivamente ou se tornem indetectáveis.

Os intervalos médios dessa regressão são de sete semanas nos casos de mola parcial e de nove semanas com as molas completas. Quando a  $\beta$ -hCG é indetectável, isso deve ser confirmado por dosagens mensais por mais seis meses. Depois disso, a monitoração é interrompida e a paciente pode engravidar novamente. Como essa monitoração intensiva está associada a um índice elevado de abandono, alguns autores estudaram uma abordagem abreviada, com a qual pode ser desnecessário confirmar que os níveis de  $\beta$ -hCG continuam indetectáveis por seis meses. Ou seja, alguns autores demonstraram que nenhuma paciente com mola parcial ou completa cujos níveis séricos de  $\beta$ -hCG se tornaram indetectáveis desenvolveram neoplasias subsequentes (Lavie, 2005; Wolfberg, 2004). É importante salientar que, durante o período no qual os níveis de  $\beta$ -hCG são monitorados, concentrações crescentes ou persistentemente estáveis exigem uma investigação diagnóstica para neoplasia trofoblástica. Quando a paciente não está grávida, esses níveis significam proliferação trofoblástica crescente, quase certamente maligna.

Existem alguns fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia trofoblástica depois da evacuação de uma mola. O mais importante é que as molas completas têm incidência de 15 a 20% de sequelas malignas, em comparação com 1 a 5% depois das molas parciais. Surpreendentemente, com o diagnóstico e a evacuação muito mais precoces das gestações molares, o risco de neoplasia não diminuiu (Schorge, 2000). Outros fatores de risco são idade avançada, níveis de  $\beta$ -hCG > 100,000 mUI/mL, dimensões uterinas maiores que a idade gestacional, cistos tecoluteínicos > 6 cm e declínio lento dos níveis de  $\beta$ -hCG (Berkowitz, 2009; Kang, 2012; Wolfberg, 2005). Embora não seja realizada rotineiramente, a monitoração ultrassonográfica do útero depois da evacuação demonstrando nódulos ou hipervascularização miometrial pode ser um preditor de neoplasia subsequente (Garavaglia, 2009).

## NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Esse grupo inclui mola invasiva, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide. Esses tumores quase sempre se desenvolvem com ou depois de algum tipo de gravidez diagnosticada. A metade ocorre depois de molas hidatiformes, 25% depois de abortamento ou gravidez tubária e outros 25% depois de nascimento prematuro ou gestação a termo (Goldstein, 2012). Embora esses quatro tipos de tumor sejam histologicamente diferentes, eles em geral são diagnosticados apenas com base nas elevações persistentes dos níveis séricos de  $\beta$ -hCG, pois comumente não se dispõe de tecidos para exame patológico. A **Tabela 20-3** descreve os critérios diagnósticos da NTG pós-molar.



TABELA 20-3 Critérios diagnósticos da neoplasia trofoblástica gestacional

1. Nível sérico de β-hCG estabilizado (± 10%) em quatro determinações durante um período de três semanas ou mais – dias 1, 7, 14 e 21.
2. Elevação do nível sérico de β-hCG > 10% em três determinações consecutivas semanais ou mais, no decorrer de um período de duas semanas ou mais – dias 1, 7 e 14.
3. Nível sérico de β-hCG permanece detectável por seis meses ou mais.
4. Critérios histológicos de coriocarcinoma.

β-hCG, subunidade β da gonadotrofina coriônica humana.

Manifestações clínicas

Esse grupo de tumores placentários caracteriza-se clinicamente por sua invasão agressiva para dentro do miométrio e sua propensão a produzir metástases. A anormalidade associada mais comumente às NTGs é sangramento irregular com subinvolução do útero. O sangramento pode ser contínuo ou intermitente, com hemorragia súbita e profusa em alguns casos. A perfuração do miométrio pelo crescimento trofoblástico pode causar hemorragia intraperitoneal. Em algumas pacientes, metástases do trato genital inferior são evidentes, enquanto em outras há apenas metástases a distância, sem qualquer traço de um tumor uterino.

Diagnóstico, estadiamento e escore prognóstico

A consideração da possibilidade de NTG é o fator mais importante para seu diagnóstico. Sangramento persistente incomum depois de qualquer tipo de gestação deve levar à determinação imediata dos níveis de β-hCG sérica e à consideração da curetagem diagnóstica. O tamanho do útero é avaliado durante exame cuidadoso para detectar metástases do trato genital inferior, as quais em geral se evidenciam por massas vascularizadas azuladas (Cagayan, 2010). O diagnóstico histológico não é neces-

sário e, por essa razão, a biópsia é desnecessária e pode causar sangramento significativo.

Quando o diagnóstico está confirmado, além da dosagem do nível sérico basal de β-hCG e de um hemograma, a investigação de doença focal e metástases inclui provas das funções hepática e renal, ultrassonografia transvaginal, TC ou radiografias do tórax e TC ou RM do cérebro e do abdome e da pelve. Em casos menos frequentes, a tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) e a dosagem do nível de β-hCG no líquido cefalorraquidiano são usadas para detectar metástases (Lurain, 2011).

A NTG é estadiada clinicamente com base no sistema proposto pela International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2009). Isso inclui uma modificação do índice prognóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) (1983), no qual escores de 0 a 4 são atribuídos a cada uma das categorias descritas na Tabela 20-4. As mulheres com escores da OMS de 0 a 6 são consideradas portadoras de doença de baixo risco, enquanto as pacientes com escores ≥ 7 são classificadas no grupo de alto risco.

Classificação histológica

Também nesse caso, é importante salientar que o diagnóstico das neoplasias trofoblásticas em geral é firmado pelas

TABELA 20-4 Sistema de estadiamento e escore diagnóstico da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) para neoplasia trofoblástica gestacional

Estadiamento anatómico				
Estágio I	Doença limitada ao útero			
Estágio II	A NTG estende-se para fora do útero, mas está limitada às estruturas genitais (anexos, vagina, ligamento largo)			
Estágio III	A NTG estende-se aos pulmões, com ou sem acometimento do trato genital			
Estágio IV	Todos os outros sítios metastáticos			
Modificada com base no sistema de escore prognóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) <sup>a</sup>				
Escores <sup>b</sup>	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40	—	—
Gravidez precedente	Mola	Abortamento	A termo	—
Intervalo depois da gravidez de referência (meses)	< 4	4-6	7-12	> 12
Nível sérico de β-hCG (mUI/mL) antes do tratamento	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> a 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> a 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>
Tamanho do tumor maior (inclusive útero)	< 3 cm)	3-4 cm	≥ 5 cm	—
Local das metástases		Baço, rins	Trato GI	Fígado, cérebro
Número de metástases	—	1-4	5-8	> 8
Quimioterápicos que não foram eficazes antes	—	—	1	≥ 2

<sup>a</sup>Adaptada pela FIGO.

<sup>b</sup>Risco baixo = escore da OMS de 0 a 6; risco alto = escore da OMS ≥ 7.

β-hCG, subunidade β da gonadotrofina coriônica humana; GI, gastrointestinal; NTG, neoplasia trofoblástica gestacional.

Adaptada da FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2009.



elevações persistentes dos níveis séricos de  $\beta$ -hCG, ou seja, sem confirmação por exame histopatológico. O estadiamento clínico é realizado sem levar em consideração as alterações histológicas, ainda que estejam disponíveis. Apesar disso, existem tipos histológicos bem definidos que estão descritos a seguir.

### Mola invasiva

Depois das molas hidatiformes, essas são as neoplasias trofoblásticas mais comuns, e quase todas as molas invasivas originam-se de molas parciais ou completas (Sebire, 2005). Antes conhecida como *corioadenoma destrutivo* (*corioadenoma destruens*), a mola invasiva caracteriza-se por invasão extensiva dos tecidos pelo trofoblasto e por vilosidades inteiras. Ocorre uma profunda penetração no miométrio, por vezes com o envolvimento do peritônio, do paramétrio adjacente ou da cúpula vaginal. Embora sejam localmente agressivas, as molas invasivas têm menos tendência a produzir metástases, em comparação com o coriocarcinoma.

### Coriocarcinoma gestacional

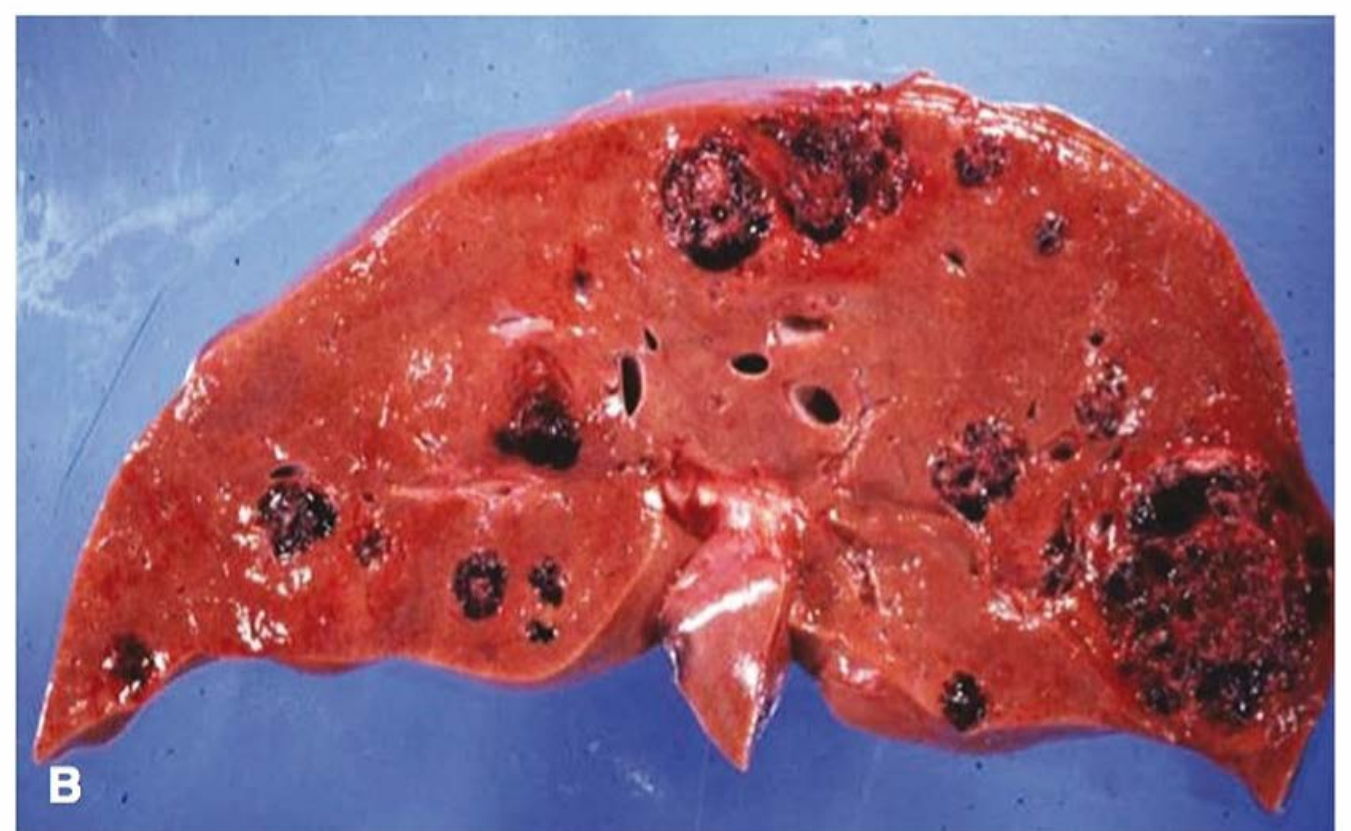
Esse é o tipo de neoplasia trofoblástica mais comum depois de uma gestação a termo ou de um abortamento, e apenas um terço dos casos desenvolve-se depois de uma gestação molar (Soper, 2006). O coriocarcinoma é formado de células remanescentes do citotrofoblasto e do sinciciotrofoblasto primitivos, mas não contém vilosidades. Esse tumor de crescimento rápido invade o miométrio e os vasos sanguíneos de forma a causar hemorragia e necrose. O tumor miometrial pode espalhar-se para longe e tornar-se visível na superfície do útero como nódulos escuros e irregulares. As metástases em geral são precoces e disseminadas pela corrente sanguínea (**Figura 20-5**). Os locais mais comuns das metástases são pulmões e vagina, mas o tumor pode lançar metástases à vulva, aos rins, aos ovários, ao cérebro e ao intestino. Os coriocarcinomas em geral acompanham cistos tecoluteínicos no ovário.

### Tumor trofoblástico do sítio placentário

Esse tumor raro origina-se do trofoblasto intermediário do sítio de implantação placentária. Os tumores estão associados a níveis séricos de  $\beta$ -hCG que podem estar apenas ligeiramente elevados, mas também produzem formas variantes de hCG, e a detecção de uma porcentagem alta de  $\beta$ -hCG livre ( $> 30\%$ ) é considerada diagnóstica. O tratamento do tumor trofoblástico do sítio placentário por histerotomia é preferido porque esses tumores localmente invasivos em geral são resistentes à quimioterapia (Baergen, 2006). Para as pacientes de alto risco no estágio I e para as mulheres em estágios mais avançados, também se administra poliquimioterapia adjuvante (Schmid, 2009).

### Tumor trofoblástico epitelióide

Esse tumor raro desenvolve-se a partir do trofoblasto intermediário coriônico. Ao exame macroscópico, o tumor cresce com padrão nodular. O tratamento primário é histerotomia, pois esse tumor é relativamente resistente à quimioterapia. Cerca de 25% das mulheres com essa neoplasia têm doença metastática e são tratadas com poliquimioterapia (Morgan, 2008).



**FIGURA 20-5** Carcinoma metastático. **A.** A radiografia do tórax demonstrou lesões metastáticas generalizadas. **B.** Espécime de necropsia com várias metástases hemorrágicas no fígado. (Imagens cedidas pelo Dr. Michael Conner.)

### Tratamento

As mulheres com NTG são mais bem tratadas por oncologistas. Em geral, quimioterapia é o tratamento primário, e a evacuação repetida não é recomendada pela maioria, tendo em vista os riscos de perfuração uterina, sangramento, infecção ou formação de aderências intrauterinas. Em alguns casos, a curetagem por aspiração pode ser necessária quando ocorre sangramento ou há quantidades consideráveis de tecidos molares retidos. Embora exista controvérsia, alguns também consideram que uma segunda evacuação uterina seja uma opção terapêutica inicial para alguns casos de NTG depois da evacuação molar na tentativa de evitar ou reduzir a quimioterapia (Pezeshki, 2004; van Trommel, 2005). Além disso, em casos especiais, a histerotomia pode ser o tratamento primário ou adjuvante (Clark, 2010).

Em geral, os protocolos de quimioterapia com um único fármaco são suficientes para tratar neoplasias não metastáticas ou metastáticas de baixo risco (Horowitz, 2009). Em sua revisão de 108 pacientes com doença de baixo risco, Abrão e colaboradores (2008) relataram que os protocolos de monoterapia com metotrexato ou actinomicina D foram igualmente eficazes,



em comparação com um esquema contendo esses dois fármacos. Em geral, o metotrexato é menos tóxico que a actinomicina D (Chan, 2006; Seckl, 2010). Os ciclos são repetidos até que os níveis séricos de  $\beta$ -hCG sejam indetectáveis.

A poliquimioterapia é administrada às pacientes com doença de alto risco, e os índices de cura relatados ficam em torno de 90% (Lurain, 2010). Alguns esquemas têm sido usados com sucesso. Um é o EMA-CO, que inclui etoposídeo, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida e vincristina. O tratamento cirúrgico ou a radioterapia adjuvante também podem ser usados (Hanna, 2010). Nos casos de doença de baixo ou alto risco, quando os níveis séricos de  $\beta$ -hCG são indetectáveis, a monitoração sérica deve ser mantida por um ano. Durante esse período, um método contraceptivo eficaz é fundamental para evitar quaisquer efeitos teratogênicos da quimioterapia ao feto, bem como atenuar a confusão gerada por níveis crescentes de  $\beta$ -hCG em consequência de uma gravidez intercorrente.

Durante o período de monitoração, um número pequeno de pacientes, embora não tenham evidência de metástases, apresenta níveis muito baixos e estáveis de  $\beta$ -hCG. Esse fenômeno é conhecido como hCG quiescente e provavelmente é causado pelo trofoblasto dormente. Observação cuidadosa sem tratamento é a conduta recomendada, e 20%, por fim, têm neoplasia trofoblástica ativa e progressiva recorrente (Khanlian, 2003).

## GRAVIDEZ SUBSEQUENTE

As mulheres com história de DTG ou neoplasia trofoblástica plenamente tratada com sucesso em geral não têm redução da fertilidade, e seus índices de concepção geralmente são normais (Tse, 2012). A principal preocupação nessas mulheres é o risco de 2% de desenvolver doença trofoblástica na gestação subsequente (Garrett, 2008). O exame ultrassonográfico é recomendado no início da gravidez e a intervalos regulares, se houver indicação. No momento do parto, a placenta ou os produtos da concepção devem ser enviados para exame patológico, e o nível sérico de  $\beta$ -hCG é determinado seis semanas depois do parto.

## REFERÊNCIAS

- Abrão RA, de Andrade JM, Tiezzi DG, et al: Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol* 108:149, 2008
- Altman AD, Bently B, Murray S, et al: Maternal age-related rate of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 112:244, 2008
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. Practice Bulletin No. 53, June 2004, Reaffirmed 2012
- Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al: Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 100:511, 2006
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN (eds): Molar pregnancies. In *Pathology of the Human Placenta*, 6th ed. New York, Springer, 2012, p 687
- Berkowitz RS, Goldstein DP: Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 112(3):654, 2009
- Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, et al: Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 43:81, 1998
- Cagayan MS: Vaginal metastases complicating gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 55(5-6):229, 2010
- Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S, et al: Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2. *Am J Surg Pathol* 25(10):1225, 2001
- Chan KK, Huang Y, Tam KF, et al: Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 195:1282, 2006
- Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, et al: The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 55(5-6):194, 2010
- Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevic M, et al: Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92:225, 2000
- Drake RD, Rao GG, McIntire DD, et al: Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21-year hospital-based study. *Gynecol Oncol* 103:81, 2006
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 105:3, 2009
- Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, et al: Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(1):56, 2006
- Garavaglia E, Gentile C, Cavoretto P, et al: Ultrasound imaging after evacuation as an adjunct to beta-hCG monitoring in posthydatidiform molar gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 200(4):417.e1, 2009
- Garrett LA, Garner ELO, Feltmate CM, et al: Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 53:481, 2008
- Gemer O, Segal S, Kopmar A, et al: The current clinical presentation of complete molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 264(1):33, 2000
- Goldstein DP: Gestational trophoblastic neoplasia: where we came from, where we stand today, where we are heading. Keynote address. *J Reprod Med* 55(5-6):184, 2010
- Goldstein DP, Berkowitz RS: Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 26(1):111, 2012
- Goldstein DP, Berkowitz RS: Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol* 22:157, 1995
- Hankins GD, Wendel GD, Snyder RR, et al: Trophoblastic embolization during molar evacuation: central hemodynamic observations. *Obstet Gynecol* 63:368, 1987
- Hanna RK, Soper JT: The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist* 15(6):593, 2010
- Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS: Management of gestational trophoblastic neoplasia. *Semin Oncol* 36(2):181, 2009
- Kang WD, Choi HS, Kim SM: Prediction of persistent gestational trophoblastic neoplasia: the role of hCG level and ratio in 2 weeks after evacuation of complete mole. *Gynecol Oncol* 124(2):250, 2012
- Kerkmeijer LG, Massuger LF, Ten Kate-Booij MJ, et al: Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol* 113:326, 2009
- Khanlian SA, Smith HO, Cole LA: Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: a premalignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 188(5):1254, 2003
- Lavie I, Rao GG, Castrillon DH, et al: Duration of human chorionic gonadotropin surveillance for partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 192:1362, 2005
- Lawler SD, Fisher RA, Dent J: A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 164:1270, 1991
- Lee C, Smith HO, Kim SJ: Epidemiology. In Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al (eds): *Gestational trophoblastic disease*, 3rd ed. London, International Society for the Study of Trophoblastic Disease, 2011, p 57. Available at: <http://www.isstd.org/index.html>. Accessed January 17, 2012
- Lipata F, Parkash V, Talmor M, et al: Precise DNA genotyping diagnosis of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 115(4):784, 2010
- Lurain JR: Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 203(6):531, 2010
- Lurain JR: Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 204(1):11, 2011
- Lybol C, Thomas CM, Bulten J: et al: Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol* 121(2):334, 2011
- Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, et al: Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *Am J Obstet Gynecol* 198(3):302.e1, 2008



- Massardier J, Golfner F, Journet D, et al: Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 143:84, 2009
- Merchant SH, Amin MB, Viswanatha DS, et al: p57KIP2 immunohistochemistry in early molar pregnancies: emphasis on its complementary role in the differential diagnosis of hydropic abortuses. *Hum Pathol* 36:180, 2005
- Morgan JM, Lurain JR: Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep* 10(6):497, 2008
- Moskovitz JB, Bond MC: Molar pregnancy-induced thyroid storm. *J Emerg Med* 38(5):e71, 2010
- Niemann I, Petersen LK, Hansen ES, et al: Differences in current clinical features of diploid and triploid hydatidiform mole. *BJOG* 114:1273, 2007a
- Niemann I, Sunde L, Petersen LK: Evaluation of the risk of persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with diploid hydatidiform mole and coexisting normal fetus. *Am J Obstet Gynecol* 197:45.e1, 2007b
- Parainas FJ, Browne P, Fisher RA, et al: A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology* 28(2):101, 1996
- Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P: The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 95(3):423, 2004
- Salehi S, Eloranta S, Johansson AL: Reporting and incidence trends of hydatidiform mole in Sweden 1973–2004. *Acta Oncol* 50(3):367, 2011
- Schmid P, Nagai Y, Agarwal R: Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 374(9683):48, 2009
- Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, et al: Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 45:692, 2000
- Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, et al: Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *Br J Obstet Gynaecol* 109:99, 2002a
- Sebire NJ, Foskett M, Parainas FJ, et al: Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 359:2165, 2002b
- Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA: Overdiagnosis of complete and partial hydatidiform mole in tubal ectopic pregnancies. *Int J Gynecol Pathol* 24(3):260, 2005
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS: Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 376(9742):717, 2010
- Smith HO, Wiggins C, Verschraegen CF, et al: Changing trends in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 51:777, 2006
- Soper JT: Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 108:176, 2006
- Steller MA, Genest DR, Bernstein MR, et al: Clinical features of multiple conception with partial or complete molar pregnancy and coexisting fetuses. *J Reprod Med* 39(3):147, 1994
- Tse KY, Chan KK, Tam KF: 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* (5):397, 2007
- Tse KY, Ngan HY: Gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26(3):357, 2012
- van Trommel NE, Massuger LF, Verheijen RH, et al: The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 99:6, 2005
- Wee L, Jauniaux E: Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenat Diagn* 25(9):772, 2005
- Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP: Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 106(3):548, 2005
- Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP, et al: Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 104:551, 2004
- World Health Organization Scientific Group: Gestational trophoblastic disease. *WHO Tech Rep Ser* 692:1, 1983







SEÇÃO 7

# TRABALHO DE PARTO



Senha



# Fisiologia do Trabalho de Parto

FASES DA PARTURIÇÃO	408
FASE 1 DA PARTURIÇÃO: INATIVIDADE UTERINA E AMOLECIMENTO CERVICAL	408
FASE 2 DA PARTURIÇÃO: PREPARAÇÃO PARA O TRABALHO DE PARTO	410
FASE 3 DA PARTURIÇÃO: TRABALHO DE PARTO	412
FASE 4 DA PARTURIÇÃO: PUERPÉRIO	416
PROCESSOS FISIOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS QUE REGULAM A PARTURIÇÃO	417
FASE 1: INATIVIDADE UTERINA E COMPETÊNCIA CERVICAL	419
FASE 2: ATIVAÇÃO UTERINA E AMADURECIMENTO CERVICAL	423
FASE 3: ESTIMULAÇÃO UTERINA	426

As últimas horas da gestação humana caracterizam-se por contrações uterinas fortes e dolorosas que efetuam a dilatação cervical, fazendo o feto descer através do canal de parto. Muito antes disso, ocorrem preparações extensivas do útero e do colo uterino. No decorrer das 36 a 38 semanas da gestação normal, o miométrio encontra-se em um estado preparatório, embora não reativo. Ao mesmo tempo, o colo uterino inicia um estágio inicial de remodelação, denominado *amolecimento*, embora mantenha a integridade estrutural. Depois dessa inatividade uterina prolongada, ocorre uma fase de transição, durante a qual a falta de reatividade miometrial é suspensa, e o colo passa pelos processos de amadurecimento, apagamento e perda da integridade estrutural.

Os processos fisiológicos que regulam a parturição e o início do trabalho de parto ainda não estão completamente definidos. Entretanto, não restam dúvidas de que o início do trabalho de parto represente a culminância de uma série de alterações bioquímicas que ocorrem no útero e no colo. Essas alterações são estimuladas por sinais endócrinos e parácrinos provenientes da mãe e do feto. Suas contribuições relativas variam entre

as espécies, sendo estas diferenças que complicam a elucidação dos fatores que regulam o parto humano. Quando a parturição não é normal, as consequências podem ser trabalho de parto prematuro, distocia ou gravidez pós-termo. Entre essas complicações, o trabalho de parto prematuro ainda é o principal contribuinte para os índices de morbidade e mortalidade neonatais nos países desenvolvidos.

## FASES DA PARTURIÇÃO

O nascimento do bebê – *parturição* – requer transformações bem orquestradas nas funções do útero e do colo. Conforme está demonstrado na [Figura 21-1](#), a parturição pode ser arbitrariamente dividida em quatro fases sobrepostas, que correspondem às principais transições fisiológicas do miométrio e do colo uterino durante a gravidez (Casey, 1993, 1997; Challis, 2000; Word, 2007). Essas fases da parturição são: (1) prelúdio, (2) preparação, (3) processo do parto e (4) recuperação. É importante salientar que as *fases da parturição* não devem ser confundidas com os *estágios clínicos do trabalho de parto*, isto é, primeiro, segundo e terceiro estágios – que constituem a terceira fase da parturição ([Figura 21-2](#)).

### Fase 1 da parturição: inatividade uterina e amolecimento cervical

#### Inatividade uterina

Começando mesmo antes da implantação, há um período obrigatório acentuadamente eficaz de inatividade miometrial. Essa fase em geral compreende 95% da gestação e caracteriza-se por inatividade da musculatura lisa uterina com manutenção da integridade estrutural cervical. A predisposição inerente do miométrio a contrair-se é mantida latente, e a musculatura uterina não reage aos estímulos naturais. Ao mesmo tempo, o útero deve iniciar profundas alterações em seu tamanho e sua vascularização para acomodar a gravidez e preparar-se para as contrações uterinas. A falta de reatividade miometrial da fase 1 continua até próximo ao fim da gestação. Algumas contrações miometriais de baixa intensidade são percebidas durante a fase



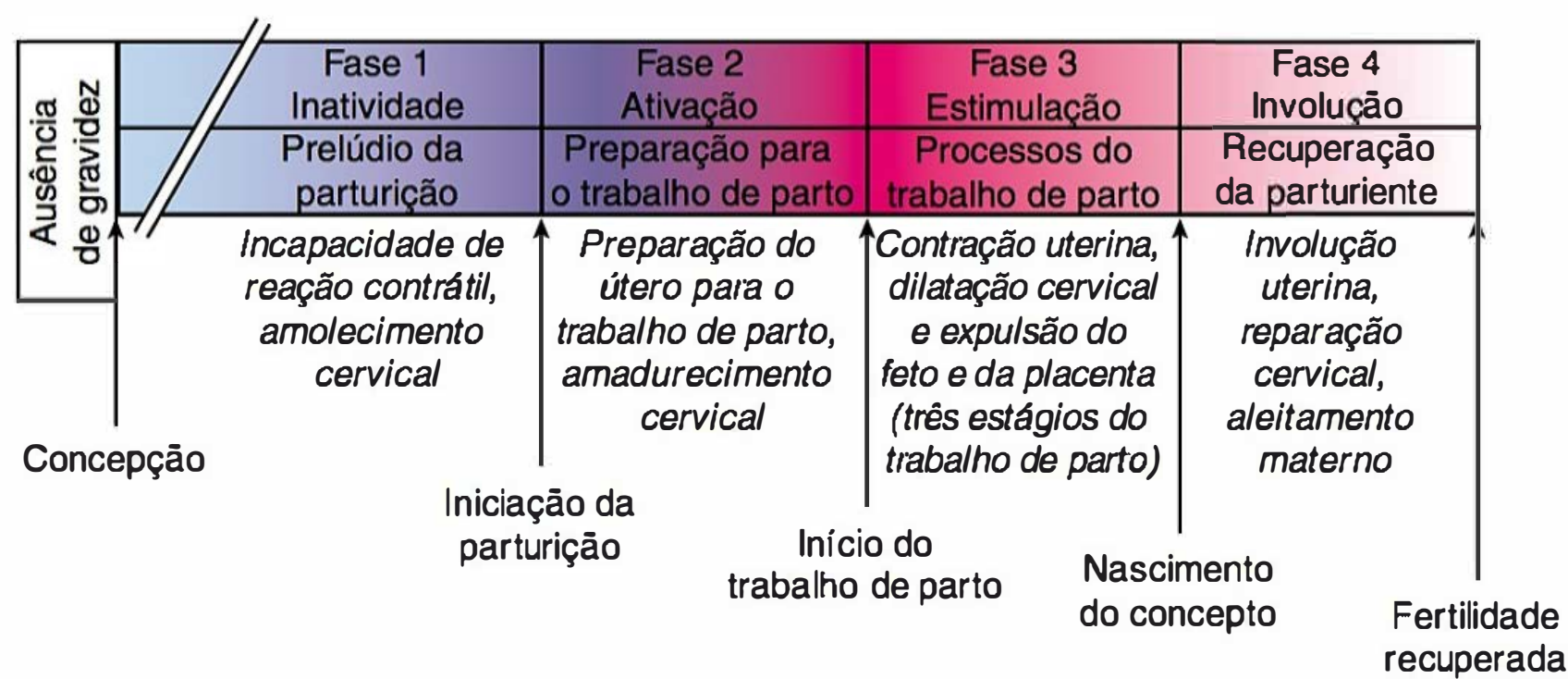


FIGURA 21-1 As fases da parturição.

de inatividade, mas em geral não causam dilatação cervical. As contrações desse tipo tornam-se mais comuns à medida que se aproxima o fim da gestação (em especial nas múltiparas) e são conhecidas como *contrações de Braxton Hicks*, ou *falso trabalho de parto* (Capítulo 4).

### Amolecimento cervical

O colo uterino desempenha várias funções durante a gestação, inclusive: (1) manter a função de isolamento de forma a proteger o trato reprodutivo contra infecções; (2) manter a competência cervical, apesar das forças gravitacionais crescentes; e (3) coordenar as alterações da matriz extracelular que permitem aumentos progressivos da complacência dos tecidos.

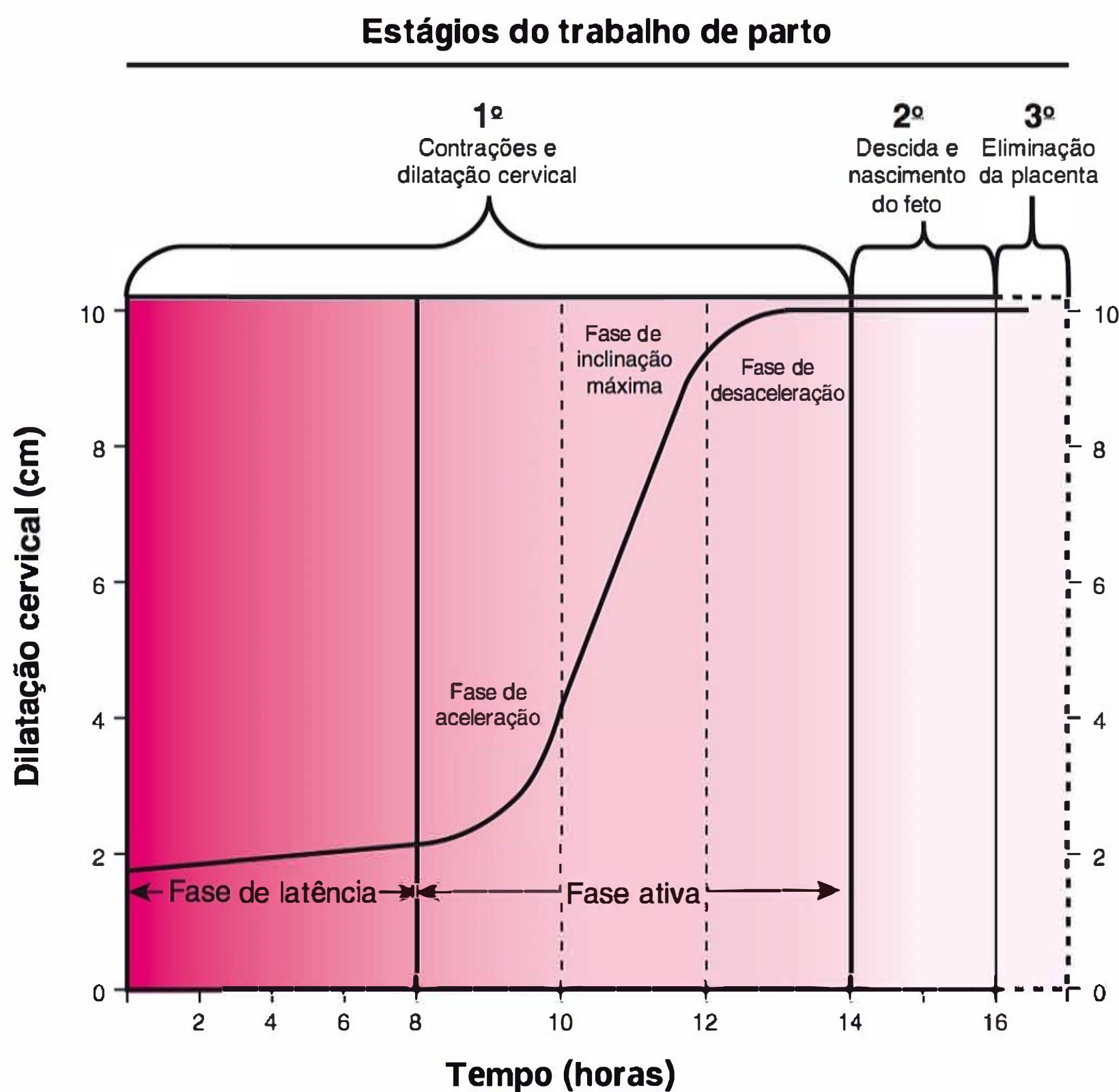


FIGURA 21-2 Composição da curva de dilatação média do colo no trabalho de parto em mulheres nulíparas. A curva baseia-se na análise dos dados derivados de uma série grande e quase consecutiva de mulheres. O primeiro estágio é dividido em uma fase latente relativamente plana e uma fase ativa rapidamente progressiva. Na fase ativa, há três partes componentes detectáveis: uma fase de aceleração, uma fase linear de inclinação máxima e uma fase de desaceleração. (Adaptada de Friedman, 1978.)

Nas mulheres que não estão grávidas, o colo uterino apresenta-se fechado e firme, sendo sua consistência similar à da cartilagem nasal. Ao final da gravidez, o colo é facilmente distensível, assemelhando-se à consistência aos lábios da cavidade oral. Dessa maneira, o primeiro estágio dessa remodelação – denominado *amolecimento* – caracteriza-se por aumento da complacência tecidual, embora o colo permaneça firme e inflexível. Hegar (1895) descreveu pela primeira vez o amolecimento palpável do segmento uterino inferior com 4 a 6 semanas de gestação e, no passado, esse era o sinal utilizado para diagnosticar gravidez.

Clinicamente, a manutenção da integridade anatômica e estrutural do colo uterino é essencial ao prosseguimento da gestação até seu termo. A dilatação prematura do colo, a incompetência estrutural ou ambas podem provocar nascimento prematuro (Iams, 1996).

**Alterações estruturais associadas ao amolecimento.** O amolecimento cervical resulta do aumento da vascularização, da hipertrofia do estroma, da hiperplasia e hipertrofia glandulares e das alterações progressivas e lentas da composição ou da estrutura da matriz extracelular (House, 2009; Leppert, 1995; Mahendroo, 2012; Word, 2007). Enquanto ocorrem as alterações da matriz, a proteína estrutural principal do colo uterino passa por alterações de conformação, que alteram a resistência e

a flexibilidade dos tecidos. Em termos mais específicos, o processamento do colágeno e o número ou o tipo de ligações cruzadas covalentes entre as hélices triplíxides do colágeno são alterados. Normalmente, essas ligações cruzadas são necessárias à formação das fibrilas estáveis de colágeno (Canty, 2005). A redução das ligações cruzadas entre os monômeros de colágeno recém-sintetizados é atribuída às reduções da expressão e da atividade das enzimas que estabelecem essas ligações, inclusive lisil-hidroxilase e lisil-oxidase; esse processo começa no início da gravidez (Akins, 2011; Drewes, 2007; Ozasa, 1981). Ao mesmo tempo, há redução da expressão das proteínas da matriz celular como trombospondina 2 e tenascina C. Essas proteínas também afetam a estrutura e a resistência do colágeno. Em conjunto, essas alterações do início da gravidez contribuem para o aumento gradativo da complacência dos tecidos ao longo da gestação.

A importância clínica dessas alterações da matriz é reforçada pela prevalência mais alta de incompetência cervical nas mulheres com doenças hereditárias do colágeno e da síntese ou composição da elastina (Anum, 2009; Hermanns-Lê, 2005; Paternoster, 1998; Rahman, 2003; Wang, 2006). Exemplos são as síndromes de Ehlers-Danlos e de Marfan, que estão descritas no Capítulo 59. Além disso, as células do estroma cervical humano expressam um fator de transcrição – fator de transcrição associado à microftalmia (MiTF-Cx, de *microphthalmia-associated transcription factor*). Durante a gestação, esse fator mantém a competência cervical por repressão da



expressão dos genes envolvidos na dilatação do colo e na parturição (Hari Kishore, 2012).

## ■ Fase 2 da parturição: preparação para o trabalho de parto

De forma a preparar-se para o trabalho de parto, a inatividade miometrial da fase 1 da parturição precisa ser interrompida – o chamado *despertar*, ou *ativação uterina*. Essa fase 2 é uma progressão das alterações uterinas que ocorrem durante as últimas 6 a 8 semanas de gestação. É importante salientar que os eventos de transição associados à fase 2 podem causar trabalho de parto prematuro ou tardio.

### Alterações do miométrio

As alterações miometriais da fase 2 preparam o miométrio para as contrações do trabalho de parto. Essa mudança provavelmente resulta das alterações na expressão das principais proteínas que controlam a contratilidade. Essas *proteínas associadas à contração (PACs)* consistem no receptor de ocitocina, no receptor de prostaglandina F e na conexina 43 (Smith, 2007). Dessa forma, os receptores de ocitocina do miométrio aumentam muito, juntamente com quantidades crescentes e ampliação da superfície das proteínas das junções comunicantes (*gap junctions*), inclusive conexina 43. Em conjunto, isso leva ao aumento da irritabilidade e da reatividade do útero às *uterotoninas* – agentes que estimulam as contrações.

Outra alteração fundamental da fase 2 é a formação do segmento uterino inferior a partir do istmo. Com esse desenvolvimento, a cabeça do feto comumente desce até a entrada pélvica ou até mesmo a níveis mais baixos – processo conhecido como insinuação. Em geral, o abdome sofre uma mudança de formato, por vezes descrita pela paciente como “descida do bebê”. Também é provável que o miométrio do segmento inferior seja especial em comparação com o do segmento uterino superior, resultando em funções diferentes para cada tipo ao longo do trabalho de parto. Isso foi reforçado pelos estudos com babuínos, que demonstraram expressão diferenciada dos receptores de prostaglandinas nas diversas regiões do miométrio. Também existem estudos com seres humanos que relataram um gradiente de expressão dos receptores de ocitocina, com maior expressão nas células do miométrio do fundo de útero (Fuchs, 1984; Havelock, 2005; Smith, 2001).

### Amadurecimento do colo durante a fase 2

Antes de começarem as contrações, o colo uterino precisa passar por uma remodelação mais extensiva. Por fim, isso resulta no apagamento e na dilatação do colo com a iniciação das contrações uterinas fortes. As modificações cervicais durante essa segunda fase envolvem principalmente alterações do tecido conectivo – processo conhecido como *amadurecimento cervical*. A transição da fase de amolecimento para a fase de amadurecimento começa semanas ou dias antes do início das contrações. Durante essa transformação, ocorrem alterações da quantidade total e da composição dos proteoglicanos e dos glicosaminoglicanos dentro da matriz. Alguns dos processos que facilitam a remodelação cervical são controlados pelos mesmos hormônios que regulam a função uterina. Apesar disso, as reações moleculares de cada processo são diferentes, em razão das diferenças de composição celular e demandas fisiológicas. O corpo do útero consiste predominantemente em musculatura lisa, enquanto o colo é formado principalmente de tecido

conectivo. Os componentes celulares do colo do útero consistem em fibroblastos, epitélios e algumas células musculares lisas.

### Epitélios endocervicais

Durante a gestação, as células epiteliais da endocérvice proliferam, de forma que as glândulas endocervicais representam uma porcentagem significativa da massa cervical. O canal endocervical é revestido por epitélios colunar e escamoso estratificado secretores de muco, que protegem contra invasão microbiana. Os epitélios da mucosa funcionam como sentinelas para detecção de antígenos por expressão de receptores semelhantes a Toll, que reconhecem patógenos. Além disso, os epitélios reagem de forma a resultar na destruição de vírus e bactérias. Para isso, eles expressam peptídeos e inibidores de protease antimicrobianos e enviam sinais às células imunes quando uma agressão patogênica é maior que sua capacidade de proteção (Wira, 2005).

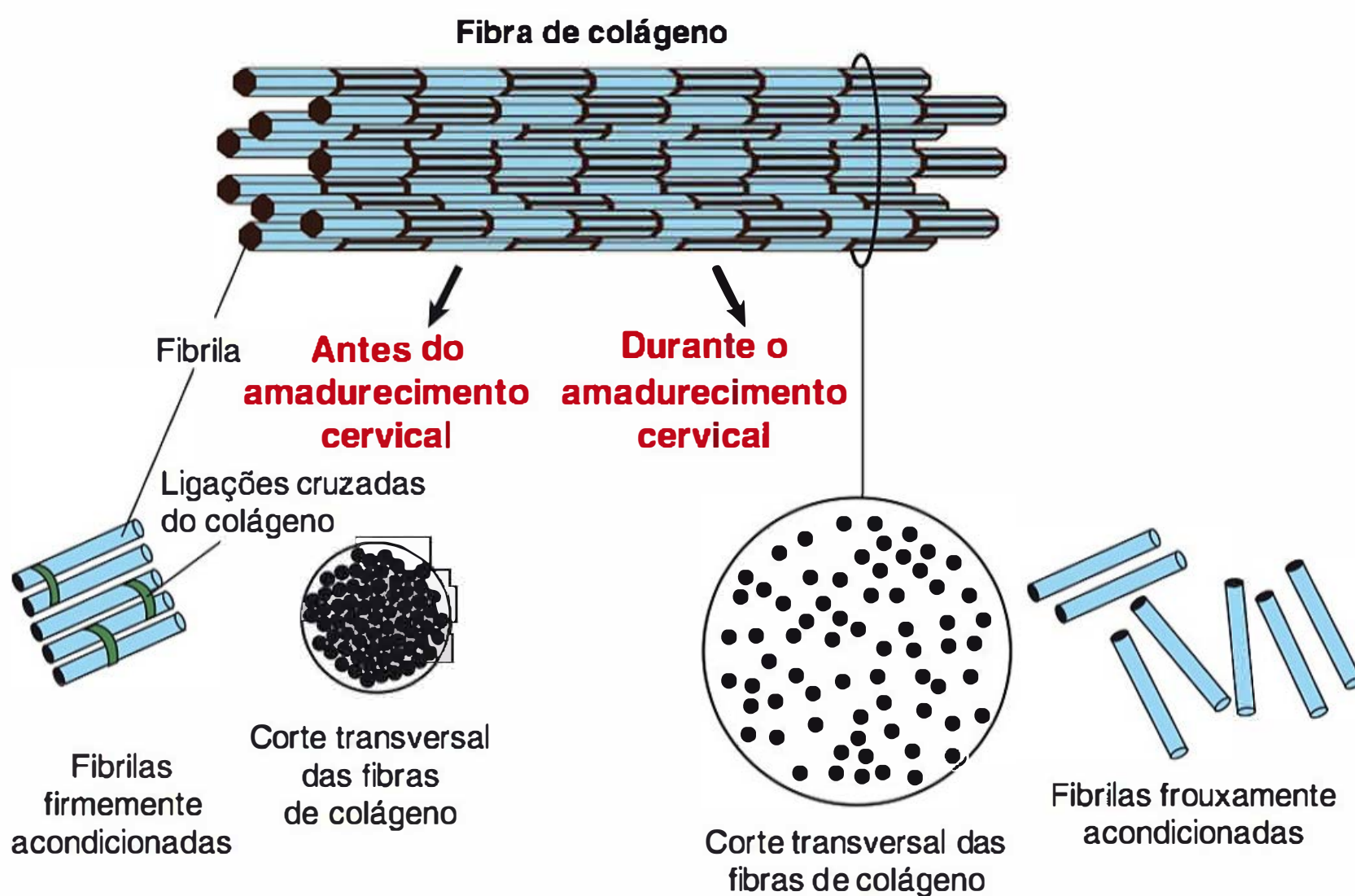
Nos camundongos, estudos sugeriram que os epitélios cervicais também possam ajudar na remodelação cervical ao regular a hidratação tecidual e a manutenção da função de barreira. A hidratação pode ser regulada pela expressão das *aquaporinas* – proteínas que formam canais de água. A manutenção da função de barreira e o transporte paracelular de íons e solutos são regulados pelas proteínas das junções estreitas, inclusive claudinas 1 e 2 (Anderson, 2006; Timmons, 2007). Nos epitélios mucosos do colo e da vagina humanas, as proteínas de junção também estão expressas (Blaskewicz, 2011).

### Tecido conectivo cervical

**Colágeno.** O colo é um tecido rico em matriz extracelular. Os componentes da matriz são os colágenos dos tipos I, III e IV, os glicosaminoglicanos, as proteínas da matriz celular, os proteoglicanos e a elastina. Entre esses, o colágeno é o principal responsável pela conformação estrutural do colo. Ele é a proteína mais abundante nos mamíferos e sua via de biossíntese é complexa, incluindo pelo menos seis enzimas e chaperonas para efetuar a maturação. Cada molécula de colágeno é composta de três cadeias  $\alpha$ , que giram uma ao redor da outra para formar o procolágeno. Várias moléculas helicoidais tríplices de colágeno fazem ligação cruzada com outra por ações da lisil-oxidase para formar fibrilas. As fibrilas de colágeno interagem com proteoglicanos pequenos, inclusive decorina e biglicano, mas também com proteínas da matriz celular como a trombospondina 2. Essas interações determinam o tamanho, o acondicionamento e a organização das fibrilas (**Figura 21-3**). Isso assegura que as fibrilas de colágeno tenham diâmetro homogêneo e fiquem acondicionadas juntas em um padrão regular e extremamente homogêneo (Canty, 2005).

Durante o amadurecimento cervical, o diâmetro das fibrilas de colágeno aumenta e há ampliação dos espaços entre elas. Essas alterações podem ser causadas em parte pela acumulação de colágeno com poucas ligações cruzadas e pela expressão reduzida de proteínas da matriz celular. A dispersão das fibrilas de colágeno leva à perda da integridade tecidual e aumenta a complacência dos tecidos. As metaloproteases da matriz (MMPs, de *matrix metalloproteases*) são proteases capazes de degradar as proteínas da matriz extracelular. Entre elas, as collagenases da família MMP degradam o colágeno. Alguns estudos confirmaram o papel das MMPs no amadurecimento cervical. Contudo, outros sugeriram que as alterações biomecânicas não sejam compatíveis unicamente com a ativação das collagenases e a perda de colágeno. Por exemplo, Buhmschi e colaboradores (2004) realizaram estudos biomecânicos teciduais com ratos e





**FIGURA 21-3** Síntese e organização do colágeno fibrilar. As fibrilas de colágeno são reunidas em fibras de colágeno. O tamanho e o acondicionamento das fibrilas são regulados em parte por pequenos proteoglicanos que se ligam ao colágeno, como a decorina. Antes do amadurecimento cervical, o diâmetro da fibrila é uniforme, e as fibrilas estão bem acondicionadas e organizadas. Durante o amadurecimento do colo, o diâmetro das fibrilas é menos homogêneo, e o espaçamento entre as fibrilas e as fibras do colágeno é ampliado e desorganizado.

sugeriram que o amadurecimento se correlaciona com as alterações da estrutura tridimensional do colágeno, em vez de sua degradação pelas collagenases. Além disso, estudos com camundongos e seres humanos não documentaram alterações do teor de colágeno entre o estado normal (sem gravidez) e a gravidez a termo (Akins, 2011; Myers, 2008; Read, 2007).

Dessa maneira, é possível que as alterações dinâmicas da estrutura do colágeno, em vez das variações do teor de colágeno, possam regular a remodelação. Esse ponto está bem ilustrado nas imagens de microscopia especializada do colágeno cervical de camundongos e seres humanos (Zhang, 2012). Outra evidência nesse sentido é que os polimorfismos ou as mutações dos genes necessários à organização do colágeno estão associados ao aumento da incidência de incompetência cervical (Anum, 2009; Paternoster, 1998; Rahman, 2003; Warren, 2007).

**Glicosaminoglicanos (GAGs).** Os GAGs são polissacarídeos de alto peso molecular que formam complexos com proteínas que constituem os proteoglicanos. Um dos GAGs é o hialuronano (HA), um polímero de carboidratos cuja síntese é realizada pelas isoenzimas hialuronano-sintase. A expressão dessas enzimas está aumentada no colo durante o processo de amadurecimento (Akgul, 2012; Osmers, 1993; Straach, 2005). As funções dos HAs dependem de seu tamanho, e a decomposição das moléculas de alto peso molecular em outras de baixo peso é realizada por uma família de enzimas conhecidas como hialuronidases. Os genes das hialuronidases estão expressos nos colos dos camundongos e dos seres humanos, e a hiperatividade dessas enzimas foi detectada no colo dos camundongos a termo (Akgul, 2012). O HA de alto peso molecular predomina no colo dos camundongos durante o amadurecimento e desempenha um papel dinâmico no sentido de aumentar a viscoelasticidade e a desorganização matricial. O HA de baixo peso molecular tem propriedades pró-inflamatórias, e estudos com camundongos e mulheres demonstraram aumentos nas concentrações durante o trabalho de parto e o puerpério (Akgul, 2012; Ruscheinsky, 2008). A importância das alterações

reguladas no tamanho do HA durante o amadurecimento e a dilatação cervical foi corroborada por um estudo que relatou a administração de hialuronidase no colo do útero de mulheres grávidas a termo (Spallicci, 2007). A ativação das cascatas de sinalização intracelular e de outras funções biológicas requer interações com as proteínas de ligação do HA associadas à célula, inclusive *versicano* (Ruscheinsky, 2008).

**Proteoglicanos.** Essas glicoproteínas são formadas de um núcleo proteico e cadeias de GAGs. As alterações da quantidade de proteína central ou do número, do comprimento ou do grau de sulfatação das cadeias de GAG podem afetar a função dos proteoglicanos. Embora não estejam bem definidas, alterações da composição dos proteoglicanos parecem ocorrer durante o amadurecimento cervical. No mínimo três proteoglicanos pequenos ricos em leucina estão expressos no colo – decorina, biglicano e fibromodulina (Westergren-Thorsson, 1998). Em outros tecidos conectivos, a decorina e outros membros da família interagem com o colágeno e influenciam o acondicionamento e a ordem das fibrilas de colágeno (Ameys, 2002).

As fibrilas de colágeno são recombinadas na pele dos camundongos com deficiência de decorina e resultam em fibras de colágeno enfraquecidas, encurtadas e desorganizadas (ver [Figura 21-3](#)). Além do colo uterino, esses proteoglicanos estão expressos nas membranas fetais e no útero. As alterações dos níveis de expressão podem regular a força elástica da membrana fetal e a função uterina (Meiner, 2007; Wu, 2012).

**Alterações inflamatórias.** As alterações acentuadas que ocorrem na matriz extracelular durante o amolecimento cervical da fase 2 são acompanhadas de invasão do estroma por células inflamatórias. Isso resultou na proposição de um modelo no qual o amadurecimento cervical seria considerado um processo inflamatório. Desse modo, fatores quimiotáticos cervicais atraem células inflamatórias, que, por sua vez, liberam proteases que podem facilitar a decomposição do colágeno e de outros componentes da matriz. Na fase 3 ou 4 da parturição, há aumentos da expressão cervical de quimiocinas e da atividade da collagenase/protease. Alguns autores sugeriram que os processos reguladores das fases 3 e 4 e da recuperação do colo depois do parto fossem semelhantes aos envolvidos na fase 2 do amadurecimento cervical (Bokström, 1997; Osman, 2003; Sennström, 2000; Young, 2002). Isso foi questionado pelos resultados dos estudos com animais e seres humanos. Sakamoto e colaboradores (2004, 2005) não encontraram correlação entre o grau de amadurecimento cervical clínico e as concentrações teciduais de interleucina-8 (IL-8) cervical neutrófilo-quimioatraente. Estudos de *microarray* compararam os padrões de expressão gênica a termo, antes e depois do amadurecimento cervical, demonstrando pouco aumento da expressão dos genes pró-inflamatórios. Por outro lado, houve aumento expressivo dos genes pró-inflamatórios e imunossupressores no colo depois do parto em comparação com a fase de amadurecimento cervical (Bollapragada, 2009; Hassan, 2006, 2009).

Nos modelos de camundongo, a migração dos monócitos, mas não sua ativação, acontece antes do trabalho de parto (Tim-



mons, 2006, 2007, 2009). Os camundongos com deficiência do receptor CCR2 de quimiocinas – importante para a permanência dos monócitos nos tecidos – normalmente têm trabalho de parto demorado. Isso também reforça a hipótese de que o trabalho de parto não seja iniciado por uma reação inflamatória (Menzies, 2012). Além disso, a depleção tecidual dos neutrófilos antes do parto não tem qualquer efeito na determinação do tempo ou sucesso da parturição. Por fim, a ativação dos neutrófilos, dos macrófagos M1 pró-inflamatórios e, alternativamente, dos macrófagos M2 ativados aumenta nas primeiras 2 horas depois do nascimento. Isso sugere a participação das células inflamatórias na remodelação e na reparação do colo depois do parto.

### Indução e prevenção do amadurecimento cervical

Não existem tratamentos para evitar o amadurecimento prematuro do colo uterino. A cerclagem cervical é realizada para controlar incompetência do colo, mas seu sucesso parece ser limitado (Owen, 2012). Por outro lado, os tratamentos usados para estimular o amadurecimento cervical e induzir trabalho de parto incluem a aplicação direta de prostaglandinas  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ). As prostaglandinas provavelmente modificam a estrutura da matriz extracelular de modo a facilitar o amadurecimento. Embora o papel das prostaglandinas na fisiologia normal do amadurecimento cervical ainda não esteja definido, essa propriedade é útil na prática clínica para facilitar a indução do trabalho de parto ([Capítulo 26](#)). Em algumas espécies não humanas, as cascatas de eventos que permitem o amadurecimento do colo são induzidas pela diminuição das concentrações séricas de progesterona. Além disso, nos seres humanos, a administração de antagonistas da progesterona provoca o amadurecimento cervical. Conforme está descrito adiante, os seres humanos podem ter desenvolvido mecanismos próprios para limitar as diminuições da ação da progesterona ao colo do útero e ao miométrio.

### Fase 3 da parturição: trabalho de parto

Essa fase é sinônimo de trabalho de parto ativo, que em geral é dividido em três estágios. Esses estágios compõem o gráfico utilizado comumente para descrever o trabalho de parto, conforme está ilustrado na [Figura 21-2](#). Os estágios clínicos do trabalho de parto podem ser resumidos da seguinte forma. O primeiro estágio começa quando contrações uterinas espaçadas, com frequência, intensidade e duração suficientes, são ativadas para causar adelgaçamento ou *apagamento* do colo. Esse estágio do trabalho de parto termina quando o colo uterino está totalmente dilatado (cerca de 10 cm) para permitir a passagem da cabeça do feto a termo. Por conseguinte, o primeiro estágio do trabalho de parto é o *estágio do apagamento e da dilatação cervicais*.

O segundo estágio começa quando a dilatação cervical está completa e termina com o nascimento. Dessa maneira, o segundo estágio do trabalho de parto é o *estágio da expulsão fetal*. Por fim, o terceiro estágio começa imediatamente depois do nascimento do feto e termina com a liberação da placenta. Assim, o terceiro estágio do trabalho de parto é o *estágio da separação e da expulsão da placenta*.

### Primeiro estágio do trabalho de parto: sinais clínicos iniciais do trabalho de parto

Em algumas mulheres, as contrações uterinas vigorosas que resultam no parto começam repentinamente. Em outras, o início do trabalho de parto é anunciado pela liberação espontânea de

pequena quantidade de muco tinto de sangue pela vagina. Essa eliminação do tampão de muco que preenchia anteriormente o canal cervical durante a gravidez é referida como “sinal” ou “sinal sanguinolento”. Há muito pouco sangue com o tampão mucoso, e sua eliminação indica que o trabalho de parto já está em andamento ou, provavelmente, começará em algumas horas ou dias.

### Contrações uterinas do trabalho de parto

Singulares entre as contrações musculares fisiológicas, as contrações do músculo liso uterino durante o trabalho de parto são dolorosas. A causa da dor não é conhecida por completo, mas foram sugeridas diversas possibilidades: (1) hipoxia do miométrio contraído – algo semelhante ao que ocorre na angina de peito; (2) compressão dos gânglios neurais do colo e do segmento uterino inferior pelos feixes musculares entrelaçados e contraídos; (3) estiramento do colo durante a dilatação; e (4) estiramento do peritônio que recobre o fundo uterino.

Entre esses mecanismos, a compressão dos gânglios nervosos do colo e do segmento inferior do útero pelo miométrio em contração é uma hipótese particularmente atraente. A infiltração paracervical de um anestésico local costuma oferecer alívio considerável da dor provocada pelas contrações ([Capítulo 25](#)). As contrações uterinas são involuntárias e, em sua maior parte, independentes do controle extrauterino. O bloqueio neural por analgesia peridural não diminui sua frequência ou intensidade. Em outros exemplos, as contrações miométriais das mulheres paraplégicas e das mulheres submetidas à simpatectomia lombar bilateral são normais, porém indolores.

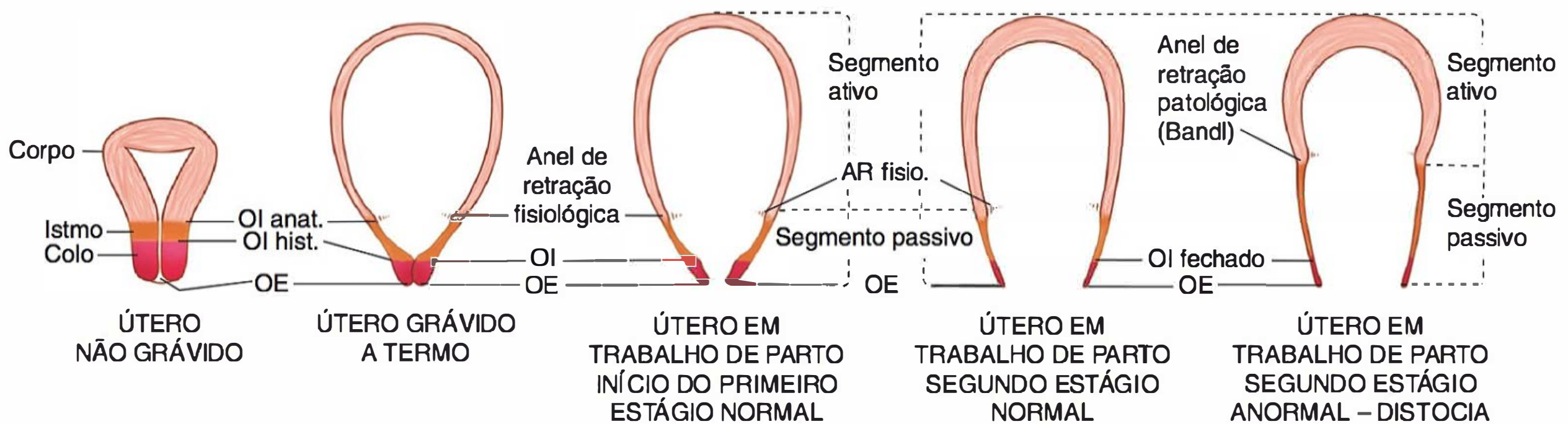
O estiramento mecânico da cérvix aumenta a atividade uterina em várias espécies, inclusive nos seres humanos. Esse fenômeno foi descrito como *reflexo de Ferguson* (Ferguson, 1941). Contudo, seu mecanismo exato não está evidente, embora a secreção de ocitocina tenha sido sugerida, ainda que não confirmada. A manipulação do colo e a “extirpação” das membranas fetais estão associadas ao aumento dos níveis do metabólito da prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGMF$ ) no sangue.

O intervalo entre as contrações diminui gradualmente – cerca de 10 minutos no início do primeiro estágio do trabalho de parto até apenas 1 minuto ou menos no segundo estágio. No entanto, os períodos de relaxamento entre as contrações são essenciais para o bem-estar fetal. As contrações incessantes comprometem suficientemente o fluxo sanguíneo uteroplacentário para provocar hipoxemia fetal. Na fase ativa do trabalho de parto, a duração de cada contração varia de 30 a 90 segundos, em média cerca de 1 minuto. Há considerável variabilidade na intensidade da contração durante o trabalho de parto normal. Em termos mais específicos, as pressões do líquido amniótico geradas pelas contrações durante o trabalho de parto espontâneo oscilam em torno de 40 mmHg, mas podem variar de 20 a 60 mmHg ([Capítulo 24](#)).

### Diferenças entre os segmentos uterinos superior e inferior.

Durante o trabalho de parto ativo, as divisões anatômicas do útero, que foram iniciadas na fase 2 da parturição, tornam-se progressivamente mais evidentes ([Figuras 21-4 e 21-5](#)). Por meio da palpação abdominal, mesmo antes da ruptura das membranas, os dois segmentos podem ser diferenciados em alguns casos. O segmento superior é firme durante as contrações, e o segmento inferior é mais macio, distendido e passivo. Esse mecanismo é primordial porque se todo o miométrio, inclusive o segmento uterino inferior e o colo, contraísse ao mesmo tempo e com intensidade igual, a força expulsiva global seria





**FIGURA 21-4** Sequência do desenvolvimento dos segmentos e anéis no útero a termo e em trabalho de parto. Observe a comparação entre o útero de uma mulher não grávida, o útero a termo e o útero durante o trabalho de parto. O segmento uterino inferior passivo deriva do istmo, e o anel de retração fisiológica desenvolve-se na junção dos segmentos uterinos superior e inferior. O anel de retração patológica desenvolve-se a partir do anel fisiológico. OI anat., orifício interno anatômico; OE, orifício externo; OI hist., orifício interno histológico; AR fisio., anel de retração fisiológica.

acentuadamente menor. Dessa maneira, o segmento superior contrai, retrai-se e expulsa o feto. Em resposta a essas contrações, o segmento uterino inferior amolecido e o colo dilatam e, assim, formam um tubo adelgado, muito expandido, através do qual o feto pode passar.

O miométrio do segmento superior não relaxa até seu comprimento original depois das contrações. Em vez disso, ele se torna relativamente invariável em um comprimento mais curto. O segmento uterino superior ativo contrai sobre seu conteúdo decrescente, mas a tensão do miométrio permanece constante. O efeito final consiste em manter a tensão e, desse modo, conservar a vantagem obtida na expulsão do feto. Ao mesmo tempo, a musculatura uterina é mantida em firme contato com o conteúdo uterino. Como consequência da retração, cada contração sucessiva começa onde sua predecessora terminou. Assim, a parte superior da cavidade uterina fica ligeiramente menor a cada contração. Em razão do encurtamento sucessivo das fibras musculares, o segmento superior ativo torna-se progressivamente espessado ao longo de todo o primeiro e o segundo estágio do trabalho de parto (ver [Figura 21-4](#)).

Esse processo continua e resulta no espessamento extremo do segmento uterino superior logo depois do nascimento.

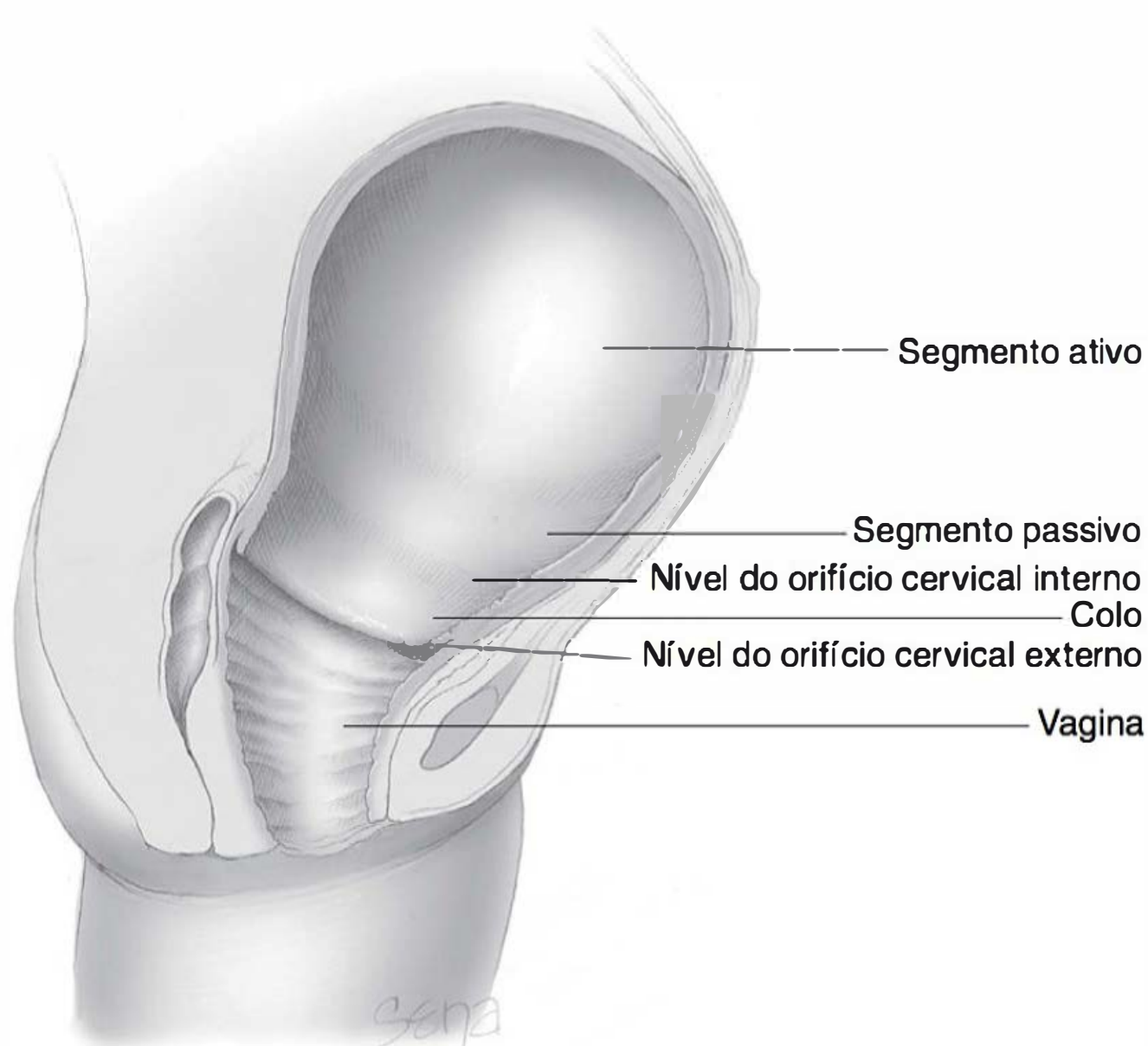
Clinicamente, é importante compreender que o fenômeno de retração do segmento superior depende da diminuição do volume de seu conteúdo. Para que isso aconteça, principalmente no início do trabalho de parto, quando todo o útero é praticamente um saco fechado com dilatação cervical mínima, a musculatura do segmento inferior precisa distender-se. Isso permite que uma parte cada vez maior do conteúdo uterino ocupe o segmento inferior. O segmento superior retrai apenas na extensão em que o segmento inferior se distende e que o colo dilata.

O relaxamento do segmento uterino inferior espelha a mesma progressão gradual da retração. É importante lembrar que, depois de cada contração do segmento superior, os músculos não voltam ao comprimento anterior, mas a tensão permanece essencialmente a mesma. Por comparação, no segmento inferior o alongamento sucessivo das fibras com o trabalho de parto é acompanhado por adelgaçamento, normalmente até apenas alguns milímetros na parte mais fina. Em consequência do adelgaçamento do segmento inferior e do espessamento simultâneo do segmento superior, o limite entre os dois é marcado por uma saliência na superfície uterina interna – o *anel de retração fisiológica*. Quando o adelgaçamento do segmento uterino inferior é extremo, como ocorre no trabalho de parto obstruído, o anel fica proeminente, formando um *anel de retração patológica*. Essa condição anormal, também conhecida como *anel de Bandl*, está descrita e ilustrada com mais detalhes no [Capítulo 23](#).

**Alterações no formato do útero durante o trabalho de parto.** Cada contração produz alongamento do formato uterino ovoide com diminuição simultânea do diâmetro horizontal. Essa alteração na forma tem efeitos importantes sobre o processo do trabalho de parto. Em primeiro lugar, há aumento da *pressão axial fetal*, isto é, a redução do diâmetro horizontal ajuda a retificar a coluna vertebral do feto. Isso pressiona o polo superior do feto firmemente contra o fundo do útero, enquanto o polo inferior é empurrado ainda mais para baixo. O alongamento do formato ovoide foi estimado em 5 a 10 cm. Em segundo lugar, com o alongamento do útero, as fibras musculares longitudinais são retraídas. Em consequência disso, o segmento inferior e o colo são as únicas partes flexíveis do útero e são puxados para cima e ao redor do polo inferior do feto.

### Forças complementares do trabalho de parto

Depois que o colo está totalmente dilatado, a força mais importante para a expulsão fetal é produzida pela pressão intra-



**FIGURA 21-5** Útero no momento do parto vaginal. O segmento superior ativo retrai em torno do segmento de apresentação à medida que o feto desce através do canal de parto. No segmento inferior passivo, o tono miométrial é consideravelmente menor.

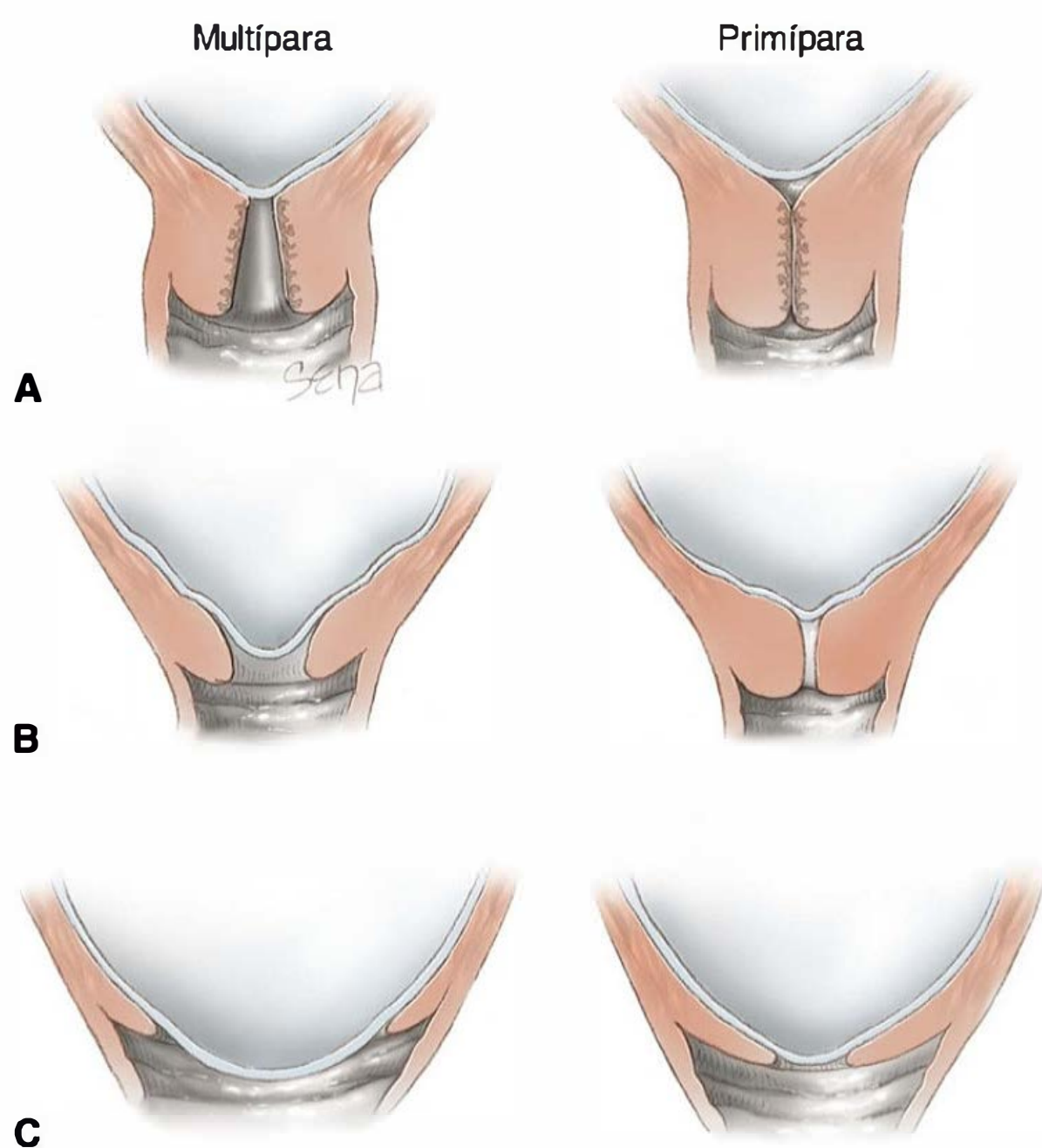


-abdominal materna. A contração dos músculos abdominais simultaneamente com os esforços respiratórios forçados com a glote fechada é referida como *empurrar para baixo*. Essa força é similar à da defecação, mas a intensidade costuma ser muito maior. A importância da pressão intra-abdominal é demonstrada pela descida prolongada durante o trabalho de parto das mulheres paraplégicas e das pacientes com bloqueio peridural denso. Além disso, embora a pressão intra-abdominal seja necessária à finalização do segundo estágio do trabalho de parto, os esforços de empurrar para baixo têm pouco efeito no primeiro estágio. Isso esgota a mãe, e as pressões intrauterinas altas associadas podem ser deletérias ao feto.

### Alterações do colo uterino

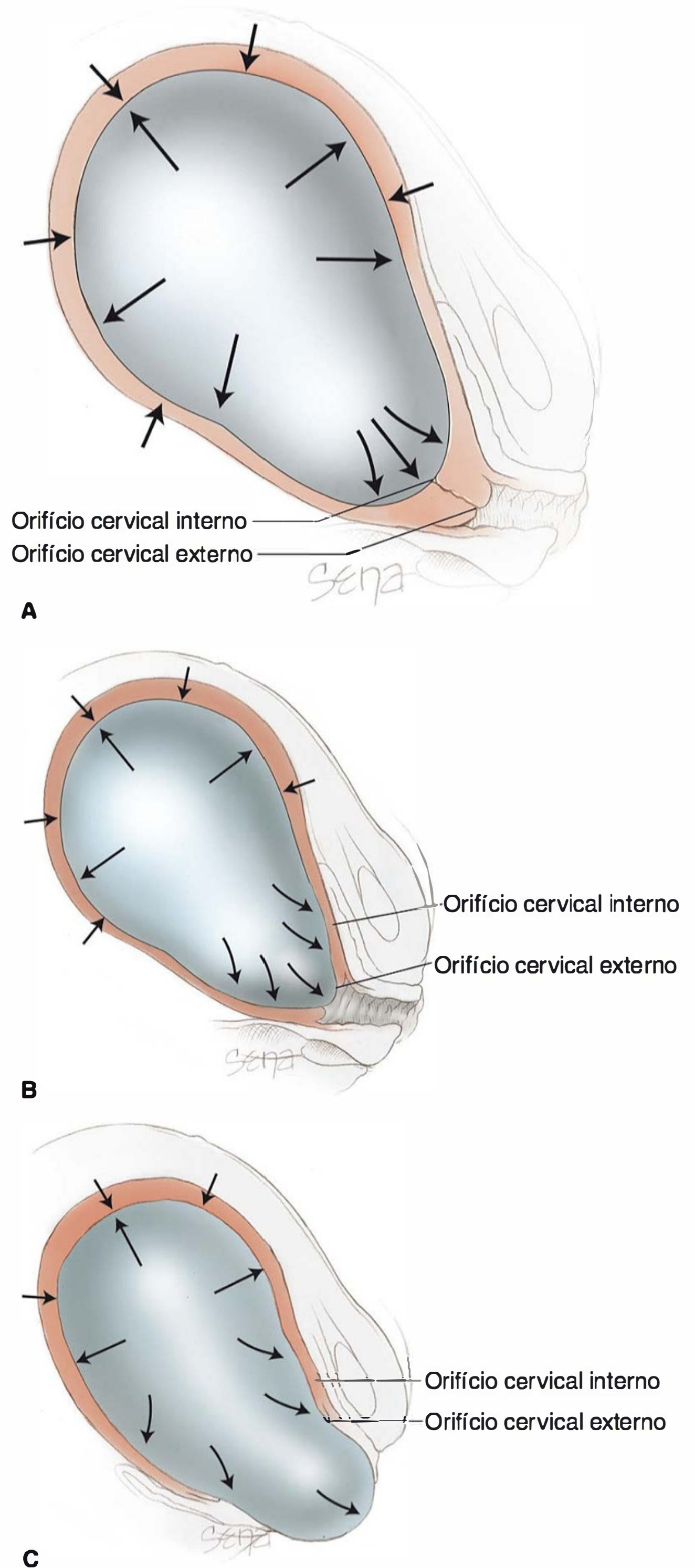
Em consequência das forças de contração, duas alterações fundamentais – apagamento e dilatação – acontecem no colo já amadurecido. Para que a cabeça fetal de dimensões medianas possa passar pelo colo uterino, seu canal precisa dilatar-se até um diâmetro aproximado de 10 cm. Nesse momento, diz-se que o colo está completa ou plenamente dilatado. Embora possa não haver descida fetal durante o apagamento cervical, em geral o segmento de apresentação fetal desce um pouco à medida que o colo dilata. Durante o segundo estágio do trabalho de parto das nulíparas, o segmento de apresentação costuma descer lenta e continuamente. No entanto, nas múltiparas, principalmente naquelas de alta paridade, a descida pode ser rápida.

O *apagamento cervical* é a “obliteração” ou “subida” do colo. Isso se evidencia clinicamente por encurtamento do canal cervical, que começa com comprimento aproximado de 2 cm



**FIGURA 21-6** Ilustração esquemática mostrando o apagamento e a dilatação. **A.** Antes do trabalho de parto, o colo da primípara é longo e não está dilatado, em contraste com o colo uterino da múltipara, que apresenta dilatação dos orifícios interno e externo. **B.** À medida que começa o apagamento, o colo da múltipara apresenta dilatação e afilamento do orifício interno. Isso é menos evidente no colo uterino da primípara. **C.** À medida que se alcança apagamento completo do colo da primípara, a dilatação é mínima. O inverso ocorre na múltipara.

e termina simplesmente com um orifício circular com bordas praticamente da espessura de uma folha de papel. As fibras musculares no nível do orifício cervical interno são puxadas para cima, ou “levantadas”, para dentro do segmento uterino



**FIGURA 21-7** Ação hidrostática das membranas no apagamento e na dilatação cervicais. Com a progressão do trabalho de parto, observe as relações mutáveis dos orifícios interno e externo em **(A)**, **(B)** e **(C)**. Embora não seja mostrado nesse diagrama, com a ruptura da membrana, o segmento de apresentação aplicado contra o colo e o segmento uterino inferior em formação atua de maneira similar.



inferior. A condição do orifício externo permanece temporariamente inalterada (**Figura 21-6**).

O apagamento pode ser comparado a um processo de afunilamento em que o comprimento total de um cilindro estreito é convertido em um funil muito obtuso, radiante, com pequena abertura circular. Por causa da maior atividade miométrial durante a preparação uterina para o trabalho de parto, o apagamento apreciável de um colo amolecido por vezes é feito antes que comece o trabalho de parto ativo. O apagamento provoca a expulsão do tampão mucoso quando o canal cervical é encurtado.

Como o segmento inferior e o colo têm menos resistência durante a contração, uma força centrífuga é exercida sobre o colo, levando à *dilatação cervical* (**Figura 21-7**). Como as contrações uterinas provocam pressão sobre as membranas, a ação hidrostática do saco amniótico dilata o canal cervical como uma cunha. Na ausência de membranas intactas, a pressão do segmento de apresentação contra o colo e o segmento uterino inferior tem eficácia similar. A ruptura precoce das membranas não retarda a dilatação cervical, e o segmento de apresentação fetal é posicionado de forma a exercer pressão contra o colo e o segmento inferior. O processo de apagamento e dilatação do colo é responsável pela formação da *bolsa saliente* de líquido amniótico. Essa bolsa corresponde à parte principal do saco de líquido amniótico situado à frente do segmento de apresentação fetal.

Voltando à **Figura 21-2**, lembre que a dilatação cervical é dividida nas fases latente e ativa. A fase ativa também é subdividida em fase de aceleração, fase de ascensão máxima e fase de desaceleração (Friedman, 1978). A duração da fase latente é mais variável e sensível às alterações por fatores externos. Por exemplo, a sedação pode prolongar a fase latente, enquanto a estimulação do miométrio abrevia essa fase. A duração da fase latente tem pouco impacto sobre a evolução subsequente do trabalho de parto, enquanto as características da fase acelerada em geral são preditivas do desfecho do trabalho de parto. O término da dilatação cervical durante a fase ativa é realizado por retração cervical sobre o segmento de apresentação. O primeiro estágio termina quando a dilatação cervical é completa. Ao começar o segundo estágio, apenas a descida progressiva do segmento de apresentação determina o progresso adicional.

### Segundo estágio do trabalho de parto: descida fetal

Em muitas nulíparas, o encaixe da cabeça é concluído antes que o trabalho de parto comece. Apesar disso, a cabeça pode não descer mais até chegar o final do trabalho de parto. No padrão de descida do trabalho de parto normal, uma hipérbole típica é formada quando a localização da cabeça fetal é plotada como uma função da duração do trabalho de parto. A *estação* descreve a descida do diâmetro biparietal fetal em relação a uma linha desenhada entre as espinhas ciáticas maternas (**Capítulo 22**). Comumente, a descida ativa acontece depois que a dilatação progrediu por algum tempo (**Figura 21-8**). Nas nulíparas, as velocidades de descida aumentadas costumam ser observadas durante a fase de acentuação máxima da dilatação cervical. Nesse momento, a velocidade da descida também é máxima, sen-

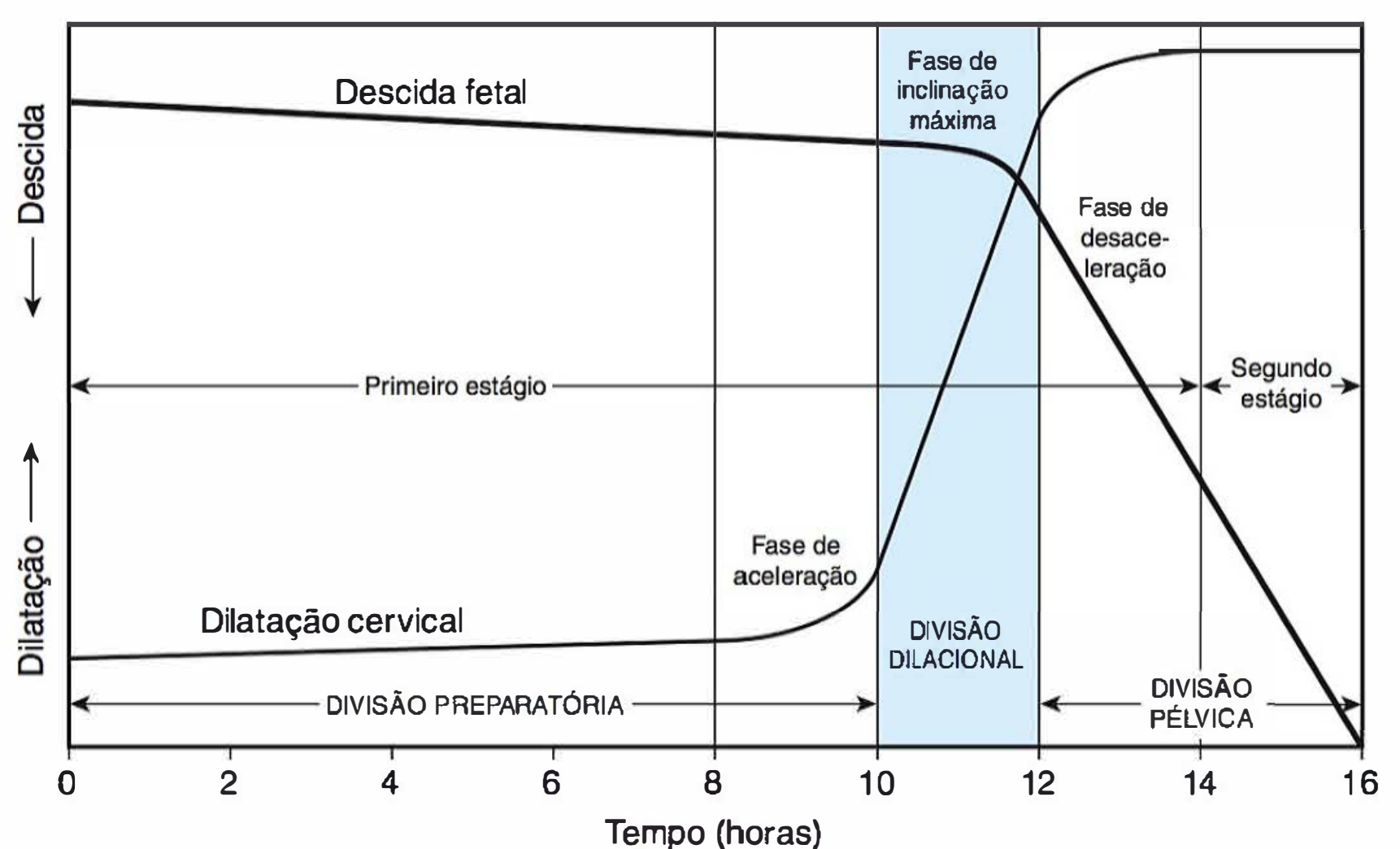
do mantida até que a parte apresentada alcance o assoalho do períneo (Friedman, 1978).

### Alterações do soalho pélvico durante o trabalho de parto

O canal de parto é sustentado e fechado funcionalmente por várias camadas de tecidos que, em conjunto, formam o soalho pélvico. Essas estruturas anatômicas estão descritas em detalhes no **Capítulo 2**. As estruturas mais importantes são o músculo levantador do ânus e o tecido conectivo fibromuscular que reveste suas superfícies superior e inferior. Há alterações acentuadas das propriedades biomecânicas dessas estruturas e da parede vaginal durante a parturição. Isso resulta das alterações da estrutura ou da composição da matriz extracelular (Lowder, 2007; Rahn, 2008). O músculo levantador do ânus consiste nos músculos pubovisceral, puborretal e iliocóccigeo, que fecham a extremidade inferior da cavidade pélvica como um diafragma. Desse modo, uma superfície superior côncava e uma superfície inferior convexa são formadas. As partes posterior e lateral do soalho pélvico, que não são alcançadas pelo levantador do ânus, são ocupadas bilateralmente pelos músculos piriforme e coccígeo.

O músculo levantador do ânus varia em espessura de 3 a 5 mm, embora suas margens que circundam o reto e a vagina sejam um pouco mais espessas. Durante a gravidez, o levantador do ânus costuma sofrer hipertrofia, formando uma faixa espessa que se estende para trás a partir do púbis e circunda a vagina, cerca de 2 cm acima do plano do hímen. Na contração, o levantador do ânus puxa tanto o reto quanto a vagina para diante e para cima, na direção da sínfise púbica, e, desse modo, atua no sentido de fechar a vagina.

No primeiro estágio do trabalho de parto, as membranas (quando estão intactas) e o segmento de apresentação fetal servem para dilatar a parte superior da vagina. A alteração mais acentuada consiste no estiramento das fibras do músculo levantador do ânus, que é acompanhado de adelgaçamento da porção central do períneo, que se transforma de uma massa de tecidos com formato cuneiforme de 5 cm de espessura em uma



**FIGURA 21-8** Evolução do trabalho de parto dividida com base na evolução esperada das curvas de dilatação e descida nas três divisões funcionais. A divisão preparatória consiste nas fases latente e de aceleração. A divisão dilacional é a fase de inclinação máxima da dilatação. A divisão pélvica engloba tanto a fase de desaceleração quanto o segundo estágio, concomitante com a fase de inclinação máxima da descida fetal. (Adaptada de Friedman, 1978.)



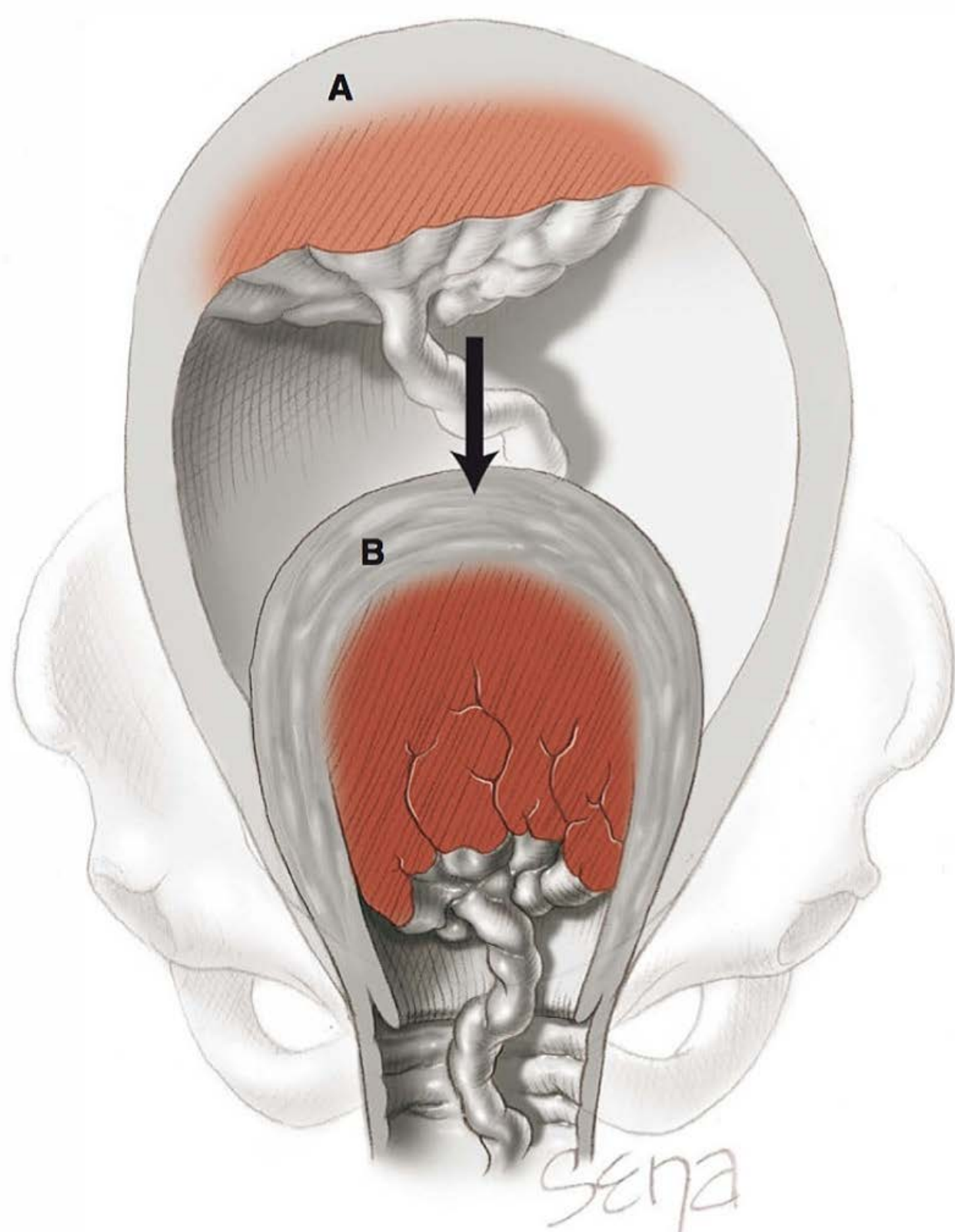
estrutura membranosa fina e quase transparente com espessura menor que 1 cm. Quando o períneo é distendido ao máximo, o ânus fica acentuadamente dilatado, apresentando uma abertura que varia de 2 a 3 cm de diâmetro, pela qual ocorre abaulamento da parede anterior do reto.

### Terceiro estágio do trabalho de parto: eliminação da placenta e das membranas

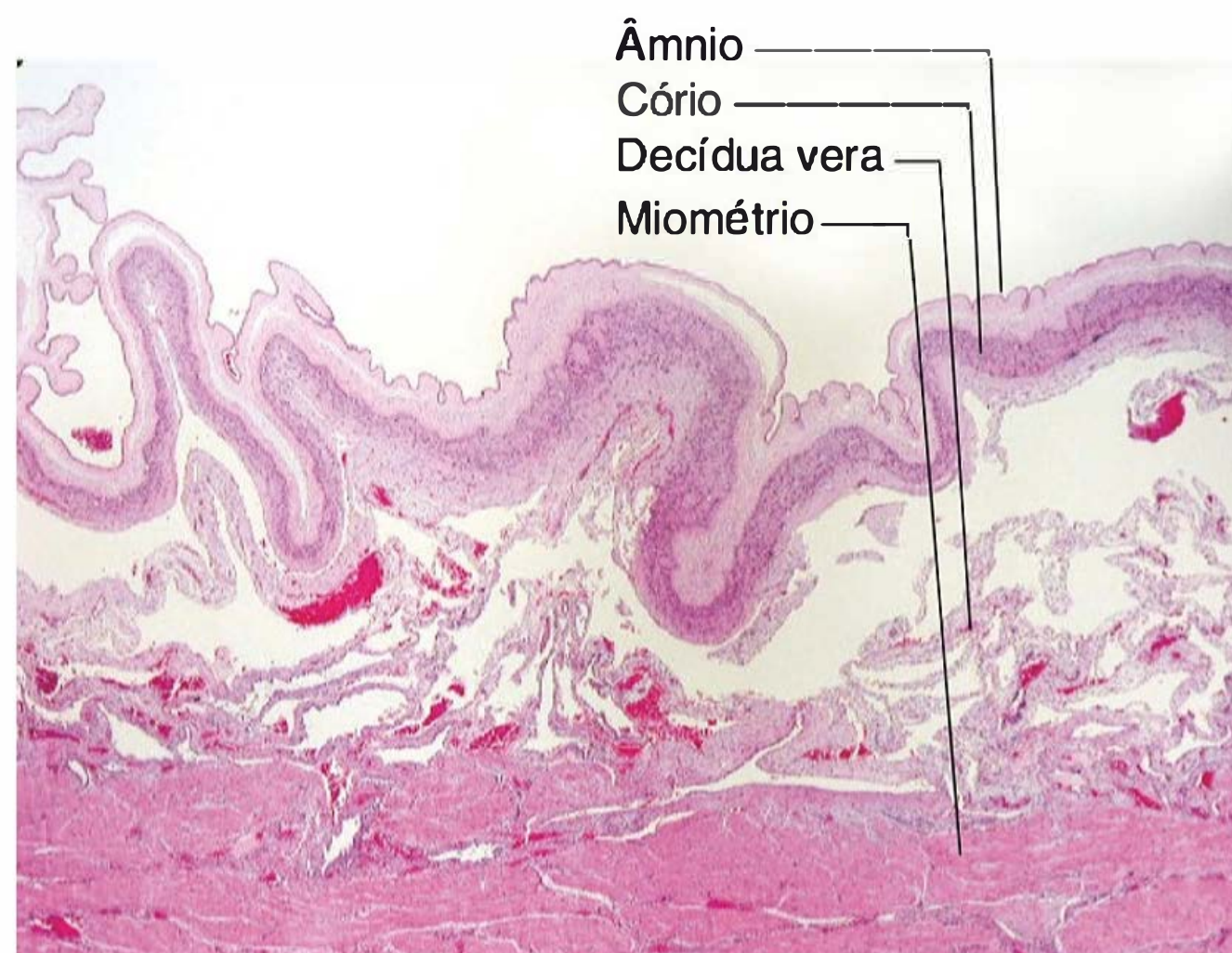
Esse estágio começa logo depois do nascimento do feto e envolve a separação e a expulsão da placenta e das membranas. À medida que o feto nasce, o útero contrai de maneira espontânea ao redor de seu conteúdo cada vez menor. Normalmente, no momento em que o feto é totalmente expulso, a cavidade uterina é quase obliterada. O órgão consiste em uma massa quase sólida de músculo, com vários centímetros de espessura, acima do segmento inferior mais delgado. O fundo do útero agora se localiza exatamente abaixo do nível do umbigo.

Essa diminuição súbita do tamanho uterino é inevitavelmente acompanhada por diminuição na área do sítio de implantação da placenta (**Figura 21-9**). Para que a placenta se acomode a essa área reduzida, ela aumenta sua espessura; contudo, em virtude da elasticidade placentária limitada, é forçada a curvar-se. A tensão resultante empurra a camada mais fraca – decídua esponjosa – para fora desse local. Assim, a separação da placenta segue a desproporção criada entre o tamanho placentário relativamente inalterado e o tamanho reduzido do sítio de implantação.

A clivagem da placenta é muito facilitada pela estrutura frouxa da decídua esponjosa, que pode se assemelhar a uma



**FIGURA 21-9** Diminuição da área do sítio de implantação placentária depois do nascimento do bebê. **A.** Relações espaciais antes do nascimento. **B.** Relações espaciais da placenta depois do nascimento.



**FIGURA 21-10** Depois do parto, as membranas são comprimidas em pregas à medida que o tamanho da cavidade uterina diminui. (Fotografia cedida pela Dra. Kelley S. Carrick.)

fileira de perfurações entre selos de correio. À medida que a separação avança, forma-se um hematoma entre a placenta e a decídua separada e a decídua que permanece fixada ao miométrio. O hematoma costuma ser o resultado e não a causa da separação, pois, em alguns casos, o sangramento é desprezível.

### Separação das membranas fetais e expulsão da placenta.

A grande diminuição da superfície da cavidade uterina comprime simultaneamente as membranas fetais – o amniocório e a decídua parietal – formando inúmeras pregas (**Figura 21-10**). Em geral, as membranas permanecem *in situ* até que a separação da placenta esteja praticamente concluída. Em seguida, elas se desprendem da parede uterina, em parte pela contração adicional do miométrio e em parte pela tração exercida pela placenta desprendida.

Depois da separação da placenta, ela pode ser expelida pela pressão abdominal elevada. A conclusão do terceiro estágio também é conseguida pela compressão e pela elevação alternadas do fundo do útero, enquanto se exerce tração mínima no cordão umbilical (**Figura 27-12**). O hematoma retroplacentário desce depois da placenta, ou está localizado dentro do saco invertido formado pelas membranas. Nesse processo, conhecido como *mecanismo de Schultze* de expulsão da placenta, o sangue oriundo do sítio placentário derrama dentro do saco membranoso e não escapa externamente até que a placenta seja expelida. Com outro método de expulsão da placenta, conhecido como *mecanismo de Duncan*, a placenta separa-se em primeiro lugar na periferia, e o sangue acumula-se entre as membranas e a parede uterina e sai pela vagina. Nessa circunstância, a placenta desce lateralmente, e a superfície materna aparece em primeiro lugar.

### Fase 4 da parturição: puerpério

Imediatamente e por cerca de uma hora ou mais depois do parto, o miométrio mantém-se em seu estado de contração e retração rígidas e persistentes. Isso comprime diretamente os vasos uterinos calibrosos e provoca trombose de seu interior de forma a evitar hemorragia (**Figura 2-11**). Em geral, esse processo é exacerbado pelos uterotônicos (**Capítulo 27**).



A involução uterina e o reparo cervical – dois processos de remodelação que recuperam essas estruturas ao estado pré-concepcional – ocorrem em sequência ordenada. Isso protege o trato reprodutivo contra a invasão de microrganismos comensais e recupera a reatividade do endométrio às oscilações hormonais cíclicas normais.

Durante os primeiros dias do puerpério, têm início a lactogênese e a descida do leite para as glândulas mamárias, conforme está descrito no **Capítulo 36**. O reinício da ovulação assinala a preparação para uma gestação subsequente. Em geral, isso ocorre dentro de 4 a 6 semanas depois do parto, mas depende da duração da amamentação e da anovulação e amenorreia induzidas pela lactação e mediadas pela prolactina.

## PROCESSOS FISIOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS QUE REGULAM A PARTURIÇÃO

Hoje, existem dois teoremas gerais propostos para explicar a iniciação do trabalho de parto. Em termos mais simples, o primeiro é a *perda funcional dos fatores que mantêm a gestação*, enquanto o segundo enfatiza a *síntese de fatores que induzem a parturição*. Alguns pesquisadores também especularam que o feto maduro seja a fonte do sinal inicial para o início do parto. Outros sugeriram que uma ou mais uterotoninas, produzidas em maiores quantidades, ou um aumento na população de seus receptores miométriais seja a causa imediata. Na realidade, o papel obrigatório de uma ou mais uterotoninas está incluso na maioria das teorias da parturição, quer como fenômeno primário, quer como fenômeno secundário no final dos eventos do parto. Ambos se fundamentam na cuidadosa regulação da contração da musculatura lisa.

### Ação miometrial

#### Considerações anatômicas e fisiológicas

Em comparação com a musculatura esquelética, a musculatura lisa (inclusive do miométrio) tem características singulares que podem conferir vantagens à contração eficiente e ao nascimento do feto. Em primeiro lugar, o grau de encurtamento das células musculares lisas com as contrações pode ser uma ordem de magnitude maior que aquele atingido pelas células do músculo estriado. Em segundo lugar, forças podem ser exercidas nas células musculares lisas em várias direções. Por outro lado, a força de contração gerada pelo músculo esquelético sempre é alinhada com o eixo das fibras musculares. Em terceiro lugar, o músculo liso não é organizado da mesma maneira que o músculo esquelético. No miométrio, os filamentos espessos e finos são encontrados em feixes longos aleatórios por todas as células. Essa disposição plexiforme ajuda a aumentar o encurtamento e confere maior capacidade de geração de força. Por fim, a maior produção de força multidirecional no fundo do útero, em comparação com a do segmento uterino inferior, permite a versatilidade na direção da força de expulsão. Assim, essas forças podem ser levadas à impulsão para baixo independente da apresentação ou da posição fetal.

#### Regulação da contração e do relaxamento do miométrio

A contração do miométrio é controlada pela transcrição dos principais genes, os quais produzem proteínas que reprimem ou aumentam a contratilidade celular. Essas proteínas têm as funções de: (1) aumentar as interações entre as proteínas actina

e miosina que causam contração muscular; (2) aumentar a excitabilidade das células miométriais individuais; e (3) promover a sinalização cruzada intracelular que permite o desenvolvimento de contrações sincrônicas.

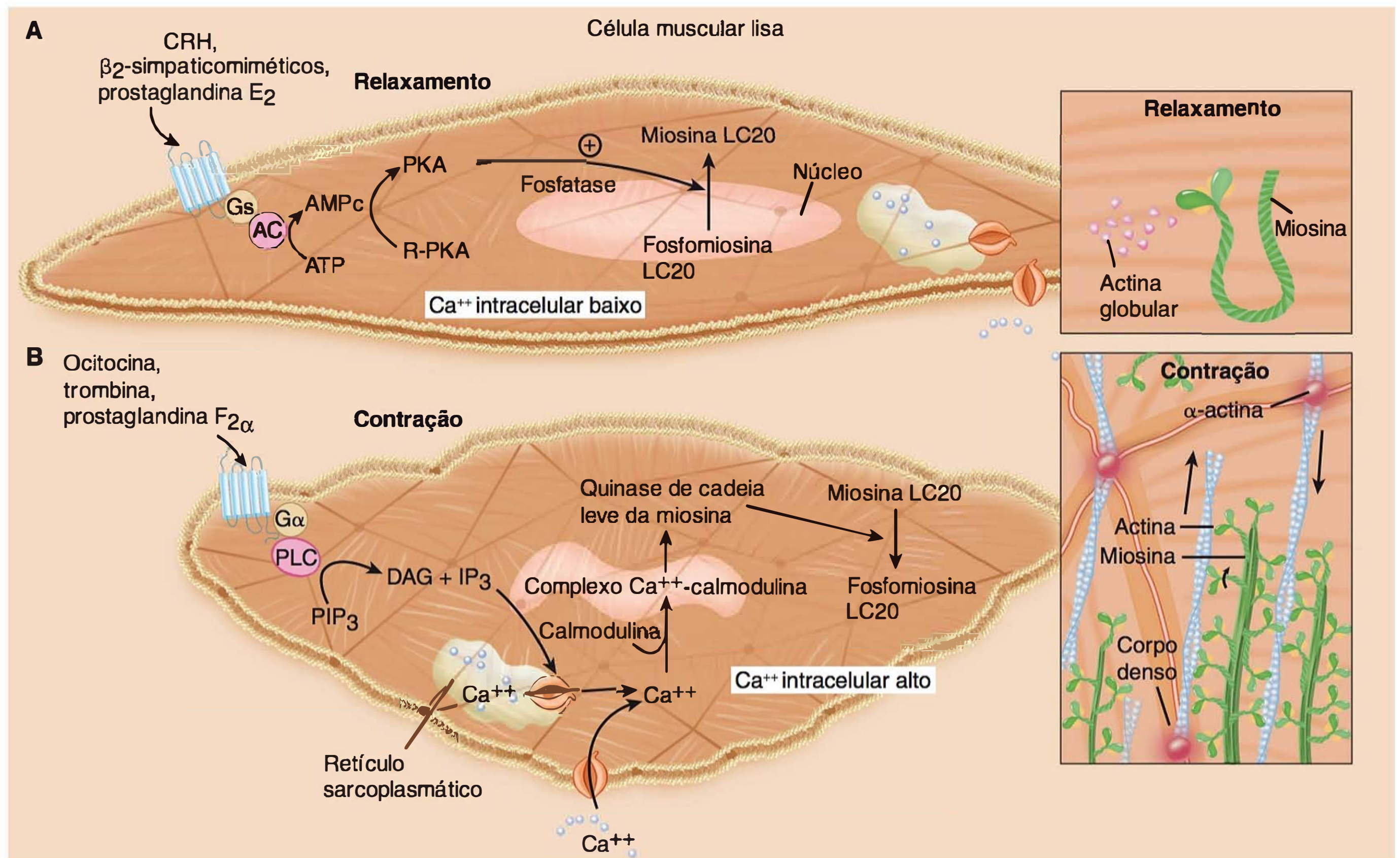
**Interações actina-miosina.** A interação actina-miosina é essencial à contração muscular. Essa interação requer que a actina seja convertida da forma globular para a filamentosa. Além disso, a actina deve ser acoplada ao citoesqueleto em pontos focais na membrana celular para permitir o desenvolvimento da tensão (**Figura 21-11**). A actina deve fazer parceria com a miosina, que é composta de múltiplas cadeias leves e pesadas. A interação entre a actina e a miosina ativa a trifosfatase de adenosina (ATPase, de *adenosine triphosphatase*), hidrolisa o trifosfato de adenosina e produz força. Essa interação é efetuada por fosforilação enzimática da cadeia leve de 20 kDa de miosina (Stull, 1988, 1998). Essa reação é catalisada pela enzima *quinase de cadeia leve da miosina*, que é ativada pelo cálcio. O cálcio liga-se à *calmodulina* (uma proteína reguladora da ligação do cálcio), que, por sua vez, liga-se e ativa a quinase de cadeia leve da miosina.

**Cálcio intracelular.** Os agentes que promovem a contração atuam nas células do miométrio para aumentar a concentração do cálcio citosólico intracelular –  $[Ca^{2+}]_i$  – ou permitem a entrada do cálcio extracelular através dos canais de cálcio regulados por ligante ou voltagem (ver **Figura 21-11**). Por exemplo, a prostaglandina  $F_{2\alpha}$  e a ocitocina ligam-se a seus receptores durante o trabalho de parto, abrindo os canais de cálcio ativados por ligante. A ativação desses receptores também libera cálcio do retículo sarcoplasmático e diminui a eletronegatividade dentro da célula. Os canais iônicos regulados por voltagem abrem, íons cálcio adicionais movem-se para dentro da célula e ocorre despolarização celular. O aumento da  $[Ca^{2+}]_i$  geralmente é transitório, mas as contrações podem ser prolongadas pela inibição da atividade da fosfatase da miosina (Woodcock, 2004).

As condições que diminuem a  $[Ca^{2+}]_i$  e aumentam as concentrações intracelulares do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc, de *cyclic adenosine monophosphate*) ou do monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, de *cyclic guanosine monophosphate*) geralmente provocam relaxamento uterino. O hormônio de liberação da corticotrofina é um dos vários fatores citados como reguladores da  $[Ca^{2+}]_i$  que então modulam a expressão subsequente dos canais de potássio de alta condutância (BKCa) presentes no miométrio humano (Xu, 2011; You, 2012). Estudos genéticos com seres humanos e expressão transgênica exagerada em camundongos demonstraram que a isoforma 3 dos canais de  $K^+$  de baixa condutância ativados por cálcio (SK3) também pode ser importante para a manutenção do relaxamento uterino (Day, 2011; Rada, 2012). A expressão dos canais SK3 diminui no final da gestação a termo, à medida que a contratilidade aumenta e a expressão exagerada de SK3 dos camundongos transgênicos atenua a força das contrações uterinas para evitar o nascimento. Outro mecanismo potencial para a manutenção do relaxamento, ilustrado na **Figura 21-11**, é a promoção da actina em sua forma globular, em vez de filamento necessária à contração (Macphee, 2000; Yu, 1998).

Além da contratilidade dos miócitos, sua excitabilidade também é regulada por alterações do gradiente do potencial eletroquímico através da membrana plasmática. Antes do trabalho de parto, os miócitos mantêm uma eletronegatividade interior relativamente alta. Esse estado é mantido pelas ações combinadas da bomba de sódio-potássio ativada por ATPase e pelos





**FIGURA 21-11** Relaxamento e contração do miócito. **A.** O relaxamento uterino é mantido pelos fatores que aumentam o nível do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) no miométrio. Isso ativa a proteína quinase A (PKA, de *protein kinase A*), que estimula a atividade de fosfodiesterase com desfosforilação da quinase de cadeia leve da miosina (MLCK, de *myosin light-chain kinase*). Também existem processos que mantêm a actina em sua forma globular e, desse modo, impedem a formação das fibrilas necessárias às contrações. **B.** As contrações uterinas resultam da reversão dessas sequências. Agora, a actina assume uma forma fibrilar, e o cálcio entra na célula para combinar-se com a calmodulina para formar complexos. Esses complexos ativam a MLCK a causar fosforilação das cadeias leves da miosina. Isso produz atividade de ATPase para provocar o deslizamento da miosina sobre as fibrilas de actina, que é um agente contrátil uterino. AC, adenilil-ciclase;  $\text{Ca}^{++}$ , cálcio; CRH, hormônio liberador de corticotrofina; DAG, diacilglicerol; Gs e  $\text{G}\alpha$ , proteínas receptoras G;  $\text{IP}_3$ , trifosfato de inositol; LC20, cadeia leve 20, de *light chain 20*;  $\text{PIP}_3$ , fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato; PLC, fosfolipase C, de *phospholipase C*; R-PKA, proteína quinase inativa. (Adaptada de Smith, 2007.)

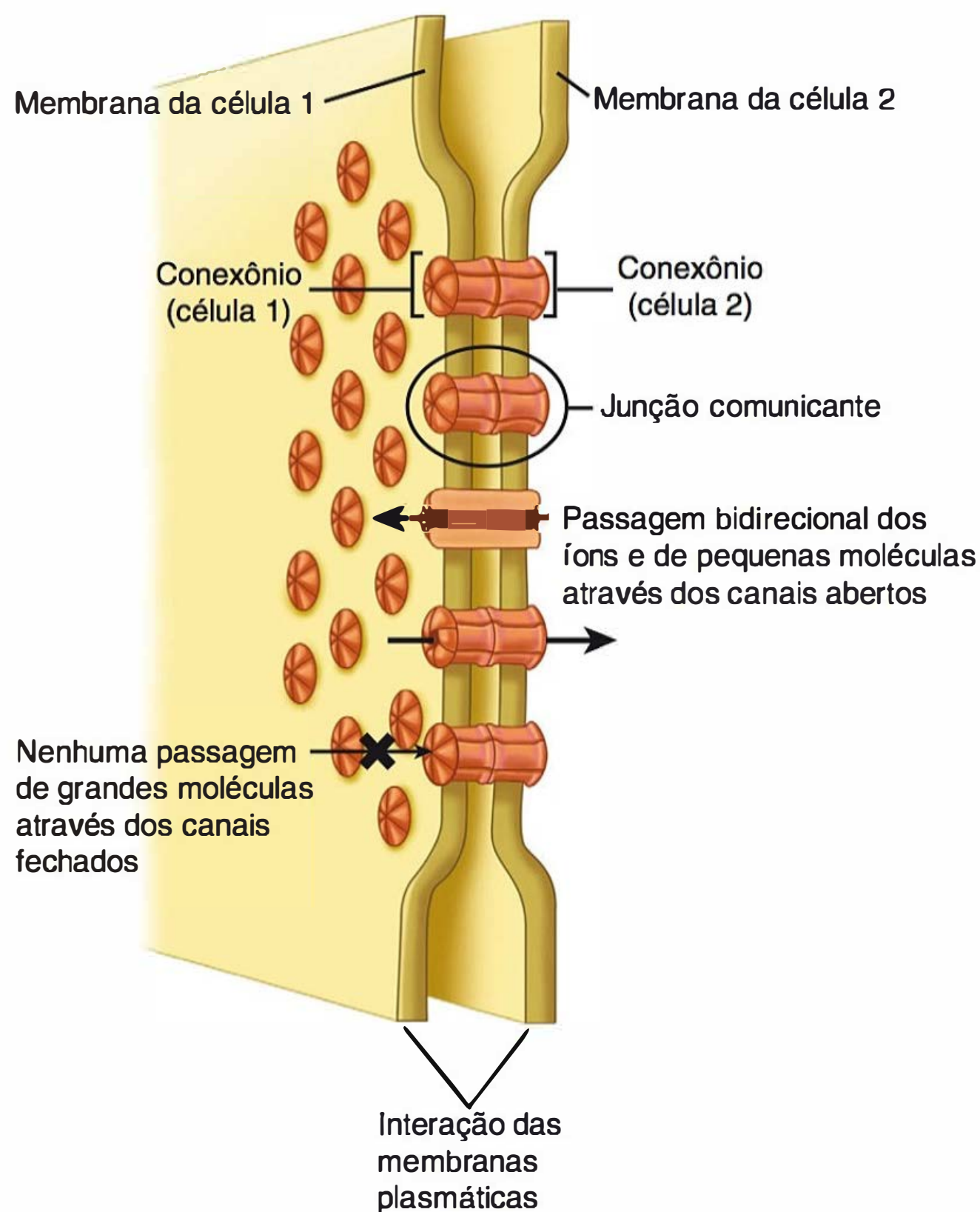
canais de K de alta condutância sensíveis à voltagem e ao  $\text{Ca}^{2+}$  – *canal maxi-K* (Parkington, 2001). Durante a fase de inatividade uterina, o canal maxi-K está aberto, permitindo que o potássio saia da célula para manter a eletronegatividade interior. No momento do trabalho de parto, as alterações de eletronegatividade conduzem à despolarização e à contração (Brainard, 2005; Chanrachakul, 2003). À medida que a parturição progride, ocorre maior sincronização da atividade elétrica uterina.

**Junções comunicantes (gap junctions) miometriais.** Os sinais celulares que controlam a contração e o relaxamento do miométrio podem ser transferidos de maneira eficiente entre as células por meio de canais de junção intercelulares. A comunicação é estabelecida entre os miócitos através de junções comunicantes, que facilitam a passagem das correntes de acoplamento elétricas ou iônicas, bem como o acoplamento de metabólitos. Os canais transmembrana que constituem as junções comunicantes consistem em dois “hemicanais” proteicos (Sáez, 2005). Cada um desses *conexônios* é formado de seis subunidades de proteína *conexina* (Figura 21-12). Esses pares de *conexônios* estabelecem um conduto entre as células acopladas para a troca de pequenas moléculas, que podem ser nutrientes, produtos residuais, metabólitos, segundos mensageiros ou íons.

Os números ideais de junções comunicantes parecem ser importantes para o sincronismo elétrico do miométrio. Quatro descritos no útero são as conexinas 26, 40, 43 e 45. As junções de conexina 43 são escassas no útero não grávidico e aumentam de tamanho e número durante a parturição humana (Chow, 1994). Por fim, os modelos em camundongo com deficiência de junções comunicantes enriquecidas com conexina 43 têm parto tardio, sustentando ainda mais seu papel (Döring, 2006; Tong, 2009).

**Receptores da superfície celular.** Existem vários receptores de superfície celular que podem regular diretamente o estado contrátil do miócito. As três principais classes são os receptores acoplados às proteínas G, a canais iônicos e a enzimas. Vários exemplos de cada um deles foram identificados no miométrio humano. Além disso, eles parecem ser modificados durante as fases da parturição. A maioria dos receptores acoplados às proteínas G está associada à ativação da adenilil-ciclase. Exemplos são os receptores de CRHR1α e os receptores de hormônio luteinizante LH (de *luteinizing hormone*) (Figura 21-13). Contudo, outros receptores miometriais acoplados às proteínas G estão associados à ativação da fosfolipase C mediada por proteínas G. Os ligantes dos receptores acoplados às proteínas G incluem diversos neuropeptídeos, hormônios e autacóides.





**FIGURA 21-12** As subunidades proteicas dos canais da junção comunicante são conhecidas como conexinas. Seis conexinas formam um hemicanal (conexônio), e dois conexônios (um de cada célula) formam um canal de junção comunicante. Os conexônios e os canais da junção comunicante podem ser formados de uma ou mais proteínas conexinas. A composição do canal da junção comunicante é importante para sua seletividade em relação à passagem de moléculas e à comunicação entre as células.

Alguns desses estão disponíveis ao miométrio durante a gravidez em concentrações altas por mecanismos *endócrinos* ou *autócrinos* (Figura 21-14).

### ■ Dilatação cervical durante o trabalho de parto

Com a dilatação cervical, há grande afluxo de leucócitos para dentro do estroma cervical (Sakamoto, 2004, 2005). Os níveis de fatores quimiotáticos leucocitários (p. ex., IL-8) no tecido cervical são mais altos logo depois do parto, da mesma forma que os receptores de IL-8. A identificação dos genes hiper-regulados logo depois do parto vaginal também sugere que a dilatação e os estágios iniciais de reparo puerperal sejam facilitados pelas respostas inflamatórias, pela apoptose e pela ativação das proteases que degradam componentes da matriz extracelular (Hassan, 2006; Havelock, 2005). A composição dos GAGs, dos proteoglicanos e das fibrilas de colágeno malformadas, que eram necessários durante a maturação e a dilatação, deve ser rapidamente removida para permitir a reorganização e a recuperação da estrutura cervical. Nos dias que sucedem o término da parturição, a recuperação da estrutura cervical envolve processos que revertem a inflamação, promovem a reparação tecidual e recriam o tecido conectivo cervical denso com integridade estrutural e força mecânica.

### ■ Fase 1: inatividade uterina e competência cervical

A inatividade miometrial é tão notável e bem-sucedida que provavelmente é induzida por múltiplos processos biomoleculares independentes e cooperativos. Individualmente, alguns desses processos podem ser redundantes para que a continuidade da gestação seja assegurada. É provável que todos os tipos de sistema molecular – neural, endócrino, parácrino e autócrino – sejam solicitados para implementar e coordenar um estado de insensibilidade uterina relativa. Além disso, um sistema complementar de “segurança contra falhas”, que protege o útero contra os agentes que possam perturbar a tranquilidade da fase 1, também deve ser posto em andamento (ver Figura 21-14).

Como se pode observar na Figura 21-15, a fase 1 da parturição humana e sua inatividade provavelmente resultam de alguns fatores, inclusive: (1) ações do estrogênio e da progesterona por meio de seus receptores intracelulares; (2) aumentos do AMPc mediados por receptores da membrana plasmática da célula miometrial; (3) produção de cGMP; e (4) outros sistemas, inclusive modificação dos canais iônicos das células miometriais.

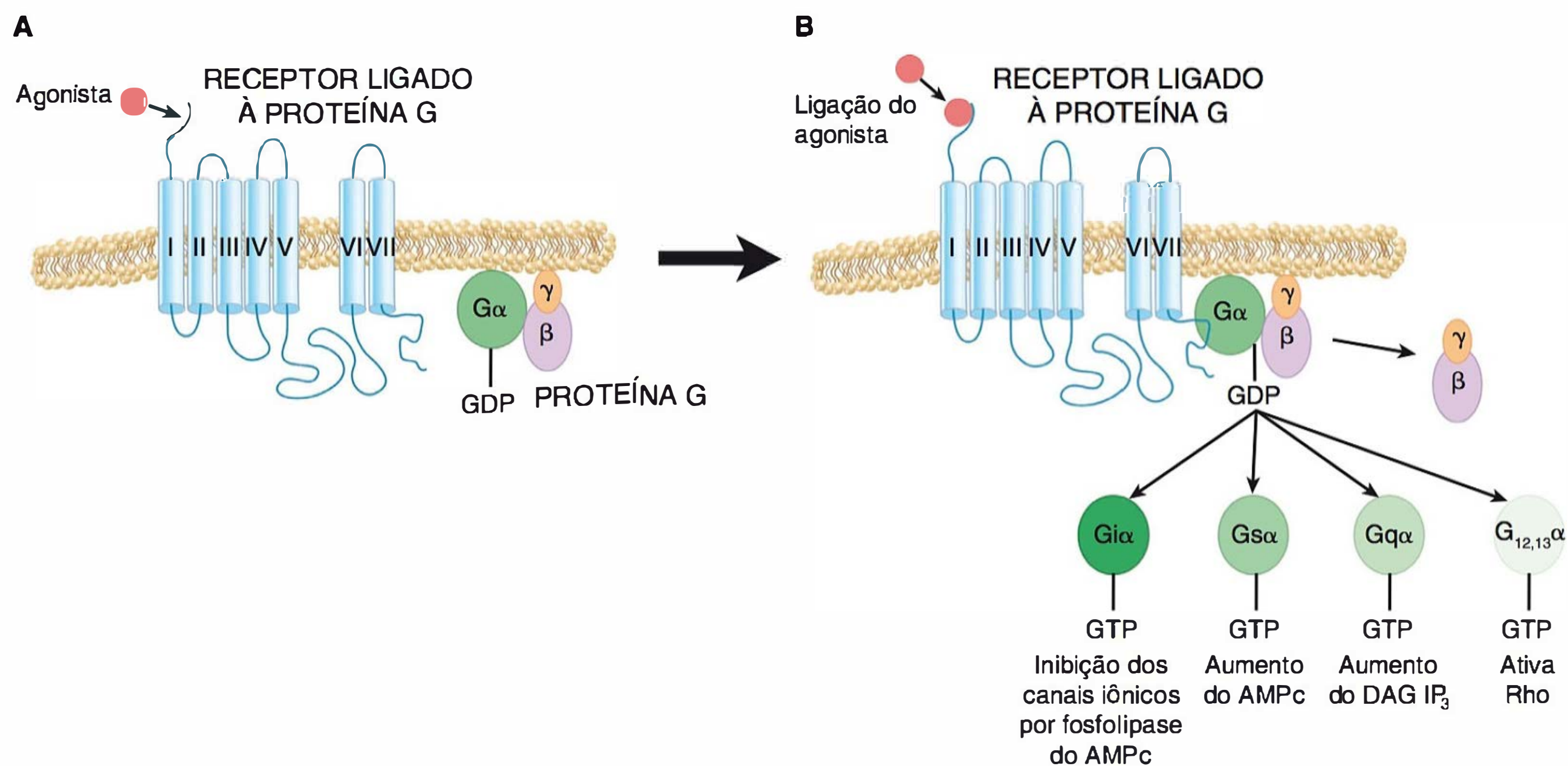
### Contribuições da progesterona e do estrogênio

Em muitas espécies, o papel dos hormônios esteroides sexuais é óbvio – a progesterona inibe e o estrogênio promove os eventos que levam à parturição. Contudo, nos seres humanos, parece mais provável que tanto o estrogênio quanto a progesterona sejam componentes de um sistema molecular com base mais ampla, que inicia e mantém a inatividade uterina. Em muitas espécies, a remoção da progesterona, isto é, *abstinência de progesterona*, antecede diretamente a progressão da fase 1 para a fase 2 da parturição. Além disso, fornecer progesterona para algumas espécies atrasa a parturição pela diminuição da atividade do miométrio e da manutenção contínua da competência cervical (Challis, 1994). Estudos realizados com essas espécies levaram a uma melhor compreensão de como o miométrio da fase 1 repleto de progesterona é relativamente não contrátil.

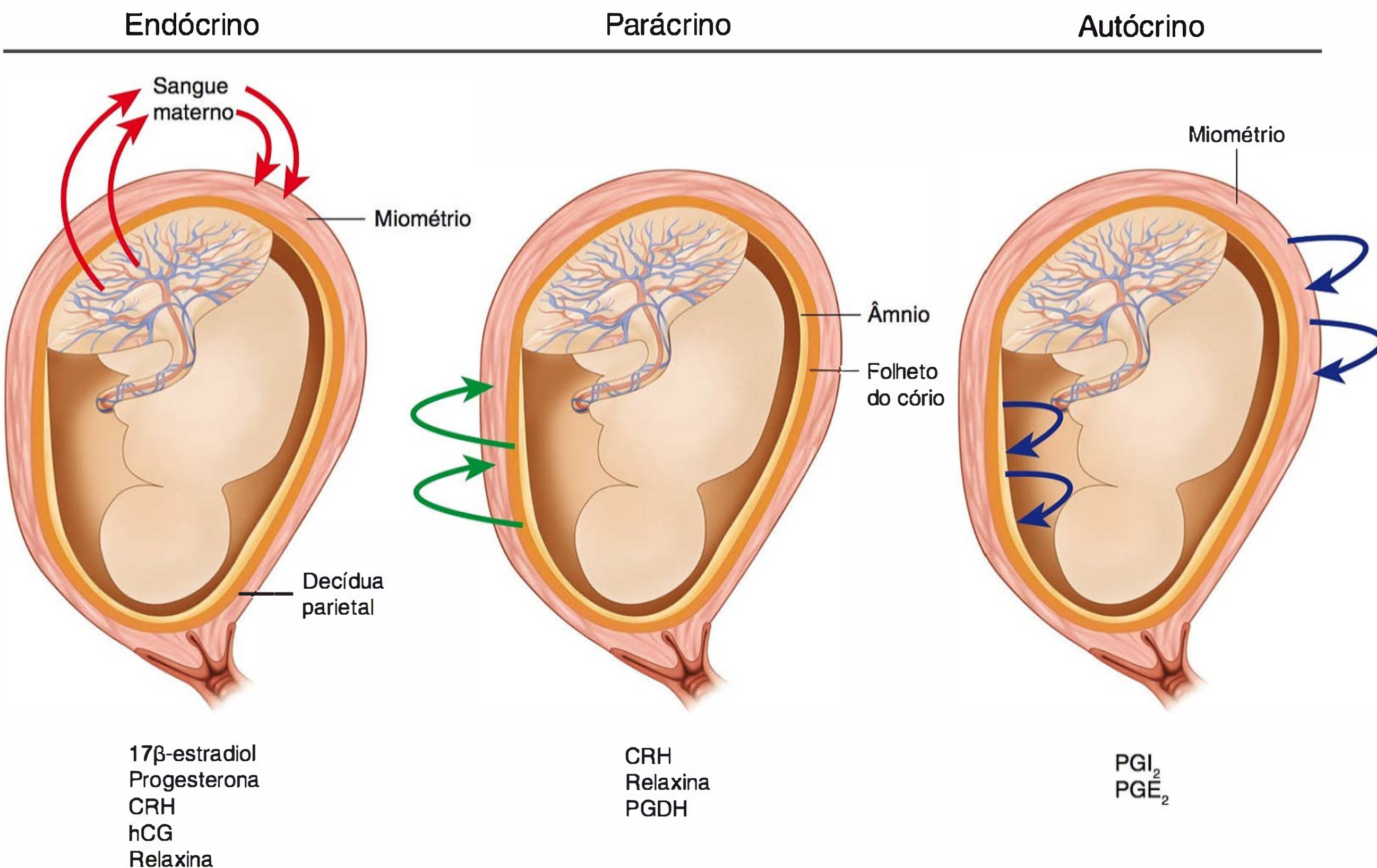
Os níveis plasmáticos de estrogênio e progesterona na gestação normal são enormes e muito acima das constantes de afinidade para seus receptores. Por esse motivo, é difícil compreender como alterações relativamente sutis na taxa de suas concentrações podem modular os processos fisiológicos durante a gravidez. Contudo, a evidência teleológica para uma razão mais alta entre progesterona/estrogênio na manutenção da gravidez e um declínio na razão entre progesterona/estrogênio para a parturição é avassaladora. Em todas as espécies estudadas até hoje, inclusive seres humanos, a administração de um antagonista do receptor de progesterona como *mifepristona* (RU-486) ou *onapristona* causa algumas ou todas as manifestações da parturição. Isso inclui amadurecimento do colo uterino, aumento da distensibilidade do colo e acentuação da sensibilidade uterina às uterotônias (Bygdeman, 1994; Chwalisz, 1994a; Wolf, 1993).

A função exata do estrogênio na regulação da atividade uterina e da competência cervical humanas não está bem estabelecida. Apesar disso, parece que o estrogênio pode atuar no sentido de promover a reatividade à progesterona e, desse modo, facilitar a inatividade uterina. O receptor de estrogênio, atuando por meio do elemento de resposta ao estrogênio do gene do receptor de progesterona, induz a síntese do receptor



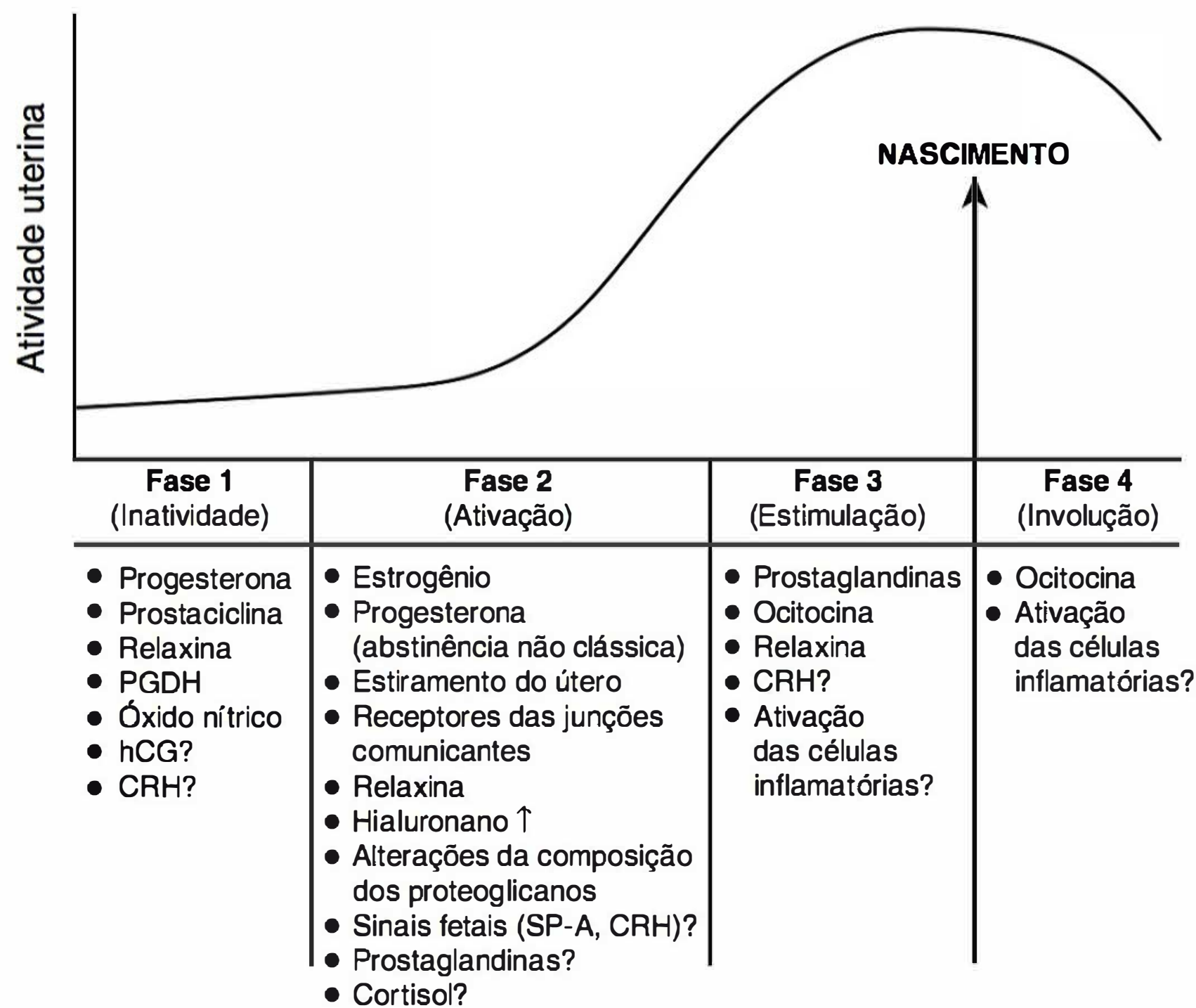


**FIGURA 21-13** Vias de transdução de sinal do receptor acoplado à proteína G. **A.** Os receptores acoplados às proteínas de ligação heterotrimérica do trifosfato de guanosina (GTP, de *guanosine triphosphate*) (proteínas G) são proteínas transmembrana integrais que traduzem os sinais extracelulares para o interior da célula. Os receptores acoplados às proteínas G contêm uma molécula estrutural comum formada de sete regiões que atravessam a membrana várias vezes. **B.** A ocupação do receptor facilita a interação entre o receptor e a proteína G na superfície interna da membrana. Isso estimula a troca de difosfato de guanosina (GDP, de *guanosine diphosphate*) por GTP na subunidade α da proteína G e a dissociação dessa subunidade do heterodímero βγ. Dependendo de sua isoforma, o complexo GTP-subunidade α medeia a sinalização intracelular, quer indiretamente por agir sobre as moléculas efetoras como a adenilil-ciclase (AC) ou a fosfolipase C (PLC), quer diretamente por regular a função da quinase ou do canal iônico. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol; IP<sub>3</sub>, trifosfato de inositol.



**FIGURA 21-14** Sistema teórico de "segurança contra falhas", que envolve os mecanismos endócrino, parácrino e autócrino para a manutenção da fase 1 da parturição – inatividade uterina. CRH, hormônio liberador de corticotrofina, de *corticotropin-releasing hormone*; hCG, gonadotrofina coriônica humana, de *human chorionic gonadotropin*; PGE<sub>2</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>, prostaglandina I<sub>2</sub>; PGDH, desidrogenase da 15-hidroxi prostaglandina.





**FIGURA 21-15** Principais fatores que parecem regular as fases da parturição. CRH, hormônio liberador de corticotrofina; hCG, gonadotrofina coriônica humana; PGDH, desidrogenase da 15-hidroxi prostaglandina; SP-A, proteína surfactante A, de *surfactant protein A*. (Adaptada de Challis, 2002.)

de progesterona, que permite a ampliação da função mediada pela progesterona.

**Comunicação intercelular no miométrio.** A progesterona mantém a inatividade uterina por vários mecanismos que causam expressão reduzida das PACs. Esse hormônio pode promover a expressão do fator inibitório de transcrição ZEB1 – proteína 1 *zinc finger E-box binding homeobox* –, que pode inibir a expressão dos genes das PACs, da conexina 43 e do receptor de ocitocina (Renthal, 2010). Como mecanismo adicional, a progesterona ligada a seu receptor (PR, de *progesterone receptor*) pode recrutar fatores correguladores. Isso inclui o PSF – *polypyrimidin tract binding protein-associated splicing factor* – e o Sin3A/HDACs – *yeast switch-dependent3 homologue A/histone deacetylase corepressor complex* –, que inibe a expressão do gene que codifica a proteína conexina 43 das junções comunicantes dos miócitos de ratos e seres humanos (Xie, 2012).

No final da gravidez, o estiramento acentuado e a dominância progressiva do estrogênio resultam no declínio dos níveis de PSF e Sin/HDAC que, desse modo, anulam a supressão da expressão da conexina 43 pela progesterona. Além disso, com a perda da função da progesterona na gestação a termo, os níveis de ZEB1 declinam em consequência do aumento da produção de RNAs reguladores pequenos conhecidos como microRNAs. Isso libera a inibição da conexina 43 e dos níveis dos receptores de ocitocina, de forma a aumentar a contratilidade uterina (Renthal, 2010; Williams, 2012b).

**Receptores acoplados às proteínas G**

Inúmeros receptores acoplados à proteína G que normalmente estão associados à ativação da adenilil-ciclase mediada por  $G\alpha_s$  e por níveis aumentados de AMPc estão presentes no mio-

métrio. Esses receptores, em conjunto com os ligantes apropriados, podem agir com hormônios esteroides sexuais como parte de um sistema à prova de falhas para manter a inatividade uterina (Price, 2000; Sanborn, 1998).

**Receptores  $\beta$ -adrenérgicos.** Esses receptores são exemplos prototípicos da sinalização por AMPc, que causa relaxamento do miométrio. Compostos que se ligam a esses receptores têm sido usados na tocólise do trabalho de parto prematuro e incluem ritodrina e terbutalina (Capítulo 42). Os receptores  $\beta$ -adrenérgicos medeiam os aumentos da adenilil-ciclase estimulados pela  $G\alpha_s$ , os aumentos dos níveis de AMPc e o relaxamento das células miometriais. O fator limitante da atividade do sistema provavelmente é a quantidade de receptores expressos e o nível de expressão da adenilil-ciclase.

**Receptores do hormônio luteinizante e da gonadotrofina coriônica humana (hCG).**

Esses hormônios compartilham o mesmo receptor e, de acordo com alguns estudos, esse receptor acoplado às proteínas G foi demonstrado na musculatura lisa do miométrio e nos vasos sanguíneos (Lei, 1992; Ziecik, 1992). Os níveis de receptores de LH-hCG do miométrio durante a gravidez são maiores antes que durante o trabalho de parto (Zuo, 1994). A gonadotrofina coriônica atua no sentido de ativar a adenilil-ciclase por meio de um sistema ligado ao receptor de membrana e  $G\alpha_s$ . Isso reduz a frequência e a força das contrações e diminui o número de junções comunicantes das células miometriais tecido-específicas (Ambrus, 1994; Eta, 1994). Dessa maneira, os níveis circulantes altos de hCG podem ser um mecanismo que provoca a inatividade uterina.

**Relaxina.** Esse hormônio peptídico consiste em uma cadeia A e uma cadeia B, sendo estruturalmente similar à família de proteínas da insulina (Bogic, 1995; Weiss, 1995). A relaxina medeia o alongamento do ligamento púbico, o amolecimento cervical, o relaxamento vaginal e a inibição das contrações do miométrio. Existem dois genes de relaxina humana distintos, designados *H1* e *H2*. O gene *H1* está expresso principalmente na decídua, no trofoblasto e na próstata, enquanto o gene *H2* está expresso principalmente no corpo lúteo.

A relaxina presente no plasma das gestantes parece originar-se exclusivamente por secreção do corpo lúteo. Os níveis plasmáticos alcançam níveis máximos em torno de 1 ng/mL entre 8 e 12 semanas de gestação. A partir daí, os níveis declinam a patamares mais baixos, o que persiste até o fim da gestação. O receptor de membrana plasmática para a relaxina – *receptor 1 do peptídeo da família da relaxina* (RXFP1, de *relaxin family peptide receptor 1*) – medeia a ativação da adenilil-ciclase. A relaxina inibe as contrações de tiras de miométrio não grávido, mas não dos tecidos uterinos retirados das mulheres grávidas. Além disso, ela efetua a remodelação cervical por meio de proliferação celular e modulação dos componentes da matriz extracelular, inclusive colágeno e HA (Park, 2005; Soh, 2012).



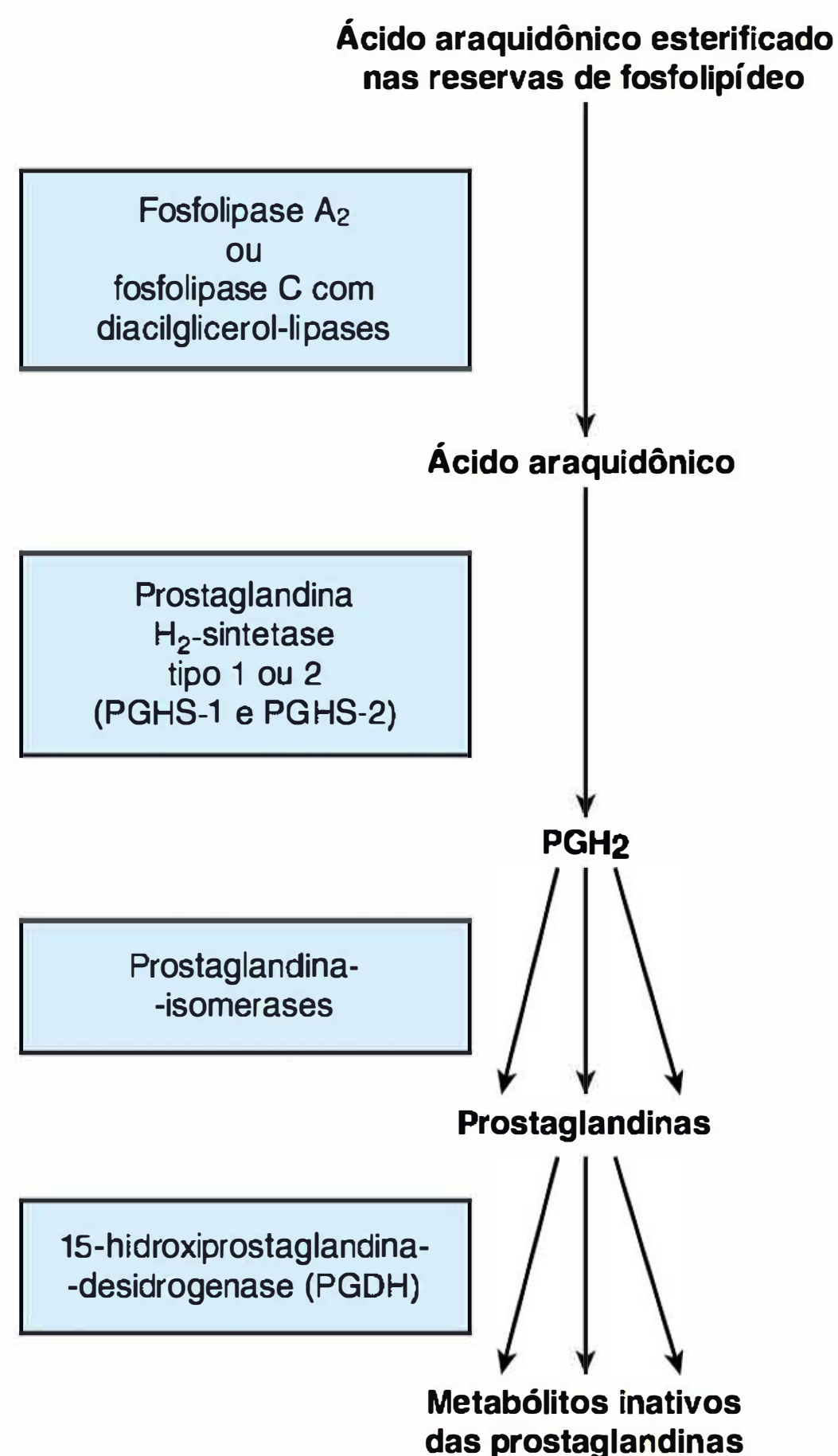
**Hormônio liberador de corticotrofina (CRH).** Esse hormônio é sintetizado na placenta e no hipotálamo. Conforme está descrito adiante, os níveis plasmáticos de CRH aumentam de modo significativo durante as 6 a 8 últimas semanas da gestação normal e foram implicados nos mecanismos que controlam a regulação temporal da parturição humana (Smith, 2007; Wadhwa, 1998). O CRH parece promover a inatividade miometrial durante a maior parte da gravidez, mas facilita as contrações miometriais com o início da parturição. Estudos recentes sugeriram que essas ações contrárias sejam conseguidas por efeitos diferenciados do hormônio por meio de seu receptor CRHR1. No miométrio inativo a termo, a interação do CRH com seu receptor CRHR1 resulta na ativação da via de sinalização Gs-adenilato-ciclase-AMPC. Isso causa inibição da síntese do trifosfato de inositol ( $IP_3$ ) e estabilização do  $[Ca^{2+}]_i$  (You, 2012). No miométrio da gestante em trabalho de parto a termo, o  $[Ca^{2+}]_i$  aumenta por ativação das proteínas G (Gq e Gi) pelo CRH e resulta na estimulação da síntese de  $IP_3$  e na acentuação da contratilidade. Outro aspecto da regulação do CRH é a união desse hormônio à sua proteína de ligação, que pode limitar a biodisponibilidade. Os níveis de proteína de ligação do CRH estão elevados durante a gravidez e há relatos de sua diminuição no momento do trabalho de parto.

**Prostaglandinas.** As prostaglandinas interagem com uma família de oito receptores diferentes acoplados à proteína G, vários dos quais estão expressos no miométrio (Myatt, 2004). Em geral, elas são classificadas como uterotoninas. Contudo, seus efeitos são diversos, e algumas atuam como relaxantes da musculatura lisa.

A **Figura 21-16** ilustra as vias principais de síntese envolvidas na biossíntese das prostaglandinas. Esses compostos são produzidos a partir do ácido araquidônico derivado da membrana plasmática, que geralmente é liberado por ação das fosfolipases  $A_2$  ou C. Em seguida, o ácido araquidônico atua como substrato para a sintase das prostaglandinas H dos tipos 1 e 2 (PGHS-1 e 2), que também são conhecidas como ciclo-oxigenases 1 e 2 (COX-1 e 2). Essas duas isoformas de PGHS convertem o ácido araquidônico no endoperóxido instável conhecido como prostaglandina  $G_2$  e, em seguida, em prostaglandina  $H_2$ . Essas enzimas são os alvos de muitos agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Na verdade, as ações tocolíticas de alguns AINEs específicos, conforme está descrito no **Capítulo 42**, foram consideradas promissoras, até que ficou demonstrado que causam efeitos fetais adversos (Loudon, 2003; Olson, 2003, 2007).

Por ação de isomerases das prostaglandinas, a prostaglandina  $H_2$  é convertida em prostaglandinas ativas, inclusive  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  e  $PGI_2$ . A expressão da isomerase é específica do tecido e, desse modo, controla a produção relativa de várias prostaglandinas. Outro ponto de controle importante para a atividade da prostaglandina é seu metabolismo, que em geral se faz pela ação da 15-hidroxiprostaglandina-desidrogenase (PGDH). A expressão dessa enzima pode ser regulada no útero, e isso é importante por causa de sua capacidade de inativar rapidamente as prostaglandinas.

O efeito das prostaglandinas em seus alvos teciduais é complicado pelo fato de que existem inúmeros receptores de prostaglandina acoplados às proteínas G (Coleman, 1994). Essa família de receptores é classificada de acordo com a especificidade de ligação de determinado receptor a determinada prostaglandina. A  $PGE_2$  e a  $PGI_2$  poderiam atuar no sentido de manter a inatividade uterina ampliando a sinalização por AMPC, mas a  $PGE_2$  pode



**FIGURA 21-16** Resumo da via de biossíntese das prostaglandinas.

estimular a contratilidade uterina por sua ligação aos receptores 1 e 3 da prostaglandina E ( $EP_1$  e  $EP_3$ ). Além disso, estudos demonstraram que a  $PGE_2$ , a  $PGD_2$  e a  $PGI_2$  causam relaxamento da musculatura lisa vascular e vasodilatação em algumas condições. Dessa forma, a produção de prostaglandinas específicas ou a expressão relativa dos vários receptores de prostaglandina pode determinar as respostas do miométrio às prostaglandinas (Lyall, 2002; Olson, 2003, 2007; Smith, 2001; Smith, 1998).

Além das alterações gestacionais, outros estudos demonstraram que podem ocorrer mudanças regionais nos segmentos uterinos superior e inferior. A expressão da COX-2 é regulada espacialmente no miométrio e no colo durante a gestação e o trabalho de parto, com aumentos progressivos da concentração entre o fundo do útero e o colo (Havelock, 2005). Desse modo, é totalmente possível que os prostanoídes contribuam para o relaxamento do miométrio em um estágio da gravidez e para as contrações miometriais regionais fúndicas depois do início da parturição (Myatt, 2004).

### Peptídeos natriuréticos atrial e cerebral e monofosfato de guanosina cíclico

A ativação da guanilil-ciclase aumenta os níveis intracelulares de cGMP, o que também promove o relaxamento da musculatura lisa (Word, 1993). Os níveis intracelulares de cGMP aumentam no miométrio gravídico e podem ser estimulados pelo peptídeo natriurético atrial (PNA), pelos receptores de peptídeo natriurético cerebral (PNC) e pelo óxido nítrico (Telfer, 2001). Todos esses fatores e seus receptores estão expressos no útero



gravídico. Contudo, ainda não está evidente se esses fatores e o cGMP intracelular desempenham algum papel na manutenção da inatividade uterina como parte da fisiologia gestacional normal (Itoh, 1994; Yallampalli, 1994a,b).

### Degradação acelerada das uterotoninas

Além dos compostos induzidos pela gravidez que estimulam a refratariedade das células do miométrio, ocorrem aumentos nítidos das atividades das enzimas que degradam ou inativam as uterotoninas produzidas de maneira endógena. Algumas dessas uterotoninas e suas enzimas de degradação são: a PGDH e as prostaglandinas; a encefalinase e as endotelinas; a ocitoquinase e a ocitocina; a diamino-oxidase e a histamina; a catecol-O-metiltransferase e as catecolaminas; as angiotensinas e a angiotensina II, e a acetil-hidrolase do fator ativador de plaqueta (PAF, de *platelet-activating factor*) e o PAF. As atividades de várias dessas enzimas são aumentadas pela ação da progesterona, e muitas diminuem no final da gestação (Bates, 1979; Casey, 1980; Germain, 1994).

## Fase 2: ativação uterina e amadurecimento cervical

### Abstinência clássica de progesterona e parturição

A **Figura 21-15** ilustra os fatores essenciais à ativação uterina. Nas espécies que demonstram abstinência de progesterona, a progressão da parturição ao trabalho de parto pode ser bloqueada pela administração materna desse hormônio. Contudo, nas mulheres grávidas, existem relatos conflitantes quanto a se a administração de progesterona pode retardar ou não o início oportuno da parturição ou evitar trabalho de parto prematuro. A possibilidade de que as injeções ou os supositórios vaginais contendo progesterona sejam usados para evitar trabalho de parto foi estudada em alguns estudos randomizados realizados nos últimos 15 anos. Esses estudos estão descritos no **Capítulo 42**, mas seu uso em geral produziu efeitos clínicos limítrofes na prevenção de nascimentos prematuros repetidos e sua morbidade perinatal associada.

### Antagonistas dos receptores de progesterona e parturição humana

Quando o esteroide antiprogesterona conhecido como mifepristona (RU-486) é administrado durante a fase mais tardia do ciclo ovariano, ele causa menstruação prematura. Além disso, esse fármaco é um agente indutor de abortamento eficaz no início da gravidez (**Capítulo 18**). A mifepristona é um antagonista esteroide clássico, atuando no nível do receptor de progesterona. Embora seja menos eficaz na indução de aborto ou trabalho de parto nas mulheres em uma fase mais tardia na gravidez, a mifepristona parece ter algum efeito sobre o amadurecimento cervical e sobre a crescente sensibilidade do miométrio às uterotoninas (Berkane, 2005; Chwalisz, 1994a,b). Esses dados sugerem que os seres humanos tenham um mecanismo para a inativação da progesterona, por meio do qual o miométrio e o colo se tornam refratários às ações inibitórias da progesterona.

### Abstinência funcional de progesterona na parturição humana

Como alternativa à abstinência clássica de progesterona em consequência da secreção reduzida, pesquisas enfatizaram os mecanismos que inibem a ação desse hormônio na gestação humana. A abstinência funcional (ou antagonismo) de progesterona

possivelmente é mediada por vários mecanismos: (1) alterações da expressão relativa das isoformas do receptor nuclear de progesterona: PR-A, PR-B e PR-C; (2) alterações da expressão relativa dos receptores de progesterona acoplados à membrana; (3) modificações pós-transacionais do receptor de progesterona; (4) alterações da atividade dos receptores de progesterona por alterações da expressão de coativadores ou correceptores, que afetam diretamente a função do receptor; (5) inativação local da progesterona por enzimas que metabolizam esteroides, ou síntese de um antagonista natural; e (6) regulação das enzimas que metabolizam a progesterona por meio de microRNA e fatores de transcrição que modulam a inatividade uterina.

Há evidências de que a atividade dos receptores de progesterona diminua no final da gestação. Uma série de estudos demonstrou que a razão relativa entre PR-A e PR-B no miométrio, na decidua e no cório seja alterada no final da gestação (Madsen, 2004; Mesiano, 2002; Pieber, 2001). Em termos mais claros, os níveis altos de PR-A durante a parturição diminuem as ações anti-inflamatórias do PR-B e, desse modo, promovem a expressão dos genes pró-inflamatórios na gestação a termo (Tan, 2012). Além disso, estudos demonstraram que essas atividades são específicas dos segmentos superior e inferior do útero (Condon, 2003, 2006). De forma similar, estudos do estroma cervical sugeriram alterações nas concentrações das isoformas do receptor (Stjernholm-Vladic, 2004). Além disso, as isoformas de PR da membrana também são expressas no miométrio e na placenta. Entretanto, ainda é preciso determinar se essas isoformas desempenham algum papel no sentido de promover a transição da inatividade à ativação do miométrio (Chapman, 2006; Karteris, 2006; Zachariades, 2012). Nos modelos de roedores, existem evidências de que a ação local das enzimas como a esteroide-5 $\alpha$ -redutase tipo 1 ou a 20 $\alpha$ -hidroxiesteroide-desidrogenase (20 $\alpha$ -HSD) catabolizem a progesterona em metabólitos, que apresentam pouca afinidade pelo receptor de progesterona (Mahendroo, 1999; Piekorz, 2005). No colo humano a termo, a atividade reduzida da 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2 resulta no aumento global do estrogênio e no declínio dos níveis de progesterona (Andersson, 2008). Estudos recentes forneceram novas noções sobre o papel regulador dos pequenos RNAs não codificadores (microRNAs) na regulação da expressão da enzima 20 $\alpha$ -HSD (uma enzima que metaboliza esteroides) (Williams, 2012a). A expressão aumentada do microRNA200a no miométrio a termo atenua a expressão do STAT5b, um inibidor da enzima 20 $\alpha$ -HSD. A função reduzida do STAT5b permite aumentos dos níveis de 20 $\alpha$ -HSD, que resultam na ampliação do metabolismo da progesterona e na redução de seus efeitos.

Em conjunto, todas essas observações sustentam o conceito de que existam múltiplas vias para a abstinência funcional de progesterona, que inclui alterações dos níveis das isoformas do PR e do coativador do receptor, regulação do microRNA e aumento no metabolismo hormonal local para produtos menos ativos.

### Receptores de ocitocina

Em razão de sua aplicação na indução do trabalho de parto há muitos anos, pareceria lógico que a ocitocina devesse desempenhar um papel central no trabalho de parto espontâneo dos seres humanos. Contudo, esse hormônio venerável pode ter apenas um papel sustentador mínimo. Hoje, ainda existe controvérsia se a ocitocina desempenha um papel nas fases iniciais da ativação uterina, ou se sua única função é na fase de expulsão do trabalho de parto. A maioria dos estudos sobre regulação



da síntese dos receptores de ocitocina do miométrio foi realizada com roedores. No camundongo, a inativação do gene do receptor de ocitocina não afeta a parturição. Isso sugere que, no mínimo nessa espécie, vários sistemas provavelmente assegurem que ocorra a parturição. Contudo, não há dúvida de que ocorre aumento dos receptores de ocitocina no miométrio durante a fase 2 da parturição. Além disso, sua ativação resulta em menos atividade da fosfolipase C e subsequentes aumentos nos níveis do cálcio citosólico e na contratilidade uterina.

A progesterona e o estradiol parecem ser os reguladores principais da expressão do receptor de ocitocina. O tratamento com estradiol *in vivo* ou nos explantes de miométrio aumenta as concentrações dos receptores de ocitocina no miométrio. Contudo, essa ação pode ser evitada pelo tratamento simultâneo com progesterona (Fuchs, 1983). A progesterona também pode atuar dentro da célula do miométrio para aumentar a degradação do receptor de ocitocina e inibir a ativação de seu receptor pela ocitocina na superfície da célula (Bogacki, 2002). Esses dados indicam que um dos mecanismos pelos quais a progesterona mantém a inatividade uterina seja por meio da inibição da resposta do miométrio à ocitocina.

O aumento dos níveis do receptor de ocitocina em espécies não humanas parece ser regulado principalmente pelo estradiol, seja de forma direta ou indireta. O tratamento de várias espécies com estrogênio aumenta os níveis do receptor de ocitocina no útero (Blanks, 2003; Challis, 1994). Além disso, o nível de RNA mensageiro (mRNA) do receptor de ocitocina no miométrio humano a termo é maior que o encontrado no miométrio pré-termo (Wathes, 1999). Dessa maneira, os receptores aumentados a termo podem ser atribuídos à maior transcrição do gene. No entanto, um elemento da resposta de estrogênio não está presente no gene do receptor de ocitocina, sugerindo que os efeitos estimuladores do estrogênio possam ser indiretos.

Estudos com seres humanos sugeriram que os genes de resposta rápida relacionados com a inflamação possam regular os receptores de ocitocina (Bethin, 2003; Kimura, 1999; Massrieh, 2006). Esses receptores também estão presentes no endométrio humano e na decídua a termo, estimulando a produção de prostaglandina. Além disso, esses receptores são encontrados no miométrio e, em níveis inferiores, nos tecidos amniocório-decíduais (Benedetto, 1990; Wathes, 1999).

### Relaxina

Embora a relaxina possa contribuir para a inatividade uterina, ela também desempenha algumas funções na fase 2 da parturição. Isso inclui a remodelação da matriz extracelular do útero, do colo, da vagina, da mama e da sínfise púbica, bem como a promoção da proliferação celular e a inibição da apoptose. As ações da relaxina na proliferação e na apoptose celular são mediadas por meio de um receptor acoplado à proteína G (RXFP1), enquanto algumas das ações da relaxina, mas não todas, na remodelação da matriz são mediadas por meio do RXFP1 (Samuel, 2009; Yao, 2008). Os mecanismos exatos da modulação do *turnover* matricial não foram inteiramente esclarecidos. Contudo, a relaxina parece mediar as sínteses de GAGs e proteoglicanos e degradar macromoléculas da matriz (p. ex., colágeno) por indução das MMPs. Ela estimula o crescimento do colo, da vagina e da sínfise púbica e é necessária à remodelação mamária em preparação para a lactação. Compatível com suas funções sugeridas, camundongos com deficiência de relaxina ou de receptor RXFP1 têm trabalhos de parto prolongados, apresentam menos crescimento do colo, da vagina e da sínfise

púbica, e não conseguem amamentar porque os mamilos não se desenvolvem por completo (Feng, 2005; Park, 2005; Rosa, 2012; Soh, 2012; Yao, 2008).

### Contribuições fetais à iniciação da parturição

Do ponto de vista intelectual, é intrigante imaginar que o feto humano maduro emita sinais para iniciar a parturição. Teleologicamente, isso parece mais lógico, pois esse sinal poderia ser transmitido de várias formas para interromper a inatividade uterina. O feto pode emitir um sinal por meio de um agente transmitido pelo sangue, o qual atua sobre a placenta. Ainda está em andamento uma pesquisa para compreender melhor os sinais fetais que contribuem para o início da parturição (Mendelson, 2009). Embora os sinais possam provir do feto, é provável que o útero e o colo sejam preparados primeiro para o trabalho de parto, antes que uma uterotonina produzida pelo feto ou sua liberação estimulada pelo feto seja eficaz em condições ideais (Casey, 1994).

### Estiramento uterino e parturição

Atualmente, há considerável evidência de que o crescimento fetal seja um importante componente da ativação uterina na fase 1 da parturição. Em associação ao crescimento fetal, acontecem aumentos significativos no estresse tensional do miométrio e na pressão do líquido amniótico (Fisk, 1992). Com a ativação uterina, o estiramento é necessário à indução das PACs. Em termos mais específicos, o estiramento aumenta a expressão da proteína da junção comunicante conexina 43 e dos receptores de ocitocina. O peptídeo de liberação da gastrina, um agonista estimulador do músculo liso, aumenta com o estiramento do miométrio (Tattersall, 2012). Outros formularam a hipótese de que o estiramento desempenhe um papel integrado com as cascatas endócrinas materno-fetais de ativação uterina (Lyall, 2002; Ou, 1997, 1998).

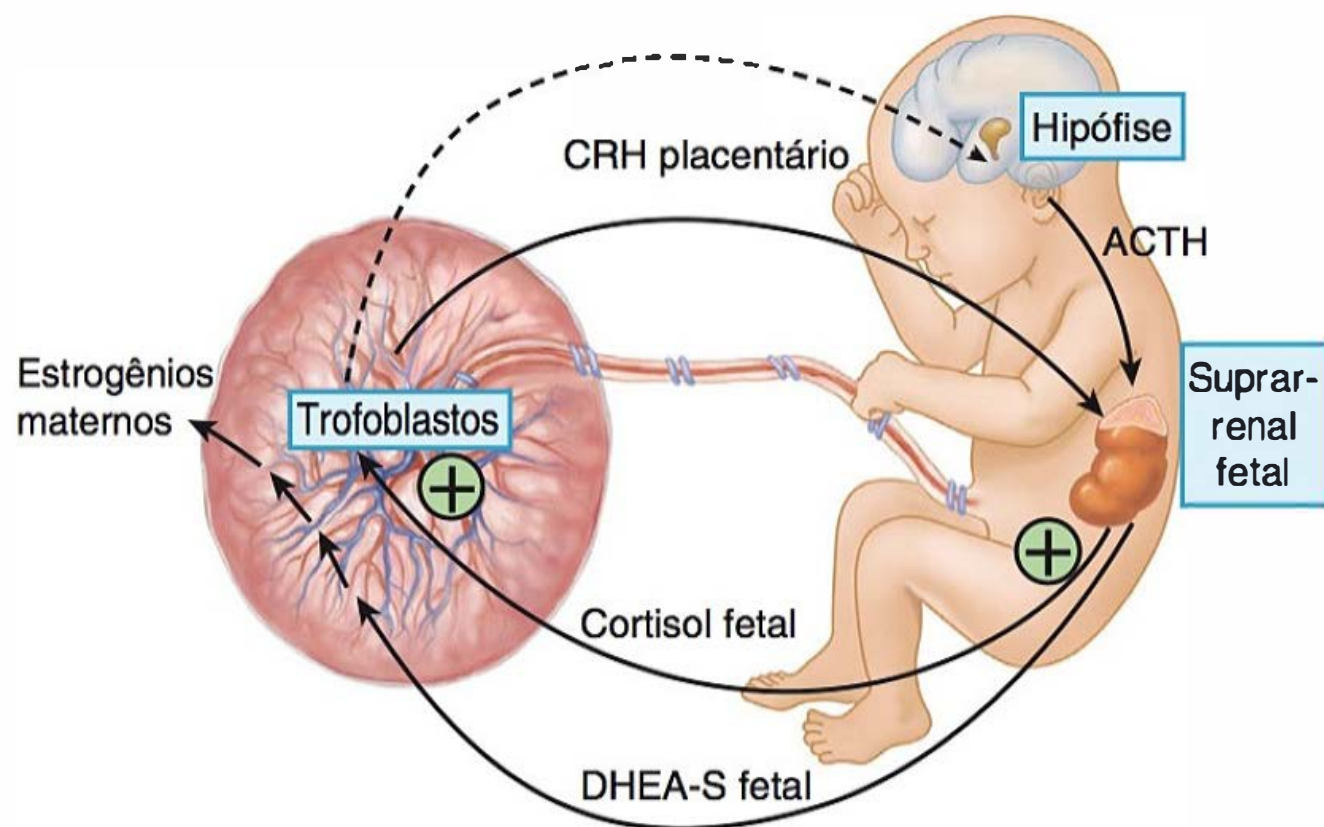
A base clínica de um papel do estiramento advém da observação de que gestações multifetais estão em risco muito maior de trabalho de parto prematuro do que as gestações únicas. Além disso, o trabalho de parto prematuro é significativamente mais comum nas gestações complicadas por polidrâmnio. Embora os mecanismos que desencadeiam o trabalho de parto pré-termo nesses dois exemplos sejam discutíveis, deve ser considerado um papel para o estiramento uterino.

Os sistemas de sinalização celular usados pelo estiramento para regular a célula miometrial ainda precisam ser definidos. Esse processo – *mecanotransdução* – pode incluir a ativação dos receptores de superfície celular ou dos canais iônicos, a transmissão de sinais através da matriz extracelular, ou a liberação de moléculas autócrinas que agem diretamente sobre o miométrio (Shynlova, 2009; Young, 2011). Por exemplo, a proteína da matriz extracelular fibronectina e seu receptor de superfície celular, receptor de  $\alpha$ -5 integrina, são induzidos nos roedores em resposta ao estiramento (Shynlova, 2007). Essa interação pode ajudar na transdução da força durante a contração do trabalho de parto ao ancorar miócitos hipertrofiados na matriz extracelular uterina.

### Cascatas endócrinas fetais que iniciam a parturição

A capacidade de o feto emitir sinais endócrinos que iniciam a parturição foi demonstrada em diversas espécies. Liggins e colaboradores (1967, 1973) mostraram que o feto emite o sinal para o início oportuno da parturição em ovelhas. Outros autores demonstraram que esse sinal provinha do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal fetal (Whittle, 2001).





**FIGURA 21-17** Cascata endócrina suprarrenal fetoplacentária. No final da gestação, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) placentário estimula a produção suprarrenal fetal do sulfato de di-hidroepiandrosterona (DHEA-S) e cortisol. Esse último hormônio estimula a produção do CRH placentário, o que leva a uma cascata de *feedback* anterógrado que aumenta a produção do hormônio esteroide suprarrenal. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico, de *adrenocorticotropic hormone*.

Definir os mecanismos exatos que regulam a parturição humana tem sido mais difícil, e todas as evidências sugerem que ela não seja regulada exatamente da forma como ocorre nas ovelhas. Ainda assim, a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal-placentário é considerada um componente fundamental da parturição normal. Além disso, considera-se que a ativação prematura desse eixo seja responsável por muitos casos de trabalho de parto prematuro (Challis, 2000, 2001). Da mesma forma que nas ovelhas, acredita-se que os produtos esteroides da glândula suprarrenal humana tenham efeitos na placenta e nas membranas que, por fim, transformam o miométrio do estado inativo para o estado contrátil. Um componente primordial no ser humano pode ser a capacidade singular da placenta de produzir grandes quantidades do CRH, como mostrado na **Figura 21-17**.

**Produção placentária do hormônio liberador de corticotrofina.** Um hormônio CRH idêntico ao CRH hipotalâmico materno e fetal é sintetizado pela placenta em quantidades relativamente grandes (Grino, 1987; Saijonmaa, 1988). Uma diferença importante é que, ao contrário do CRH hipotalâmico, que está sob controle por *feedback* negativo dos glicocorticoides, estudos demonstraram que o cortisol estimula a síntese do CRH placentário. Isso ocorre por ativação do fator de transcrição, ou seja, fator nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ , de *nuclear factor kappa B*) (Jones, 1989; Marinoni, 1998; Thomson, 2013). Essa capacidade torna possível criar uma cascata endócrina por *feedback* anterógrado, que não termina até que ocorra o nascimento.

Os níveis de CRH plasmáticos maternos são baixos no primeiro trimestre e se elevam a partir da metade da gestação até o termo. Nas últimas 12 semanas, os níveis plasmáticos de CRH aumentam exponencialmente, atingindo o máximo durante o trabalho de parto e, em seguida, caindo de forma acentuada depois do parto (Frim, 1988; Sasaki, 1987). Os níveis do CRH no líquido amniótico aumentam de maneira similar no final da gestação. O CRH é o único fator de liberação hormonal trófico a ter uma proteína de ligação sérica específica. Durante a maior parte da gravidez, parece que a proteína de ligação do CRH (CRH-BP, de *CRH-binding protein*) liga-se à maior parte do CRH

materno circulante, e isso o inativa (Lowry, 1993). Contudo, no final da gestação, os níveis de CRH-BP no plasma materno e no líquido amniótico diminuem, resultando no aumento expressivo do CRH biodisponível (Perkins, 1995; Petraglia, 1997).

Nas gestações em que o feto pode ser considerado “sob estresse” por diversas complicações, as concentrações de CRH no plasma fetal, no líquido amniótico e no plasma materno são maiores em comparação com os níveis detectados na gestação normal (Berkowitz, 1996; Goland, 1993; McGrath, 2002; Perkins, 1995). É provável que a placenta seja a fonte dessa concentração mais alta de CRH (Torricelli, 2011). Por exemplo, o teor de CRH placentário é quatro vezes maior nas placentas das mulheres com pré-eclâmpsia do que nas gestantes normais (Perkins, 1995). Esses aumentos na produção do CRH placentário durante a gestação normal e a secreção excessiva desse hormônio placentário nas gestações complicadas podem desempenhar um papel na síntese de cortisol pela suprarrenal fetal (Murphy, 1982). Eles também podem resultar em níveis supranormais de cortisol no sangue do cordão umbilical, que são observados nos recém-nascidos estressados (Falkenberg, 1999; Goland, 1994).

### Hormônios liberadores de corticotrofina e programação da parturição

Alguns autores sugeriram que o CRH placentário desempenhe várias funções na regulação da parturição. O CRH placentário pode aumentar a produção de cortisol placentário para produzir *feedback* positivo, de forma que a placenta produza mais CRH. Nos estágios mais adiantados da gestação – fase 2 ou 3 da parturição –, a modificação dos receptores do CRH favorece uma alteração da síntese de AMPc para um aumento dos níveis de cálcio nas células miométriais por meio da ativação da proteína-quinase C (You, 2012). A ocitocina atua no sentido de atenuar a acumulação de AMPc no tecido miometrial, que é estimulada pelo CRH. Além disso, esse último hormônio aumenta a potência contrátil induzida por determinada dose de ocitocina em faixas de miométrio humano (Quartero, 1991, 1992). O CRH atua no sentido de aumentar a força contrátil do miométrio em resposta à  $PGF_{2\alpha}$  (Benedetto, 1994). Por fim, demonstrou-se que o CRH estimula a síntese dos  $C_{19}$ -esteroides suprarrenais fetais, aumentando, assim, o substrato para a aromatização placentária. A produção aumentada de estrogênios poderia alterar a razão estrogênio-progesterona e promover a expressão de uma série de proteínas contráteis no miométrio.

Alguns autores sugeriram que o nível crescente de CRH no final da gestação reflita um *relógio feto-placentário* (McLellan, 1995). Os níveis do CRH variam muito entre as mulheres, e parece que a taxa de aumento dos níveis de CRH materno é um preditor mais exato do desfecho da gestação que uma única medição (Leung, 2001; McGrath, 2002). Nesse sentido, a placenta e o feto, por meio de eventos endócrinos, influenciam o início da parturição no final da gestação normal.

### Surfactante pulmonar fetal e parturição

A proteína surfactante A (SP-A) produzida pelo pulmão fetal é necessária à maturação pulmonar. Seus níveis são maiores no líquido amniótico a termo das fêmeas de camundongo. Estudos com camundongos sugeriram que as concentrações crescentes de SP-A no líquido amniótico ativam os macrófagos do líquido a migrar para o miométrio e induzir o NF- $\kappa B$  (Condon, 2004). Esse fator ativa os genes da resposta inflamatória do miomé-



trio, que, por sua vez, promovem a contratilidade uterina. Esse modelo apoia a suposição de que os sinais fetais desempenhem um papel na iniciação da parturição. A SP-A está expressa no âmnio e na decídua dos seres humanos, está presente no líquido amniótico e estimula as vias de sinalização das células do miométrio humano (Garcia-Verdugo, 2008; Lee, 2010; Snegovskikh, 2011). Contudo, os mecanismos exatos pelos quais a SP-A ativa a contratilidade miometrial das mulheres ainda não estão estabelecidos (Leong, 2008). A SP-A inibe seletivamente a prostaglandina  $F_{2\alpha}$  na decídua a termo, e a concentração dessa proteína no líquido amniótico diminui na gestação a termo (Chaiworapongsa, 2008).

### Anomalias fetais e parturição atrasada

Existe evidência fragmentária de que as gestações com produção de estrogênio acentuadamente reduzida possam estar associadas à gestação prolongada. Esses “experimentos naturais” incluem a anencefalia fetal com hipoplasia suprarrenal e aqueles com deficiência hereditária de sulfatase placentária. A variação ampla da duração gestacional observada com essas patologias questiona o papel exato do estrogênio na iniciação da parturição humana.

Outras anormalidades fetais que impedem ou reduzem significativamente a entrada da urina fetal no líquido amniótico (agenesia renal) ou nas secreções pulmonares (hipoplasia pulmonar) não prolongam a gestação humana. Dessa maneira, um sinal fetal através do ramo parácrino do sistema de comunicação feto-materno não parece ser obrigatório para a iniciação da parturição.

Algumas anomalias cerebrais dos fetos de bezerro, cordeiro e, por vezes, seres humanos atrasam a iniciação da parturição normal. Há mais de um século, Rea (1898) observou uma associação entre anencefalia fetal e gestação humana prolongada. Malpas (1933) ampliou essas observações e descreveu uma gestação com feto anencefálico que se prolongou por 374 dias – 53 semanas. O autor concluiu que a associação entre anencefalia e gestação prolongada era atribuível à disfunção do eixo encefálico-hipofisário-suprarrenal do feto. As glândulas suprarrenais do feto anencefálico são muito pequenas e, a termo, podem ter apenas 5 a 10% do tamanho das glândulas fetais normais. Isso é causado por uma falha de desenvolvimento da zona fetal, que normalmente representa a maior parte da massa suprarrenal fetal e é responsável pela síntese dos hormônios  $C_{19}$ -esteroides (Capítulo 5). Essas gestações estão associadas ao trabalho de parto atrasado e sugerem que as glândulas suprarrenais fetais sejam importantes para a iniciação oportuna da parturição (Anderson, 1973).

### Fase 3: estimulação uterina

Essa fase da parturição é sinônima de contrações uterinas que causam dilatação cervical progressiva e nascimento. Os dados atuais favorecem a *teoria das uterotoninas na iniciação da parturição*. A produção aumentada de uterotonina aconteceria depois que a fase 1 é suspensa e os processos de fase 2 uterina são implementados. Algumas uterotoninas podem ser importantes para o sucesso da fase 3, isto é, trabalho de parto ativo (Figura 21-15). Da mesma forma que múltiplos processos provavelmente contribuem para a falta de reatividade do miométrio na fase 1 da parturição, outros processos podem contribuir em conjunto para um sistema que garanta o sucesso do trabalho de parto.

As uterotoninas candidatas à indução do trabalho de parto são ocitocina, prostaglandinas, serotonina, histamina, PAF, an-

giotensina II e muitas outras. Todas mostraram estimular a contração da musculatura lisa por acoplamento com a proteína G.

### Ocitocina e fase 3 da parturição

No final da gravidez, durante a fase 2 da parturição, ocorre um aumento de 50 vezes ou mais na quantidade de receptores de ocitocina do miométrio (Fuchs, 1982; Kimura, 1996). Esse aumento coincide com a acentuação da reatividade contrátil do útero à ocitocina. Além disso, a gestação prolongada está associada a um atraso no aumento desses receptores (Fuchs, 1984).

A ocitocina – literalmente *nascimento rápido* – foi a primeira uterotonina a ser implicada na iniciação da parturição. Esse nanopeptídeo é sintetizado nos neurônios magnocelulares dos neurônios supraópticos e paraventriculares. O pró-hormônio é transportado com sua proteína transportadora *neurofisina* ao longo dos axônios até o lobo neural da glândula hipófise posterior em vesículas acopladas à membrana para armazenamento e posterior liberação. O pró-hormônio é convertido por ação enzimática em ocitocina durante o transporte (Gainer, 1988; Leake, 1990).

**Papel da ocitocina nas fases 3 e 4 da parturição.** Por causa da indução bem-sucedida do trabalho de parto com ocitocina, suspeitou-se, de maneira lógica, que ela seria responsável pela iniciação da parturição. Em primeiro lugar, além de sua eficácia na indução do trabalho de parto a termo, a ocitocina é uma potente uterotonina e ocorre naturalmente nos seres humanos. Observações subsequentes forneceram apoio adicional a essa teoria: (1) a quantidade de receptores de ocitocina aumenta notavelmente nos tecidos miometriais e deciduais pouco antes do final da gestação; (2) a ocitocina atua nos tecidos deciduais estimulando a secreção de prostaglandinas; e (3) a ocitocina é sintetizada diretamente na decídua e nos tecidos fetais extra-embrionários e na placenta (Chibbar, 1993; Zingg, 1995).

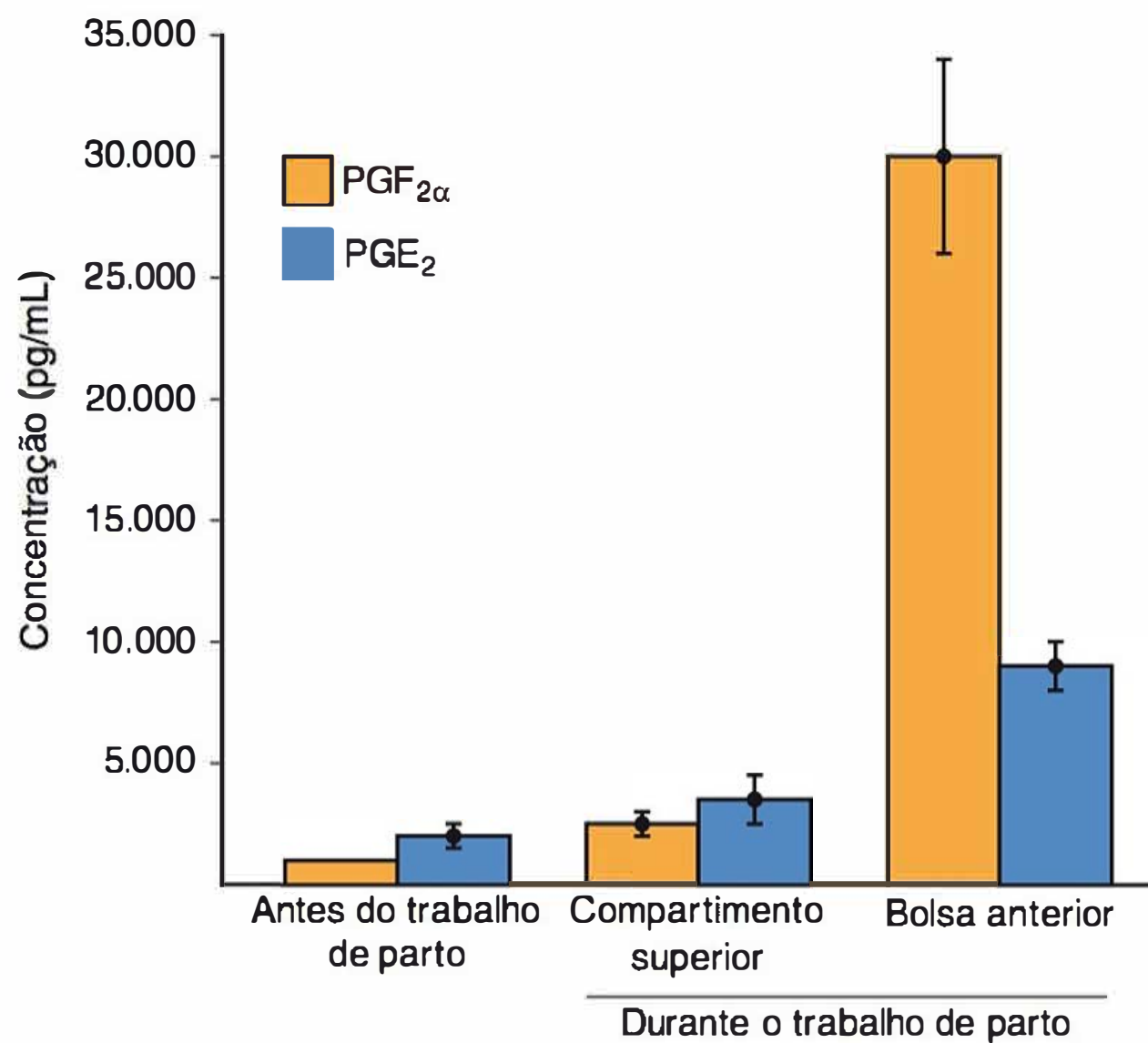
Embora exista pouca evidência sugerindo um papel para a ocitocina na fase 2 da parturição, dados abundantes sustentam seu importante papel durante o segundo estágio do trabalho de parto e no puerpério – fase 4 da parturição. Em termos mais específicos, existem níveis aumentados de ocitocina no soro materno: (1) durante o segundo estágio do trabalho de parto, que corresponde ao final da fase 3 da parturição; (2) no início do puerpério; e (3) durante a amamentação (Nissen, 1995). Logo depois do nascimento do bebê e da saída da placenta e das membranas, que concluem a fase 3 da parturição, as contrações uterinas vigorosas e persistentes e a retração miometrial são essenciais à prevenção de hemorragias pós-parto. A ocitocina provavelmente causa contrações persistentes.

A infusão de ocitocina nas mulheres aumenta os níveis dos mRNAs dos genes miometriais que codificam proteínas essenciais à involução uterina. Isso inclui collagenase intersticial, proteína 1 quimiotática para monócitos, interleucina-8 e receptor do ativador de uroquinase-plasminogênio. Por essa razão, a ação da ocitocina no final do trabalho de parto pode contribuir para a involução uterina.

### Prostaglandinas e fase 3 da parturição

Embora seu papel na fase 2 da parturição das gestações não complicadas não esteja bem definido, é evidente um papel primordial das prostaglandinas na fase 3 da parturição (MacDonald, 1993). Em primeiro lugar, os níveis das prostaglandinas – ou de seus metabólitos – no líquido amniótico, no plasma materno e na urina materna aumentam durante o trabalho



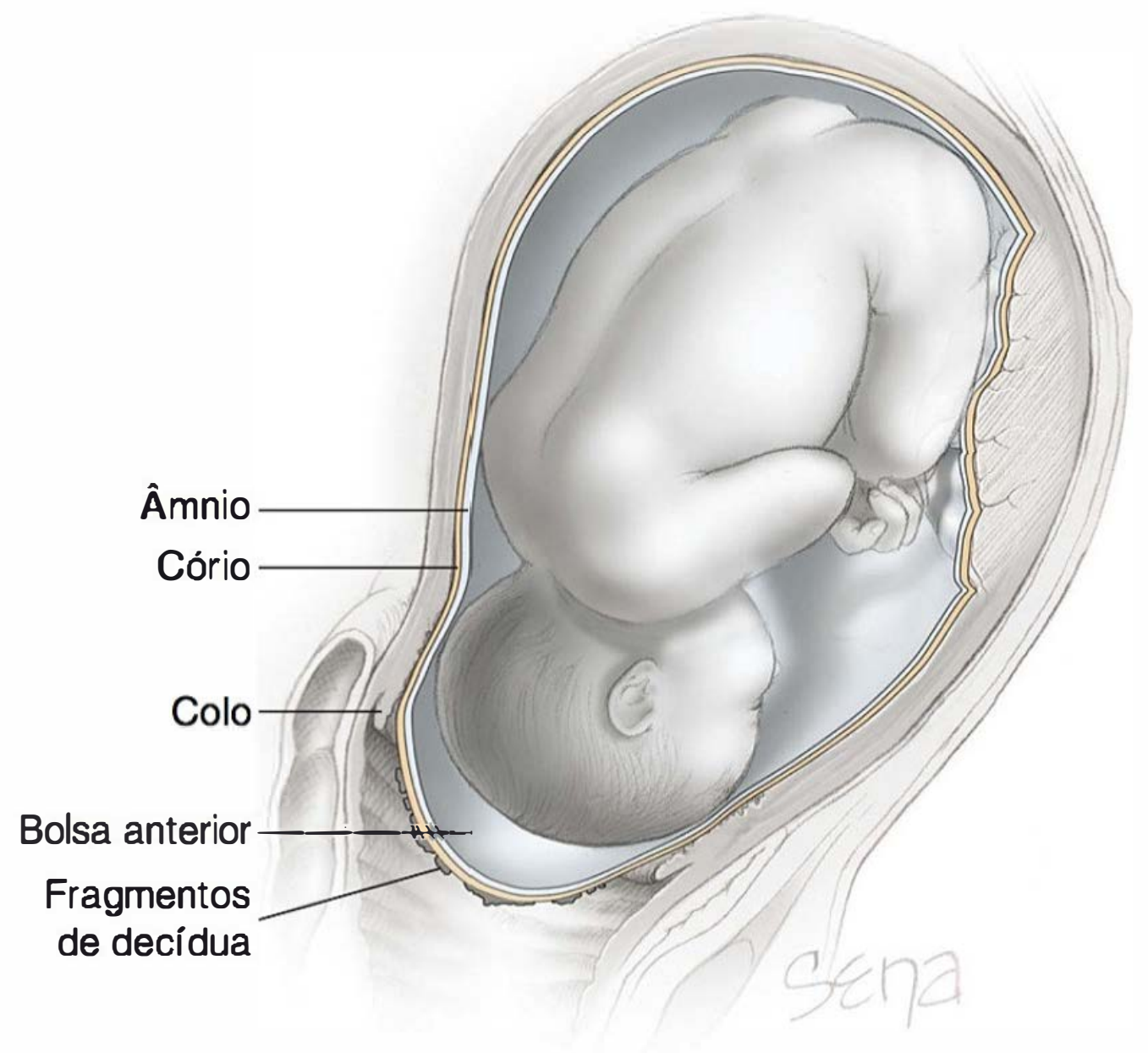


**FIGURA 21-18** Concentrações médias ( $\pm$  desvio-padrão) das prostaglandinas  $F_{2\alpha}$  (PGF<sub>2α</sub>) e  $E_2$  (PGE<sub>2</sub>) no líquido amniótico a termo, antes do trabalho de parto e nos compartimentos superior e bolsa anterior durante o trabalho de parto em todos os estágios de dilatação cervical. (Dados de MacDonald, 1993.)

de parto (**Figura 21-18**). Em segundo lugar, o tratamento das gestantes com prostaglandinas por qualquer uma das diversas vias de administração causa abortamento ou trabalho de parto em qualquer idade gestacional. Além disso, a administração dos inibidores de prostaglandina H sintase tipo 2 (PGHS-2) às mulheres grávidas atrasa o início do trabalho de parto espontâneo e, às vezes, paralisa o trabalho de parto prematuro (Loudon, 2003). Por fim, o tratamento do tecido miometrial com prostaglandina *in vitro* às vezes provoca contração, dependendo do prostanóide testado e do estado fisiológico do tecido tratado.

**Eventos uterinos que regulam a produção de prostaglandinas.** Durante o trabalho de parto, a produção das prostaglandinas no miométrio e na decídua é um mecanismo eficiente de ativação das contrações. Por exemplo, a síntese de prostaglandinas é grande e não se altera na decídua durante as fases 2 e 3 da parturição. Além disso, o receptor de PGF<sub>2α</sub> está aumentado na decídua a termo, sendo esse aumento provavelmente uma etapa da regulação da ação das prostaglandinas no útero. O miométrio sintetiza PGHS-2 com o início do trabalho de parto, mas provavelmente a maior parte das prostaglandinas provém da decídua.

As membranas fetais e a placenta também produzem prostaglandinas. Principalmente PGE<sub>2</sub>, mas também PGF<sub>2α</sub>, são detectadas no líquido amniótico de todas as idades gestacionais. À medida que o feto cresce, os níveis de prostaglandinas no líquido amniótico aumentam gradualmente. No entanto, os principais aumentos no líquido amniótico são demonstráveis depois que começa o trabalho de parto (ver **Figura 21-18**). Esses níveis mais altos provavelmente ocorrem à medida que o colo dilata e expõe os tecidos da decídua (**Figura 21-19**). Esses níveis aumentados na bolsa anterior, em comparação com os níveis do compartimento superior, parecem ser devidos a uma reação inflamatória que sinaliza os eventos que resultam no trabalho de parto ativo. Em conjunto, os aumentos das citocinas e das prostaglandinas degradam ainda mais a matriz extracelular e, desse modo, enfraquecem as membranas fetais.



**FIGURA 21-19** Vista sagital da bolsa anterior exposta e fragmentos de decídua ligados depois da dilatação cervical durante o trabalho de parto. (Adaptada de MacDonald, 1996.)

Os resultados dos estudos de Kemp e colaboradores (2002) e de Kelly (2002) reforçam a possibilidade de que mediadores inflamatórios contribuam para a dilatação cervical e as alterações do segmento uterino inferior. É possível supor que esses mediadores, junto com o aumento dos níveis das prostaglandinas detectados no líquido vaginal durante o trabalho de parto, contribuam para as alterações cervicais relativamente rápidas que caracterizam a parturição.

### Endotelina 1

As endotelinas constituem uma família de peptídeos com 21 aminoácidos que induzem contração vigorosa do miométrio (Word, 1990). O receptor de endotelina A está expresso preferencialmente na musculatura lisa e provoca aumento no cálcio intracelular. A endotelina 1 é produzida no miométrio das gestantes a termo e pode induzir a síntese de outros mediadores contráteis, inclusive prostaglandinas e mediadores inflamatórios (Momohara, 2004; Sutcliffe, 2009). A necessidade da endotelina 1 na fisiologia da parturição normal ainda não foi confirmada. Contudo, há evidência de patologias associadas à expressão anômala da endotelina 1, inclusive nascimento prematuro e leiomiomas uterinos (Tanfin, 2011, 2012).

### Angiotensina II

Existem dois receptores de angiotensina II ligados à proteína G expressos no útero – AT1 e AT2. Nas mulheres que não estão grávidas, o receptor AT2 é predominante, e o receptor AT1 está expresso preferencialmente nas mulheres grávidas (Cox, 1993). A ligação da angiotensina II ao receptor da membrana plasmática provoca contração. Durante a gestação, o músculo liso vascular que expressa o receptor AT2 é refratário aos efeitos vasopressores da angiotensina II infundida (**Capítulo 4**). Contudo, no miométrio quase a termo, a angiotensina II pode ser outro componente do sistema de uterotoninas da fase 3 da parturição (Anton, 2009).



## Contribuição dos tecidos intrauterinos para a parturição

Embora desempenhem um papel potencial na iniciação da parturição, o âmnio, o cório e a decídua parietal mais provavelmente exercem uma função alternativa. As membranas e a decídua formam um envoltório importante de tecidos ao redor do feto, que serve como proteção física, imunológica e metabólica contra a iniciação inoportuna da parturição. Entretanto, no final da gestação, as membranas fetais podem na verdade preparar o bebê para o trabalho de parto.

### Âmnio

Quase toda a resistência elástica – resistência à laceração e à ruptura – das membranas fetais é fornecida pelo âmnio (Capítulo 5). Esse tecido avascular é altamente resistente à penetração por leucócitos, microrganismos e células neoplásicas. Além disso, ele forma um filtro seletivo que impede que secreções particuladas originadas do pulmão e da pele do feto alcancem o compartimento materno. Dessa maneira, os tecidos maternos são protegidos contra os constituintes do líquido amniótico, que poderiam afetar negativamente a função da decídua ou do miométrio, ou poderiam promover reações adversas, como a embolia por líquido amniótico (Capítulo 41).

Diversos peptídeos bioativos e prostaglandinas que provocam relaxamento ou contração do miométrio são sintetizados no âmnio (Figura 21-20). Nas fases mais adiantadas da gestação, a biossíntese amniótica das prostaglandinas aumenta, e a fosfolipase A<sub>2</sub> e a PGHS-2 têm atividade aumentada (Johnson, 2002). Dessa maneira, alguns autores formularam a hipótese de que as prostaglandinas regulem os eventos que levam à parturição. É provável que o âmnio seja a principal fonte das prostaglandinas do líquido amniótico, e seu papel na ativação das cascatas que promovem a ruptura da membrana está claro. A influência das prostaglandinas derivadas do âmnio na inatividade e na ativação uterinas, contudo, não é tão evidente. Isso porque o transporte das prostaglandinas do âmnio através do cório para ter acesso aos tecidos maternos é limitado pela expressão da enzima inativadora conhecida como desidrogenase das prostaglandinas.

### Cório

Essa camada de tecidos também tem função principalmente protetora, promovendo a aceitação imunológica. O cório tam-

bém é rico em enzimas que inativam as uterotoninas. Essas enzimas incluem desidrogenase das prostaglandinas (PGDH), ocitoquinase e encefalinase (Cheung, 1990; Germain, 1994). Conforme foi mencionado, a PGDH inativa as prostaglandinas derivadas do âmnio. Com a ruptura coriônica, essa barreira seria perdida, e as prostaglandinas poderiam prontamente influenciar a decídua e o miométrio adjacentes.

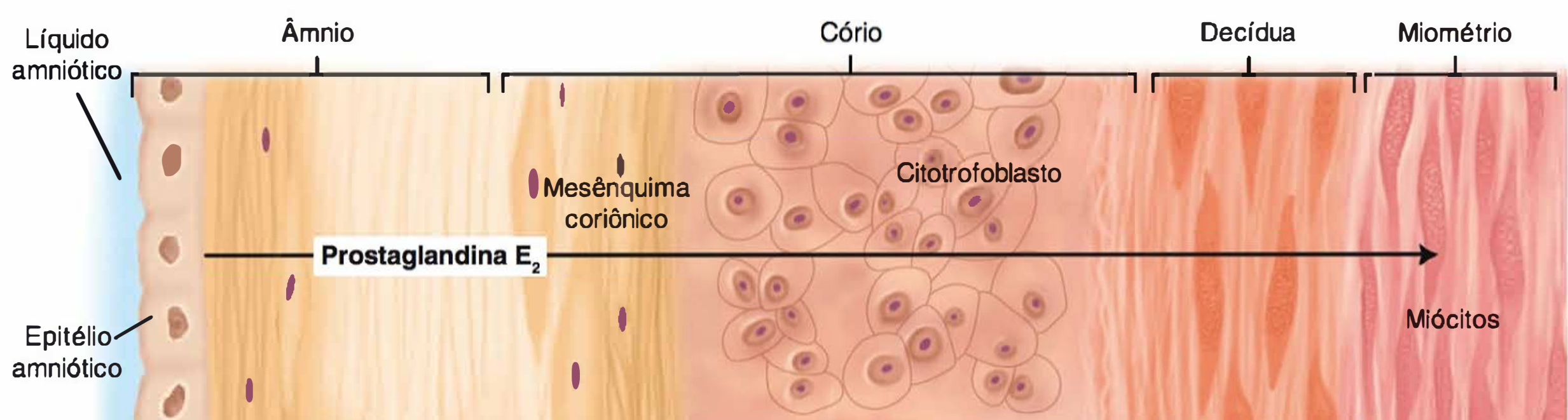
Também há evidência de que os níveis de PGDH encontrados no cório diminuem durante o trabalho de parto. Isso poderia facilitar o aumento da atividade das metaloproteinases matriciais estimuladas pelas prostaglandinas, que está associado à ruptura das membranas. Além disso, permitiria a entrada das prostaglandinas no compartimento materno para promover a contratilidade do miométrio (Patel, 1999; Van Meir, 1996; Wu, 2000). É provável que a progesterona mantenha a expressão coriônica da PGDH, e o cortisol diminui sua expressão. Dessa maneira, os níveis de PGDH diminuiriam mais adiante na gestação, à medida que a produção do cortisol fetal aumenta e os níveis de progesterona diminuem.

### Decídua

Uma contribuição metabólica da ativação da decídua para o início da parturição é uma possibilidade atraente tanto por motivos anatômicos quanto por motivos funcionais. A produção das uterotoninas da decídua que agem de maneira parácrina sobre o miométrio contíguo é intuitiva. Além disso, a decídua expressa enzimas que metabolizam esteroides, inclusive 20 $\alpha$ -HSD e 5 $\alpha$ R1 esteroide, que podem regular a abstinência local de progesterona. A ativação da decídua caracteriza-se por aumentos das células pró-inflamatórias e da expressão de citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas e uterotoninas, inclusive receptores de ocitocina e conexina 43.

As citocinas produzidas na decídua podem aumentar a produção de uterotoninas – principalmente prostaglandinas – ou podem atuar diretamente no miométrio e causar contração. Exemplos são o fator  $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ , de *tumor necrosis factor*- $\alpha$ ) e as interleucinas 1, 6, 8 e 12. Essas moléculas também podem atuar como quimiocinas, que recrutam ao miométrio neutrófilos e eosinófilos, os quais acentuam ainda mais as contrações e o trabalho de parto (Keelan, 2003).

Ainda não está evidente se a concentração ou a secreção de prostaglandinas pela decídua aumenta com o início do trabalho de parto a termo. Olson e Ammann (2007) sugeriram que a regu-



**FIGURA 21-20** O âmnio sintetiza prostaglandinas e, mais adiante na gestação, essa síntese é aumentada pela acentuação das atividades da fosfolipase A<sub>2</sub> e da prostaglandina H sintase tipo 2 (PGHS-2). Durante a gestação, o transporte das prostaglandinas do âmnio até os tecidos maternos é limitado pela expressão das enzimas inativadoras – desidrogenase das prostaglandinas (PGDH) – no cório. Durante o trabalho de parto, os níveis de PGDH diminuem, e as prostaglandinas derivadas do âmnio podem influenciar a ruptura da membrana e a contratilidade uterina. O papel da ativação decidual na parturição é incerto, porém pode envolver o metabolismo local da progesterona e as concentrações aumentadas do receptor de prostaglandina, aumentando, assim, as ações uterinas das prostaglandinas e a produção de citocinas. (Adaptada de Smith, 2007.)



lação principal da ação das prostaglandinas da decídua não seja sua síntese, mas a acentuação da expressão do receptor de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

### ■ Resumo: regulação das fases 3 e 4 da parturição

É provável que processos múltiplos e possivelmente redundantes contribuam para o sucesso das três fases do trabalho de parto ativo, quando a fase 1 da parturição foi suspensa e a fase 2 teve início. A fase 3 é destacada pela maior ativação dos receptores ligados à proteína G, que inibem a formação de  $\text{AMPc}$ , aumentam as reservas de cálcio intracelular e promovem a interação da actina e da miosina, assim como a subsequente geração de força. Ao mesmo tempo, a composição dos proteoglicanos cervicais e a estrutura do colágeno são alteradas para uma forma que promove a distensibilidade do tecido e maior complacência. O resultado global é a iniciação de contrações miométriais coordenadas, com amplitude e frequência suficientes para dilatar o colo preparado e empurrar o feto através do canal de parto. Vários ligantes reguladores coordenam esses processos e incluem hormônios endócrinos (p. ex., ocitocina) e prostaglandinas produzidas localmente.

Na fase 4 da parturição, inicia-se uma série complicada de processos de reparação para reverter as respostas inflamatórias e remover os GAGs, os proteoglicanos e o colágeno estruturalmente comprometidos. Ao mesmo tempo, componentes da matriz e componentes celulares necessários para completar a involução uterina são sintetizados, e o tecido conectivo denso e a integridade estrutural do colo uterino são recuperados.

## REFERÊNCIAS

- Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, et al: Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod* 84(5):1053, 2011
- Akgul Y, Holt R, Mummert M, et al: Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth. *Endocrinology* 153(7):3493, 2012
- Ambrus G, Rao CV: Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junctions by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 135:2772, 1994
- Ameys L, Young MF: Mice deficient in small leucine-rich proteoglycans: novel *in vivo* models for osteoporosis, osteoarthritis, Ehlers-Danlos syndrome, muscular dystrophy, and corneal diseases. *Glycobiology* 12(9):107R, 2002
- Anderson ABM, Turnbull AC: Comparative aspects of factors involved in the onset of labor in ovine and human pregnancy. In Klopper A, Gardner J (eds): *Endocrine Factors in Labour*. London, Cambridge University Press, 1973, p 141
- Anderson J, Brown N, Mahendroo MS, et al: Utilization of different aquaporin water channels in the mouse cervix during pregnancy and parturition and in the models of preterm and delayed cervical ripening. *Endocrinology* 147:130, 2006
- Andersson S, Minjarez D, Yost NP, et al: Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 93(6):2366, 2008
- Anton L, Merrill DC, Neves LA, et al: The uterine placental bed renin-angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology* 150(9):4316, 2009
- Anum EA, Hill LD, Pandya A, et al: Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta* 30(3):207, 2009
- Bates GW, Edman CD, Porter JC, et al: Catechol-O-methyltransferase activity in erythrocytes of women taking oral contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 133:691, 1979
- Benedetto C, Petraglia F, Marozio L, et al: Corticotropin-releasing hormone increases prostaglandin- $\text{F}_{2\alpha}$  activity on human myometrium *in vitro*. *Am J Obstet Gynecol* 171:126, 1994
- Benedetto MT, DeCicco F, Rossiello F, et al: Oxytocin receptor in human fetal membranes at term and during delivery. *J Steroid Biochem* 35:205, 1990
- Berkane N, Verstraete L, Uzan S, et al: Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 192:114, 2005
- Berkowitz GS, Lapinski RH, Lockwood CJ, et al: Corticotropin-releasing factor and its binding protein: maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 174:1477, 1996
- Bethin KE, Nagai Y, Sladek R, et al: Microarray analysis of uterine gene expression in mouse and human pregnancy. *Mol Endocrinol* 17:1454, 2003
- Blanks AM, Vatish M, Allen MJ, et al: Paracrine oxytocin and estradiol demonstrate a spatial increase in human intrauterine tissues with labor. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3392, 2003
- Blaskewicz CD, Pudney J, Anderson DJ: Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. *Biol Reprod* 85(1):97, 2011
- Bogacki M, Silvia WJ, Rekawiecki R, et al: Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin-induced secretion of prostaglandin F (2alpha) from bovine endometrial tissue. *Biol Reprod* 67:184, 2002
- Bogic LV, Mandel M, Bryant-Greenwood GD: Relaxin gene expression in human reproductive tissues by *in situ* hybridization. *J Clin Endocrinol Metab* 80:130, 1995
- Bokström H, Brännström M, Alexandersson M, et al: Leukocyte subpopulations in the human uterine cervical stroma at early and term pregnancy. *Hum Reprod* 12:586, 1997
- Bollapragada S, Youssef R, Jordan F, et al: Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium, and cervix. *Am J Obstet Gynecol* 200(1):104.e1, 2009
- Brainard AM, Miller AJ, Martens JR, et al: Maxi-K channels localize to caveolae in human myometrium: a role for an actin-channel-caveolin complex in the regulation of myometrial smooth muscle  $\text{K}^+$  current. *Am J Physiol Cell Physiol* 289:C49, 2005
- Buhimschi IA, Dussably L, Buhimschi CS, et al: Physical and biomechanical characteristics of rat cervical ripening are not consistent with increased collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 191:1695, 2004
- Bygdeman M, Swahn ML, Gemzell-Danielsson K, et al: The use of progesterone antagonists in combination with prostaglandin for termination of pregnancy. *Hum Reprod* 9:121, 1994
- Canty EG, Kadler KE: Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *Cell Sci* 118:1341, 2005
- Casey ML, Hemsell DL, MacDonald PC, et al:  $\text{NAD}^+$ -dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in human endometrium. *Prostaglandins* 19:115, 1980
- Casey ML, MacDonald PC: Human parturition. In Bruner JP (ed): *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia, Saunders, 1994, p 765
- Casey ML, MacDonald PC: Human parturition: distinction between the initiation of parturition and the onset of labor. In Ducusy CA (ed): *Seminars in Reproductive Endocrinology*. New York, Thieme, 1993, p 272
- Casey ML, MacDonald PC: The endocrinology of human parturition. *Ann N Y Acad Sci* 828:273, 1997
- Chaiworapongsa T, Hong JS, Hull WM, et al: The concentration of surfactant protein-A in amniotic fluid decreases in spontaneous human parturition at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21(9):652, 2008
- Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, et al: Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* 124:1, 2002
- Challis JR, Smith SK: Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate* 79:163, 2001
- Challis JRG, Lye SJ: Parturition. In Knobil E, Neill JD (eds): *The Physiology of Reproduction*, 2nd ed, Vol II. New York, Raven, 1994, p 985
- Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, et al: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 21:514, 2000
- Chanrachakul B, Matharoo-Ball B, Turner A, et al: Immunolocalization and protein expression of the alpha subunit of the large-conductance calcium-activated potassium channel in human myometrium. *Reproduction* 126:43, 2003
- Chapman NR, Kennelly MM, Harper KA, et al: Examining the spatio-temporal expression of mRNA encoding the membrane G protein-coupled receptor-alpha isoform in human cervix and myometrium during pregnancy and labour. *Mol Hum Reprod* 12(1):19, 2006
- Cheung PY, Walton JC, Tai HH, et al: Immunocytochemical distribution and localization of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human fetal membranes, decidua, and placenta. *Am J Obstet Gynecol* 163:1445, 1990
- Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF: Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition. *J Clin Invest* 91:185, 1993
- Chow L, Lye SJ: Expression of the gap junction protein connexin-43 is increased in the human myometrium toward term and with the onset of labor. *Am J Obstet Gynecol* 170:788, 1994



- Chwalisz K: The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod Suppl* 1:131, 1994a
- Chwalisz K, Garfield RE: Antiprogestins in the induction of labor. *Ann N Y Acad Sci* 734:387, 1994b
- Coleman RA, Smith WL, Narumiya S: Eighth International Union of Pharmacology. Classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptor and their subtypes. *Pharmacol Rev* 46:205, 1994
- Condon JC, Hardy DB, Kovacic K, et al: Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Mol Endocrinol* 20:764, 2006
- Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, et al: A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:9518, 2003
- Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, et al: Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4978, 2004
- Cox BE, Ipson MA, Shaul PW, et al: Myometrial angiotensin II receptor subtypes change during ovine pregnancy. *J Clin Invest* 92:2240, 1993
- Day LJ, Schaa KL, Ryckman KK, et al: Single-nucleotide polymorphisms in the KCNN3 gene associate with preterm birth. *Reprod Sci* 18(3):286, 2011
- Döring B, Shynlova O, Tsui P, et al: Ablation of connexin43 in uterine smooth muscle cells of the mouse causes delayed parturition. *J Cell Sci* 119:1715, 2006
- Drewes PG, Yanagisawa H, Starcher B, et al: Pelvic organ prolapse in fibulin-5 knockout mice: pregnancy-induced changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina. *Am J Pathol* 170:578, 2007
- Eta E, Ambrus G, Rao CV: Direct regulation of human myometrial contractions by human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1582, 1994
- Falkenberg ER, Davis RO, DuBard M, et al: Effects of maternal infections on fetal adrenal steroid production. *Endocr Res* 25:239, 1999
- Feng S, Bogatcheva NV, Kamat AA, et al: Genetic targeting of relaxin and Ins13 signaling in mice. *Ann N Y Acad Sci* 1041:82, 2005
- Ferguson JKW: A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg Gynecol Obstet* 73:359, 1941
- Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Tannirandorn Y, et al: Normal amniotic pressure throughout gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 99:18, 1992
- Friedman EA: Labor: Clinical Evaluation and Management, 2nd ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978
- Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, et al: Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest* 82:287, 1988
- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al: Oxytocin receptors and human parturition. A dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 215:1396, 1982
- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al: Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 150:734, 1984
- Fuchs AR, Periyasamy S, Alexandrova M, et al: Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: effect of ovarian steroids. *Endocrinology* 113:742, 1983
- Gainer H, Alstein M, Whitnall MH, et al: The biosynthesis and secretion of oxytocin and vasopressin. In Knobil E, Neill J (eds): *The Physiology of Reproduction*, Vol II. New York, Raven, 1988, p 2265
- Garcia-Verdugo I, Tanfin Z, Dallot E, et al: Surfactant protein A signaling pathways in human uterine smooth muscle cells. *Biol Reprod* 79(2):348, 2008
- Germain A, Smith J, MacDonald PC, et al: Human fetal membrane contribution to the prevention of parturition: uterotonin degradation. *J Clin Endocrinol Metab* 78:463, 1994
- Goland RS, Jozak S, Conwell I: Placental corticotropin-releasing hormone and the hypercortisolism of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171:1287, 1994
- Goland RS, Jozak S, Warren WB, et al: Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1174, 1993
- Grino M, Chrousos GP, Margioris AN: The corticotropin releasing hormone gene is expressed in human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 148:1208, 1987
- Hari Kishore A, Li XH, Word RA: Hypoxia and PGE<sub>2</sub> regulate MiTF-CX during cervical ripening. *Mol Endocrinol* 26(12):2031, 2012
- Hassan SS, Romero R, Haddad R, et al: The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 195(3):778, 2006
- Hassan SS, Romero R, Tarca AL, et al: The transcriptome of cervical ripening in human pregnancy before the onset of labor at term: identification of novel molecular functions involved in this process. *J Matern Fetal Neonatal Med* 33(12):1183, 2009
- Havelock J, Keller P, Muleba N, et al: Human myometrial gene expression before and during parturition. *Biol Reprod* 72:707, 2005
- Hegar A: Diagnose der frühesten Schwangerschaftsperiode. *Dtsch Med Wochenschr* 21:565, 1895
- Hermanns-Lê T, Piérard G, Quatresooz P: Ehlers-Danlos-like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol* 27(5), 407, 2005
- House M, Kaplan DL, Socrate S: Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol* 33(5):300, 2009
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 334:567, 1996
- Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, et al: Expression of biologically active receptors for natriuretic peptides in the human uterus during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* 203:602, 1994
- Johnson RF, Mitchell CM, Giles WB, et al: The in vivo control of prostaglandin H synthase-2 messenger ribonucleic acid expression in the human amnion at parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2816, 2002
- Jones SA, Brooks AN, Challis JR: Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 68:825, 1989
- Karteris E, Zervou S, Pang Y, et al: Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol Endocrinol* 20:1519, 2006
- Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, et al: Cytokines, prostaglandins and parturition—a review. *Placenta* 24:S33, 2003
- Kelly RW: Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol* 57:217, 2002
- Kemp B, Menon R, Fortunato SJ, et al: Quantitation and localization of inflammatory cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in the lower uterine segment during cervical dilatation. *J Asst Reprod Genet* 19:215, 2002
- Kimura T, Ivell R, Rust W, et al: Molecular cloning of a human MafF homologue, which specifically binds to the oxytocin receptor gene in term myometrium. *Biochem Biophys Res Commun* 264:86, 1999
- Kimura T, Takemura M, Nomura S, et al: Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology* 137:780, 1996
- Leake RD: Oxytocin in the initiation of labor. In Carsten ME, Miller JD (eds): *Uterine Function. Molecular and Cellular Aspects*. New York, Plenum, 1990, p 361
- Lee DC, Romero R, Kim CJ, et al: Surfactant protein-A as an anti-inflammatory component in the amnion: implications for human pregnancy. *J Immunol* 184(11):6479, 2010
- Lei ZM, Reshef E, Rao CV: The expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels. *J Clin Endocrinol Metab* 75:651, 1992
- Leong AS, Norman JE, Smith R: Vascular and myometrial changes in the human uterus at term. *Reprod Sci* 15:59, 2008
- Leppert PC: Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 38:267, 1995
- Leung TN, Chung TK, Madsen G, et al: Rate of rise in maternal plasma corticotrophin-releasing hormone and its relation to gestational length. *BJOG* 108:527, 2001
- Liggins GC, Fairclough RJ, Grieves SA, et al: The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res* 29:111, 1973
- Liggins GC, Kennedy PC, Holm LW: Failure of initiation of parturition after electrocoagulation of the pituitary of the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 98:1080, 1967
- Loudon JA, Groom KM, Bennett PR: Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17:731, 2003
- Lowder JL, Debes KM, Moon DK, et al: Biomechanical adaptations of the rat vagina and supportive tissues in pregnancy to accommodate delivery. *Obstet Gynecol* 109:136, 2007
- Lowry PJ: Corticotropin-releasing factor and its binding protein in human plasma. *Ciba Found Symp* 172:108, 1993
- Lyall F, Lye S, Teoh T, et al: Expression of G $\alpha$ , connexin-43, connexin-26, and EP1, 3, and 4 receptors in myometrium of prelabor singleton versus multiple gestations and the effects of mechanical stretch and steroids on G $\alpha$ . *J Soc Gynecol Invest* 9:299, 2002
- MacDonald PC, Casey ML: Preterm birth. *SciAm* 3:42, 1996
- MacDonald PC, Casey ML: The accumulation of prostaglandins (PG) in amniotic fluid is an aftereffect of labor and not indicative of a role for PGE<sub>2</sub> and PGE<sub>2</sub>  $\alpha$  in the initiation of human parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1332, 1993
- Macphee DJ, Lye SJ: Focal adhesion signaling in the rat myometrium is abruptly terminated with the onset of labor. *Endocrinology* 141:274, 2000



- Madsen G, Zakar T, Ku CY, et al: Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1010, 2004
- Mahendroo M: Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction* 143(4):429, 2012
- Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, et al: The parturition defect in steroid 5 $\alpha$ -reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Mol Endocrinol* 13:981, 1999
- Malpas P: Postmaturity and malformation of the fetus. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 40:1046, 1933
- Marinoni E, Korebrits C, Di Iorio R, et al: Effect of betamethasone in vivo on placental corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 178:770, 1998
- Massrieh W, Derjuga A, Doualla-Bell F, et al: Regulation of the MAFF transcription factor by proinflammatory cytokines in myometrial cells. *Biol Reprod* 74:699, 2006
- McGrath S, McLean M, Smith D, et al: Maternal plasma corticotropin-releasing hormone trajectories vary depending on the cause of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 186:257, 2002
- McLean M, Bisits A, Davies J, et al: A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1:460, 1995
- Meinert M, Malmström A, Tufvesson E, et al: Labour induces increased concentrations of biglycan and hyaluronan in human fetal membranes. *Placenta* 28(5-6):482, 2007
- Mendelson CR: Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol* 23(7):947, 2009
- Menzies FM, Khan AH, Higgins CA, et al: The chemokine receptor CCR2 is not required for successful initiation of labor in mice. *Biol Reprod* 86(4):118, 2012
- Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, et al: Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2924, 2002
- Momohara Y, Sakamoto S, Obayashi S, et al: Roles of endogenous nitric oxide synthase inhibitors and endothelin-1 for regulating myometrial contractions during gestation in the rat. *Mol Hum Reprod* 10(7):505, 2004
- Murphy BE: Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise independent of sex or mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 144:276, 1982
- Myatt L, Lye SJ: Expression, localization and function of prostaglandin receptors in myometrium. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70:137, 2004
- Myers KM, Paskaleva AP, House M, et al: Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomater* 4:104, 2008
- Nissen E, Lilja G, Widstrom AM, et al: Elevation of oxytocin levels early post partum in women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74:530, 1995
- Olson DM, Ammann C: Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. *Front Biosci* 12:1329, 2007
- Olson DM, Zaragoza DB, Shallow MC: Myometrial activation and preterm labour: evidence supporting a role for the prostaglandin F receptor—a review. *Placenta* 24:S47, 2003
- Osman I, Young A, Ledingham MA, et al: Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 9:41, 2003
- Osmers R, Rath W, Pflanz MA, et al: Glycosaminoglycans in cervical connective tissue during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol* 81:88, 1993
- Ou CW, Chen ZQ, Qi S, et al: Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. *Biol Reprod* 59:1055, 1998
- Ou CW, Orsino A, Lye SJ: Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labor is differentially regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology* 138:5398, 1997
- Owen J, Mancuso M: Cervical cerclage for the prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 39(1):25, 2012
- Ozasa H, Tominaga T, Nishimura T, et al: Lysyl oxidase activity in the mouse uterine cervix is physiologically regulated by estrogen. *Endocrinology* 109:618, 1981
- Park JI, Chang CL, Hsu SY: New insights into biological roles of relaxin and relaxin-related peptides. *Rev Endocr Metab Disord* 6:291, 2005
- Parkington HC, Coleman HA: Excitability in uterine smooth muscle. *Front Horm Res* 27:179, 2001
- Patel FA, Clifton VL, Chwalisz K, et al: Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and chorion-decidua in relation to labor. *J Clin Endocrinol Metab* 84:291, 1999
- Patnoster DM, Santarossa C, Vettore N, et al: Obstetric complications in Marfan's syndrome pregnancy. *Minerva Ginecol* 50:441, 1998
- Perkins AV, Wolfe CD, Eben F, et al: Corticotrophin-releasing hormone-binding protein in human fetal plasma. *J Endocrinol* 146:395, 1995
- Petraglia F, Florio P, Simoncini T, et al: Cord plasma corticotropin-releasing factor-binding protein (CRF-BP) in term and preterm labour. *Placenta* 18:115, 1997
- Pieber D, Allport VC, Hills F, et al: Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod* 7:875, 2001
- Piekorz RP, Gingras S, Hoffmeyer A, et al: Regulation of progesterone levels during pregnancy and parturition by signal transducer and activator of transcription 5 and 20 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Mol Endocrinol* 19:431, 2005
- Price SA, Pochun I, Phaneuf S, et al: Adenylyl cyclase isoforms in pregnant and nonpregnant human myometrium. *J Endocrinol* 164:21, 2000
- Quartero HWP, Noort WA, Fry CH, et al: Role of prostaglandins and leukotrienes in the synergistic effect of oxytocin and corticotropin-releasing hormone (CRH) on the contraction force in human gestational myometrium. *Prostaglandins* 42:137, 1991
- Quartero HWP, Strivatsa G, Gillham B: Role for cyclic adenosine monophosphate in the synergistic interaction between oxytocin and corticotropin-releasing factor in isolated human gestational myometrium. *Clin Endocrinol* 36:141, 1992
- Rada CC, Pierce SL, Nuno DW, et al: Overexpression of the SK3 channel alters vascular remodeling during pregnancy leading to fetal demise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303(7):E825, 2012
- Rahman J, Rahman FZ, Rahman W, et al: Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med* 48:723, 2003
- Rahn DD, Ruff MD, Brown SA, et al: Biomechanical properties of the vaginal wall: effect of pregnancy, elastic fiber deficiency, and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 198:590.e1, 2008
- Rea C: Prolonged gestation, acrania, monstrosity and apparent placenta praevia in one obstetrical case. *JAMA* 30:1166, 1898
- Read CP, Word RA, Ruschinsky MA, et al: Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice. *Reproduction* 134:327, 2007
- Renthal NE, Chen CC, Williams KC, et al: MiR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(48):20828, 2010
- Rosa RG, Akgul Y, Joazeiro PP, et al: Changes of large molecular weight hyaluronan and versican in the mouse pubic symphysis through pregnancy. *Biol Reprod* 82(2):44, 2012
- Ruschinsky M, De la Motte C, Mahendroo M: Hyaluronan and its binding proteins during cervical ripening and parturition: dynamic changes in size, distribution and temporal sequence. *Matrix Biol*, March 17, 2008
- Sáez JC, Retamal MA, Basilio D, et al: Connexin-based gap junction hemichannels: gating mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 1711:215, 2005
- Saijonmaa O, Laatikainen T, Wahlstrom T: Corticotrophin-releasing factor in human placenta: localization, concentration and release in vitro. *Placenta* 9:373, 1988
- Sakamoto Y, Moran P, Bulmer JN, et al: Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening. *J Reprod Immunol* 66(2):161, 2005
- Sakamoto Y, Moran P, Searle RF, et al: Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening. *Clin Exp Immunol* 138:151, 2004
- Samuel CS, Royce SG, Chen B, et al: Relaxin family peptide receptor-1 protects against airway fibrosis during homeostasis but not against fibrosis associated with chronic allergic airways disease. *Endocrinology* 150(3):1495, 2009
- Sanborn BM, Yue C, Wang W, et al: G-protein signaling pathways in myometrium: affecting the balance between contraction and relaxation. *Rev Reprod* 3:196, 1998
- Sasaki A, Shinkawa O, Margioris AN, et al: Immunoreactive corticotropin-releasing hormone in human plasma during pregnancy, labor, and delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 64:224, 1987
- Sennström MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, et al: Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 6:375, 2000
- Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, et al: Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 144(Suppl 1):S2, 2009
- Shynlova O, Williams SJ, Draper H, et al: Uterine stretch regulates temporal and spatial expression of fibronectin protein and its  $\alpha$ 5 integrin receptor in myometrium of unilaterally pregnant rats. *Biol Reprod* 77:880, 2007
- Smith GC, Wu WX, Nathanielsz PW: Effects of gestational age and labor on expression of prostanoid receptor genes in baboon uterus. *Biol Reprod* 64:1131, 2001



- Smith R: Parturition. *N Engl J Med* 356:271, 2007
- Smith R, Mesiano S, Chan EC, et al: Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2916, 1998
- Snegovskikh VV, Bhandari V, Wright JR, et al: Surfactant protein-A (SP-A) selectively inhibits prostaglandin F<sub>2</sub>alpha (PGF<sub>2</sub>alpha) production in term decidua: implications for the onset of labor. *J Clin Endocrinol Metab* 96(4):E624, 2011
- Soh YM, Tiwari A, Mahendroo M, et al: Relaxin regulates hyaluronan synthesis and aquaporins in the cervix of late pregnant mice. *Endocrinology* 153(12):6054, 2012
- Spallicci MD, Chiea MA, Singer JM, et al: Use of hyaluronidase for cervical ripening: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol* 130(1):46, 2007
- Stjernholm-Vladic Y, Wang H, Stygar D, et al: Differential regulation of the progesterone receptor A and B in the human uterine cervix at parturition. *Gynecol Endocrinol* 18:41, 2004
- Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, et al: Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology* 15:55, 2005
- Stull JT, Lin PJ, Krueger JK, et al: Myosin light chain kinase: functional domains and structural motifs. *Acta Physiol Scand* 164:471, 1998
- Stull JT, Taylor DA, MacKenzie LW, et al: Biochemistry and physiology of smooth muscle contractility. In McNellis D, Challis JRG, MacDonald PC, et al (eds): *Cellular and Integrative Mechanisms in the Onset of Labor*. An NICHD Workshop. Ithaca, Perinatology, 1988, p 17
- Sutcliffe AM, Clarke DL, Bradbury DA, et al: Transcriptional regulation of monocyte chemotactic protein-1 release by endothelin-1 in human airway smooth muscle cells involves NF-kappaB and AP-1. *Br J Pharmacol* 157(3):436, 2009
- Tan H, Yi L, Rose NS, et al: Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications of progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):E719, 2012
- Tanfin Z, Breuiller-Fouché M: The endothelin axis in uterine leiomyomas: new insights. *Biol Reprod* 87(1):5, 2012
- Tanfin Z, Leibe D, Robin P, et al: Endothelin-1: physiological and pathological role in myometrium. *Int J Biochem Cell Biol* 43(3):299, 2011
- Tattersall M, Cordeaux Y, Charnock-Jones DS, et al: Expression of gastrin-releasing peptide is increased by prolonged stretch of human myometrium, and antagonists of its receptor inhibit contractility. *J Physiol* 590(Pt 9):2081, 2012
- Telfer JF, Itoh H, Thomson AJ, et al: Activity and expression of soluble and particulate guanylate cyclases in myometrium from nonpregnant and pregnant women: down-regulation of soluble guanylate cyclase at term. *J Clin Endocrinol Metab* 86(12):5934, 2001
- Thomson M: The physiological roles of placental corticotropin releasing hormone in pregnancy and childbirth. *J Physiol Biochem* 69(3):559, 2013
- Timmons BC, Fairhurst AM, Mahendroo MS: Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J Immunol* 182(5):2700, 2009
- Timmons BC, Mahendroo M: Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies. *Reprod Sci* 14:53, 2007
- Timmons BC, Mahendroo MS: Timing of neutrophil activation and expression of proinflammatory markers do not support a role for neutrophils in cervical ripening in the mouse. *Biol Reprod* 74:236, 2006
- Tong D, Lu X, Wang HS, et al: A dominant loss-of-function GJA1(Cx43) mutant impairs parturition in the mouse. *Biol Reprod* 80(6):1099, 2009
- Torricelli M, Novembri R, Bloise E, et al: Changes in placental CRH, urocortins, and CRH-receptor mRNA expression associated with preterm delivery and chorioamnionitis. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2):534, 2011
- Van Meir CA, Sangha RK, Walton JC, et al: Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta* 17:291, 1996
- Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, et al: Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 179:1079, 1998
- Wang H, Parry S, Macones G, et al: A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:13463, 2006
- Warren JE, Silver RM, Dalton J, et al: Collagen 1A1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 110:619, 2007
- Wathes DC, Borwick SC, Timmons PM, et al: Oxytocin receptor expression in human term and preterm gestational tissues prior to and following the onset of labour. *J Endocrinol* 161:143, 1999
- Weiss G: Relaxin used to produce the cervical ripening of labor. *Clin Obstet Gynecol* 38:293, 1995
- Westergren-Thorsson G, Norman M, Björnsson S, et al: Differential expressions of mRNA for proteoglycans, collagens and transforming growth factor-beta in the human cervix during pregnancy and involution. *Biochim Biophys Acta* 1406:203, 1998
- Whittle WL, Patel FA, Alfaidy N, et al: Glucocorticoid regulation of human and ovine parturition: the relationship between fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and intrauterine prostaglandin production. *Biol Reprod* 64:1019, 2001
- Williams KC, Renthall NE, Condon JC, et al: MicroRNA-200a serves a key role in the decline of progesterone receptor function leading to term and preterm labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(19):7529, 2012a
- Williams KC, Renthall NE, Gerard RD, et al: The microRNA (miR)-199a/214 cluster mediates opposing effects of progesterone and estrogen on uterine contractility during pregnancy and labor. *Mol Endocrinol* 26(11):1857, 2012b
- Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crane-Godreau MA: Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol* 53:65, 2005
- Wolf JP, Simon J, Itskovitz J, et al: Progesterone antagonist RU 486 accommodates but does not induce labour and delivery in primates. *Hum Reprod* 8:759, 1993
- Woodcock NA, Taylor CW, Thornton S: Effect of an oxytocin receptor antagonist and rho kinase inhibitor on the [Ca<sup>++</sup>]<sub>i</sub> sensitivity of human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 190:222, 2004
- Word RA, Kamm KE, Stull JT, et al: Endothelin increases cytoplasmic calcium and myosin phosphorylation in human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 162:1103, 1990
- Word RA, Li XH, Hnat M, et al: Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*, 25(1):69, 2007
- Word RA, Stull JT, Casey ML, et al: Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from nonpregnant and pregnant women. *J Clin Invest* 92:29, 1993
- Wu WX, Ma XH, Smith GC, et al: Prostaglandin dehydrogenase mRNA in baboon intrauterine tissues in late gestation and spontaneous labor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279:R1082, 2000
- Wu Z, Aron AW, Macksoud EE, et al: Uterine dysfunction in biglycan and decorin deficient mice leads to dystocia during parturition. *PLoS ONE* 7(1):e2927, 2012
- Xie N, Liu L, Li Y, et al: Expression and function of myometrial PSF suggest a role in progesterone withdrawal and the initiation of labor. *Mol Endocrinol* 26(8):1370, 2012
- Xu C, Gao L, You X, et al: CRH acts on CRH-1 and -R2 to differentially modulate the expression of large-conductance calcium-activated potassium channels in human pregnant myometrium. *Endocrinology* 152(11):4406, 2011
- Yallampalli C, Byam-Smith M, Nelson SO, et al: Steroid hormones modulate the production of nitric oxide and cGMP in the rat uterus. *Endocrinology* 134:1971, 1994a
- Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, et al: An L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate system exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 170:175, 1994b
- Yao L, AgoulNIK AI, Cooke S, et al: Relaxin acts on stromal cells to promote epithelial and stromal proliferation and inhibit apoptosis in the mouse cervix and vagina. *Endocrinology* 149(5):2072, 2008
- You X, Gao L, Liu J, et al: CRH activation of different signaling pathways results in differential calcium signaling in human pregnant myometrium before and during labor. *J Clin Endocrinol Metab* 97(10):1851, 2012
- Young A, Thomson AJ, Ledingham M, et al: Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 66:445, 2002
- Young RC, Goloman G: Mechanotransduction in rat myometrium: coordination of contractions of electrically and chemically isolated tissues. *Reprod Sci* 18(1):64, 2011
- Yu JT, López Bernal A: The cytoskeleton of human myometrial cells. *J Reprod Fertil* 112:185, 1998
- Zachariades E, Mpampakas D, Pang Y, et al: Changes in placental progesterone receptors in term and preterm labour. *Placenta* 33(5):367, 2012
- Zhang Y, Akins ML, Murari K, et al: A compact fiber-optic SHG scanning endomicroscope and its application to visualize cervical remodeling during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(32):12878, 2012
- Ziecik AJ, Derecka-Reszka K, Rzucidlo SJ: Extragonadal gonadotropin receptors, their distribution and function. *J Physiol Pharmacol* 43:33, 1992
- Zingg HH, Rozen F, Chu K, et al: Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the uterus. *Recent Prog Horm Res* 50:255, 1995
- Zuo J, Lei ZM, Rao CV: Human myometrial chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in preterm and term deliveries. *J Clin Endocrinol Metab* 79:907, 1994



# Trabalho de Parto Normal

MECANISMOS DO TRABALHO DE PARTO .....	433
POSIÇÃO FETAL .....	434
APRESENTAÇÃO OCCIPTOPÚBICA (OP) .....	438
CARACTERÍSTICAS DO TRABALHO DE PARTO NORMAL .....	444
PRIMEIRO ESTÁGIO DO TRABALHO DE PARTO .....	445
SEGUNDO ESTÁGIO DO TRABALHO DE PARTO .....	447
CONDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO NORMAL .....	447
CONDUÇÃO DO PRIMEIRO ESTÁGIO DO TRABALHO DE PARTO .....	450
CONDUÇÃO DO SEGUNDO ESTÁGIO DO TRABALHO DE PARTO .....	451
PROTOCOLOS DE CONDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO .....	452

Trabalho de parto é o processo que resulta no nascimento do bebê. Esse processo começa com o início das contrações uterinas regulares e termina com o nascimento da criança e a expulsão da placenta. No contexto obstétrico, o termo *trabalho de parto* adquire várias conotações no idioma inglês. Sem dúvida alguma, é verdade que gravidez e nascimento são processos fisiológicos e, desse modo, o trabalho de parto e o nascimento devem ser considerados normais para a maioria das mulheres (Lawrence, 2012). Esse entendimento do trabalho de parto e do nascimento normais como processos fisiológicos tem sofrido algumas críticas na última década, pois estudos demonstraram que as anormalidades do soalho pélvico são mais prevalentes entre as mulheres que deram à luz a ao menos uma criança (Handa, 2011; Nygaard, 2008). Uma área de investigação intensiva discutida com mais detalhes adiante ([Capítulo 30](#)) é determinar quais aspectos do nascimento contribuem mais para esse risco.

## MECANISMOS DO TRABALHO DE PARTO

No início do trabalho de parto, a posição do feto em relação ao canal de parto é crucial para determinar o tipo de nascimento e, portanto, deve ser determinada logo de início. As relações importantes são situação, apresentação, atitude e posição do feto.

### Situação fetal

A relação entre o eixo longitudinal fetal e o da mãe é denominada *situação fetal*, que pode ser *longitudinal* ou *transversal*. Em alguns casos, os eixos fetal e materno podem cruzar a um ângulo de 45 graus, constituindo a *situação oblíqua*. Essa situação é instável e, durante o trabalho de parto, torna-se longitudinal ou transversal. A situação longitudinal está presente em mais de 99% dos trabalhos de parto a termo. Entre os fatores que predis põem à situação fetal transversal estão multiparidade, placenta prévia, polidrâmnio e anomalias uterinas ([Capítulo 23](#)).

### Apresentação fetal

O *segmento de apresentação* é a parte do corpo fetal que está em posição mais anterior dentro do canal do parto, ou em contato mais direto com ele. Nos casos típicos, a apresentação pode ser percebida através da cérvix durante o exame vaginal. Dessa maneira, na situação longitudinal, o segmento de apresentação é a cabeça ou a pelve do feto, criando as *apresentações cefálica* e *pélvica*, respectivamente. Quando o feto está com seu eixo longitudinal em situação transversal, o segmento de apresentação é o *ombro*. A [Tabela 22-1](#) descreve as incidências das diversas apresentações fetais.

### Apresentação cefálica

Essas apresentações são classificadas de acordo com a relação entre a cabeça e o corpo do feto ([Figura 22-1](#)). Em geral, a cabeça mostra-se acentuadamente flexionada, de modo que o queixo está em contato com o tórax. A fontanela occipital é o segmento apresentado, e esta apresentação fetal é referida como *apresentação fletida* ou *occipício*. Com menor frequência, o



**TABELA 22-1** Apresentações fetais de 68.097 gestações unifetais atendidas no Parkland Hospital

Apresentação	Percentual	Incidência
Cefálica	96,8	—
Pélvica	2,7	1:36
Córmica	0,3	1:335
Composta	0,1	1:1.000
Face	0,05	1:2.000
Fronte	0,01	1:10.000

pescoço fetal pode estar acentuadamente estendido, de maneira que o occipício e o dorso entram em contato, e a face está posicionada mais anteriormente no canal de parto – *apresentação de face* (Figura 23-6). A cabeça fetal pode assumir uma posição entre esses extremos, parcialmente flexionada em alguns casos, com a fontanela anterior (maior), ou bregma, apresentando-se – *apresentação de bregma* – ou parcialmente estendida em outros casos, constituindo a *apresentação de frente* (Figura 23-8). Essas duas últimas apresentações em geral são transitórias. À medida que o trabalho de parto progride, as apresentações de bregma e de frente quase sempre se convertem em apresentações de vértice ou de face por flexão ou extensão do pescoço, respectivamente. A impossibilidade em fazer isso pode causar distocia, conforme discutido no Capítulo 23.

O feto a termo em geral apresenta-se com o vértice, de forma mais lógica porque o útero é piriforme ou tem formato de pera. Embora a cabeça do feto a termo seja ligeiramente maior do que a pelve, o *polo podálico* inteiro do feto – isto é, a pelve e os membros flexionados – é mais volumoso e mais móvel do que o polo cefálico. O *polo cefálico* é formado apenas pela cabeça fetal. Até cerca de 32 semanas, a cavidade amniótica é grande em comparação com a massa fetal, e o feto não é comprimido pelas paredes uterinas. Entretanto, mais tarde, a razão de volume do líquido amniótico diminui em comparação com o crescimento progressivo da massa fetal. Por essa razão, as paredes uterinas ficam em contato mais direto com as partes fetais.

Quando se apresenta com a pelve, o feto frequentemente muda a polaridade a fim de usar o fundo da cavidade de seu polo podálico mais volumoso e mais móvel. Conforme descrito

no Capítulo 28, a incidência da apresentação pélvica diminui com a idade gestacional, ou seja, cerca de 25% com 28 semanas, 17% com 30 semanas, 11% com 32 semanas, e, em seguida, diminui a cerca de 3% nas gestantes a termo. A incidência alta da apresentação pélvica nos fetos hidrocefálicos está de acordo com essa teoria, pois o polo cefálico fetal maior requer mais espaço que seu polo podálico.

Apresentação pélvica

Quando o feto está em apresentação pélvica, as três configurações gerais são as *apresentações franca, completa e podálica*, conforme descrito no Capítulo 28. A apresentação pélvica pode ser causada por condições que impeçam que ocorra a versão normal. Um exemplo é um septo saliente na cavidade uterina (Capítulo 3). Uma peculiaridade da atitude fetal, principalmente a extensão da coluna vertebral observada nas apresentações pélvicas francas, também pode impedir que o feto vire. Quando a placenta está implantada no segmento uterino inferior, ela pode distorcer a anatomia intrauterina normal e resultar na apresentação pélvica.

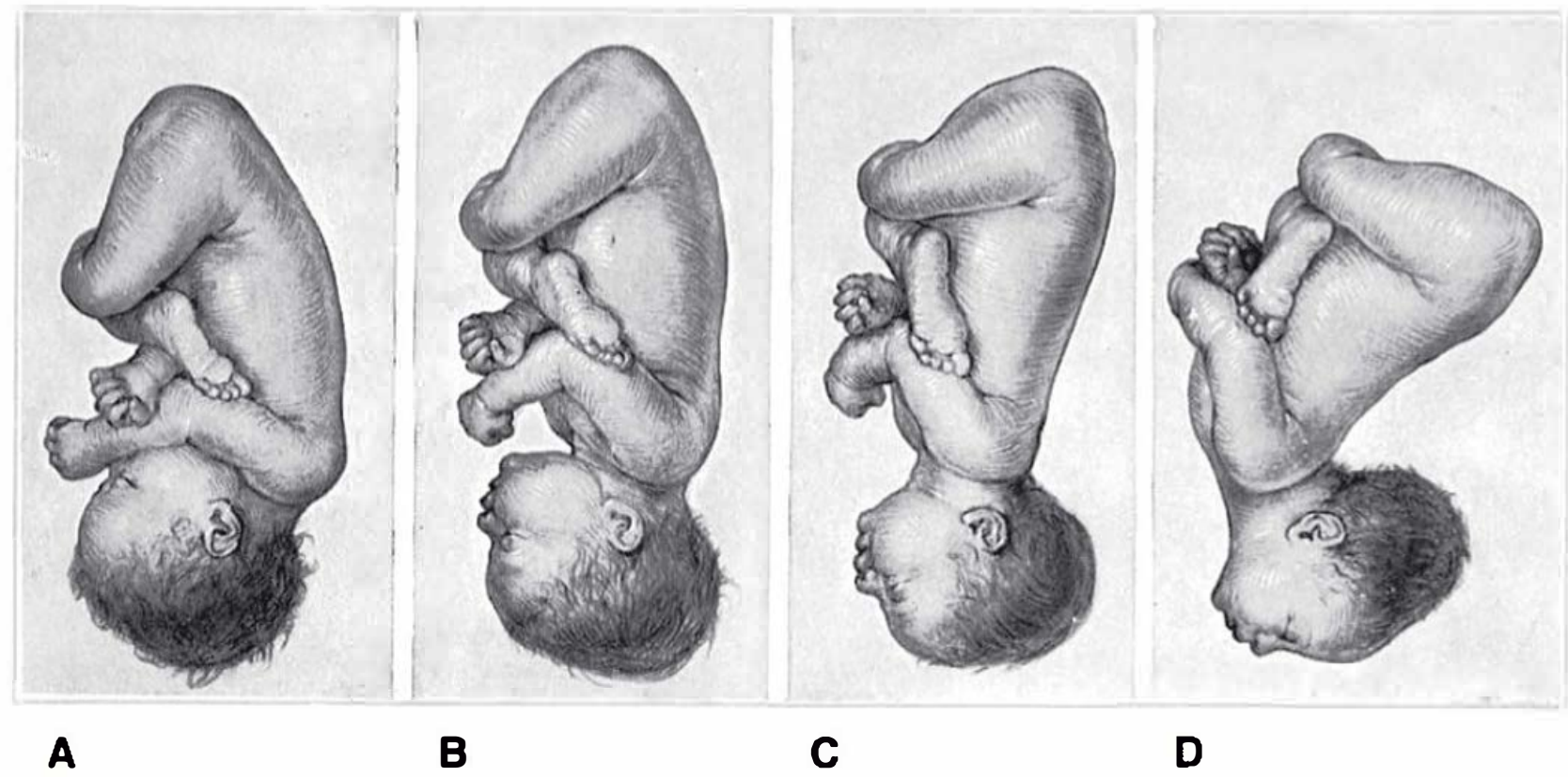
Atitude ou postura fetal

Nos últimos meses da gravidez, o feto assume uma postura característica descrita como atitude ou hábito, como se pode observar na Figura 22-1. Como regra geral, o feto forma uma massa ovoide, que corresponde grosseiramente ao formato da cavidade uterina. O feto torna-se dobrado ou curvado sobre si mesmo, de modo que as costas ficam acentuadamente convexas; a cabeça é agudamente flexionada, o que faz o queixo quase entrar em contato com o tórax; as coxas flexionam sobre o abdome, e as pernas são flexionadas nos joelhos. Em todas as apresentações cefálicas, os braços mostram-se comumente cruzados sobre o tórax ou ficam em paralelo com as laterais do corpo. O cordão umbilical localiza-se no espaço entre eles e os membros inferiores. Essa postura característica resulta do modo de crescimento fetal e de sua acomodação à cavidade uterina.

Exceções anormais a essa atitude ocorrem quando a cabeça do feto se torna progressivamente mais estendida a partir da apresentação fletida para a de face (ver Figura 22-1). Isso resulta em alteração progressiva da atitude fetal, cuja coluna vertebral deixa de ter um contorno convexo (flexionada) e adquire um contorno côncavo (estendida).

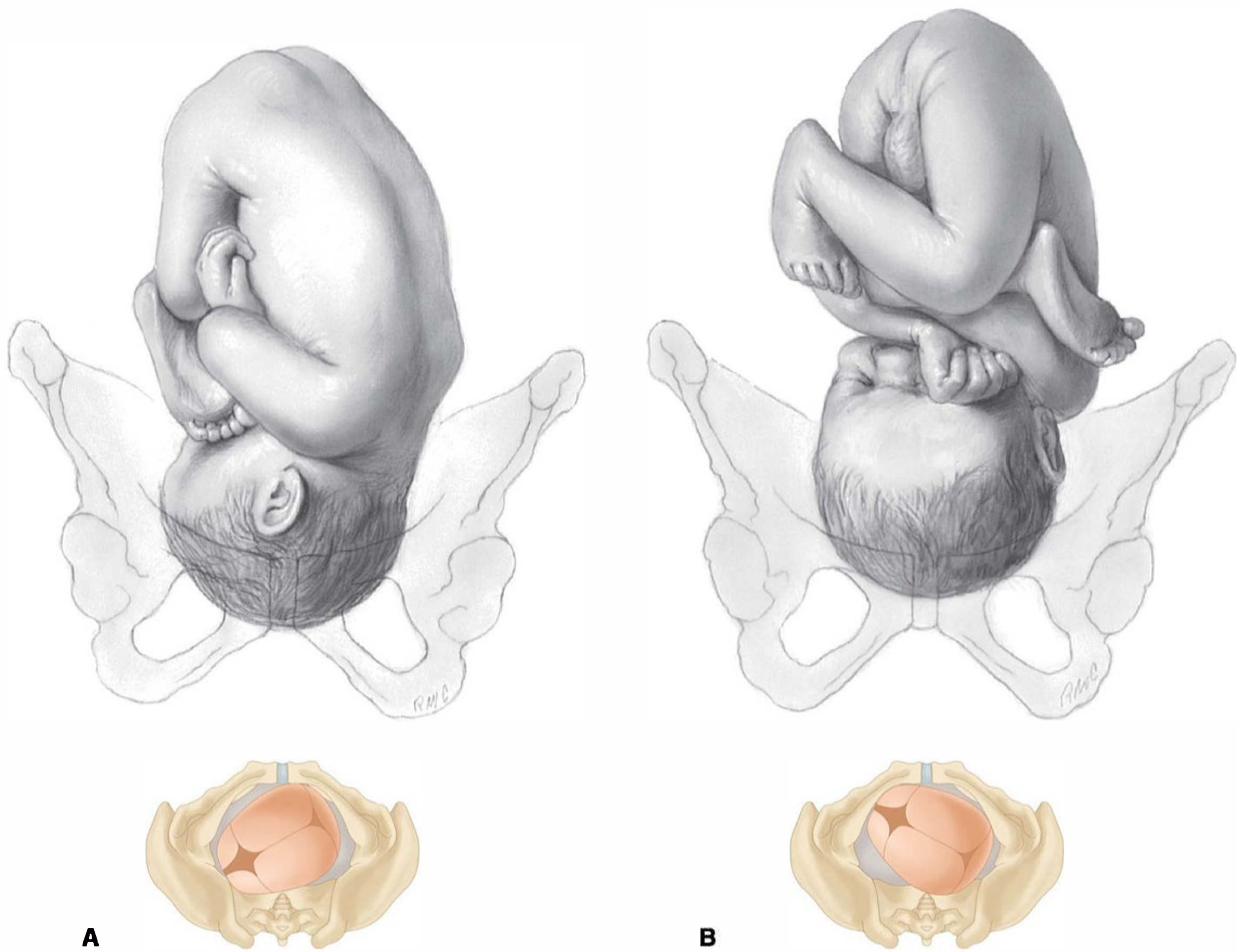
Posição fetal

A posição refere-se à relação entre uma parte escolhida arbitrariamente do segmento de apresentação do feto e o lado direito ou esquerdo do canal de parto. Dessa maneira, com cada apresentação pode haver duas posições – direita ou esquerda. O occipício, o queixo (mento) e o sacro do feto são os pontos usados para determinar as apresentações fletida, de face e pélvica, respectivamente (Figuras 22-2 a 22-6). Como o segmento de apresentação pode estar à direita ou à esquerda, as apresentações podem ser: de occipício esquerda e direita, mentuais esquerda e direita e sacrais esquerda e direita.

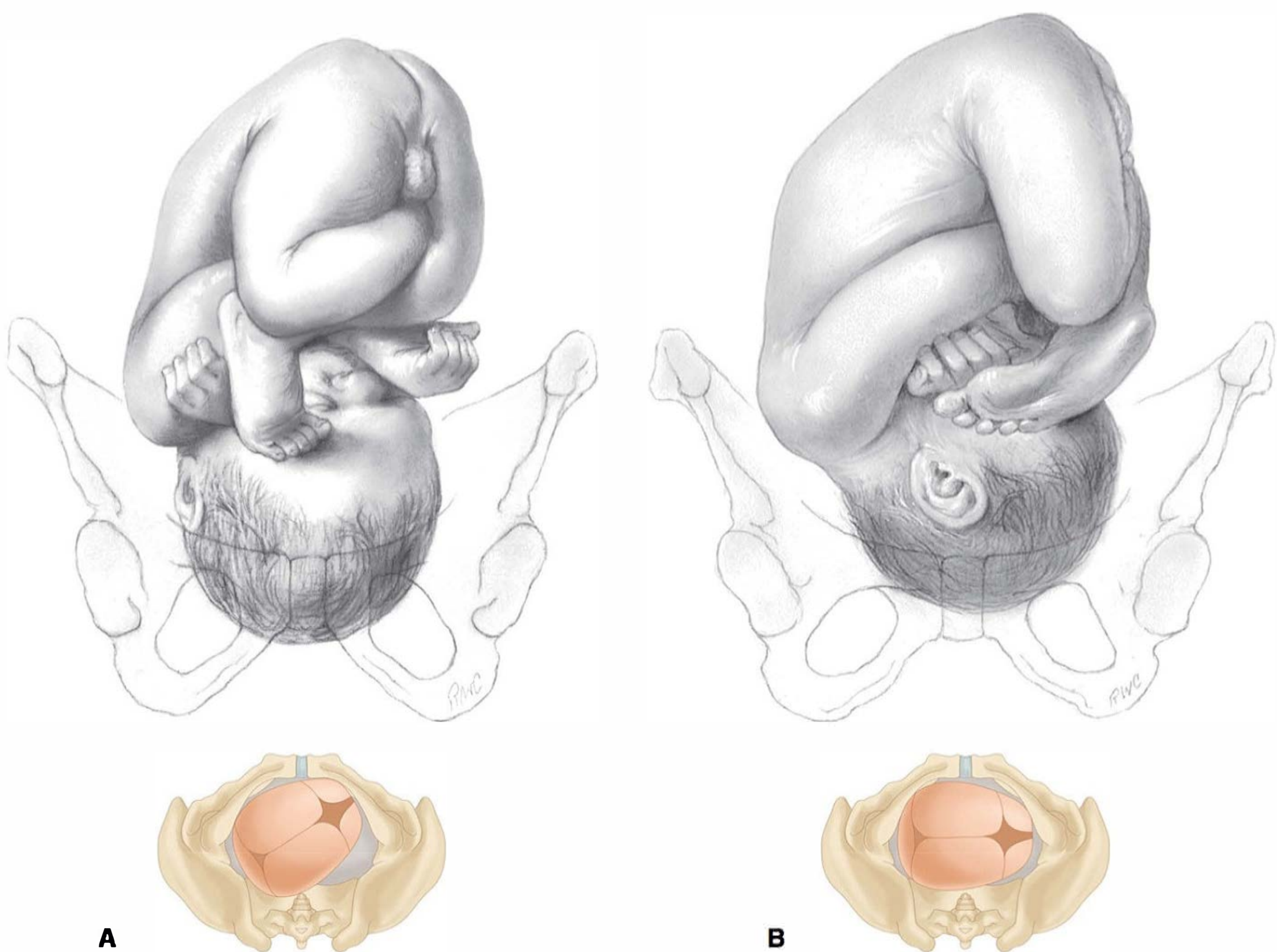


**FIGURA 22-1** Situação longitudinal. Apresentação cefálica. Diferenças na atitude do corpo fetal nas apresentações (A) fletida, (B) de bregma, (C) de frente e (D) de face. Observe as alterações na atitude fetal em relação ao vértice fetal, à medida que a cabeça do feto se torna menos flexionada.



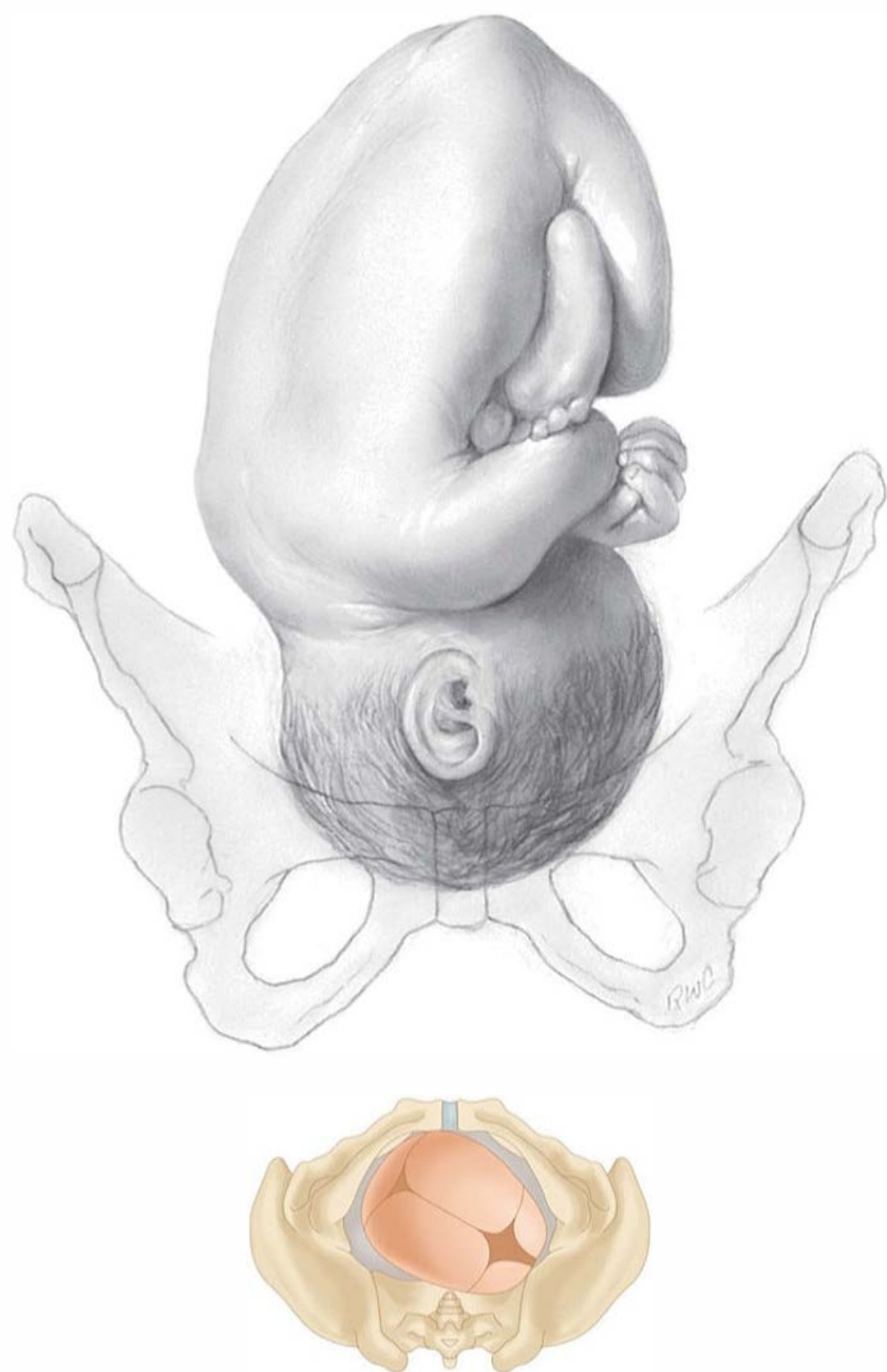


**FIGURA 22-2** Situação longitudinal. Apresentação fletida. **A.** Occiptopúbica esquerda (OPE). **B.** Occiptossacra esquerda (OSE).



**FIGURA 22-3** Situação longitudinal. Apresentação fletida. **A.** Occiptossacra direita (OSD). **B.** Occiptotransversa direita (OTD).

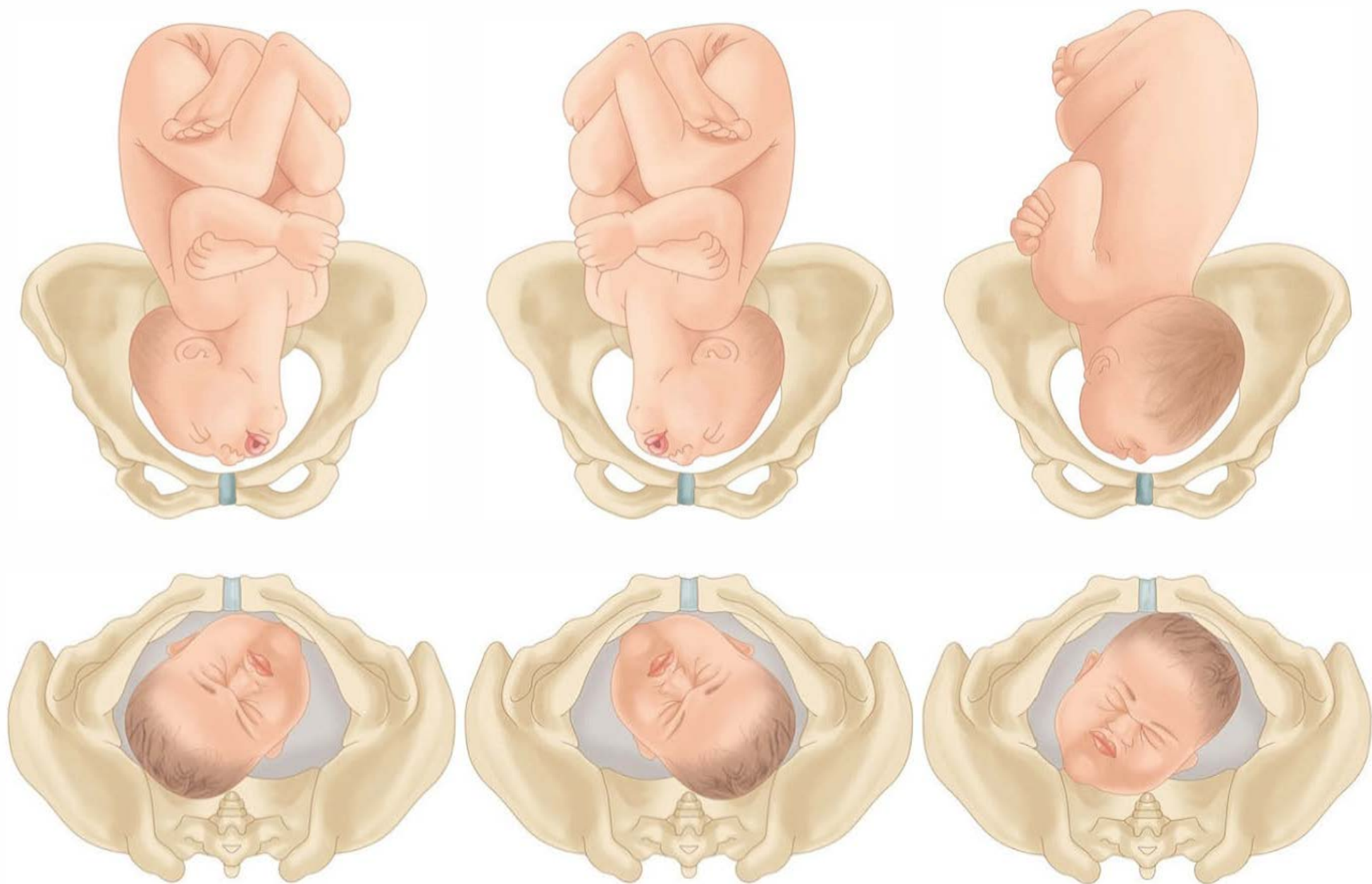




**FIGURA 22-4** Situação longitudinal. Apresentação fletida. Occiptopúbica direita (OPD).



**FIGURA 22-6** Situação longitudinal. Apresentação pélvica. Sacro posterior esquerda.



Mento anterior esquerda

Mento anterior direita

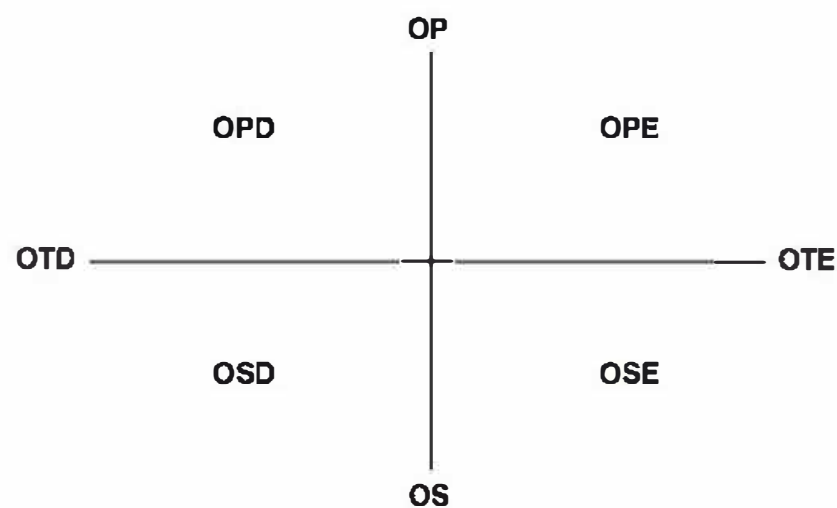
Mento posterior direita

**FIGURA 22-5** Situação longitudinal. Apresentação de face. Posições mento anterior direita e esquerda e mento posterior direita.



## Variedade de posição

De forma a descrever uma orientação ainda mais exata, considera-se a relação de determinada parte do segmento de apresentação com a parte anterior, transversal ou posterior da pelve materna. Como o segmento de apresentação nas posições direita e esquerda pode estar dirigido anteriormente, transversalmente ou posteriormente, existem seis variedades de cada uma das três apresentações, conforme ilustrado nas Figuras 22-2 a 22-6. Desse modo, em uma apresentação de occipício, a apresentação, a posição e a variedade podem ser abreviadas da seguinte forma em sentido horário:



Cerca de dois terços das apresentações fletidas estão na posição de occipício esquerda e um terço está em occipício direita.

Nas apresentações córmicas, o acrômio (escápula) é o segmento fetal arbitrariamente escolhido para definir a orientação com relação à pelve materna. Um exemplo da terminologia utilizada algumas vezes com essa finalidade está ilustrado na Figura 22-7. O acrômio ou o dorso do feto pode estar direcionado posterior ou anteriormente e superior ou inferiormente. Como é impossível diferenciar com exatidão as diversas variedades da apresentação de ombro por meio do exame clínico e como essa diferenciação específica não tem finalidade prática, é comum referir-se a todas as situações transversais apenas como *apresentações córmicas*. Outro termo usado é *situação transversal*, com *dorso para cima* ou *dorso para baixo*, pois isso é clinicamente importante para decidir o tipo de incisão da cesariana (Capítulo 23).

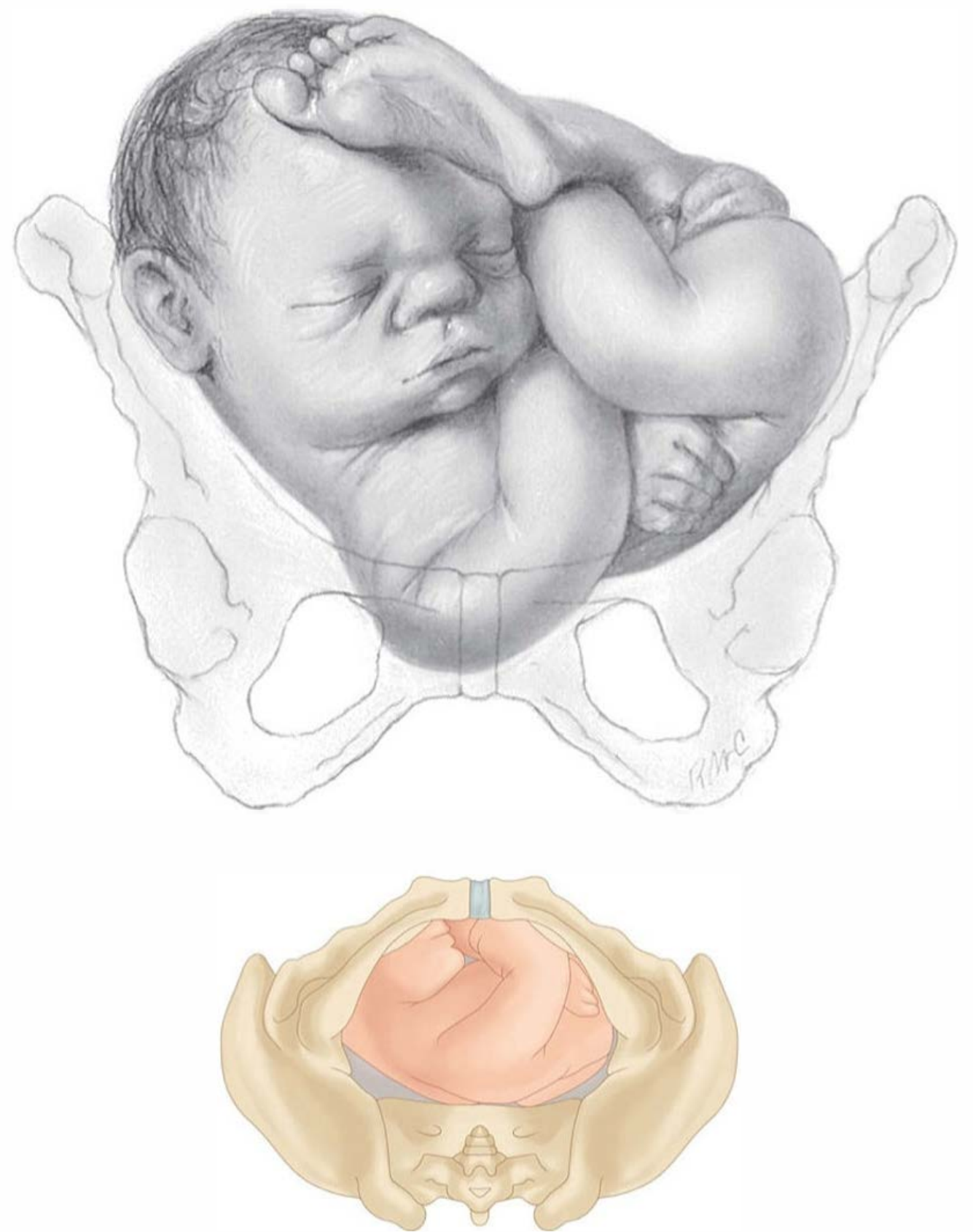
## Diagnóstico da apresentação e da posição fetais

Vários métodos podem ser usados para diagnosticar a apresentação e a posição do feto. Isso inclui palpação abdominal, exame vaginal, ausculta e, em alguns casos duvidosos, ultrassonografia. Raramente, podem ser utilizadas radiografias simples, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

### Palpação abdominal – manobras de Leopold

O exame abdominal pode ser conduzido sistematicamente realizando as quatro manobras descritas por Leopold, em 1894, que estão apresentadas na Figura 22-8. A mãe é colocada em posição supina e posicionada confortavelmente com o abdome desnudo. Essas manobras podem ser difíceis, quando não impossíveis, de realizar e interpretar caso a paciente seja obesa, haja líquido amniótico excessivo ou a placenta tenha implantação anterior.

A primeira manobra permite determinar qual polo fetal – cefálico ou pélvico – ocupa o fundo uterino. A pelve do feto produz a sensação de uma grande massa nodular, enquanto a cabeça parece dura e arredondada e mais móvel e maleável.



**FIGURA 22-7** Situação transversal. Acrômio dorsal posterior direito (ADPD). O ombro do feto está à direita da mãe, e o dorso está em localização posterior.

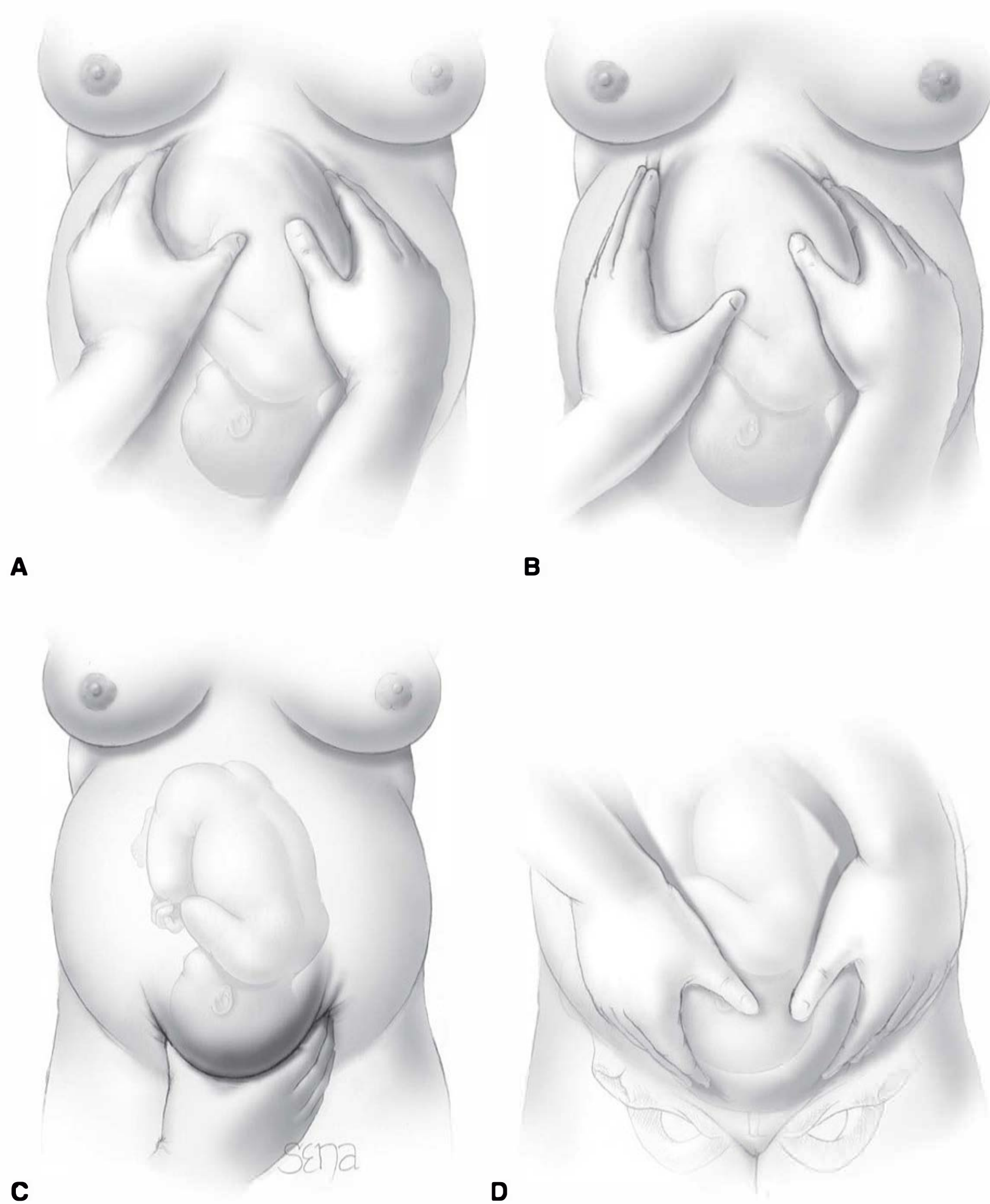
Realizada depois de determinar a situação fetal, a segunda manobra é conduzida com as palmas das mãos do examinador colocadas em um dos lados do abdome materno, e o examinador exerce pressão suave, porém profunda. Em um lado, é possível sentir uma estrutura dura e resistente – o dorso. No outro, podem ser percebidas várias partes pequenas, irregulares e móveis – os membros fetais. Depois de verificar se o dorso está direcionado anteriormente, transversalmente ou posteriormente, a orientação do feto pode ser determinada.

A terceira manobra é realizada com o examinador pinçando com o polegar e os dedos de uma das mãos a parte inferior do abdome materno exatamente acima da sínfise púbica. Quando o segmento de apresentação não está encaixado, percebe-se uma massa móvel, geralmente a cabeça. A diferenciação entre a cabeça e a pelve é feita como na primeira manobra. No entanto, quando o segmento de apresentação está profundamente encaixado, os achados decorrentes dessa manobra são simplesmente indicativos de que o polo fetal inferior encontra-se na pelve, sendo os detalhes definidos pela quarta manobra.

Para realizar a quarta manobra, o examinador coloca-se de frente para os pés da mãe e, com as extremidades de seus três primeiros dedos de cada mão, exerce pressão profunda na direção do eixo da entrada da pelve. Em muitos casos, quando a cabeça desceu para dentro da pelve, o ombro anterior pode ser prontamente diferenciado pela terceira manobra.

A palpação abdominal pode ser feita durante os últimos meses da gestação, bem como durante e entre as contrações





**FIGURA 22-8** Manobras de Leopold (A-D) realizadas em um feto em situação longitudinal e posição de occipitopúbica esquerda (OPE).

do trabalho de parto. Com a experiência, é possível estimar o tamanho do feto. De acordo com Lydon-Rochelle e colaboradores (1993), os médicos experientes identificam com exatidão a apresentação fetal usando as manobras de Leopold com sensibilidade de 88%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 74% e valor preditivo negativo de 97%.

### Exame vaginal

Antes do trabalho de parto, o diagnóstico da apresentação e da variedade da posição do feto por meio do exame vaginal é, com frequência, inconclusivo porque o segmento de apresentação deve ser palpado através do colo fechado e do segmento uterino inferior. Com o início do trabalho de parto e depois da dilatação cervical, as apresentações fletidas e suas variedades de posição são reconhecidas por palpação das diversas fontanelas e suturas fetais. As apresentações de face e de pelve podem ser identificadas pela palpação das partes faciais e do sacro fetal, respectivamente.

Na tentativa de determinar a variedade de posição por meio do exame vaginal, é aconselhável seguir uma rotina defi-

nida, compreendendo quatro movimentos. Em primeiro lugar, o examinador insere dois dedos na vagina e encontra o segmento de apresentação. A diferenciação entre fletida, face e pelve é então conseguida facilmente. Em segundo lugar, quando a apresentação é fletida, os dedos são direcionados posteriormente e depois escorregados para frente sobre a cabeça fetal na direção da sínfise materna (Figura 22-9). Durante esse movimento, os dedos cruzam necessariamente a sutura sagital e seu trajeto é delineado. A seguir, as posições das duas fontanelas são confirmadas. Para isso, os dedos são deslizados até a parte mais anterior da sutura sagital, e a fontanela localizada é examinada e definida. A seguir, com um movimento de varredura, os dedos devem passar ao longo da sutura até a outra extremidade da cabeça, até que a outra fontanela seja palpada e diferenciada (Figura 22-10). Por fim, o plano ou a altura em que o segmento de apresentação está dentro da pelve também pode ser estabelecido nesse momento. Usando essas manobras, as diversas suturas e fontanelas são prontamente localizadas (Figura 7-11).

### Ultrassonografia e radiografia

As técnicas ultrassonográficas podem auxiliar na identificação da posição fetal, principalmente nas mulheres obesas ou com paredes abdominais rígidas. Zahalka e colaboradores (2005) compararam os exames digitais com a ultrassonografia transvaginal e a transabdominal para determinar a posição da cabeça do feto durante o segundo estágio

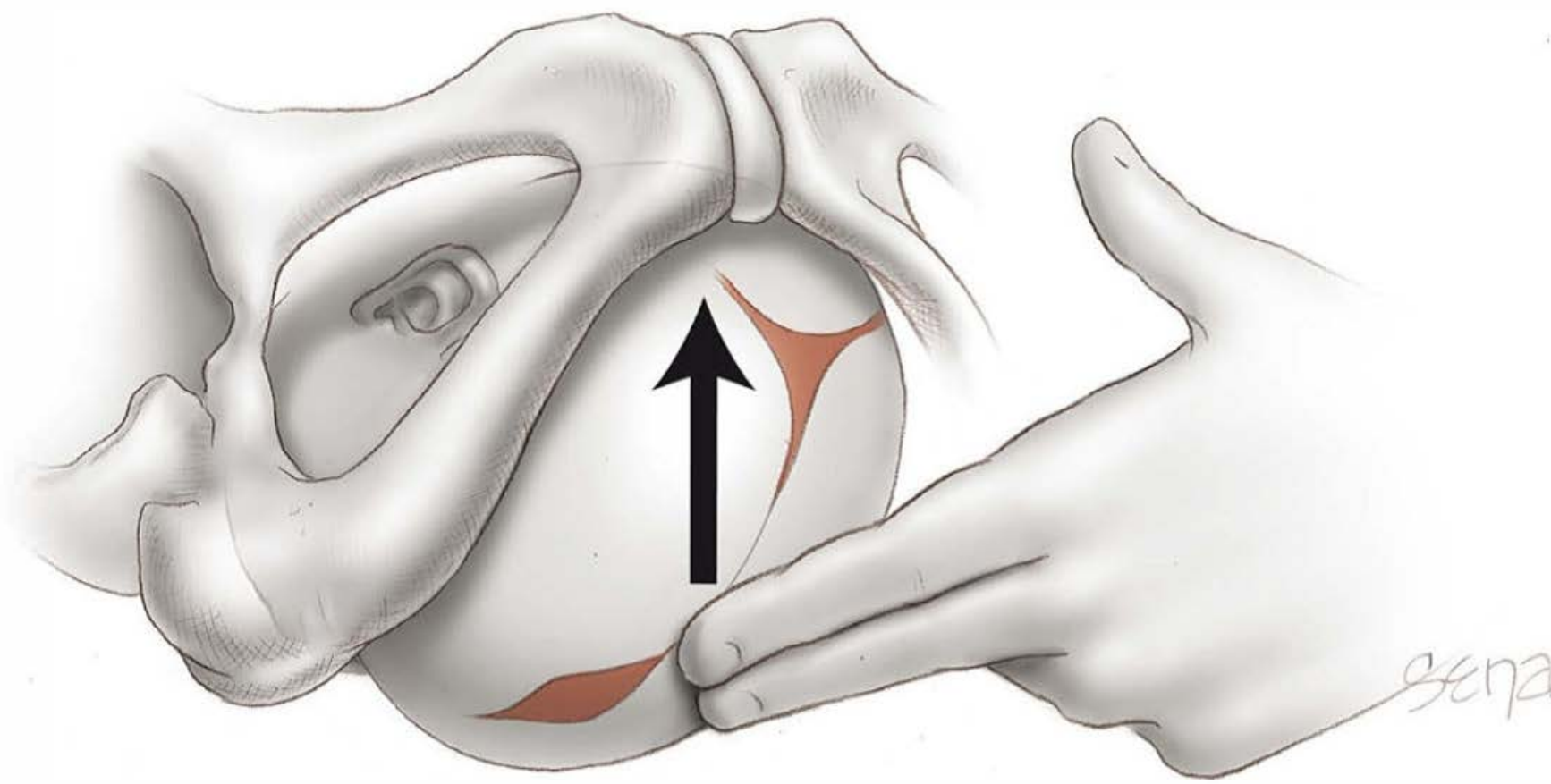
do trabalho de parto e concluíram que a primeira técnica era superior.

### ■ Apresentação occipitopúbica (occipício anterior)

Na maioria dos casos, o polo cefálico entra na pelve com a sutura sagital posicionada no diâmetro pélvico transversal. O feto entra na pelve na posição *occipitotransversa esquerda* (OTE) em 40% dos trabalhos de parto e na posição *occipitotransversa direita* (OTD) em 20% (Caldwell, 1934). Nas posições *occipitopúbicas* – OPE ou OPD –, a cabeça entra na pele com o occipício rodado em 45° anteriormente a partir da posição transversal, ou essa rotação ocorre mais tarde. O mecanismo do trabalho de parto em todas essas apresentações geralmente é similar.

As alterações de posição do segmento de apresentação necessárias para progredir no canal pélvico constituem os *mecanismos do trabalho de parto*. Os *movimentos cardeais do trabalho de parto* são insinuação, descida, flexão, rotação interna, extensão, rotação externa e expulsão (Figura 22-11). Durante o



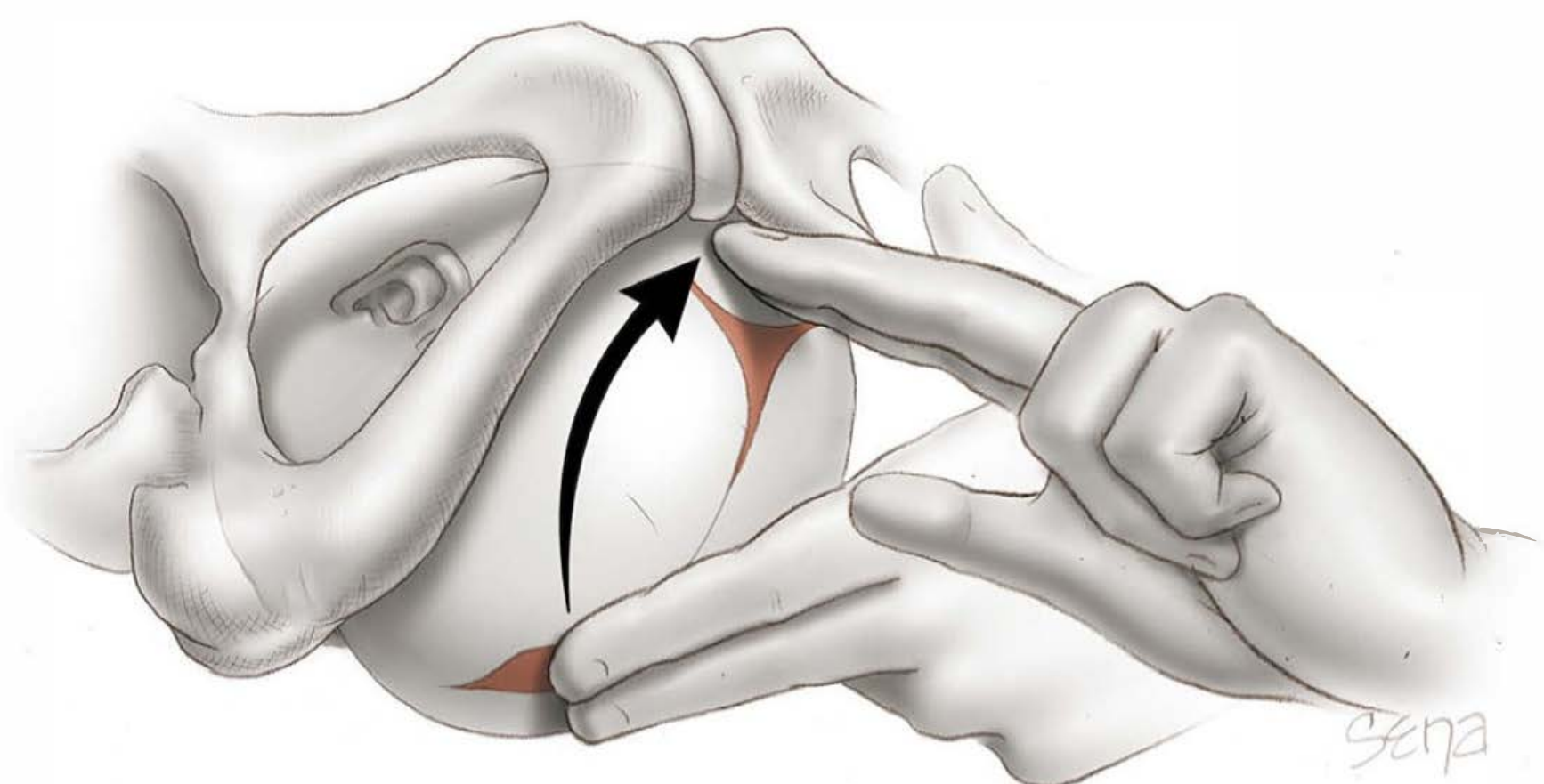


**FIGURA 22-9** Localização da sutura sagital por exame vaginal.

trabalho de parto, esses movimentos não apenas são sequenciais como também mostram grande sobreposição temporal. Por exemplo, como parte da insinuação, há tanto flexão quanto descida da cabeça. É impossível que os movimentos sejam completados a menos que o segmento de apresentação desça ao mesmo tempo. Ao mesmo tempo, as contrações uterinas efetuam importantes modificações na atitude ou no hábito fetal, em especial depois que a cabeça desceu para dentro da pelve. Essas alterações consistem principalmente na retificação fetal com perda da convexidade dorsal e aplicação mais próxima dos membros em relação ao corpo. Como resultado, o ovoide fetal transforma-se em um cilindro, com a menor parte transversal possível comumente atravessando o canal de parto.

### Insinuação

O mecanismo pelo qual o diâmetro biparietal – o maior diâmetro transversal em uma apresentação de occipício – atravessa a entrada pélvica é designado *insinuação*. A cabeça do feto pode insinuar-se durante as últimas semanas de gestação ou apenas depois do início do trabalho de parto. Em muitas mulheres multiparas, e em algumas nulíparas, a cabeça fetal move-se livremente acima da entrada pélvica no início do trabalho de parto. Nessa circunstância, a cabeça é por vezes referida como “flutuante”. Em geral, a cabeça com tamanho normal não se insinua com sua sutura sagital direcionada no sentido anteroposterior.



**FIGURA 22-10** Diferenciação das fontanelas pelo exame vaginal.

Em vez disso, a cabeça do feto comumente entra na entrada pélvica quer de forma transversa, quer de modo oblíquo. Segel e colaboradores (2012) estudaram os trabalhos de parto de 5.341 mulheres nulíparas e descobriram que a insinuação da cabeça fetal antes do início do trabalho de parto não afetava os índices de partos vaginais, fossem espontâneos ou induzidos.

**Assinclitismo.** A cabeça do feto tende a acomodar-se ao eixo transversal da entrada pélvica, enquanto a sutura sagital, embora permaneça paralela a esse eixo, pode não se localizar exatamente à meia distância entre a sínfise e o promontório sacral. Com frequência, a sutura sagital é defletida tanto posteriormente no sentido

do promontório quanto anteriormente no sentido da sínfise (**Figura 22-12**). Essa deflexão lateral para uma posição mais anterior ou posterior na pelve é chamada de *assinclitismo*. Quando a sutura sagital se aproxima do promontório sacral, uma parte maior da região anterior do osso parietal apresenta-se aos dedos do examinador, e essa condição é conhecida como *assinclitismo anterior*. No entanto, quando a sutura sagital se situa próximo à sínfise, a maior parte da região posterior do osso parietal apresenta-se ao examinador, e essa condição é denominada *assinclitismo posterior*. Com o *assinclitismo posterior* extremo, a orelha posterior pode ser facilmente palpada.

Graus moderados de *assinclitismo* são a regra no trabalho de parto normal. No entanto, quando é grave, essa condição é uma razão comum de desproporção cefalopélvica, mesmo que a pelve tenha outras dimensões normais. O desvio sucessivo do *assinclitismo posterior* para o anterior auxilia na descida.

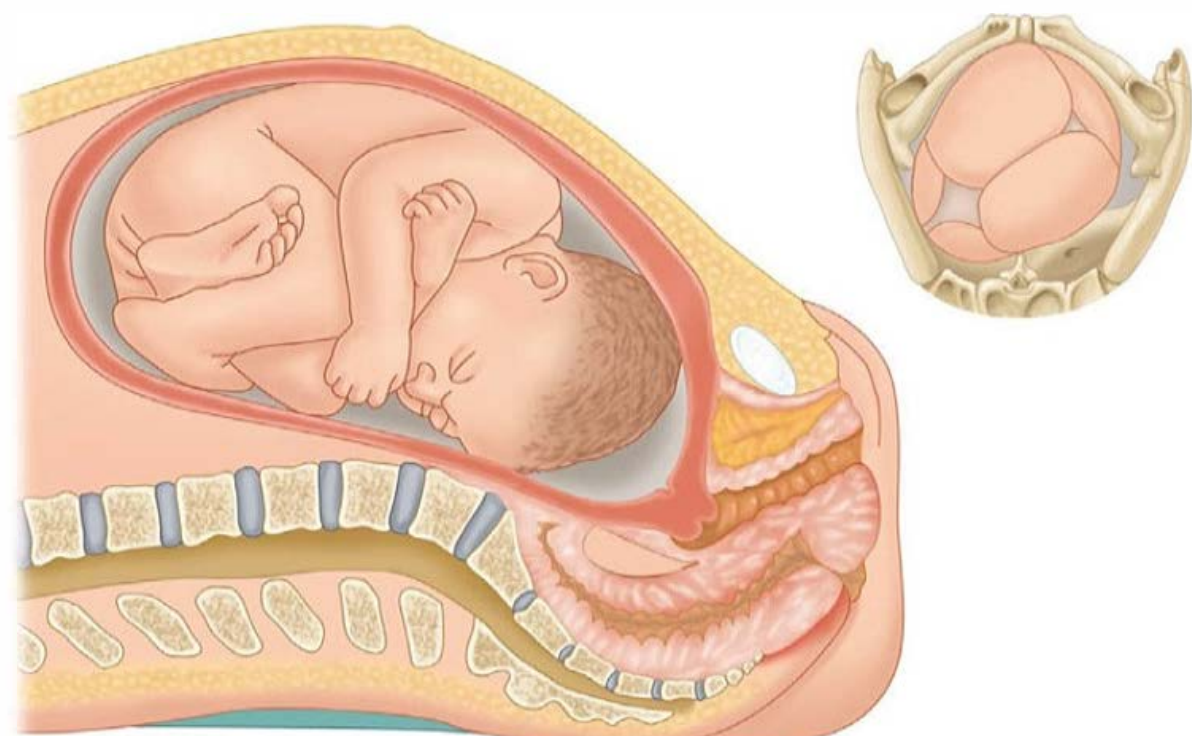
### Descida

Esse movimento é o primeiro requisito para o nascimento do bebê. Nas nulíparas, a insinuação pode acontecer antes do início do trabalho de parto, e a descida adicional não acontece até depois do início do segundo estágio. Nas multiparas, a descida em geral começa com a insinuação, sendo promovida por uma ou mais das seguintes quatro forças: (1) pressão do líquido amniótico; (2) pressão direta do fundo sobre a pelve durante as contrações; (3) esforços maternos de empurrar para baixo com os músculos abdominais; e (4) extensão e retificação do corpo fetal.

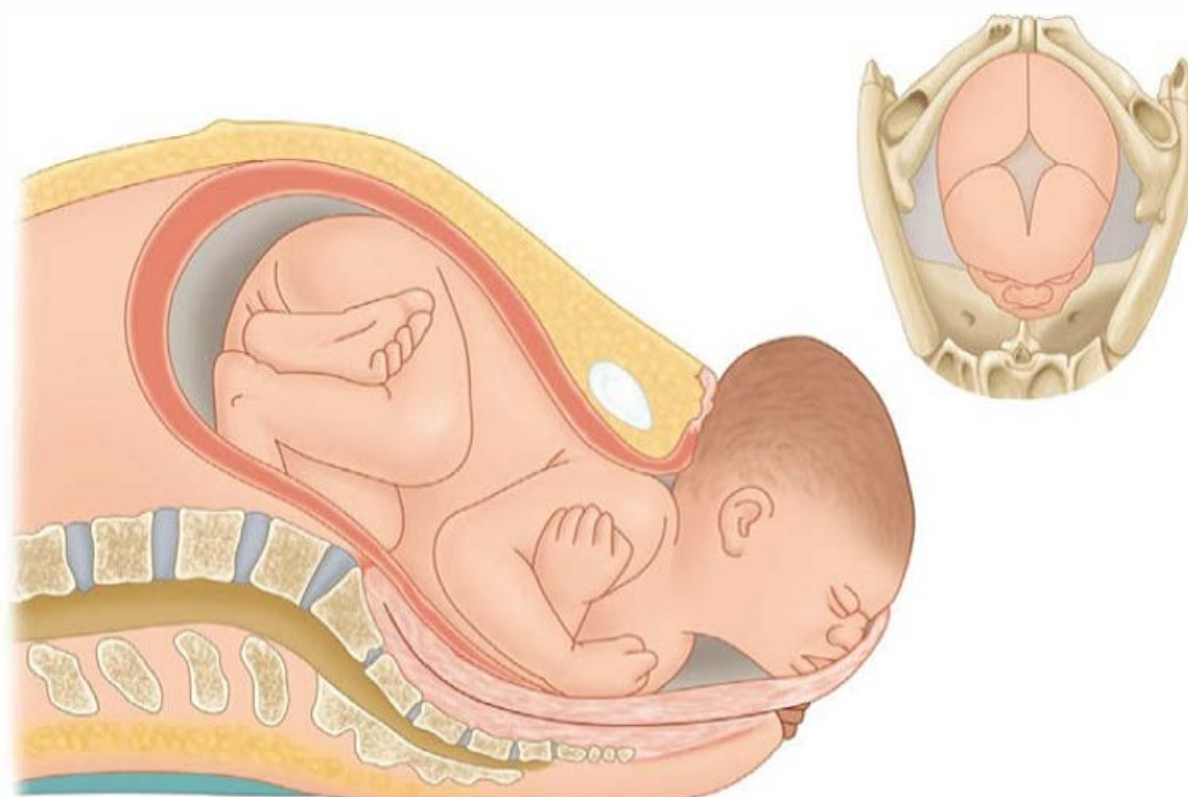
### Flexão

Logo que a cabeça em movimento de descida encontra resistência, seja da cérvice, das paredes pélvicas ou do soalho pélvico, ela normalmente flexiona. Nesse movimento, o queixo é colocado em contato mais direto com o tórax fetal, e o diâmetro suboccipitobregmático apreciavelmente mais curto é substituído pelo diâmetro occipitofrontal mais longo (**Figuras 22-13 e 22-14**).

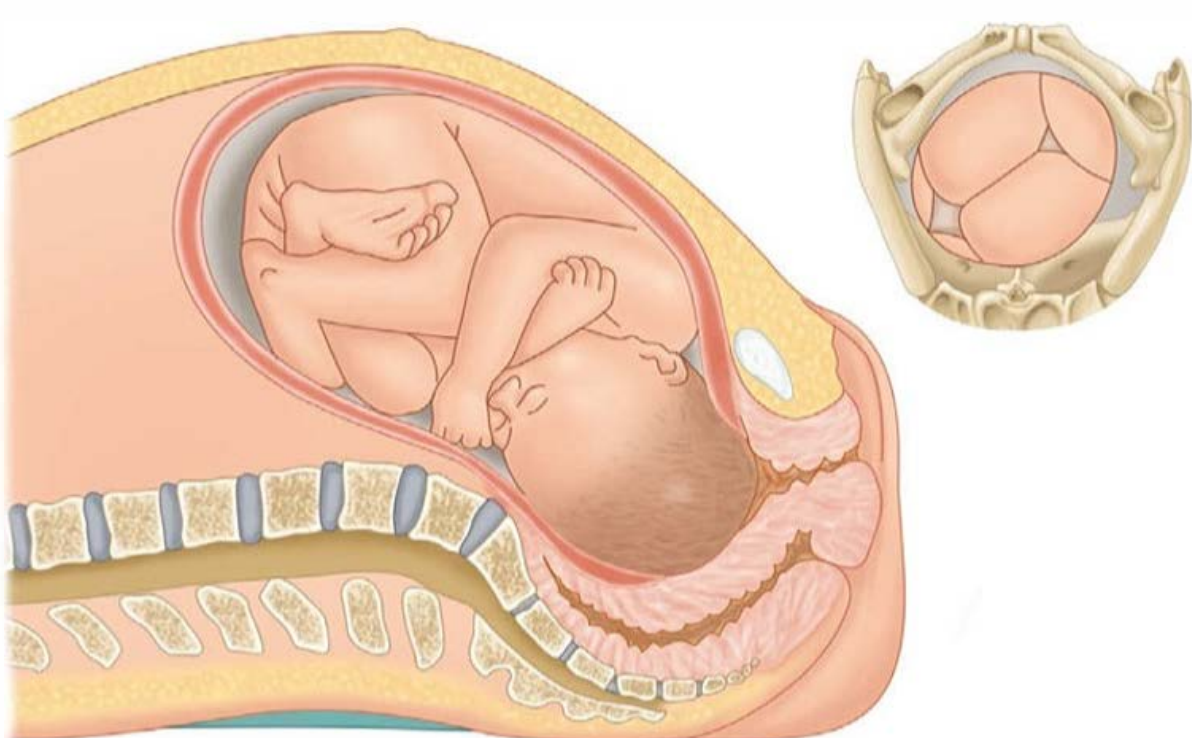




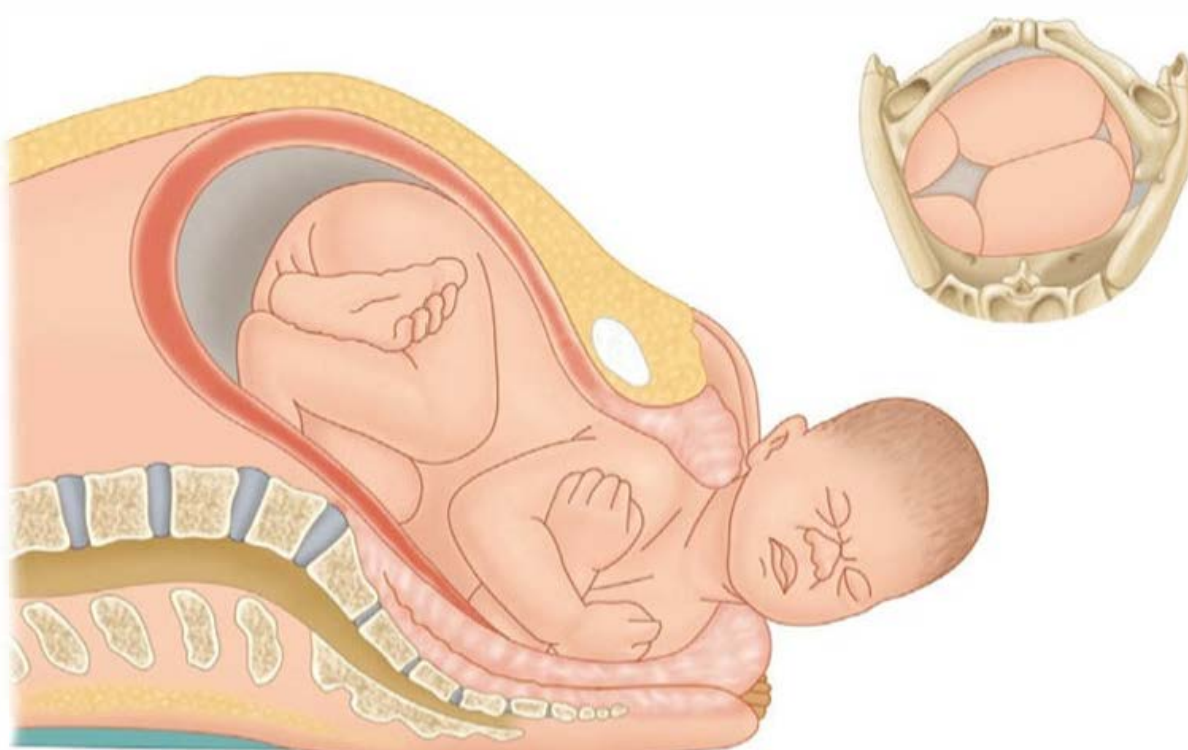
1. Cabeça flutuando, antes da insinuação



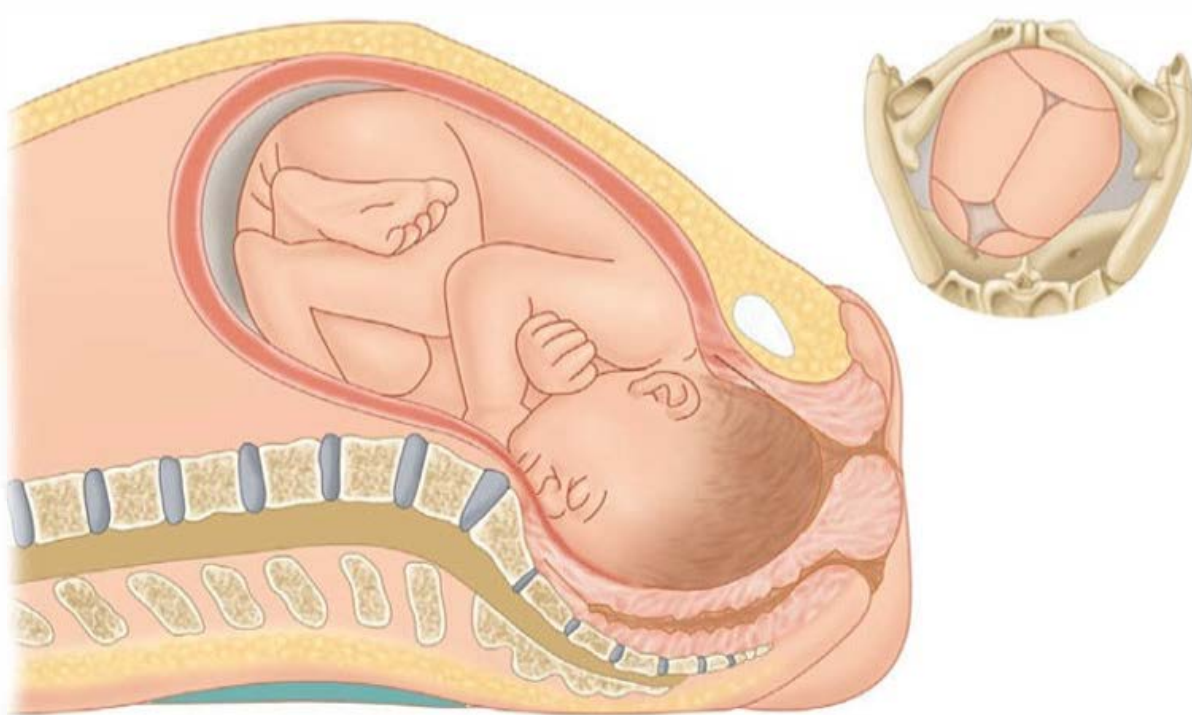
5. Extensão completa



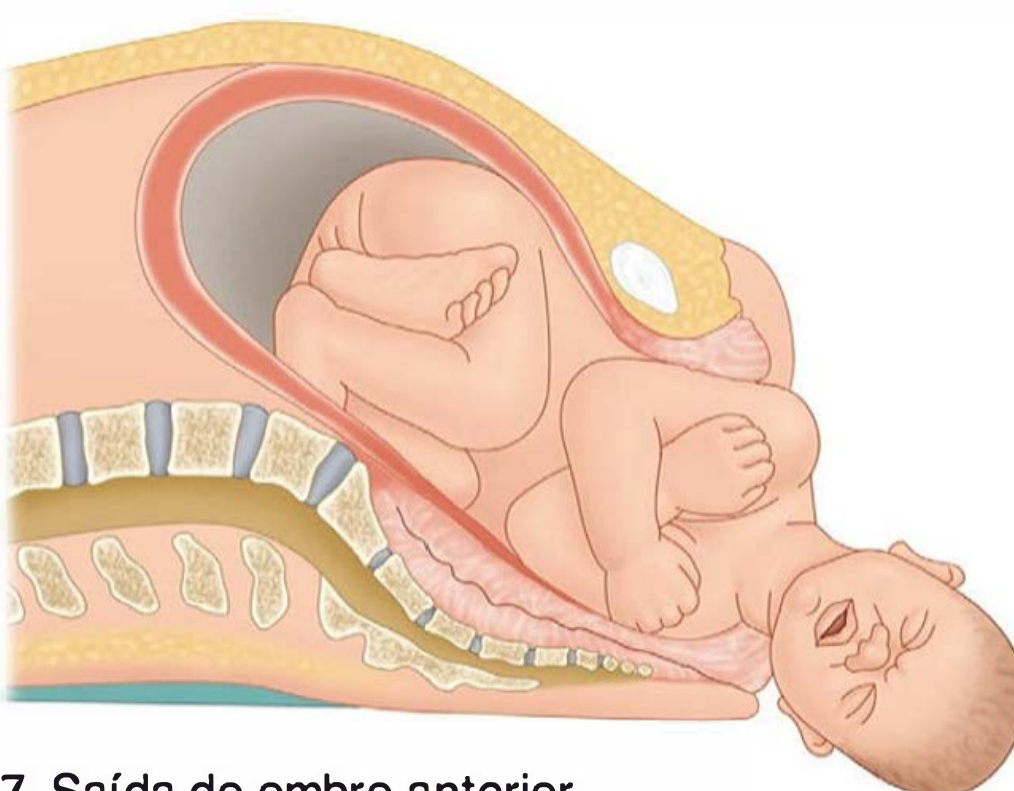
2. Insinuação, descida e flexão



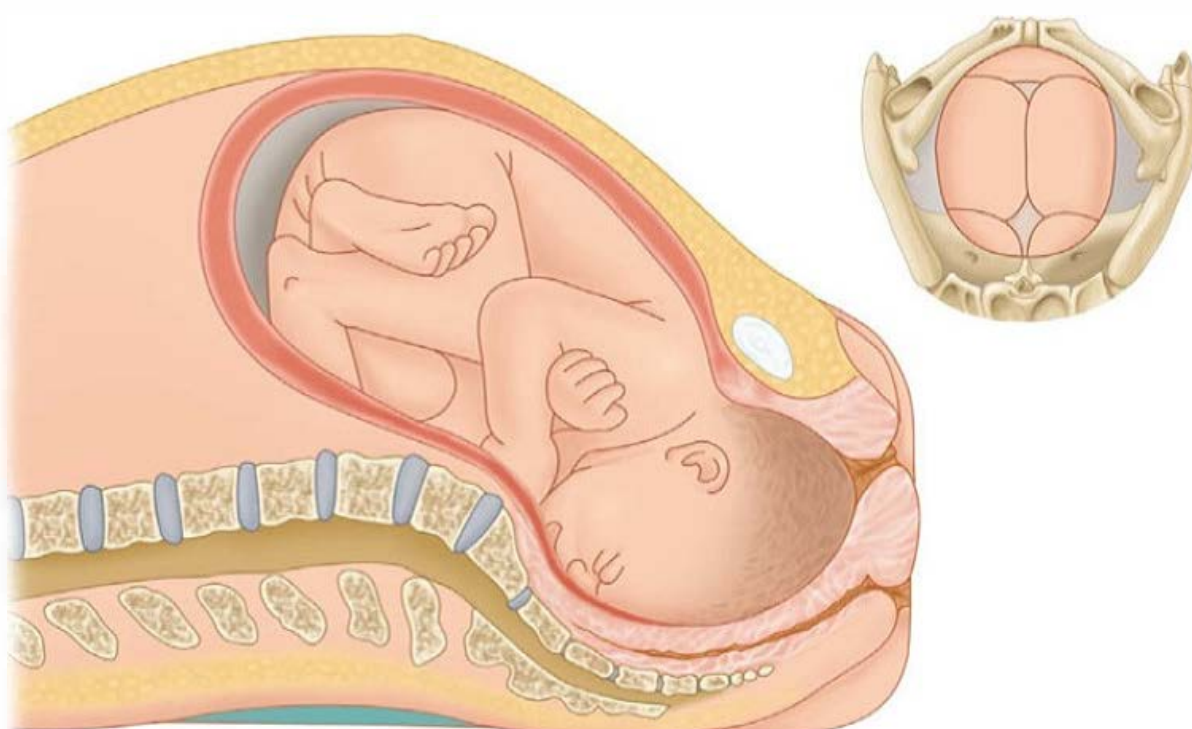
6. Restituição (rotação externa)



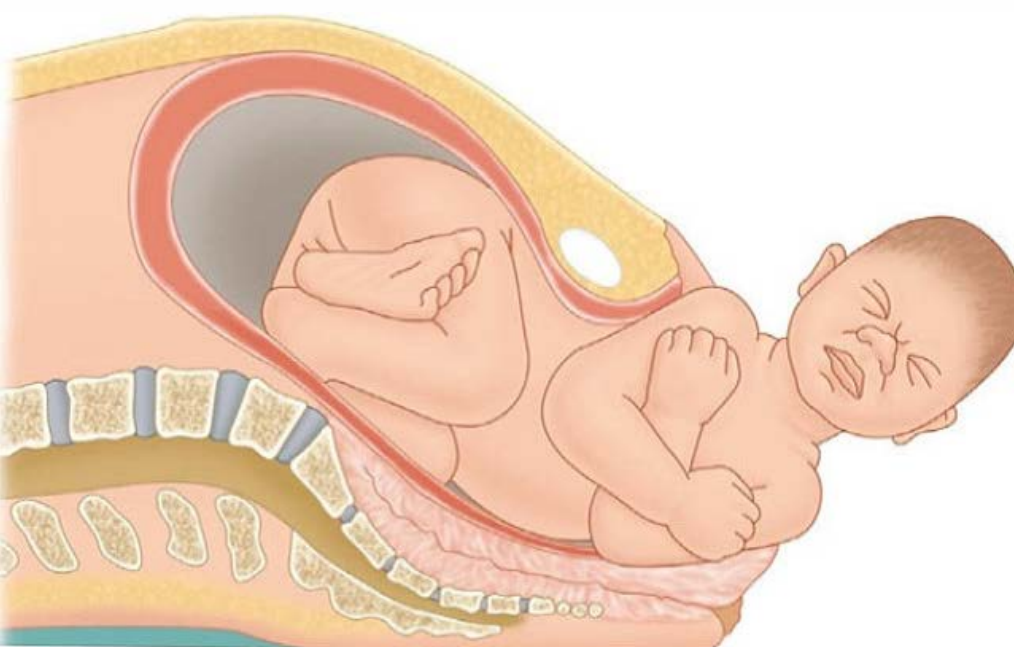
3. Descida adicional, rotação interna



7. Saída do ombro anterior



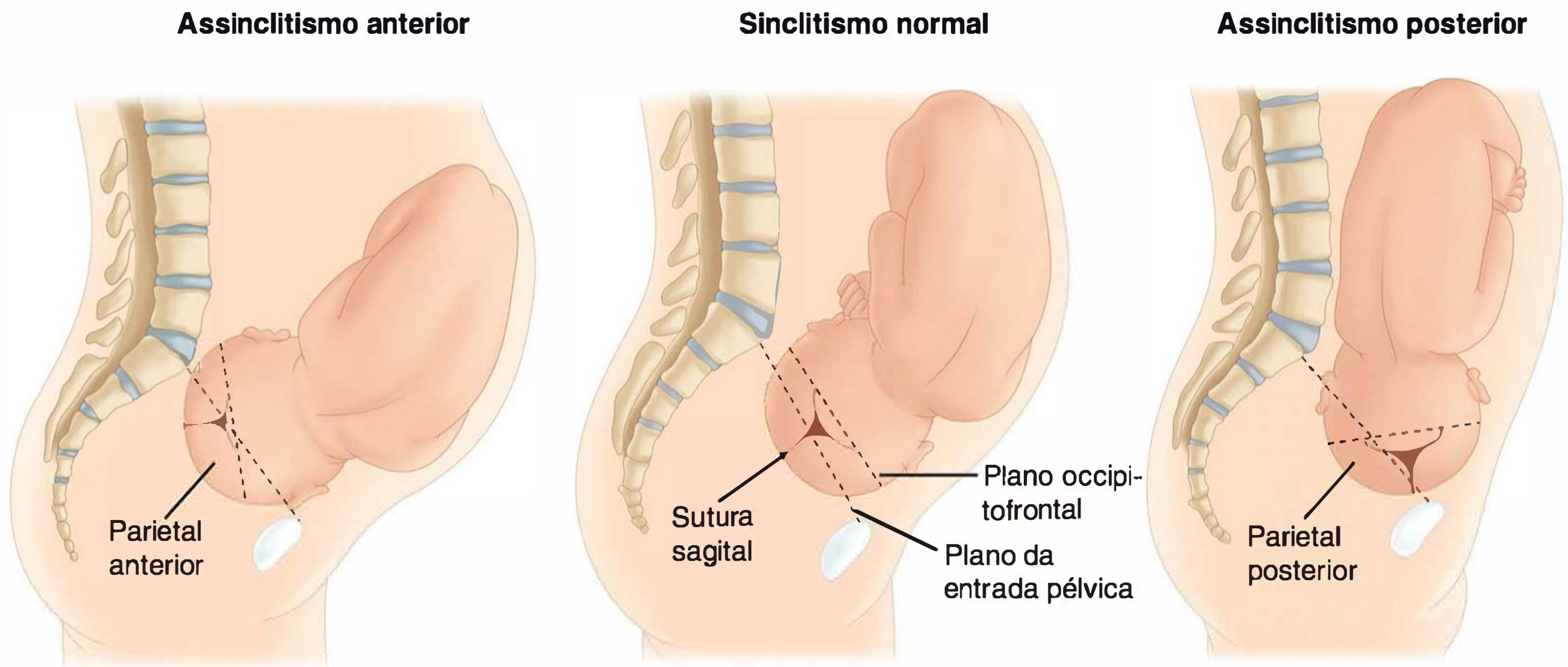
4. Rotação completa, início da extensão



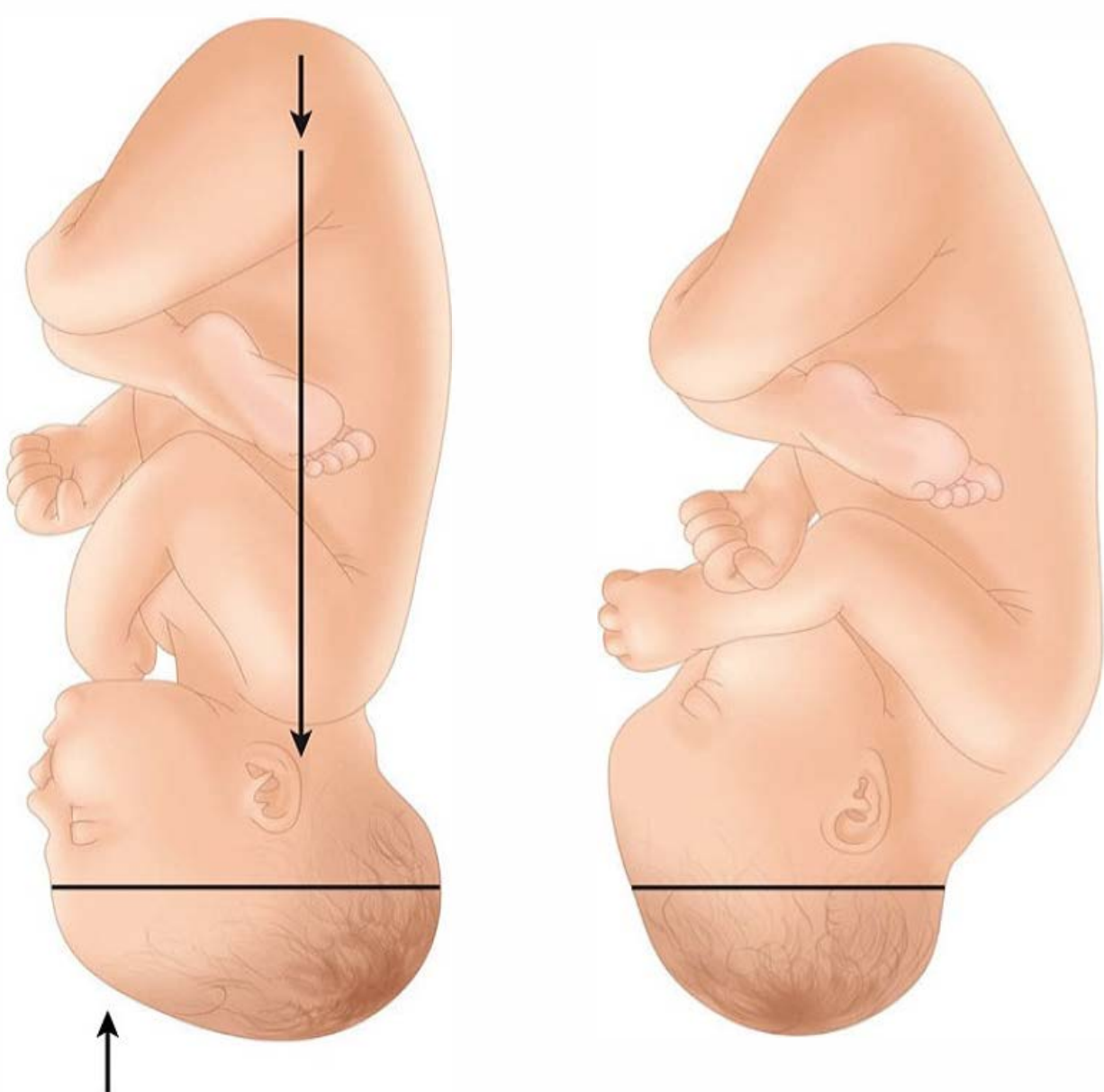
8. Saída do ombro posterior

**FIGURA 22-11** Movimentos cardinais do trabalho de parto e do nascimento em posição occipitopúbica esquerda.

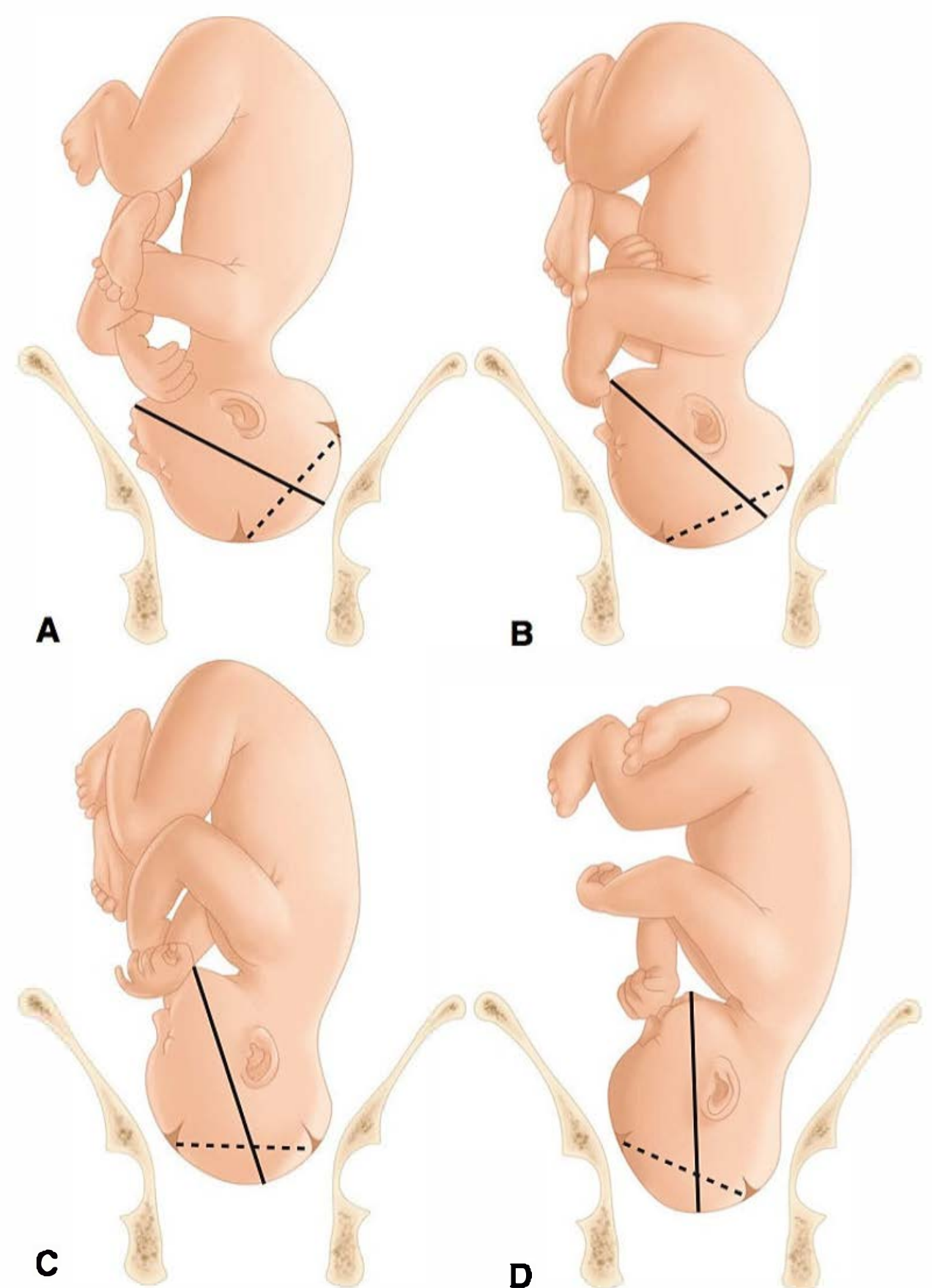




**FIGURA 22-12** Sinclitismo e assinclitismo.

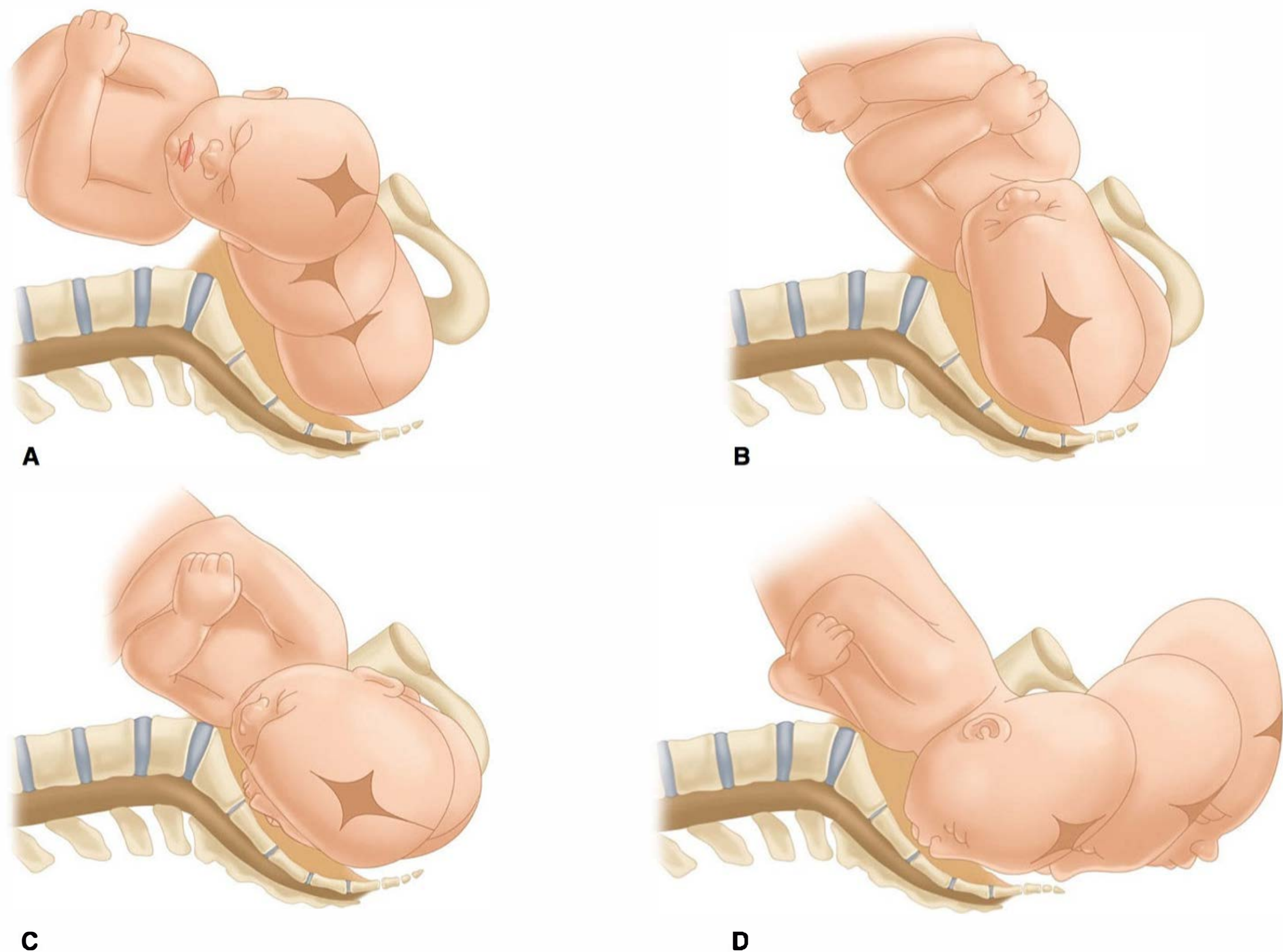


**FIGURA 22-13** A ação de alavanca produz a flexão da cabeça. A conversão do diâmetro occipitofrontal ao suboccipitobregmático reduz o diâmetro anteroposterior de quase 12 para 9,5 cm.



**FIGURA 22-14** Quatro graus de flexão da cabeça. A linha ininterrupta representa o diâmetro occipitomentoniano, enquanto a linha tracejada conecta o centro da fontanela anterior à fontanela posterior. **A.** Flexão insuficiente. **B.** Flexão moderada. **C.** Flexão avançada. **D.** Flexão completa. Observe que, com a flexão completa, o queixo encontra-se sobre o tórax. O diâmetro suboccipitobregmático, o diâmetro anteroposterior mais curto da cabeça fetal, atravessa a entrada pélvica.





**FIGURA 22-15** Mecanismo do trabalho de parto em posição occiptotransversa esquerda, visão lateral. **A.** Insinuação. **B.** Depois da insinuação, descida adicional. **C.** Descida e rotação interna inicial. **D.** Rotação e extensão.

### Rotação interna

Esse movimento consiste na rotação da cabeça, de modo que o occipício se movimente de maneira gradual no sentido da sínfise pubiana anteriormente, a partir de sua posição original, ou, com menos frequência, posteriormente no sentido da concavidade do sacro (**Figuras 22-15 a 22-17**). A rotação interna é essencial ao término do trabalho de parto, exceto quando o feto é incomumente pequeno.

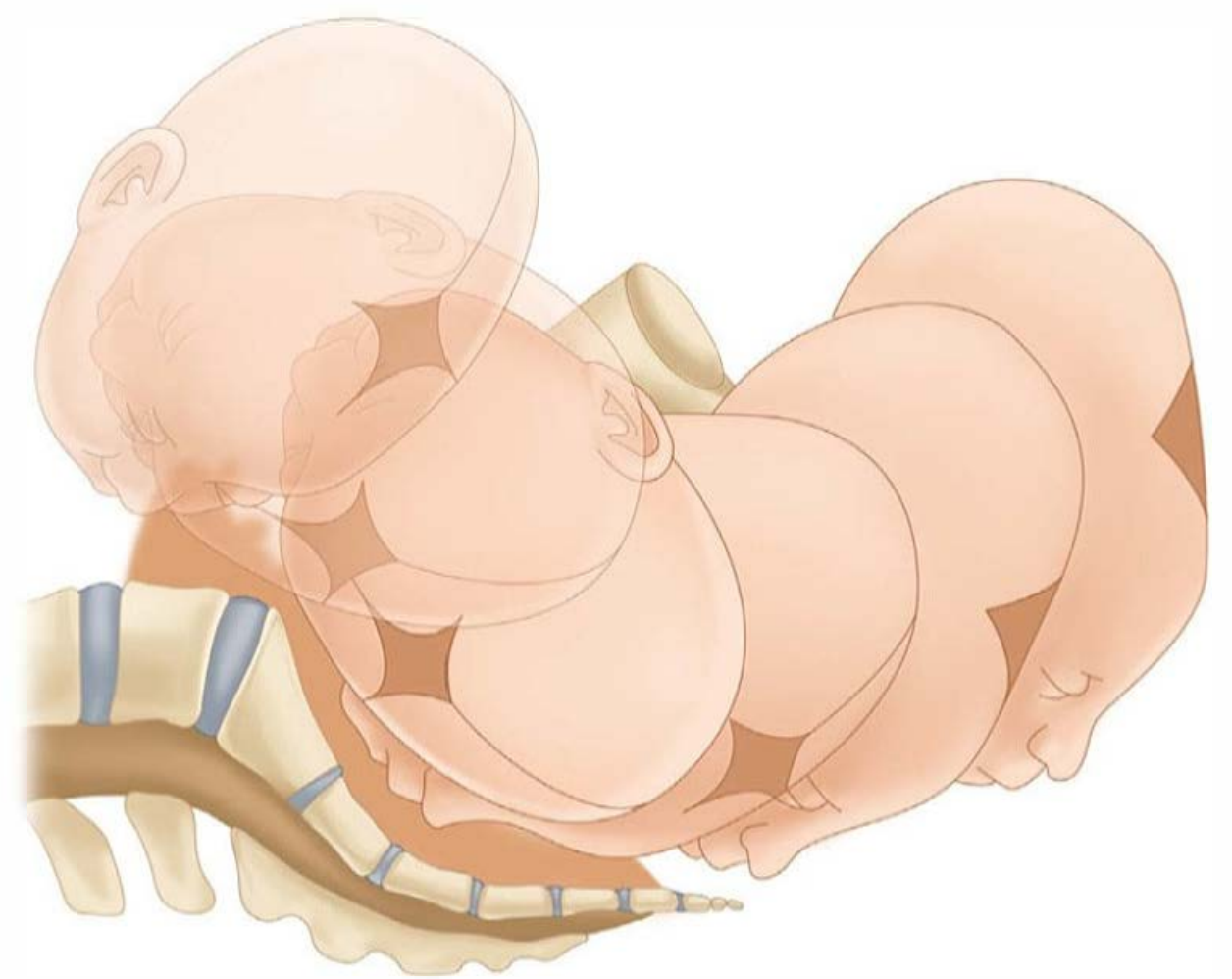
Calkins (1939) estudou mais de 5.000 mulheres em trabalho de parto para definir com precisão o momento da rotação interna. O autor concluiu que, em cerca de dois terços dos casos, a rotação interna estava concluída no momento em que a cabeça chegava ao soalho pélvico; em cerca de 25% dos casos, a rotação interna era concluída pouco depois de a cabeça chegar ao soalho pélvico; por fim, nos 5% restantes, a rotação não ocorreu. Quando a cabeça não consegue rodar até chegar ao soalho pélvico, ela comumente roda durante uma ou duas contrações subsequentes nas multiparas. Nas nulíparas, a rotação costuma acontecer durante 3 a 5 contrações subsequentes.

### Extensão

Depois da rotação interna, a cabeça agudamente flexionada alcança a vulva e sofre extensão. Quando a cabeça agudamente flexionada, ao chegar ao soalho pélvico, não se estendeu, porém foi direcionada ainda mais para baixo, ela pode impingir sobre a parte posterior do períneo e, mais adiante, ser forçada através dos tecidos do períneo. Entretanto, quando a cabeça pressiona o soalho pélvico, duas forças entram em ação. A primeira é exe-

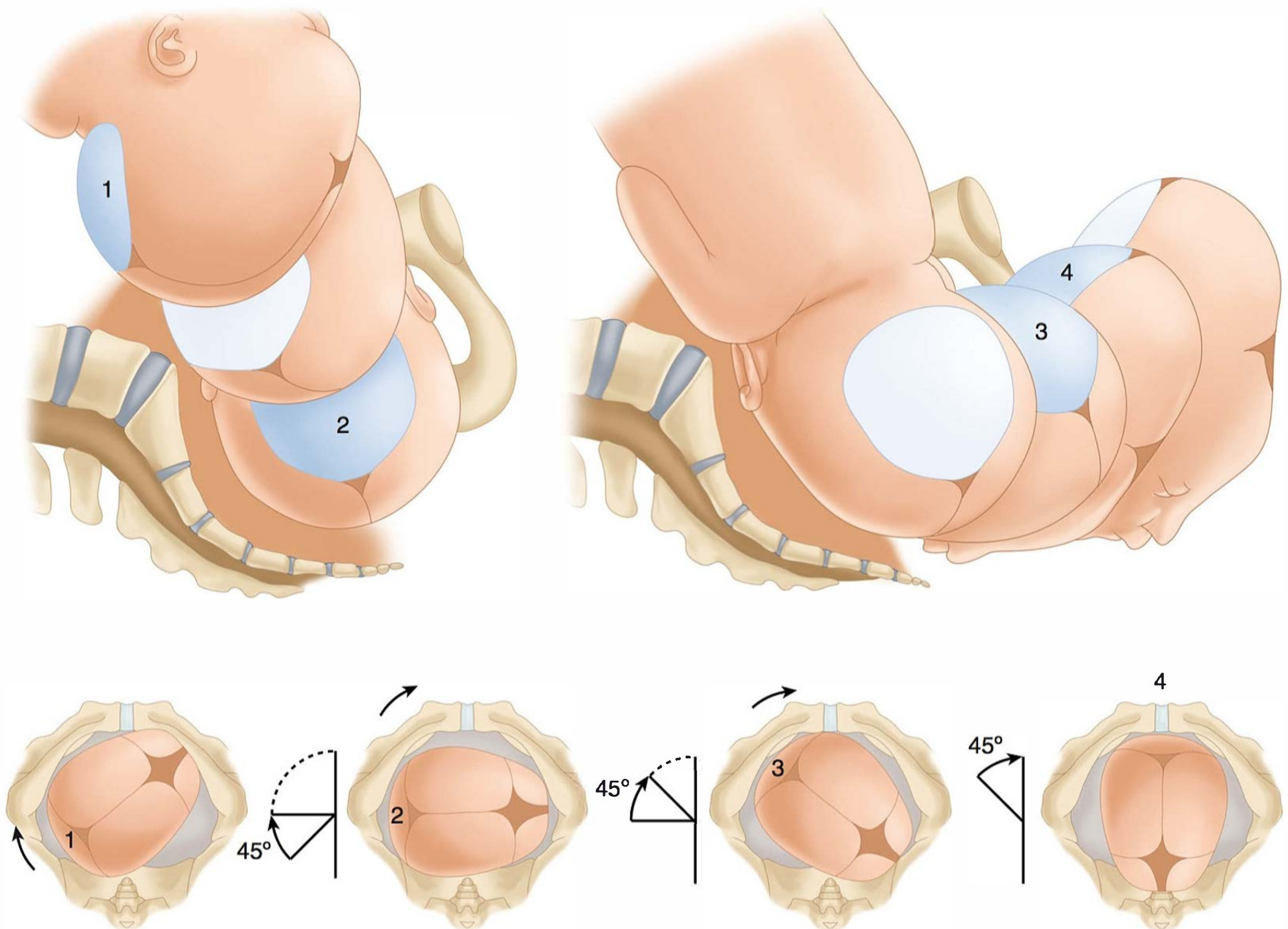
cida pelo útero e atua em direção mais posterior, enquanto a segunda, produzida pelo soalho pélvico e pela sínfise resistentes, atua em sentido mais anterior. O vetor resultante é direcionado para o orifício da vulva e, desse modo, provoca extensão da cabeça. Isso coloca a base do occipício em contato direto com a borda inferior da sínfise pubiana (ver **Figura 22-16**).

Com a distensão progressiva do períneo e do orifício vaginal, uma parte cada vez maior do occipício aparece de forma



**FIGURA 22-16** Mecanismo do trabalho de parto em posição occiptópica esquerda.





**FIGURA 22-17** Mecanismo do trabalho de parto em posição occipitossacra direita demonstrando a rotação anterior.

gradual. A cabeça emerge quando o occipício, o bregma, a fronte, o nariz, a boca e, por fim, o queixo passam sucessivamente sobre a borda anterior do períneo (ver [Figura 22-17](#)). Imediatamente depois de sair, a cabeça cai na direção do períneo, de modo que o queixo se apoia no ânus materno.

### Rotação externa

Em seguida, a cabeça expulsa faz a *restituição* (ver [Figura 22-11](#)). Se o occipício estava originalmente voltado para o lado esquerdo, ele roda na direção da tuberosidade isquiática esquerda. Se estava orientado originalmente para a direita, o occipício roda para a direita. A restituição da cabeça à posição oblíqua é seguida de finalização da rotação externa até a posição transversal. Esse movimento corresponde à rotação do corpo fetal e serve para colocar seu diâmetro biacromial em relação com o diâmetro anteroposterior da saída pélvica. Desse modo, um ombro é anterior (atrás da sínfise) e o outro é posterior. Esse movimento parece ser gerado pelos mesmos fatores pélvicos que produziram a rotação interna da cabeça.

### Expulsão

Quase imediatamente depois da rotação externa, o ombro anterior aparece sob a sínfise púbica, e o períneo logo é distendido pelo ombro posterior. Depois da saída dos ombros, o restante do corpo passa rapidamente.

### ■ Apresentação occipitossacra (occipício posterior)

Em cerca de 20% dos trabalhos de parto, o feto entra na pelve na posição *occipitossacra* (OS) (Caldwell, 1934). A occipitossacra direita (OSD) é um pouco mais comum que a esquerda (OSE). Com base em imagens radiográficas, parece provável que as posições posteriores estejam associadas mais comumente às pelves anteriores estreitas. Essas posições também são mais comuns quando a placenta tem implantação anterior (Gardberg, 1994a).

Com a maioria das apresentações occipitossacras, o mecanismo do trabalho de parto é idêntico ao observado nas variedades transversal e púbica, exceto pelo fato de o occipício precisar rodar internamente até a sínfise púbica em 135°, em vez de 90 e 45°, respectivamente (ver [Figura 22-17](#)).

Com contrações efetivas, flexão adequada da cabeça e um feto de tamanho médio, a maioria dos occipícios posicionados posteriormente roda de imediato, logo que alcança o soalho pélvico, não se alongando o trabalho de parto de maneira apreciável. No entanto, em cerca de 5 a 10% dos casos, a rotação pode ser incompleta ou nem mesmo acontecer, principalmente quando o feto é grande (Gardberg, 1994b). Contrações fracas, flexão incompleta da cabeça ou analgesia peridural (diminui a força da musculatura abdominal e relaxa os músculos do soalho pélvico) pode predispor à rotação incompleta. Quando a rota-



ção é incompleta, o resultado pode ser uma parada em posição transversal. Quando não acontece qualquer rotação no sentido da sínfise, o occipício pode permanecer na posição posterior direta, condição conhecida como *occipício sacro persistente*. O occipício sacro persistente e a parada transversal representam desvios dos mecanismos normais do trabalho de parto e estão descritos com mais detalhes no [Capítulo 23](#).

### ■ Alterações do formato da cabeça fetal

#### Bossa (*caput succedaneum*)

Com as apresentações cefálicas, as forças do trabalho de parto alteram o formato da cabeça fetal. Nos trabalhos de parto prolongados, antes que haja dilatação cervical completa, a parte do couro cabeludo fetal situada exatamente acima do orifício cervical torna-se edemaciada ([Figura 33-1](#)). Esse edema, conhecido como *caput succedaneum*, está ilustrado nas [Figuras 22-18 e 22-19](#). Em geral, o edema tem espessura de apenas alguns milímetros; contudo, nos trabalhos de parto prolongados, pode ser grande o suficiente a ponto de impedir a diferenciação das diversas suturas e fontanelas. Com mais frequência, a bossa é formada quando a cabeça está na parte inferior do canal de parto e, comumente, apenas depois que é encontrada resistência de uma saída vaginal rígida. Como essa bossa se desenvolve sobre a área mais pendente da cabeça, pode-se deduzir a posição original da cabeça fetal ao notar a localização da bossa serosa.

#### Modelagem

Além das alterações dos tecidos moles, o formato dos ossos da cabeça fetal também é alterado pelas forças compressivas vigorosas, sendo conhecido como *modelagem* (ver [Figura 22-19](#)). Possivelmente relacionada com as contrações de Braxton Hicks, alguma modelagem desenvolve-se antes do trabalho de parto. Muitos estudos indicaram que raramente exista sobreposição dos ossos parietais. Na verdade, um mecanismo de “trava”



**FIGURA 22-19** Modelagem considerável da cabeça e formação da bossa serosa em recém-nascido.

nas conexões coronal e lambdoide impede essa sobreposição (Carlan, 1991). A modelagem resulta na redução do diâmetro suboccipitobregmático e no aumento do diâmetro mental vertical. Essas alterações são muito importantes para as mulheres com pelvis estreitas ou apresentações assínclicas. Nessas circunstâncias, o grau em que a cabeça é capaz de ser modelada pode fazer a diferença entre parto vaginal espontâneo e parto instrumentado. Alguma literatura antiga citava a modelagem craniana grave como causa de possível traumatismo cerebral. Em virtude da variedade de fatores associados – por exemplo, trabalho de parto prolongado com sepse fetal e acidose –, é impossível ligar a modelagem a qualquer sequela neurológica fetal ou neonatal alegada. Muitos casos de modelagem regredem uma semana depois do parto, embora tenham sido descritos casos persistentes (Graham, 2006).

### CARACTERÍSTICAS DO TRABALHO DE PARTO NORMAL

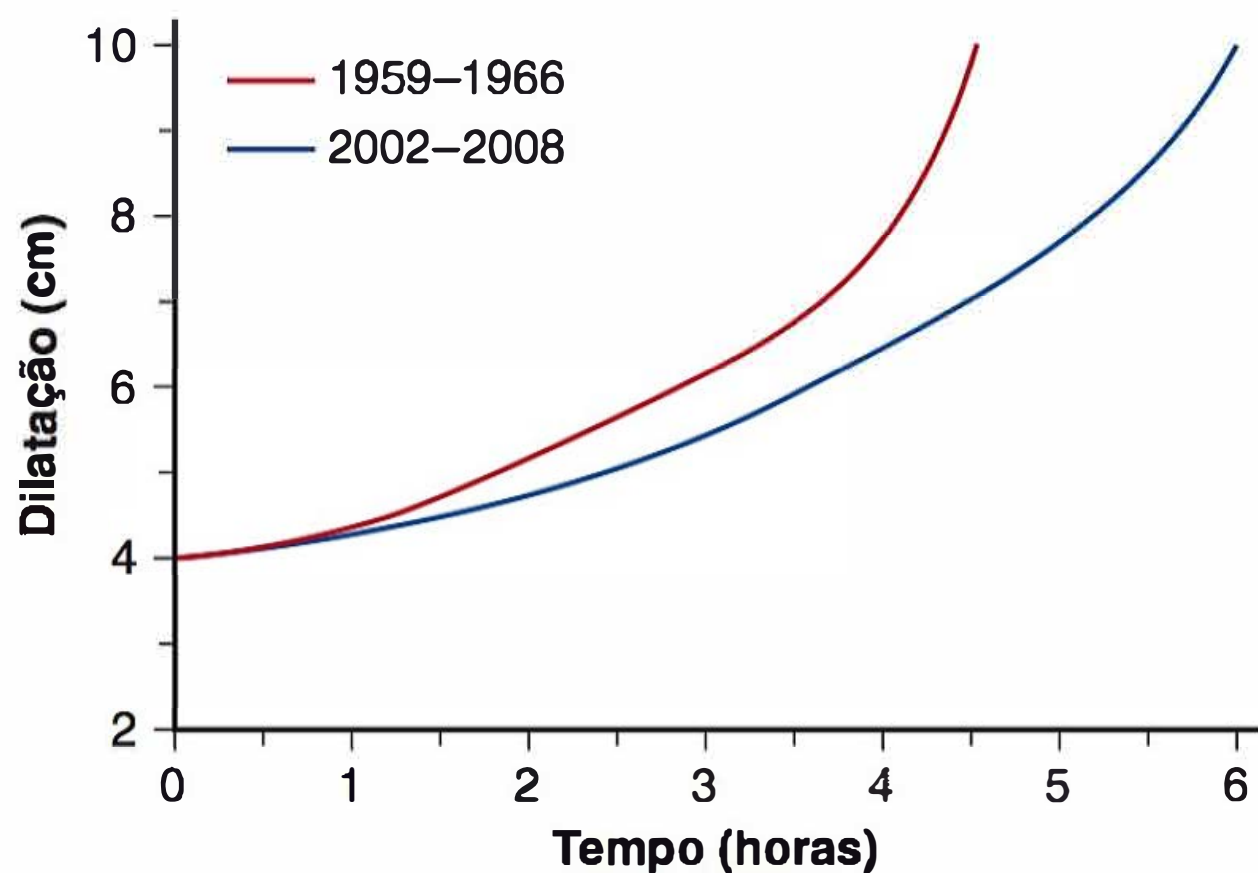
O maior impedimento ao entendimento do trabalho de parto normal consiste em reconhecer seu início. A definição estrita de trabalho de parto – *contrações uterinas que causam apagamento demonstrável e dilatação do colo* – não ajuda facilmente o médico a determinar quando o trabalho de parto realmente começou, pois esse diagnóstico é confirmado apenas de forma retrospectiva. Vários métodos podem ser usados para definir o início do trabalho de parto. Um primeiro método define o início como a hora em que as contrações dolorosas se tornam regulares. Infelizmente, a atividade uterina que provoca desconforto, mas que não representa trabalho de parto verdadeiro, pode desenvolver-se em qualquer momento durante a gravidez. Com frequência, o falso trabalho de parto para espontaneamente ou pode prosseguir rapidamente para contrações efetivas.

Um segundo método define o início do trabalho de parto começando no momento da admissão na unidade de trabalho de parto. Nos Estados Unidos, a admissão para trabalho de parto costuma ter como base o grau de dilatação acompanhado por contrações dolorosas. Quando uma mulher chega com membranas intactas, presume-se que a dilatação cervical de 3 a 4 cm ou mais seja um limiar razoavelmente confiável para o diagnóstico do trabalho de parto. Nesse caso, o início do trabalho de parto ocorre no momento da admissão. Esse método presuntivo



**FIGURA 22-18** Formação da bossa serosa e modelagem da cabeça.





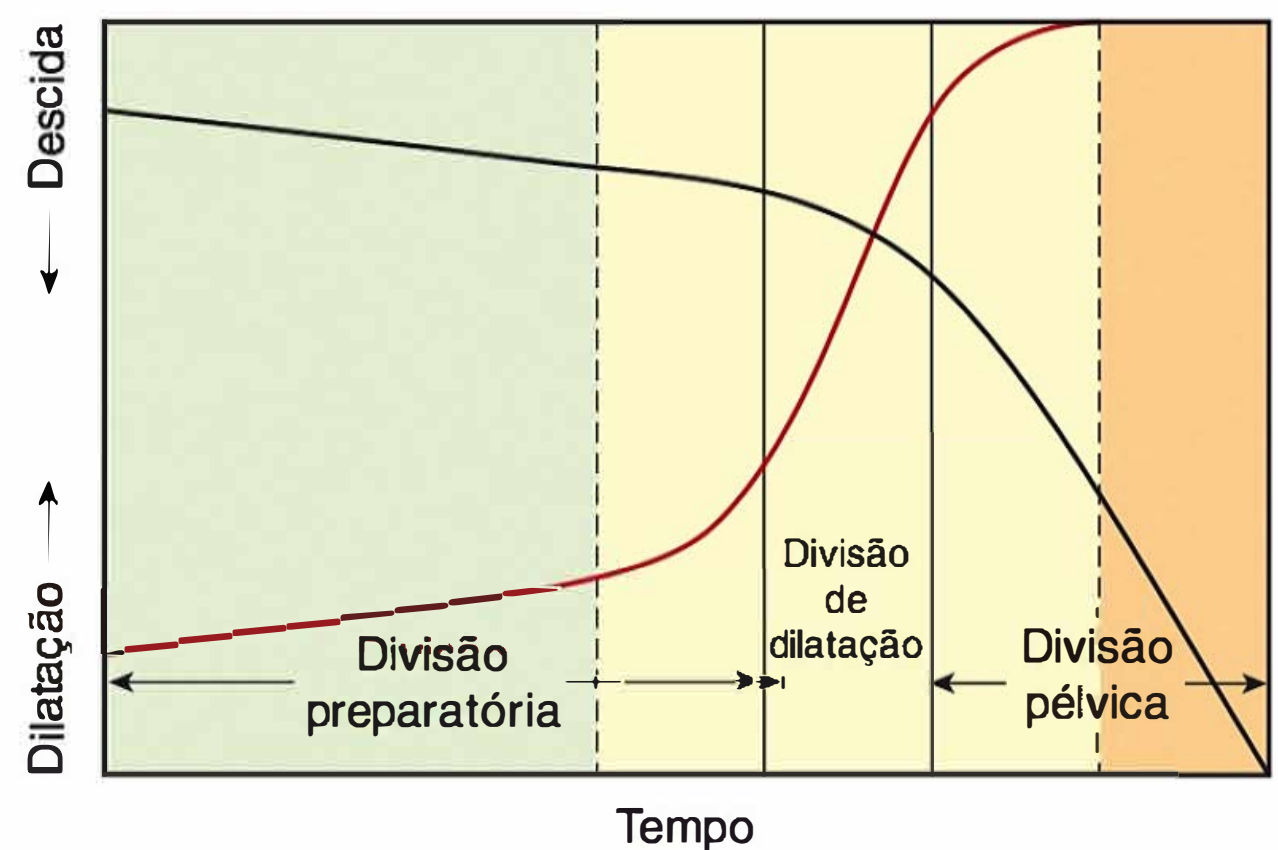
**FIGURA 22-20** Curvas médias de duração dos trabalhos de parto das mulheres nulíparas com gestações unifetais que se apresentaram em trabalho de parto espontâneo e tiveram partos normais em 1959-1966 e 2002-2008. (De Zhang, 2002).

elimina muitas das incertezas para diagnosticar trabalho de parto durante os estágios mais precoces de dilatação cervical. Laughon e colaboradores (2012) compararam a duração dos trabalhos de parto espontâneos de nulíparas que deram à luz nos EUA entre 1959 e 1966 com a duração dos partos das gestantes que deram à luz entre 2002 e 2008. Como se pode observar na [Figura 22-20](#), a duração do trabalho de parto aumentou em cerca de 2 horas nos últimos 50 anos.

### Primeiro estágio do trabalho de parto

Supondo que o diagnóstico foi confirmado, quais são então as expectativas de progressão do trabalho de parto normal? Uma abordagem científica foi iniciada por Friedman (1954), que descreveu um padrão sigmoide característico para o trabalho de parto ao fazer o gráfico da dilatação cervical em relação com o tempo. Essa abordagem gráfica, com base em observações estatísticas, mudou a condução do trabalho de parto. Friedman elaborou o conceito de três divisões funcionais do trabalho de parto para descrever os objetivos fisiológicos de cada divisão, conforme está ilustrado na [Figura 22-21](#). Em primeiro lugar, durante a *divisão preparatória*, embora o colo dilate pouco, seus componentes de tecido conectivo alteram-se consideravelmente ([Capítulo 21](#)). A sedação e a analgesia por condução podem interromper essa divisão do trabalho de parto. A *divisão de dilatação*, durante a qual a dilatação prossegue em sua velocidade mais rápida, não é afetada pela sedação. Por fim, a *divisão pélvica* começa com a fase de desaceleração da dilatação cervical. Os mecanismos clássicos do trabalho de parto, que incluem os movimentos do feto em apresentação cefálica, ocorrem principalmente durante essa divisão pélvica. Contudo, na prática real, o início da divisão pélvica raramente é identificável de maneira nítida.

Como está ilustrado na [Figura 22-21](#), o padrão da dilatação cervical durante as divisões preparatória e de dilatação do trabalho de parto normal é uma curva sigmoide. Duas fases da dilatação cervical são definidas. A *fase latente* corresponde à divisão de preparação, enquanto a *fase ativa* está ligada à divisão de dilatação. Como se pode observar na [Figura 22-22](#), Friedman subdividiu a fase ativa em *fase de aceleração*, *fase de aceleração máxima* e *fase de desaceleração*.

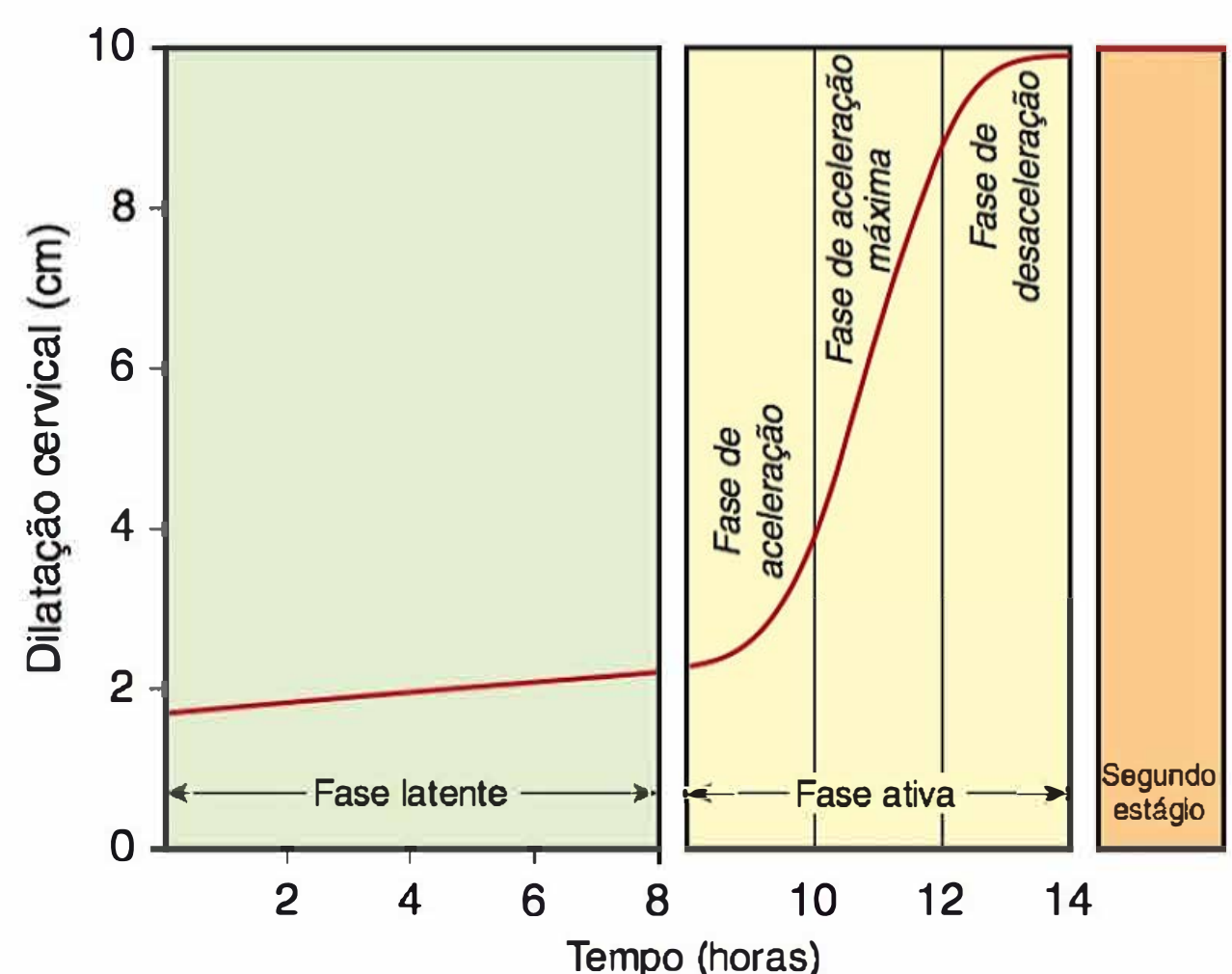


**FIGURA 22-21** Evolução do trabalho de parto dividida funcionalmente com base nas curvas de dilatação e descida em: (1) divisão preparatória, que inclui as fases de latência e aceleração; (2) divisão de dilatação, que ocupa a fase de aceleração máxima; e (3) divisão pélvica, que inclui a fase de desaceleração e o segundo estágio simultâneo com a fase de aceleração máxima da descida. (Adaptada de Friedman, 1978.)

### Fase latente

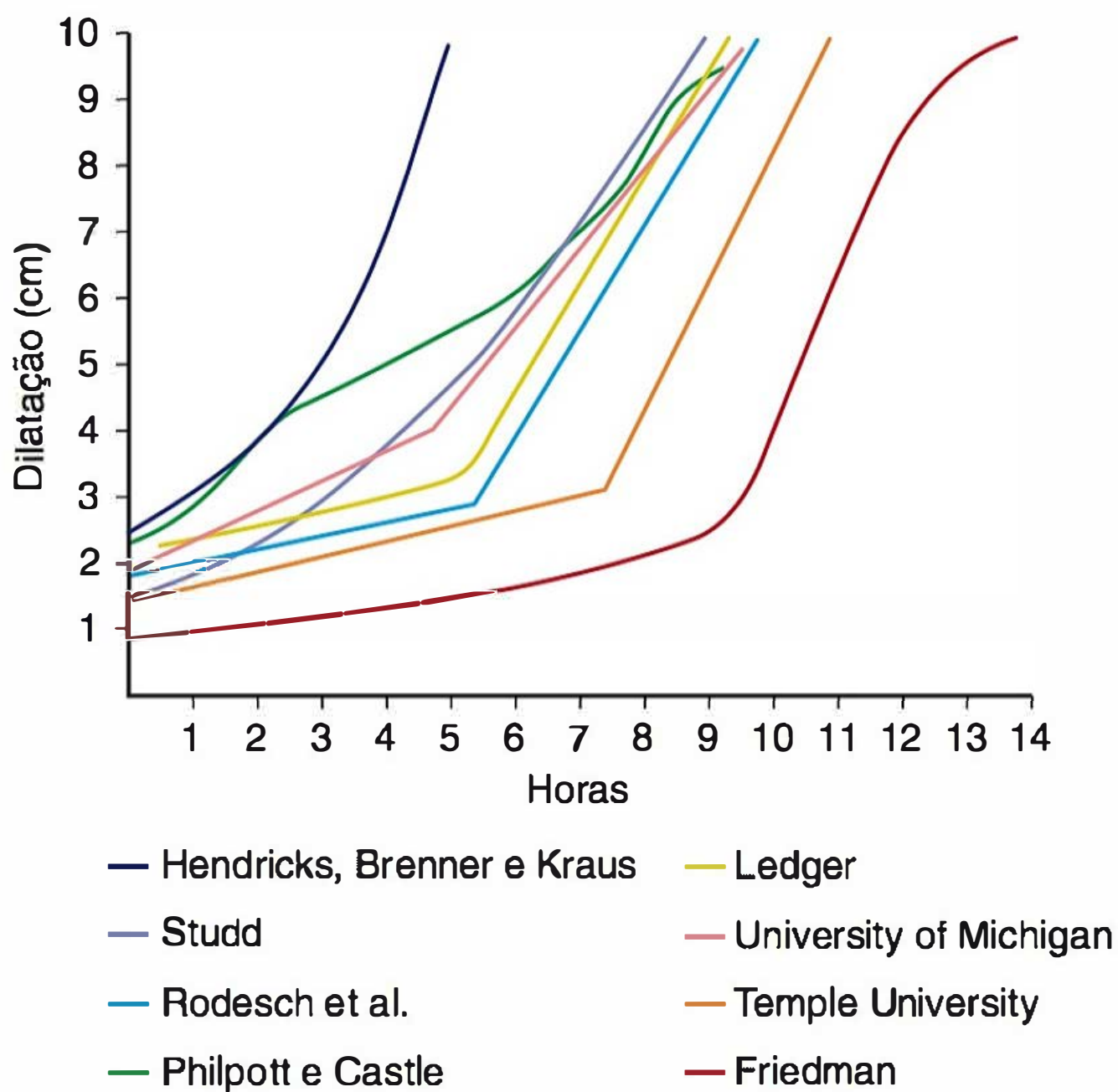
O início da fase latente do trabalho de parto, conforme foi definido por Friedman (1972), é o momento em que a mãe percebe contrações regulares. Na maioria das gestantes, a fase latente termina quando se alcança dilatação de 3 a 5 cm. Esse limite pode ser clinicamente útil, pois define os limites de dilatação depois dos quais se pode esperar trabalho de parto ativo.

Esse conceito de fase latente tem grande significado para a compreensão do trabalho de parto humano normal, pois o trabalho de parto é consideravelmente mais longo quando se inclui uma fase latente. Para ilustrar melhor isso, a [Figura 22-23](#) mostra oito curvas de trabalho de parto de nulíparas em que o trabalho de parto foi diagnosticado começando em sua admissão, em lugar de no início das contrações regulares. Quando o



**FIGURA 22-22** Composição da curva de dilatação média do trabalho de parto em nulíparas. O primeiro estágio é dividido em uma fase latente relativamente plana e uma fase ativa rapidamente progressiva. Na fase ativa, existem três partes componentes identificáveis, que consistem em uma fase de aceleração, uma fase de aceleração máxima e uma fase de desaceleração. (Adaptada de Friedman, 1978.)





**FIGURA 22-23** Evolução do trabalho de parto em primíparas desde o momento da admissão. Quando o ponto de partida na abscissa começa com a admissão no hospital, não se observa a fase latente.

trabalho de parto é definido de maneira similar, há acentuada semelhança entre as curvas de trabalho de parto.

**Fase latente prolongada.** Friedman e Sachtleben (1963) definiram fase latente quando se estende por mais de 20 horas na nulípara e 14 horas na múltipara. Esses intervalos correspondem ao 95º percentil. Os fatores que afetavam a duração da fase latente consistiam em sedação excessiva ou analgesia peridural; condição cervical desfavorável, isto é, espessa, não apagada ou não dilatada, e falso trabalho de parto. Nas mulheres que receberam sedação profunda, 85% por fim entraram em trabalho de parto ativo. Em outros 10%, as contrações uterinas cessaram, sugerindo que elas tivessem falso trabalho de parto. Os 5% restantes experimentaram persistência da fase latente anormal e precisaram de estimulação com ocitocina. A amniotomia não foi indicada por causa da incidência de 10% de falso trabalho de parto. Sokol e colaboradores (1977) relataram que a incidência da fase latente prolongada, independentemente da paridade, era de 3 a 4%. Friedman (1972) demonstrou que o prolongamento da fase latente não afetava negativamente os índices de morbimortalidade materna ou fetal. Entretanto, Chelmow e colaboradores (1993) questionaram a crença tradicional de que o prolongamento da fase latente seja benigno.

### Trabalho de parto ativo

A progressão do trabalho de parto das nulíparas tem importância especial, pois essas curvas demonstram uma alteração rápida na aceleração das taxas de dilatação cervical entre 3 e 5 cm (ver Figura 22-23). Dessa maneira, a dilatação cervical de 3 a 5 cm ou mais, em presença de contrações uterinas, pode ser considerada como representando, de maneira confiável, o limiar do trabalho de parto ativo. Do mesmo modo, essas curvas fornecem indicadores úteis à condução do trabalho de parto.

Voltando a Friedman (1955), a duração média do trabalho de parto em fase ativa nas nulíparas era de 4,9 horas. Contudo,

o erro-padrão de 3,4 horas é grande e, por conseguinte, relatou-se que a fase ativa tem um máximo estatístico de 11,7 horas. Na realidade, as taxas de dilatação cervical variaram de um mínimo de 1,2 até 6,8 cm/h. Friedman (1972) também demonstrou que as múltiparas progridem um pouco mais rapidamente na fase ativa do trabalho de parto, com velocidade normal mínima de 1,5 cm/h. Sua análise da fase ativa do trabalho de parto descreve concomitantemente as velocidades de descida fetal e dilatação cervical (ver Figura 22-21). A descida começa no estágio mais avançado de dilatação ativa, iniciando com 7 a 8 cm nas nulíparas e tornando-se mais rápida depois de 8 cm.

**Anormalidades da fase ativa.** De acordo com alguns autores, essas anormalidades ocorrem em 25% das nulíparas e 15% das múltiparas em trabalho de parto (Sokol, 1977). Friedman (1972) subdividiu os problemas da fase ativa em *distúrbios de protração e parada*. A definição de protração é uma taxa lenta de dilatação cervical ou descida que, no caso das nulíparas, era < 1,2 cm de dilatação por hora, ou < 1 cm de descida por hora. No caso das múltiparas, a protração foi definida como dilatação < 1,5 cm por hora ou menos de 2 cm de descida por hora. Friedman definiu a parada como uma *cessação completa* da dilatação ou descida. A *parada da dilatação* foi definida como 2 horas sem alteração cervical, enquanto a *parada da descida* foi definida como 1 hora sem descida fetal. Os prognósticos dos distúrbios de protração e parada diferiam significativamente. Friedman demonstrou que cerca de 30% das mulheres com distúrbios de protração tinham desproporção cefalopélvica (DCP). Comparativamente, o índice de DCP era de 45% entre as mulheres com distúrbios de parada. O Capítulo 23 resume os padrões, os critérios diagnósticos e os métodos de tratamento do trabalho de parto anormal.

Hendricks e colaboradores (1970) contestaram as conclusões de Friedman quanto à evolução do trabalho de parto humano normal. Suas principais diferenças foram: (1) ausência da fase latente, (2) nenhuma fase de desaceleração, (3) brevidade do trabalho de parto, e (4) dilatação em velocidades similares para as nulíparas e múltiparas depois de 4 cm. Os autores contestaram o conceito de uma fase latente por terem observado que o colo dilatou e apagou lentamente durante as quatro semanas anteriores ao parto. Esses autores afirmaram que, na verdade, a fase latente progredia ao longo de várias semanas. Além disso, eles referiram que o trabalho de parto era relativamente rápido. Em termos mais específicos, o tempo médio desde a admissão até a dilatação completa foi de 4,8 horas para as nulíparas e 3,2 horas para as múltiparas.

Existem outros relatos em que os pesquisadores reavaliaram as curvas de trabalho de parto de Friedman. Zhang e colaboradores (2010) estudaram os registros eletrônicos dos trabalhos de parto de 62.415 parturientes a termo em trabalho de parto vaginal espontâneo. Os autores observaram que o trabalho de parto normal demorou mais de 6 horas para progredir de 4 para 5 cm e mais de 3 horas para progredir da dilatação de 5 para 6 cm. A partir de então, o trabalho de parto era muito mais rápido nas múltiparas. Em um estudo realizado no Parkland Hospital, observou-se que a analgesia peridural prolongava a fase ativa da curva de trabalho de parto de Friedman em 1 hora (Alexander, 2002). Esse aumento era o resultado de uma redução discreta, ainda que significativa, da taxa de dilatação cervical – 1,4 cm/hora nas mulheres que receberam analgesia peridural, em comparação com 1,6 cm/hora nas gestantes que não usaram analgesia. Hoje, existem vários estudos demonstrando



que a obesidade materna prolonga os primeiros estágios do trabalho de parto em 30 a 60 minutos (Chin, 2012; Kominiarek, 2011). Por fim, Adams e colaboradores (2012) demonstraram que o medo materno prolongava o trabalho de parto em cerca de 45 minutos.

Segundo estágio do trabalho de parto

Esse estágio começa quando a dilatação cervical está completa e termina com o nascimento do feto. A duração média é de cerca de 50 minutos para as nulíparas e 20 minutos para as multíparas, embora seja altamente variável (Kilpatrick, 1989). Nas mulheres multíparas com vagina e períneo anteriormente dilatados, dois ou três esforços expulsivos depois da dilatação cervical podem ser suficientes para completar o parto. Em contrapartida, nas mulheres com a pelve contraída, com feto grande ou com esforços expulsivos comprometidos pela analgesia por condução ou sedação, o segundo estágio pode tornar-se anormalmente longo. Robinson e colaboradores (2011) demonstraram que o índice de massa corporal crescente não interfere com o segundo estágio do trabalho de parto. O Capítulo 23 descreve as anormalidades desse estágio do trabalho de parto.

Duração do trabalho de parto

Nossa compreensão sobre a duração normal do trabalho de parto pode ser complicada por muitas variáveis clínicas que afetam a condução do trabalho de parto nas unidades obstétricas modernas. Kilpatrick e Laros (1989) relataram que a duração média do primeiro e do segundo estágio do trabalho de parto era de cerca de 9 horas em mulheres nulíparas sem analgesia regional e que o limite superior do 95º era de 18,5 horas. Os tempos correspondentes para as mulheres multíparas eram uma média de 6 horas e máximo do 95º percentil de 13,5 horas. Os autores citados definiram o início do trabalho de parto como o momento em que a mulher sentia contrações regulares e dolorosas a cada 3 a 5 minutos e que levaram a uma alteração cervical. O trabalho de parto espontâneo foi analisado em quase 25.000 mulheres que deram à luz a termo no Parkland Hospital, no início da década de 1990. Quase 80% das mulheres foram admitidas com dilatação cervical de 5 cm ou menos. A paridade – nulípara versus multípara – e a dilatação cervical na admissão foram determinantes significativos da duração do trabalho de parto espontâneo. O intervalo médio desde a admissão até o parto espontâneo para todas as parturientes foi de 3,5 horas, e 95% das mulheres deram à luz em 10,1 horas. Esses resultados sugerem que o trabalho de parto humano normal seja relativamente curto. Zhang e colaboradores (2009a,b) descreveram resultados similares em seu estudo de 126.887 partos em 12 instituições dos EUA.

Resumo do trabalho de parto normal

O trabalho de parto caracteriza-se por brevidade e considerável variação biológica. O trabalho de parto ativo pode ser diagnosticado de modo confiável quando a dilatação cervical é de 3 cm ou mais na presença de contrações uterinas. Quando esse limiar de dilatação cervical é alcançado, a progressão normal até o nascimento pode ser esperada, dependendo da paridade, nas 4 a 6 horas seguintes. A progressão antecipada durante um segundo estágio de 1 a 2 horas deve ser monitorada para garantir a segurança fetal. Por fim, muitas mulheres em trabalho de parto espontâneo, independentemente da paridade, quando

TABELA 22-2 Razões enfermeiro-paciente recomendadas para o trabalho de parto e o nascimento

Razão	Contexto clínico
1:2	Pacientes em trabalho de parto
1:1	Pacientes no segundo estágio do trabalho de parto
1:1	Pacientes com complicações clínicas ou obstétricas
1:2	Indução/estimulação com ocitocina
1:1	Durante a iniciação da analgesia peridural
1:1	Circulação para cesariana

permanecem sem assistência, dão à luz em cerca de 10 horas depois da admissão para trabalho de parto espontâneo. Atividade uterina insuficiente é uma causa comum e corrigível da progressão anormal do trabalho de parto. Por essa razão, quando a duração do trabalho de parto normal sob outros aspectos excede a norma esperada, devem ser consideradas, em primeiro lugar, outras intervenções além do parto cesariano – por exemplo, infusão de ocitocina.

CONDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO NORMAL

A conduta ideal no trabalho de parto e nascimento requer dois pontos de vista potencialmente opostos por parte dos médicos. Em primeiro lugar, o nascimento deve ser reconhecido como um processo fisiológico normal, o qual a maioria das mulheres experimenta sem complicações. Em segundo lugar, as complicações intraparto, que frequentemente surgem com rapidez e de maneira inesperada, devem ser antecipadas. Dessa maneira, os médicos devem fazer todas as mulheres e seus acompanhantes sentirem-se confortáveis, garantindo a segurança da mãe e do neonato caso ocorram complicações repentinas. Esses princípios constituem a base de um programa recente conhecido como “Chamado a Atuar”, que foi desenvolvido por sete organizações dos EUA com o propósito de enfatizar a qualidade da assistência prestada às gestantes durante o trabalho de parto e o nascimento (Lawrence, 2012). A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) colaboraram na elaboração das Guidelines for Perinatal Care (Diretrizes da Assistência Perinatal). Essas recomendações fornecem informações detalhadas quanto aos componentes apropriados da assistência durante o parto, inclusive requisitos de profissionais e instalações do serviço. A Tabela 22-2 descreve as razões recomendadas de enfermeiro-paciente para o trabalho de parto e o nascimento. A Tabela 22-3 relaciona as dimensões recomendadas das alas para essas funções.

TABELA 22-3 Dimensões mínimas recomendadas das alas para trabalho de parto e nascimento

Função	Espaço total do andar (m²)
PNR	32
Cuidados intensivos	20
Parto vaginal	32
Parto cesariano	42

PNR, trabalho de parto, nascimento e recuperação. Dados da American Academy of Pediatrics e do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012.



### ■ Procedimentos de admissão

As mulheres grávidas devem ser estimuladas a relatar imediatamente que entraram em trabalho de parto, em vez de atrasar até que o nascimento seja iminente por temer que possam estar experimentando um falso trabalho de parto. A internação precoce na unidade de trabalho de parto e nascimento é importante, principalmente quando a mulher, seu feto ou ambos foram identificados como estando em risco durante o cuidado pré-natal.

### ■ Determinação do tipo de trabalho de parto

Embora a diferenciação entre os trabalhos de parto falso e verdadeiro seja, por vezes, difícil, o diagnóstico comumente pode ser evidenciado pela frequência e intensidade das contrações, bem como pela dilatação cervical. Nos casos em que o diagnóstico de trabalho de parto não pode ser estabelecido com certeza, a observação por um período mais longo com frequência é prudente.

Pates e colaboradores (2007) estudaram as recomendações em geral utilizadas e fornecidas às mulheres grávidas de que, na ausência de ruptura de membranas ou sangramento, contrações uterinas com intervalo de 5 minutos por 1 hora – ou seja, 12 ou mais contrações em 1 hora – podem significar início do trabalho de parto. Entre 768 mulheres estudadas no Parkland Hospital, o trabalho de parto ativo definido como dilatação cervical de 4 cm ou mais foi diagnosticado dentro 24 horas em 75% das mulheres com 12 ou mais contrações por hora. Bailit e colaboradores (2005) compararam os resultados do trabalho de parto de 6.121 mulheres que se apresentaram em trabalho de parto ativo definido como contrações uterinas associadas à dilatação cervical de 4 cm ou mais com os de 2.697 mulheres que se apresentaram na fase latente. As mulheres admitidas durante a fase latente do trabalho de parto tiveram mais interrupções da fase ativa, necessidade mais frequente de estimulação do trabalho de parto com ocitocina e índices mais altos de corioamnionite. Os autores concluíram que as intervenções dos médicos frente às mulheres que se apresentaram na fase latente podem ser a causa de subsequentes anormalidades do trabalho de parto.

### ■ Emergency Medical Treatment and Labor Act – EMTALA (EUA)

O Congresso norte-americano promulgou a EMTALA em 1986 para garantir o acesso público aos serviços de emergência, independentemente da capacidade de pagamento. Todos os hospitais com serviços de emergência participantes do Medicare devem fornecer um exame de triagem apropriado para qualquer mulher grávida que experimente contrações ao se dirigir à unidade de emergência para avaliação.

A definição de uma condição de emergência faz referência específica à mulher grávida que apresenta contrações. O trabalho de parto é definido como “processo de iniciação do parto com uma fase latente do trabalho de parto que continua até a liberação da placenta. Uma mulher experimentando contrações está em trabalho de parto verdadeiro, a menos que um médico se certifique de que, depois de um tempo de observação razoável, a mulher está em falso trabalho de parto”. A mulher em trabalho de parto verdadeiro é considerada “instável” para fins de transferência entre hospitais até que o feto e a placenta sejam liberados. Contudo, uma mulher instável pode ser transferida pela vontade da paciente ou por um médico que se certifique de que os benefícios do tratamento em outra instituição superam os riscos da transferência. Os médicos e os hospitais que viola-

rem essas determinações federais estão sujeitos às penalidades civis de até US\$ 50.000 e ao cancelamento da inscrição no programa Medicare.

### ■ Monitoração eletrônica da frequência cardíaca fetal

Como está descrito no [Capítulo 24](#), a monitoração eletrônica da frequência cardíaca fetal é rotineiramente utilizada nas gestações de alto risco, começando na admissão. Alguns pesquisadores recomendaram monitorar as mulheres com gestações de baixo risco na admissão como um teste do bem-estar fetal – o chamado *teste de admissão fetal*. Quando não se detecta qualquer anormalidade na frequência cardíaca fetal, a monitoração eletrônica contínua pode ser substituída pela avaliação intermitente no restante do trabalho de parto. Nossa opinião é de que a monitoração eletrônica da frequência cardíaca fetal é adequada à avaliação pré-admissional das mulheres, inclusive das que recebem alta em seguida. No Parkland Hospital, a monitoração eletrônica externa é realizada durante pelo menos 1 hora antes de dar a alta às mulheres que comprovadamente estavam em trabalho de parto falso.

### ■ Partos residenciais

Uma ênfase importante do cuidado obstétrico durante o século XX foi o movimento a favor do nascimento em hospitais, em vez de nas residências. Em 2006, 98,9% dos partos ocorridos nos EUA foram realizados em hospitais (Martin, 2011). Do 1,1% restante, 67,2% aconteceram em casa, e 27,6% aconteceram em casas de parto. Entre 2004 e 2008, mais da metade de todos os estados norte-americanos detectou aumentos dos nascimentos domiciliares (MacDorman, 2011). Conforme mencionado no [Capítulo 1](#), a maioria dos estudos sugere que os riscos sejam maiores com os partos domiciliares (Berghella, 2008; Cheng, 2013; de Jonge, 2013; Grunebaum, 2013). Na verdade, Chervenak e colaboradores (2013) questionaram a ética dos médicos que se envolvem voluntariamente com trabalhos de parto domiciliares.

### ■ Avaliação inicial

Os parâmetros registrados são pressão arterial, temperatura, pulso e frequência respiratória da mãe. O prontuário da gravidez deve ser prontamente revisto para identificar complicações. Os problemas identificados ou antecipados durante o cuidado pré-natal devem ser apresentados de forma proeminente no prontuário de gravidez. Com maior frequência, *a menos que tenha havido sangramento além do muco cervical sanguinolento*, deve-se realizar um exame vaginal. Os dedos indicador e médio enluvados devem ser introduzidos na vagina, evitando a região anal ([Figura 22-24](#)). O número de exames vaginais correlaciona-se com a morbidade decorrente de infecção, principalmente nos casos de ruptura precoce das membranas.

### ■ Ruptura de membranas

A mulher deve ser instruída, durante o período pré-parto, sobre o extravasamento de líquido pela vagina, devendo relatar de imediato esse evento. A ruptura das membranas é significativa por três motivos. Em primeiro lugar, quando o segmento de apresentação não está fixado na pelve, a possibilidade de prolapso e compressão do cordão umbilical é muito maior. Em segundo lugar, é provável que o trabalho de parto comece em breve quando a gravidez está a termo ou em período próximo a





**FIGURA 22-24** Para realizar o exame vaginal, os grandes lábios são separados com uma das mãos, enquanto o primeiro e o segundo dedos da outra mão são introduzidos cuidadosamente no introito vaginal.

ele. Em terceiro lugar, quando o parto é atrasado depois da ruptura das membranas, a infecção intrauterina é mais provável à medida que o intervalo aumenta (Herbst, 2007).

Ao exame com espéculo estéril, as membranas rompidas são diagnosticadas quando se observa o represamento do líquido amniótico no fundo de saco posterior, ou que um líquido transparente escorre do canal cervical. Embora vários exames diagnósticos para detectar ruptura das membranas tenham sido recomendados, nenhum é totalmente confiável. Quando o diagnóstico ainda é duvidoso, outro método consiste em determinar o pH do líquido vaginal. Normalmente, o pH das secreções vaginais varia de 4,5 a 5,5, enquanto o pH do líquido amniótico em geral é de 7,0 a 7,5. O uso do indicador de *nitrazina* para identificar ruptura de membranas é um método simples e bastante confiável. As fitas de papel do teste são impregnadas com o corante, e a coloração da reação entre essas fitas de papel e os líquidos vaginais é interpretada por comparação com uma tabela de cores padronizada. Um pH superior a 6,5 é compatível com a ruptura de membranas. Resultados falso-positivos podem ocorrer quando também há sangue, sêmen ou vaginose bacteriana, enquanto os resultados falso-negativos podem ser atribuídos à escassez de líquido.

Outros testes incluem a “arborização” ou aparência de folha de samambaia do líquido vaginal, o que sugere líquido amniótico em vez de secreção cervical. O líquido amniótico cristaliza-se e forma um padrão de folha de samambaia devido às suas concentrações relativas de cloreto de sódio, proteínas e carboidratos (**Figura 4-2**). A detecção da  $\alpha$ -fetoproteína na cúpula vaginal é empregada para identificar o líquido amniótico (Yamada, 1998). Embora raramente requerida, a identificação também pode ser conseguida por injeção de índigo carmim no saco amniótico por meio de amniocentese abdominal.

### Avaliação do colo uterino

Comumente, o grau de *apagamento cervical* é expresso em termos de comprimento do canal cervical em comparação com o

de um colo não apagado. Quando o comprimento do colo se encontra reduzido à metade, está apagado em 50%. Quando o colo se torna tão fino quanto o segmento uterino inferior adjacente, encontra-se totalmente apagado ou 100% apagado.

A *dilatação cervical* é determinada estimando-se o diâmetro médio da abertura cervical ao deslizar o dedo examinador desde a margem da abertura cervical em um lado até a margem do lado oposto. O diâmetro transversal é estimado em centímetros. Diz-se que o colo está totalmente dilatado quando o diâmetro mede 10 cm, pois o segmento de apresentação de um feto a termo em geral pode atravessar um colo amplamente dilatado.

A *posição* do colo é determinada pela relação entre o óstio cervical e a cabeça fetal, sendo categorizada como posterior, média ou anterior. Em conjunto com a posição, a *consistência* do colo é determinada como macia, firme ou intermediária entre as duas.

O plano – ou *altura* – do segmento de apresentação fetal no canal de parto é descrito em relação às espinhas ciáticas, as quais estão a meio caminho entre a entrada e a saída da pelve. Quando a porção mais inferior do segmento de apresentação fetal está no nível das espinhas, diz-se que está no plano zero (0). No passado, o eixo longitudinal do canal de parto, acima e abaixo das espinhas ciáticas, era arbitrariamente dividido em terços por alguns grupos e em quintos (cerca de 1 cm) por outros. Em 1989, o American College of Obstetricians and Gynecologists adotou a classificação do plano que divide a pelve acima e abaixo das espinhas em quintos. Cada quinto representa 1 cm acima ou abaixo das espinhas. Dessa maneira, à medida que o segmento de apresentação fetal desce da entrada pélvica *na direção* das espinhas ciáticas, a designação é plano -5, -4, -3, -2, -1 e, em seguida, 0. Abaixo das espinhas, à medida que o segmento de apresentação fetal desce, ele passa pelos planos +1, +2, +3, +4 e +5 até o nascimento. O plano +5 corresponde à cabeça fetal visualizada no introito vaginal.

Quando a parte principal da cabeça fetal está no plano 0 ou abaixo dele, a maior parte da cabeça do feto frequentemente já se insinuou – dessa maneira, o plano biparietal atravessou a entrada pélvica. *Quando a cabeça está incomumente modelada ou há formação de bossa extensiva ou ambas, a insinuação pode não ter acontecido, embora a cabeça pareça estar no plano 0.*

Em um estudo realizado em cinco centros de ensino em Denver, os residentes, os enfermeiros e a instituição foram interrogados para indicar quais definições estavam sendo empregadas visando descrever a altura fetal (Carollo, 2004). Quatro definições distintas estavam em uso. De maneira perturbadora, esses pesquisadores descobriram que poucas categorias estavam cientes de que as outras empregavam definições diferentes dos planos. Dupuis e colaboradores (2005) testaram a confiabilidade das estimativas clínicas dos planos usando a posição da parte principal em centímetros acima ou abaixo das espinhas, conforme recomendado pela American Academy of Pediatrics e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012). Empregou-se um simulador de parto, no qual o plano podia ser avaliado com exatidão e comparado com o exame vaginal feito pelos médicos. Os autores demonstraram que os médicos examinadores estavam errados em um terço das vezes.

Essas cinco características – dilatação, apagamento e consistência da cérvix e posição e altura do feto – são avaliadas quando se calcula o escore de Bishop. Esse escore é utilizado frequentemente para prever o resultado da indução do trabalho de parto e está descrito no **Capítulo 26**.



## Exames laboratoriais

Quando uma mulher é admitida em trabalho de parto, o hematócrito ou a concentração de hemoglobina deve ser determinado com maior frequência. O hematócrito pode ser medido com facilidade e rapidez. No Parkland Hospital, o sangue é coletado em um tubo de coleta comum com anticoagulante. Com essa amostra, o tubo capilar heparinizado é preenchido para rodar em uma centrífuga de micro-hematócrito disponível na unidade de parto e nascimento, sendo fornecido o valor do hematócrito em três minutos. O tubo de coleta inicial também é enviado ao laboratório de hematologia para avaliação. Permite-se que outro tubo de sangue rotulado coagule e seja enviado ao banco de sangue para a tipagem sanguínea e a triagem de anticorpos, quando necessário. Uma última amostra é recolhida para sorologia de sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Obtemos uma amostra de urina para a determinação de proteína apenas nas mulheres hipertensas ([Capítulo 40](#)). No entanto, em algumas unidades de trabalho de parto, uma amostra de urina estéril é examinada em todas as mulheres para proteína e glicose.

As gestantes que não fizeram pré-natal devem ser consideradas em risco de sífilis, hepatite B e infecção por HIV ([Capítulo 65](#)). Nas pacientes que não receberam cuidados pré-natais anteriores, esses exames laboratoriais, assim como a tipagem sanguínea e a triagem de anticorpos, devem ser feitos (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Alguns estados norte-americanos – por exemplo, Texas – exigem testes rotineiros para sífilis, hepatite B e HIV em todas as mulheres admitidas em unidades de trabalho de parto e nascimento, mesmo quando esses testes foram realizados durante o cuidado pré-natal.

## Condução do primeiro estágio do trabalho de parto

Depois da admissão, logo que possível, efetua-se a complementação do exame geral. Para determinar se uma gestação é normal, todos os exames (inclusive o prontuário e os resultados dos exames laboratoriais) devem ter sido concluídos. Pode ser estabelecido um plano racional para monitorar o trabalho de parto com base nas necessidades do feto e da mãe. Como ocorrem acentuadas variações na duração do trabalho de parto, não são prudentes afirmações sobre sua duração prevista.

## Monitoração fetal intraparto

Esse tema é discutido em detalhes no [Capítulo 24](#). Resumidamente, a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam que, durante o primeiro estágio do trabalho de parto, na ausência de quaisquer anormalidades, a frequência cardíaca fetal seja verificada imediatamente depois de uma contração, no mínimo a cada 30 minutos e, em seguida, a cada 15 minutos durante o segundo estágio. Quando se emprega a monitoração eletrônica contínua, o traçado deve ser avaliado pelo menos a cada 30 minutos durante o primeiro estágio e ao menos a cada 15 minutos durante o segundo estágio do trabalho de parto. Para as mulheres com gestação em risco, a ausculta cardíaca fetal deve ser realizada pelo menos a cada 15 minutos durante o primeiro estágio e a cada 5 minutos durante o segundo estágio. A monitoração eletrônica contínua pode ser utilizada com a avaliação do traçado a cada 15 minutos durante o primeiro estágio e a cada 5 minutos durante o segundo estágio.

## Contrações uterinas

Embora comumente avaliadas por monitoração eletrônica, conforme também está descrito no [Capítulo 24](#), as contrações podem ser avaliadas manualmente por métodos qualitativos e quantitativos. Com a palma da mão apoiada suavemente no útero, pode-se determinar o momento de início de uma contração. A intensidade é determinada com base no grau de firmeza que o útero alcança. No ápice das contrações efetivas, o dedo ou polegar não pode fazer uma endentação imediata no útero durante uma contração “forte”. O tempo decorrido até o desaparecimento da contração deve ser determinado em seguida. Essa sequência é repetida para avaliar a frequência, a duração e a intensidade das contrações uterinas.

## Sinais vitais maternos

Temperatura, pulso e pressão arterial são avaliados no mínimo a cada 4 horas. Quando as membranas romperam muitas horas antes do início do trabalho de parto, ou quando há elevação limítrofe da temperatura, esta deve ser verificada de hora em hora. Além disso, com a ruptura prolongada das membranas (há mais de 18 horas), recomenda-se administrar um antibiótico para evitar infecções por estreptococos do grupo B. Isso está descrito no [Capítulo 64](#).

## Exames cervicais subsequentes

Durante o primeiro estágio do trabalho de parto, a necessidade de exames vaginais subsequentes para monitorar as alterações do colo e da posição do segmento de apresentação varia de modo considerável. Quando as membranas rompem, deve ser efetuado rapidamente um exame se a cabeça fetal não se insinuou definitivamente no exame vaginal anterior, o que exclui um prolapso de cordão umbilical. A frequência cardíaca fetal também deve ser verificada imediatamente e durante a próxima contração uterina para ajudar a detectar compressão oculta do cordão umbilical. No Parkland Hospital, os exames pélvicos periódicos costumam ser realizados com intervalos de 2 a 3 horas para avaliar a progressão do trabalho de parto.

## Ingestão oral

A alimentação deve ser suspensa durante o trabalho de parto ativo e o nascimento. O tempo de esvaziamento gástrico é acentuadamente prolongado quando o trabalho de parto é estabelecido e os analgésicos são administrados. Em consequência disso, o alimento ingerido e a maioria dos fármacos permanecem no estômago e não são absorvidos. Em vez disso, podem ser vomitados e aspirados ([Capítulo 25](#)). De acordo com a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2007), são permitidos pequenos goles de líquidos claros, lascas de gelo ocasionais e umidificantes para os lábios.

## Líquidos intravenosos

Embora tenha se tornado hábito, em muitos hospitais, estabelecer rotineiramente um sistema de infusão intravenoso no início do trabalho de parto, raramente há necessidade disso na mulher grávida normal, pelo menos até que a analgesia seja administrada. Um sistema de infusão intravenoso é vantajoso durante o puerpério imediato para a administração profilática, e por vezes terapêutica, de ocitocina, caso haja persistência da atonia uterina. Além disso, com trabalhos de parto mais pro-



longados, a administração de glicose, sódio e água para a mulher de outra forma em jejum, em uma velocidade de 60 a 120 mL/h, evita desidratação e acidose. Shrivastava e colaboradores (2009) observaram trabalhos de parto mais curtos nas nulíparas que tiveram parto vaginal, as quais receberam soro fisiológico normal intravenoso com solução de dextrose em comparação com as que receberam apenas o soro fisiológico. Garite e colaboradores (2000) designaram, de maneira randomizada, 195 mulheres em trabalho de parto para receber ou 125 ou 250 mL/h de solução de Ringer lactato ou solução de cloreto de sódio isotônica. O volume médio de líquido intravenoso total foi de 2.008 mL no grupo de 125 mL/h e 2.487 mL no de 250 mL/h. O trabalho de parto durou mais de 12 horas em um número muito maior (26 vs. 13%) das mulheres que receberam uma infusão a 125 mL/h, em comparação com as que receberam 250 mL/h – 26 versus 13%, respectivamente.

### Posição materna

A mulher em trabalho de parto normal não precisa ficar confinada no leito em uma fase precoce do trabalho de parto. Uma cadeira confortável pode ser psicológica e (talvez) fisiologicamente benéfica. No leito, deve-se permitir que a mulher em trabalho de parto assuma a posição que ache mais confortável – em decúbito lateral na maior parte das ocasiões. Ela não deve ser restringida à posição supina por causa da compressão aorto-cava resultante e seu potencial para diminuir a perfusão uterina ([Capítulo 4](#)). Bloom e colaboradores (1998) realizaram um estudo randomizado sobre caminhar durante o trabalho de parto com mais de 1.000 gestantes de baixo risco. Os autores demonstraram que caminhar não acelerou ou diminuiu o trabalho de parto ativo e que não era deletério. Lawrence e colaboradores (2009) conseguiram resultados similares em sua revisão da base de dados Cochrane.

### Analgesia

A analgesia está descrita em detalhes no [Capítulo 25](#). Em geral, o alívio da dor deve depender das necessidades e dos desejos da gestante. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) especificou metas ideais para os cuidados anestésicos em obstetrícia.

### Amniotomia

Quando as membranas estão intactas, há enorme tentação, mesmo durante o trabalho de parto normal, de realizar a amniotomia. Os supostos benefícios são trabalho de parto mais rápido, detecção mais precoce do líquido amniótico tinto de mecônio e oportunidade de aplicar um eletrodo no feto ou inserir um cateter de pressão na cavidade uterina para monitoração. As vantagens e as desvantagens da amniotomia estão descritas no [Capítulo 26](#). É importante notar que a cabeça fetal deve estar bem aplicada no colo e não ser deslocada da pelve durante o procedimento para impedir o prolapso do cordão umbilical.

### Função vesical

A distensão vesical deve ser evitada porque pode prejudicar a descida do segmento de apresentação fetal, bem como levar à subsequente hipotonia da bexiga e infecção. Durante cada exame abdominal, a região suprapúbica deve ser inspecionada e palpada para detectar distensão. Quando a bexiga pode ser observada ou palpada facilmente acima da sínfise, a gestante

deve ser instruída a urinar. Algumas vezes, as mulheres que não conseguem urinar na comadre podem andar com ajuda até o banheiro e urinar adequadamente. Quando a bexiga está distendida e a mulher não consegue urinar, é indicado cateterismo. Carley e colaboradores (2002) mostraram que 51 de 11.332 partos vaginais (1 em 200) foram complicados por retenção urinária. Muitas mulheres voltaram a urinar antes da alta do hospital. Musselwhite e colaboradores (2007) relataram retenção em 4,7% das mulheres que receberam analgesia peridural no trabalho de parto. Os fatores de risco para retenção foram primiparidade, parto induzido ou estimulado pela ocitocina, lacerações do períneo, parto vaginal instrumentado, cateterização durante o parto e duração do parto > 10 horas.

## Condução do segundo estágio do trabalho de parto

Com a dilatação cervical total, que significa o início do segundo estágio, a mulher comumente começa a fazer força para baixo. Com a descida do segmento de apresentação, ela sente desejo forte de defecar. As contrações uterinas e as forças expulsivas acompanhantes podem, agora, durar 1 minuto e reincidir em um intervalo não superior a 1,5 minuto. Conforme discutido anteriormente, a duração média do segundo estágio é de 50 minutos nas nulíparas e 20 minutos nas múltiparas, embora o intervalo possa ser altamente variável. A monitoração da frequência cardíaca fetal foi discutida previamente, enquanto a interpretação dos padrões eletrônicos de frequência cardíaca fetal no segundo estágio está descrita no [Capítulo 24](#).

### Esforços expulsivos

Na maioria dos casos, fazer força para baixo é um ato reflexo e espontâneo durante o segundo estágio do trabalho de parto. Às vezes, uma mulher pode não empregar suas forças expulsivas de maneira proveitosa, sendo desejável o ensino. Suas pernas devem ser flexionadas pela metade, de modo que ela possa empurrá-las contra o colchão. Quando começar a próxima contração uterina, ela deve ser instruída a fazer força para baixo como se estivesse defecando. A mulher não deve ser incentivada a fazer força depois do término de cada contração. Em lugar disso, deve-se permitir que ela e seu feto descansem e se recuperem. Durante esse período de força ativa para baixo, é provável que a frequência cardíaca fetal auscultada imediatamente após a contração seja lenta, mas deve voltar para a faixa normal antes do próximo esforço expulsivo.

Diversas posições durante o segundo estágio foram recomendadas para aumentar os esforços de expulsão. Eason e colaboradores (2000) realizaram uma revisão detalhada das várias posições e seus efeitos na incidência de traumatismo perineal. Os autores demonstraram que a posição recomendada de pé não tinha vantagens sobre a posição de decúbito. As posições eretas consistem em sentar, ajoelhar, agachar ou descansar com as costas em uma elevação de 30°. Em contrapartida, em sua revisão sistemática, Berghella e colaboradores (2008) relataram dados de boa qualidade que apoiam a posição ereta. Os resultados fetal e obstétrico parecem não ser afetados quando o esforço é dirigido ou não durante o segundo estágio do trabalho de parto (Bloom, 2006; Hansen, 2012). Os efeitos maternos do esforço expulsivo dirigido foram relatados por Schaffer e colaboradores (2005), que realizaram testes urodinâmicos em primíparas três meses após o parto. As mulheres orientadas para



o esforço expulsivo durante o segundo estágio do trabalho de parto apresentaram menor capacidade vesical e menos desejo de urinar em comparação com as incentivadas a fazer o esforço expulsivo ou descansar quando desejado. Contudo, os efeitos de longo prazo dessa prática ainda precisam ser definidos.

À medida que a cabeça desce na pelve, o períneo começa a abaular e a pele sobrejacente torna-se esticada. Nesse momento, o couro cabeludo do feto pode estar visível no orifício vulvar. Nessa ocasião, a gestante e o feto estão preparados para o nascimento, que está descrito no [Capítulo 27](#).

## PROTOCOLOS DE CONDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO

Uma abordagem ordenada e sistemática à condução do trabalho de parto assegura desfechos maternos e perinatais reproduzíveis. Isso foi comprovado por Althabe e colaboradores (2008), que aplicaram randomicamente cuidados com base em evidências em 19 hospitais da Argentina e do Uruguai. Em seguida, outros autores publicaram vários protocolos de condução do trabalho de parto. Isso inclui os protocolos do National Maternity Hospital de Dublin, o protocolo da Organização Mundial da Saúde (OMS) e o protocolo do Parkland Hospital.

### ■ Condução ativa do trabalho de parto

Há mais de 30 anos, O'Driscoll e colaboradores (1984) elaboraram o conceito pioneiro de que um protocolo de condução do trabalho de parto padronizado e disciplinado reduziria o número de cesarianas por distocia. Seu índice global de cesariana era de 5% nas décadas de 1970 e 1980 com essa abordagem. Hoje, essa conduta é referida como *condução ativa do trabalho de parto*. Dois de seus componentes – amniotomia e ocitocina – têm sido amplamente utilizados, em especial nos países de língua inglesa que não os EUA. Com esse protocolo, o trabalho de parto é diagnosticado quando as contrações dolorosas são acompanhadas por apagamento cervical completo, “amostra” sanguinolenta ou ruptura das membranas. As mulheres com essas alterações devem ser agendadas para o parto em 12 horas. O exame pélvico deve ser realizado a cada hora durante as 3 horas seguintes e, depois disso, em intervalos de 2 horas. Quando a dilatação não aumenta pelo menos 1 cm/h, realiza-se a amniotomia. A evolução deve ser novamente avaliada em 2 horas e inicia-se a infusão de ocitocina em dose alta, descrita no [Capítulo 26](#), a menos que a dilatação mínima de 1 cm/hora seja documentada. As mulheres são constantemente atendidas por enfermeiros obstétricos. Quando as membranas rompem antes da admissão, a ocitocina deve ser iniciada quando não há progressão no intervalo de 1 hora.

López-Zeno e colaboradores (1992) compararam prospectivamente essa conduta ativa com sua abordagem “tradicional” à condução do trabalho de parto no Northwestern Memorial Hospital de Chicago. Os autores distribuíram randomicamente 705 nulíparas com gestações sem complicações em trabalho de parto espontâneo a termo. O índice de cesariana foi significativamente menor com a conduta ativa *versus* tradicional – 10,5 *versus* 14,1%, respectivamente. Contudo, estudos subsequentes não confirmaram isso. Wei e colaboradores (2009), em uma revisão da base de dados Cochrane, encontraram modesta redução dos índices de cesariana quando a abordagem ativa ao trabalho de parto foi comparada com o cuidado padronizado.

Frigoletto e colaboradores (1995) publicaram outro estudo randomizado com 1.934 mulheres nulíparas atendidas no Brigham and Women's Hospital de Boston. Embora os autores tenham considerado que essa abordagem abreviou de alguma forma o trabalho de parto, ela não alterou o índice de cesariana. Desde então, essas observações foram publicadas por outros pesquisadores (Brown, 2008).

### ■ Partograma da Organização Mundial da Saúde

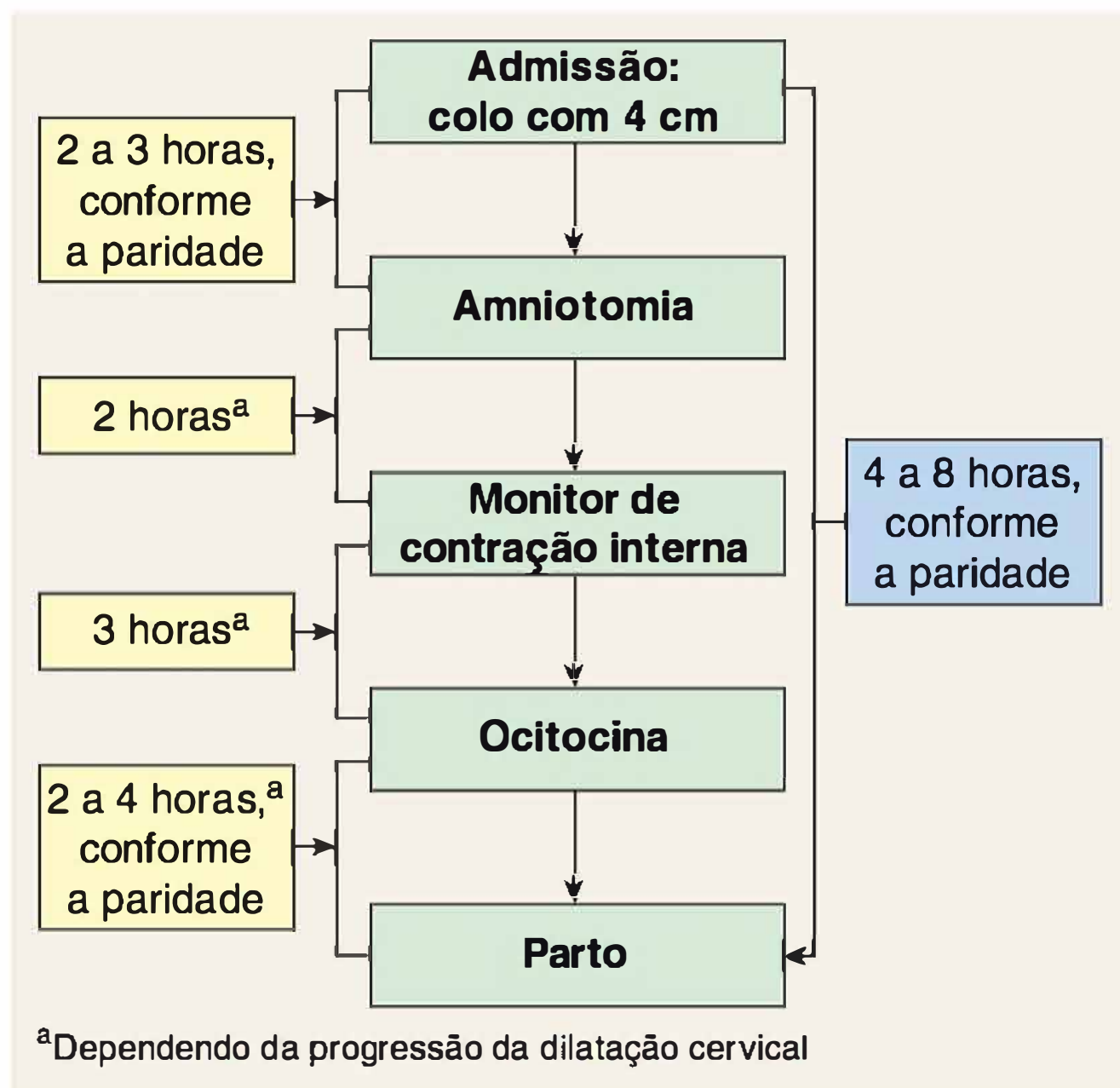
Um *partograma* foi elaborado pela OMS para uso nos países em desenvolvimento (Dujardin, 1992). De acordo com Orji (2008), o partograma é similar para as nulíparas e multíparas. O trabalho de parto é dividido em uma fase latente, que deve durar não mais que 8 horas, e uma fase ativa. A fase ativa começa com a dilatação de 3 cm, não devendo a evolução ocorrer a mais de 1 cm/hora. Uma espera de 4 horas é recomendada antes da intervenção quando a fase ativa é lenta. O trabalho de parto é colocado em um gráfico, e a análise inclui o uso de linhas de alerta e ação. Lavender e colaboradores (2006) randomizaram 3.000 nulíparas para intervenções de trabalho de parto em 2 *versus* 4 horas, conforme recomendado pela OMS. A taxa de cesariana não foi afetada, concluindo eles que as intervenções, como a amniotomia e a ocitocina, aumentaram desnecessariamente com o uso do intervalo de 2 horas. Depois de sua revisão da base de dados Cochrane, Lavender e colaboradores (2008) não recomendam a utilização do partograma para o tratamento do trabalho de parto comum.

### ■ Protocolo de condução do trabalho de parto do Parkland Hospital

As mulheres são admitidas quando o trabalho de parto ativo – definido como dilatação cervical de 3 a 4 cm ou mais na presença de contrações uterinas – é diagnosticado ou se confirma a ruptura das membranas. As orientações de conduta resumidas na [Figura 22-25](#) estipulam que um exame pélvico seja realizado aproximadamente a cada 2 horas. O trabalho de parto ineficaz é suspeitado quando o colo não dilata em cerca de 2 horas da admissão. Em seguida, realiza-se a amniotomia, sendo a evolução do trabalho de parto determinada na próxima avaliação em duas horas. Nas mulheres cujos trabalhos de parto não evoluem, aplica-se um cateter de pressão intrauterina para avaliar a função do útero. Contrações hipotônicas e nenhuma dilatação cervical depois de mais 2 a 3 horas resultam na estimulação do trabalho de parto, usando o regime de ocitocina em dose alta descrito no [Capítulo 26](#). A meta é atividade uterina de 200 a 250 unidades Montevideu por 2 a 4 horas, antes que possa ser diagnosticada a distocia.

Taxas de dilatação entre 1 e 2 cm/hora são aceitáveis como evidência de progressão depois que se consegue atividade uterina satisfatória com ocitocina. Isso pode demorar até 8 horas ou mais, antes que um parto cesariano seja realizado por distocia. O tempo cumulativo exigido para adotar essa conduta por etapa permite que muitas mulheres estabeleçam o trabalho de parto efetivo. Esse protocolo foi avaliado em mais de 20.000 mulheres com gestações sem complicação. É importante salientar que essas intervenções no trabalho de parto e o uso relativamente incomum de cesariana não colocaram em risco o feto neonato.





**FIGURA 22-25** Esquema do protocolo de condução do trabalho de parto em uso no Parkland Hospital. Os tempos totais desde a admissão até o nascimento são mais curtos que a soma potencial dos intervalos de intervenção, pois nem toda mulher requer cada intervenção.

## REFERÊNCIAS

- Adams SS, Eberhard-Gran M, Eskild A: Fear of childbirth and duration of labour: a study of 2206 women with intended vaginal delivery. *BJOG* 119(10):1238, 2012
- Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, et al: Epidural analgesia lengthens the Friedman active phase of labor. *Obstet Gynecol* 100:46, 2002
- Althabe F, Buekens P, Bergel E, et al: A behavioral intervention to improve obstetrical care. *N Engl J Med* 358:1929, 2008
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 6th ed. Washington, 2007
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Washington, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric forceps. Committee Opinion 71, August 1989
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Optimal goals for anesthesia care in obstetrics. Committee Opinion No. 433, May 2009
- Bailit JL, Dierker L, Blanchard MH, et al: Outcomes of women presenting in active versus latent phase of spontaneous labor. *Obstet Gynecol* 105:77, 2005
- Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP: Evidence-based labor and delivery management. *Am J Obstet Gynecol* 199:445, 2008
- Bloom SL, Casey BM, Schaffer JI, et al: A randomized trial of coached versus uncoached maternal pushing during the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 194:10, 2006
- Bloom SL, McIntire DD, Kelly MA, et al: Lack of effect of walking on labor and delivery. *N Engl J Med* 339:76, 1998
- Brown HC, Paranjthy S, Dowswell T, et al: Package of care for active management in labour for reducing caesarean section rates in low-risk women. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD004907, 2008
- Caldwell WE, Moloy HC, D'Esopo DA: A roentgenologic study of the mechanism of engagement of the fetal head. *Am J Obstet Gynecol* 28:824, 1934
- Calkins LA: The etiology of occiput presentations. *Am J Obstet Gynecol* 37:618, 1939
- Carlan SJ, Wyble L, Lense J, et al: Fetal head molding: diagnosis by ultrasound and a review of the literature. *J Perinatol* 11:105, 1991
- Carley ME, Carley JM, Vasdev G, et al: Factors that are associated with clinically overt postpartum urinary retention after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 187:430, 2002
- Carollo TC, Reuter JM, Galan HL, et al: Defining fetal station. *Am J Obstet Gynecol* 191:1793, 2004
- Chelmow D, Kilpatrick SJ, Laros RK Jr: Maternal and neonatal outcomes after prolonged latent phase. *Obstet Gynecol* 81:486, 1993
- Cheng YW, Snowden JM, King TL, et al: Selected perinatal outcomes associated with planned home births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 209(4):325.e1, 2013
- Chervenak FA, McCullough LB, Brent RL, et al: Planned home birth: the professional responsibility response. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):31, 2013
- Chin JR, Henry E, Holmgren CM, et al: Maternal obesity and contraction strength in the first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 207:129.e1, 2012
- de Jonge A, Mesman JAJM, Manniën J, et al: Severe adverse maternal outcomes among low risk women with planned home versus hospital births in the Netherlands: nationwide cohort study. *BMJ* 346:f3263, 2013
- Dujardin B, De Schampheleire I, Sene H, et al: Value of the alert and action lines on the partogram. *Lancet* 339:1336, 1992
- Dupuis O, Silveira R, Zentner A, et al: Birth simulator: Reliability of transvaginal assessment of fetal head station as defined by the American College of Obstetricians and Gynecologists classification. *Am J Obstet Gynecol* 192:868, 2005
- Eason E, Labrecque M, Wells G, et al: Preventing perineal trauma during childbirth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 95:464, 2000
- Friedman E: The graphic analysis of labor. *Am J Obstet Gynecol* 68:1568, 1954
- Friedman EA: An objective approach to the diagnosis and management of abnormal labor. *Bull N Y Acad Med* 48:842, 1972
- Friedman EA: Labor: Clinical Evaluation and Management, 2nd ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978
- Friedman EA: Primigravid labor: a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol* 6:567, 1955
- Friedman EA, Sachtleben MR: Amniotomy and the course of labor. *Obstet Gynecol* 22:755, 1963
- Frigoletto FD Jr, Lieberman E, Lang JM, et al: A clinical trial of active management of labor. *N Engl J Med* 333:745, 1995
- Gardberg M, Tuppurainen M: Anterior placental location predisposes for occiput posterior presentation near term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:151, 1994a
- Gardberg M, Tuppurainen M: Persistent occiput posterior presentation—a clinical problem. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:45, 1994b
- Garite TJ, Weeks J, Peters-Phair K, et al: A randomized controlled trial of the effect of increased intravenous hydration on the course of labor in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 183:1544, 2000
- Graham JM Jr, Kumar A: Diagnosis and management of extensive vertex birth molding. *Clin Pediatr (Phila)* 45(7):672, 2006
- Grunebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, et al: Apgar scores of 0 at 5 minutes and neonatal outcomes or serious neurologic dysfunction in relation to birth setting. *Am J Obstet Gynecol* 209:323.e1, 2013
- Handa VL, Blomquist JL, Knoepp LR, et al: Pelvic floor disorder 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth. *Obstet Gynecol* 118:777, 2011
- Hendricks CH, Brenner WE: Cardiovascular effects of oxytocic drugs used postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 108:751, 1970
- Herbst A, Källén K: Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol* 110:612, 2007
- Kilpatrick SJ, Laros RK Jr: Characteristics of normal labor. *Obstet Gynecol* 74:85, 1989
- Kominiarek MA, Zhang J, VanVeldhuisen P, et al: Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 205:244.e1, 2011
- Laughon SK, Branch W, Beaver J, et al: Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol* 206:419.e1.9, 2012
- Lavender T, Alfievic A, Walkinshaw S: Effect of different partogram action lines on birth outcomes. *Obstet Gynecol* 108:295, 2006
- Lavender T, Hart A, Smyth RM: Effect of partogram use on outcomes for women in spontaneous labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD005461, 2008
- Lawrence A, Lewis L, Hofmeyr GJ, et al: Maternal positions and mobility during first stage labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003934, 2009
- Lawrence HC, Copel JA, O'Keeffe DF, et al: Quality patient care in labor and delivery: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* 207(3):147, 2012
- Leopold J: Conduct of normal births through external examination alone. *Arch Gynaekol* 45:337, 1894
- López-Zeno JA, Peaceman AM, Adashek JA, et al: A controlled trial of a program for the active management of labor. *N Engl J Med* 326:450, 1992
- Lydon-Rochelle M, Albers L, Gorwoda J, et al: Accuracy of Leopold maneuvers in screening for malpresentation: a prospective study. *Birth* 20:132, 1993



- MacDorman MF, Declercq E, Mathews TJ: United States home births increase 20 percent from 2004 to 2008. *Birth* 38(3):185, 2011
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 60(1):1, 2011
- Musselwhite KL, Faris P, Moore K, et al: Use of epidural anesthesia and the risk of acute postpartum urinary retention. *Am J Obstet Gynecol* 196:472, 2007
- Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al: Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 300:1311, 2008
- O'Driscoll K, Foley M, MacDonald D: Active management of labor as an alternative to cesarean section for dystocia. *Obstet Gynecol* 63:485, 1984
- Orji E: Evaluating progress of labor in nulliparas and multiparas using the modified WHO partograph. *Int J Gynaecol Obstet* 102:249, 2008
- Pates JA, McIntire DD, Leveno KJ: Uterine contractions preceding labor. *Obstet Gynecol* 110:566, 2007
- Robinson BK, Mapp DC, Bloom SL, et al: Increasing maternal body mass index and characteristics of the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 118:1309, 2011
- Schaffer JI, Bloom SL, Casey BM, et al: A randomized trial of the effects of coached vs uncoached maternal pushing during the second stage of labor on postpartum pelvic floor structure and function. *Am J Obstet Gynecol* 192:1692, 2005
- Segel SY, Carreño CA, Weiner MS, et al: Relationship between fetal station and successful vaginal delivery in nulliparous women. *Am J Perinatol* 29:723, 2012
- Shrivastava VK, Garite TJ, Jenkins SM, et al: A randomized, double-blinded, controlled trial comparing parenteral normal saline with and without dextrose on the course of labor in nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 200(4):379.e1, 2009
- Sokol RJ, Stojkov J, Chik L, et al: Normal and abnormal labor progress: I. A quantitative assessment and survey of the literature. *J Reprod Med* 18:47, 1977
- Tuuli MG, Frey HA, Odibo AO, et al: Immediate compared with delayed pushing in the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 120:660, 2012
- Wei S, Wo BL, Xu H, et al: Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006794, 2009
- Yamada H, Kishida T, Negishi H, et al: Silent premature rupture of membranes, detected and monitored serially by an AFP kit. *J Obstet Gynaecol Res* 24:103, 1998
- Zahalka N, Sadan O, Malinger G, et al: Comparison of transvaginal sonography with digital examination and transabdominal sonography for the determination of fetal head position in the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 193:381, 2005
- Zhang J, Landy HJ, Branch DW, et al: Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 116:1281, 2010
- Zhang J, Troendle J, Mikolajczyk R, et al: Natural history of labor progression [Abstract 134]. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine in San Diego, CA, January 26–31, 2009a
- Zhang J, Troendle JF, Yancey MK: Reassessing the labor curve in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 187:824, 2002
- Zhang J, Vanveldhuisen P, Troendle J, et al: Normal labor patterns in U.S. women [Abstract 80]. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine in San Diego, CA, January 26–31, 2009b



# Anormalidades no Trabalho de Parto

**DISTOCIA** ..... 455

**ANORMALIDADES DAS FORÇAS EXPULSIVAS** ..... 458

**RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS A TERMO** ..... 462

**TRABALHO DE PARTO PRECIPITADO** ..... 462

**DESPROPORÇÃO FETOPÉLVICA** ..... 463

**CAPACIDADE PÉLVICA** ..... 463

**APRESENTAÇÃO DE FACE** ..... 466

**APRESENTAÇÃO DE FRONTE** ..... 468

**SITUAÇÃO TRANSVERSA** ..... 468

**APRESENTAÇÃO COMPOSTA** ..... 469

**COMPLICAÇÕES COM A DISTOCIA** ..... 470

**DISTOCIA**

Há diversas anormalidades do trabalho de parto que podem interferir com a progressão ordenada do parto espontâneo. Essas anormalidades são genericamente denominadas *distocias*. Literalmente, distocia significa *parto difícil*, sendo caracterizada por trabalho de parto que evolui de forma anormalmente lenta. Ela ocorre a partir de quatro anormalidades distintas que podem ocorrer isoladamente ou em combinação. Em primeiro lugar, as forças expulsivas podem ser anormais. Por exemplo, as contrações uterinas podem apresentar força insuficiente ou ser descoordenadas para que ocorram o apagamento e a dilatação do colo – disfunção uterina. Além disso, é possível que o esforço muscular voluntário materno seja insuficiente durante o segundo estágio do trabalho de parto. Em segundo lugar, as anormalidades na apresentação, na posição ou no desenvolvimento fetais podem atrasar o trabalho de parto. Ademais, anormalidades na estrutura óssea da pelve materna podem induzir uma contração pélvica. E, finalmente, anormalidades nos tecidos moles do trato reprodutor podem ser um obstáculo à descida do feto. Para

simplificar, essas anormalidades podem, de forma mecanicista, ser classificadas em três categorias: relacionadas com as *forças* – contratilidade uterina e esforço materno para a expulsão do feto; com o *passageiro* – o feto; e com a *passagem* – a pelve. Os sinais clínicos comumente encontrados nas mulheres com tais anormalidades do trabalho de parto estão resumidos na **Tabela 23-1**.

**Termos descritores de distocia**

As anormalidades apresentadas na **Tabela 23-1** costumam interagir para produzir o trabalho de parto disfuncional. Atualmente, expressões como *desproporção cefalopélvica* e *parada de progressão do parto* costumam ser usadas para descrever o trabalho de parto que não evolui. Dessas, a expressão *desproporção cefalopélvica* passou a ser usada ainda no século XIX para descrever o trabalho de parto impedido por disparidade entre o tamanho da cabeça fetal e a pelve materna. Contudo, essa expressão teve origem em uma época na qual a principal indicação de cesariana era o estreitamento franco da pelve causado por raquitismo (Olah, 1994). Essa desproporção absoluta é rara em nossos dias, e hoje, na maioria dos casos, as causas são posição inadequada da cabeça fetal dentro da pelve (assinclitismo) ou contrações uterinas ineficazes. A verdadeira desproporção é um diagnóstico frágil, considerando que 66% ou mais das mulheres submetidas à cesariana com essa justificativa subsequentemen-

**TABELA 23-1** Sinais clínicos comumente encontrados nas mulheres com trabalho de parto ineficaz

<b>Dilatação do colo e descida do feto inadequadas:</b>
Trabalho de parto prolongado – progressão lenta
Trabalho de parto interrompido – nenhum progresso
Esforço expulsivo inadequado – força de expulsão ineficaz
<b>Desproporção fetopélvica:</b>
Feto muito grande
Capacidade pélvica inadequada
Vício de apresentação ou de posição do feto
<b>Ruptura das membranas não acompanhada por trabalho de parto</b>



TABELA 23-2 Padrões, critérios diagnósticos e métodos de tratamento do trabalho de parto anormal

Padrão do trabalho de parto	Critérios diagnósticos		Tratamento preferencial	Tratamento excepcional
	Nulíparas	Múltiparas		
<b>Parturição prolongada</b>				
Fase latente prolongada	> 20 h	> 14 h	Repouso no leito	Ocitocina ou cesariana em caso de problemas urgentes
<b>Parturição protraída</b>				
Fase de dilatação ativa protraída	< 1,2 cm/h	1,5 cm/h	} Expectante com medidas de suporte	Cesariana em caso de DCP
Descida protraída	< 1 cm/h	< 2 cm/h		
<b>Parturição interrompida</b>				
Fase latente prolongada	> 3 h	> 1 h	} Avaliar se há DCP: DCP: cesariana Sem DCP: ocitocina	Repouso em caso de exaustão Parto cesariano
Interrupção secundária da dilatação	> 2 h	> 2 h		
Interrupção da descida	> 1 h	> 1 h		
Não há descida	Nenhuma descida na fase latente ou no segundo estágio			

DCP, desproporção cefalopélvica.  
Modificado de Cohen, 1983.

te dão à luz crianças maiores por via vaginal. A expressão *parada de progressão do parto*, tanto espontâneo quanto induzido, tem sido usada para descrever o trabalho de parto ineficaz. A expressão indica ausência de evolução na dilatação do colo ou de descida do feto. Nenhuma dessas expressões é específica. Os termos apresentados na Tabela 23-2 e seus critérios diagnósticos descrevem de forma mais precisa o trabalho de parto com evolução anormal.

Mecanismos de distocia

A descrição de distocia, feita por Williams (1903) na primeira edição desta obra, ainda vale para os dias atuais. A Figura 23-1 ilustra o processo mecânico do trabalho de parto e os possíveis obstáculos. O colo e o segmento inferior do útero são representados no final da gestação e do trabalho de parto. No término da gestação, a cabeça fetal, para atravessar o canal do parto, depara-se com o segmento inferior do útero relativamente espesso e com o colo não dilatado. A musculatura do fundo uterino é me-

nos desenvolvida e presumivelmente menos resistente. Contrações uterinas, resistência do colo e pressão anterógrada exercida pelas partes mais avançadas do feto são os fatores que influenciam a evolução do primeiro estágio do trabalho de parto.

Como também mostra a Figura 23-1B, após a dilatação total do colo, a relação mecânica entre a posição e o tamanho da cabeça fetal e a capacidade da pelve, ou seja, a *proporção fetopélvica*, torna-se mais clara à medida que ocorre a descida da apresentação. Como consequência, eventuais anormalidades nessa proporção ficam mais evidentes uma vez que se inicie o segundo estágio.

A disfunção da musculatura uterina pode resultar de distensão excessiva do órgão, obstrução do parto ou ambos. Assim, a ineficácia do trabalho de parto geralmente é aceita como um possível sinal de alerta para desproporção fetopélvica. Embora a divisão artificial das anormalidades do trabalho de parto em *disfunções puramente uterinas* e *desproporção fetopélvica* simplifique a classificação, ela implica caracterização incompleta porque essas duas anormalidades estão intimamente inter-relacionadas. De fato,

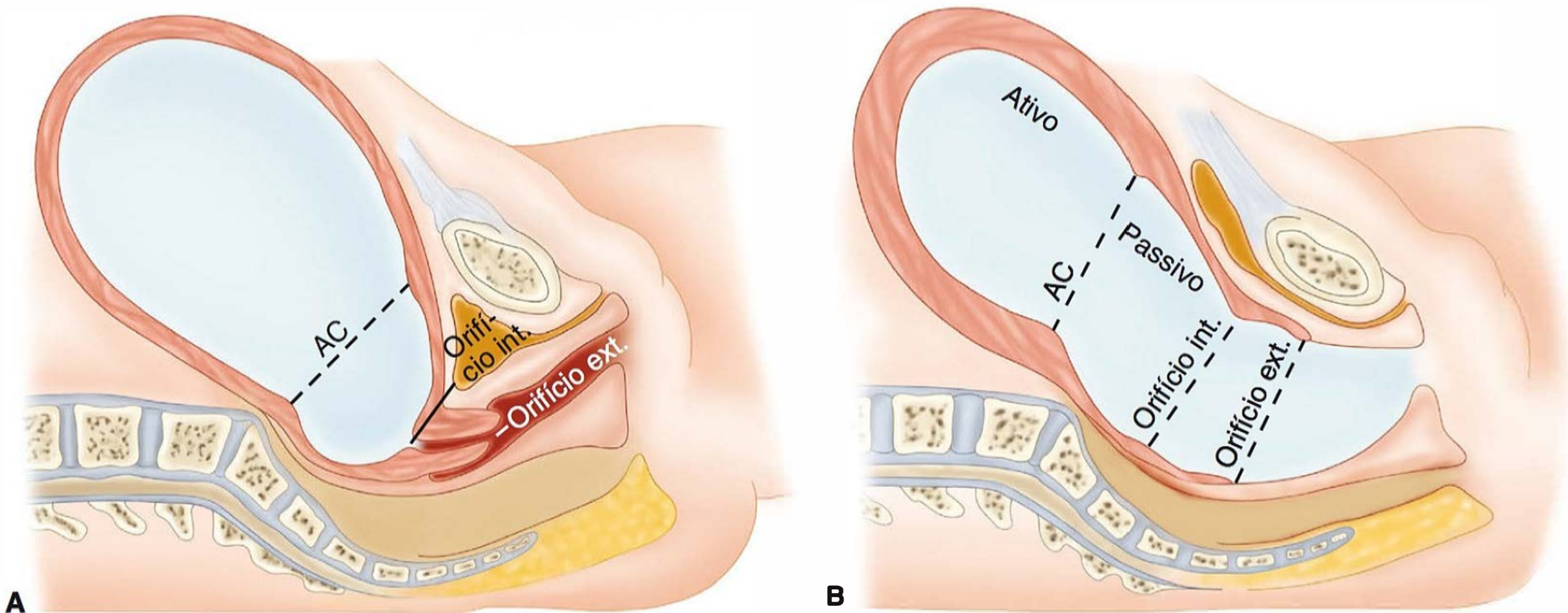


FIGURA 23-1 Representações do canal do parto. A. Ao final da gestação. B. Durante o segundo estágio do trabalho de parto, mostrando a formação do canal do parto. AC, anel de contração; int., interno; ext., externo. (Adaptada de Williams, 1903.)



de acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), o esqueleto pélvico raramente impede o parto vaginal. Na falta de meios objetivos para distinguir com precisão entre essas duas causas de parada do trabalho de parto, os médicos devem se basear na *prova de trabalho de parto* para determinar se há possibilidade de haver nascimento por via vaginal.

■ **Revisão do diagnóstico de distocia**

Em 2009, a taxa global de cesarianas para todos os nascimentos nos Estados Unidos atingiu o recorde de 32,9% (Martin, 2011). Esse foi o 13º ano consecutivo em que a taxa de cesarianas aumentou, representando um aumento de quase 60% em comparação com os 20,7% de 1996. A taxa de 32,8% em 2010 pode sugerir que essa longa tendência de aumento na taxa de cesarianas esteja começando a arrefecer (Martin, 2012). Considerando que muitas cesarianas repetidas são realizadas após a primeira operação ter sido indicada por distocia, estima-se que 60% dos partos cesarianos nos Estados Unidos possam, em última análise, ser atribuídos ao diagnóstico de anormalidade no trabalho de parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

Para abordar o aumento na taxa de cesarianas, o National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) e o American College of Obstetricians and Gynecologists convocaram um grupo de trabalho (Spong, 2012). Esse grupo recomendou novas definições para parada na progressão do trabalho de parto a fim de evitar a realização de cesarianas desnecessárias. Especificamente, foi concluído que “deve ser dado tempo suficiente para as fases latente e ativa normais do primeiro estágio e para o segundo estágio, desde que as condições materna e fetal permitam. O período adequado a esses estágios parece ser maior do que o tradicionalmente estimado”. A implicação desse ponto de vista é que a mudança dos critérios diagnósticos para trabalho de parto anormal reduzirá a taxa excessiva de cesarianas. A **Tabela 23-3** é um resumo de algumas das recomendações do grupo de trabalho para revisão dos critérios para condução do trabalho de parto. De acordo com o grupo de trabalho, essas definições “modificam um pouco os critérios publicados e estão sendo recomendadas em atenção a achados mais recentes acerca da progressão do trabalho de parto que questionam práticas há muito mantidas com base na curva de Friedman”.

Esses novos critérios propostos listados na **Tabela 23-3** para trabalho de parto normal e, portanto, para trabalho de parto anormal foram fortemente influenciados pelos resultados do *Safe Labor Consortium*, patrocinado pelo NICHD, e pelo relatório, também patrocinado pelo NICHD, sobre a duração do segundo estágio do trabalho de parto (Rouse, 2009; Zhang, 2010). A **Tabela 23-4** mostra uma comparação entre a duração da fase ativa do trabalho de parto no *Safe Labor Consortium* e a de outros trabalhos contemporâneos. É importante observar

**TABELA 23-4** Duração da fase ativa do trabalho de parto: comparação entre trabalhos contemporâneos<sup>a</sup>

Pesquisador	Ocitocina (%)	Peridural (%)	Fase ativa, dilatação de 4-10 cm
Zhang (2010) <sup>b</sup>	47	84	6 h
Graseck (2012)	0	70	5 h
Alexander (2002)	44	100	7,4 h

<sup>a</sup>Inclui nulíparas a termo com trabalho de parto espontâneo e colo dilatado 4 cm.  
<sup>b</sup>*Safe Labor Consortium*.

que quase metade da coorte do *Consortium* foi tratada com ocitocina, enquanto 84% foram tratados com analgesia peridural – ambos fatores associados a prolongamento da fase ativa do trabalho de parto. De fato, os casos em que foram utilizadas ocitocina e analgesia peridural nos trabalhos de Graseck (2012) e Alexander (2002) tiveram durações da fase ativa semelhantes às observadas no *Consortium*. Vale dizer que todos esses relatórios tiveram como base as práticas obstétricas contemporâneas.

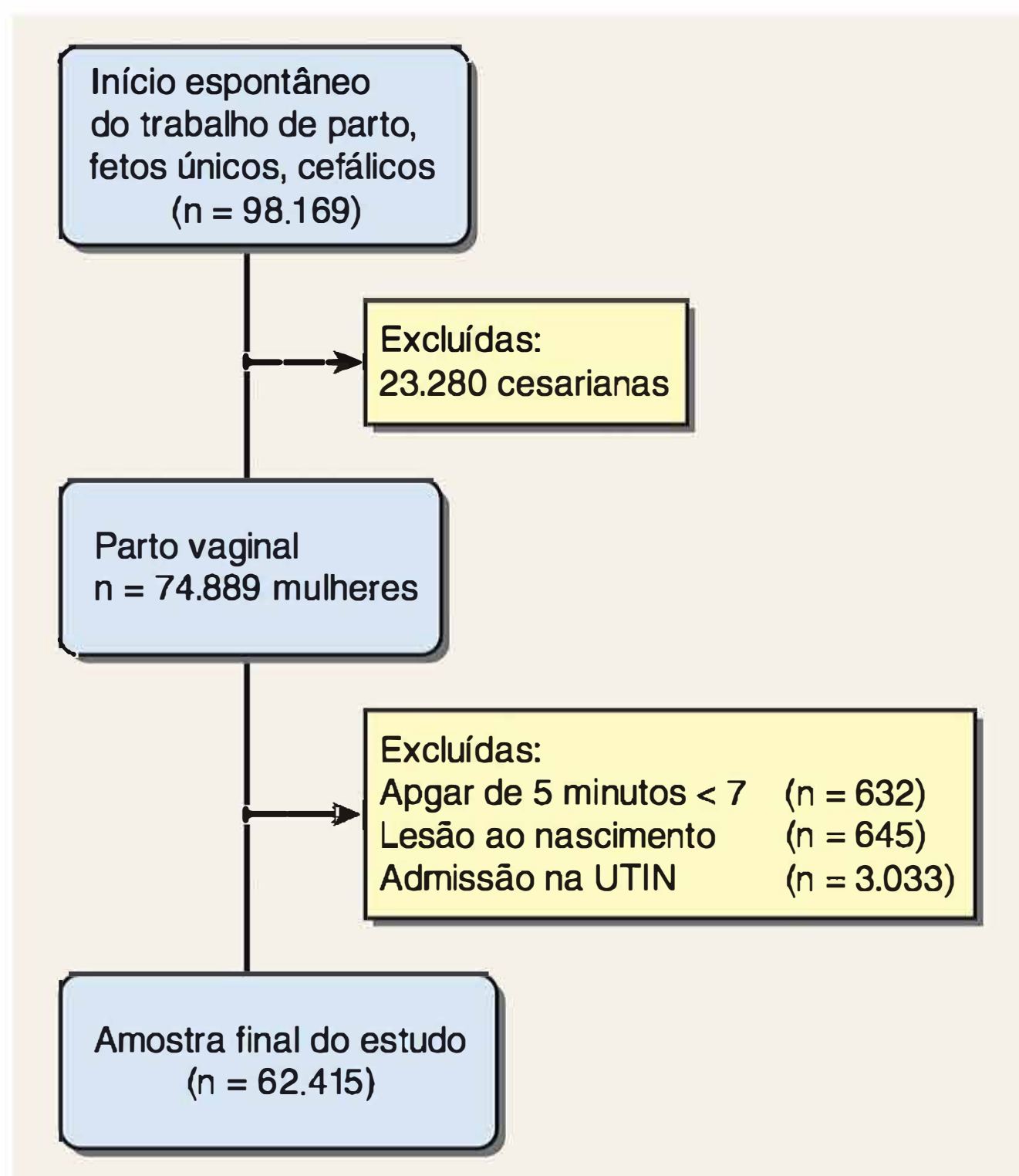
O *Safe Labor Consortium*, publicado por Zhang e colaboradores (2010), foi um estudo retrospectivo multicêntrico utilizando dados de registros médicos eletrônicos de 19 hospitais nos Estados Unidos, entre 2002 e 2008. Um dos objetivos desse estudo foi analisar os padrões dos trabalhos de parto e desenvolver critérios contemporâneos para avaliar a progressão do parto em nulíparas. A **Figura 23-2** resume a coorte estudada que formou a base dos novos critérios propostos para avaliação da progressão do parto. É importante ressaltar que todas as mulheres submetidas à cesariana foram excluídas, assim como aquelas com neonatos comprometidos. Em razão dessas grandes exclusões, o padrão de trabalho de parto definido como normal é problemático, uma vez que foram incluídas apenas as mulheres que deram à luz crianças *normais* por via vaginal. Também é questionável concluir que esses critérios revisados de normalidade do trabalho de parto reduzirão a taxa de cesarianas, quando a taxa global no *Safe Labor Consortium* foi de 30,5% usando o recém proposto intervalo para o primeiro estágio. Os autores de um trabalho da Maternal Fetal Medicine Units Network do NICHD analisaram as práticas de condução do trabalho de parto em 8.546 gestantes submetidas a uma cesariana primária indicada por distocia, em um estudo transversal amplo dos hospitais dos Estados Unidos (Alexander, 2003). Cerca de 92% das cesarianas por distocia foram realizadas durante a fase ativa do trabalho de parto, definida por dilatação do colo ≥ 4 cm. O intervalo médio entre a admissão e o nascimento foi de 17 horas, e a dilatação média do colo foi de 6 cm antes do diagnóstico de distocia em mulheres na fase ativa do

**TABELA 23-3** Evidências de trabalho de parto adequado e parada de progressão

Parada de progressão: “[...] o diagnóstico de parada de progressão do trabalho de parto não deve ser feito até que tenha decorrido um período adequado”.
Trabalho de parto adequado: “[...] inclui dilatação acima de 6 cm e ruptura das membranas com 4 horas ou mais de contrações eficazes (ou seja, mais de 200 unidades Montevideú), ou 6 horas ou mais caso as contrações não sejam eficazes sem qualquer modificação no colo [...]”.
Segundo estágio do trabalho de parto: “[...] nenhum progresso por mais de 4 horas em nulípara com peridural, por mais de 3 horas em nulípara sem peridural [...]”.
“Não indicar cesariana antes desses limites de tempo [...] quando o estado materno e fetal for tranquilizador.”

De Spong, 2012.





**FIGURA 23-2** Estudo de coorte para análise de parto espontâneo no *Safe Labor Consortium*. UTIN, unidade de terapia intensiva neonatal. (Dados de Zhang, 2010.)

trabalho de parto. Em 90% das gestantes diagnosticadas com distocia foi usada ocitocina. Concluiu-se que, na prática contemporânea, estavam sendo envidados esforços de boa fé para se chegar à fase ativa do trabalho de parto antes de se diagnosticar distocia levando à cesariana.

O trabalho de Rouse e colaboradores (2009) sobre o segundo estágio do trabalho de parto foi uma análise secundária de 4.126 nulíparas que chegaram a esse estágio durante um ensaio randomizado para estudar a oximetria de pulso. Das 360 gestantes – 9% – cujo segundo estágio contava com > 3 horas, 95% tinham recebido analgesia peridural. Um terço dessas 360 gestantes – 3,5% de toda a coorte – tiveram segundo estágio > 4 horas. Os resultados desse estudo foram interpretados como corroboradores da extensão da duração do segundo estágio em nulíparas além das 3 horas atualmente recomendadas quando se utiliza analgesia peridural (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Os pesquisadores concluíram que os fetos nascidos após um segundo estágio > 3 horas haviam tido uma taxa maior – embora ainda baixa – de admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e baixo risco de lesão do plexo braquial (Rouse, 2009).

Esses últimos resultados contrastam com aqueles associados a prolongamento do segundo estágio do trabalho de parto no Hospital Parkland (Bleich, 2012). Nesse estudo, foram incluídas 21.991 gestantes, das quais 7% tiveram segundo estágio > 3 horas. A maioria entre os 2% daquelas que chegaram a 4 horas de duração do segundo estágio recebeu analgesia peridural e aguardou a cesariana indicada quando se chegou ao limite de 3 horas. Caracteristicamente, a ocitocina havia sido suspensa, e os traçados dos batimentos cardíacos fetais eram tranquilizadores, o que permitiu aguardar a disponibilização do centro ci-

rúrgico. Assim, esse prolongamento do segundo estágio *não foi intencional*, na medida em que não foram realizados esforços para efetuar o parto vaginal. Apesar desses problemas, praticamente todos os resultados adversos analisados aumentaram de maneira significativa quando o segundo estágio ultrapassou 3 horas nos trabalhos de parto com analgesia peridural (Tabela 23-5).

Concluimos que, até o momento, a definição sobre a adequabilidade de se tentar parto normal antes de diagnosticar distocia permanece sendo uma meta ilusória. Os recém propostos critérios para o primeiro estágio do trabalho de parto já estão em uso na prática contemporânea e, assim, é improvável que produzam qualquer impacto sobre a taxa de cesarianas indicadas por anormalidade no trabalho de parto. É importante ressaltar que a suposta segurança dos novos critérios propostos para a condução do segundo estágio do trabalho de parto deve ser vista com cautela até que sejam publicados os dados de mais experiências acumuladas.

## ANORMALIDADES DAS FORÇAS EXPULSIVAS

A dilatação do colo, bem como a propulsão e a expulsão do feto, ocorre em função das contrações uterinas, que são reforçadas durante o segundo estágio pelo esforço voluntário ou involuntário da musculatura da parede abdominal – “o puxo”. O diagnóstico de discinesia uterina na fase latente é difícil, sendo algumas vezes feito apenas retrospectivamente (Capítulo 22). Gestantes que ainda não se encontram em trabalho de parto ativo costumam ser erroneamente tratadas como portadoras de discinesia uterina.

Desde os anos de 1960, houve pelo menos três avanços significativos no tratamento da disfunção uterina. Primeiro, a compreensão de que o prolongamento indevido do trabalho de parto pode contribuir para aumentar as taxas de morbidade e mortalidade materna e perinatal. Segundo, a utilização de infusão intravenosa de ocitocina diluída no tratamento de alguns tipos de disfunção uterina. Por último, a indicação de cesariana em detrimento do parto difícil a fórceps médio quando a ocitocina fracassa ou seu uso é inapropriado.

### Tipos de disfunção uterina

Reynolds e colaboradores (1948) enfatizaram que as contrações uterinas do parto normal são caracterizadas por um gradiente de atividade miométrial. Essas forças são maiores e mais duradouras no fundo – a chamada *dominância fúndica* – e diminuem na direção do colo. Caldeyro-Barcia e colaboradores (1950), de Montevideu, Uruguai, inseriram pequenos balões no miométrio em diversos níveis (Capítulo 24). Os autores relataram que, além do gradiente de atividade, havia uma diferença no momento de início das contrações no fundo, na zona intermediária e nos segmentos inferiores do colo. Larks (1960) descreveu que os estímulos se iniciam em um dos cornos e, então, vários milissegundos mais tarde no outro. As ondas excitatórias juntam-se e estendem-se pelo fundo às regiões inferiores do útero. As contrações espontâneas normais frequentemente exercem pressão de cerca de 60 mmHg (Hendricks, 1959). Ainda assim, o grupo de Montevideu estabeleceu que o limite inferior da pressão de contração necessária para dilatar o colo seria de 15 mmHg.

A partir dessas observações, é possível definir dois tipos de disfunção uterina. Na mais comum, a *hipotonia uterina*, não ocorre aumento do tônus basal, e as contrações uterinas



TABELA 23-5 Resultados neonatais em função da duração do segundo estágio do trabalho de parto

Resultado	Distúrbios do segundo estágio			Valor p
	< 3 horas (n = 20.502)	3-4 horas (n = 1.062)	≥ 4 horas (n = 427)	
Peso ao nascimento ≥ 4.000 g	962 (5)	150 (14) <sup>a</sup>	71 (17) <sup>a</sup>	< 0,001
Apgar de 5 minutos ≤ 3	14 (0,1)	3 (0,3) <sup>a</sup>	2 (0,5) <sup>a</sup>	0,002
pH no sangue da artéria umbilical < 7,0	75 (0,4)	8 (0,8) <sup>a</sup>	4 (1) <sup>d</sup>	0,024
Reanimação no nascimento	120 (0,6)	18 (2) <sup>a</sup>	13 (3) <sup>a</sup>	< 0,001
Admissão em unidade intensiva	150 (0,7)	22 (2) <sup>a</sup>	8 (2) <sup>a</sup>	< 0,001
Convulsão <sup>b</sup>	23 (0,1)	18 (1,7) <sup>a</sup>	13 (3) <sup>a</sup>	< 0,001
Sepse <sup>c</sup>	32 (0,2)	7 (0,7) <sup>a</sup>	0	< 0,001
Paralisia de Erb	67 (0,3)	15 (1,4) <sup>a</sup>	2 (0,5)	< 0,001
Morte neonatal	3 (0,02)	0	0	0,897

Todos os dados mostrados como n (%).  
<sup>a</sup>Diferença significativa comparando com < 3 horas.  
<sup>b</sup>Crise convulsiva nas primeiras 24 horas de vida.  
<sup>c</sup>Sepse definida por hemocultura positiva.  
<sup>d</sup>Diferença significativa comparando com < 3 horas após ajustes para idade, raça, índice de massa corporal e analgesia peridural.  
Dados de Bleich, 2012.

apresentam um padrão de gradiente normal (sincrônico), mas a pressão produzida durante a contração é insuficiente para dilatar o colo. No segundo tipo, a *hipertonia uterina* ou *incoordenação uterina*, o tônus basal encontra-se muito elevado, ou o gradiente pressórico mostra-se distorcido. A distorção do gradiente pode ser causada por contrações do segmento médio do útero com maior intensidade do que as produzidas pelo fundo ou por assincronia total dos impulsos originados em cada corno uterino ou, ainda, pela combinação das duas.

■ Distúrbios da fase ativa

As anormalidades do trabalho de parto são divididas em progressão mais lenta que o normal – *distúrbio de protração da progressão* – e interrupção total da progressão – *distúrbio de parada da progressão*. Para que qualquer uma das duas seja diagnosticada, é necessário que a gestante esteja na fase ativa do trabalho de parto com, no mínimo, 3 a 4 cm de dilatação do colo. Handa e Laros (1993) diagnosticaram parada da fase ativa, definida pela ausência de dilatação por duas horas ou mais, em 5% das nulíparas a termo. Essa incidência não se alterou desde a década de 1950 (Friedman, 1978). Em 80% das mulheres com parada de progressão da fase ativa, foram diagnosticadas contrações uterinas insuficientes, ou seja, com menos de 180 unidades de Montevideú, unidades estas calculadas como mostra a [Figura 23-3](#).

A fase ativa protraída não se encontra tão bem descrita, não tendo sido definido o tempo necessário para que se possa diagnosticar lentidão na evolução do trabalho de parto. A Organização Mundial de Saúde (1994) propôs um *partograma* para acompanhamento do parto no qual se define que há protração quando se observa dilatação do colo inferior a 1 cm/h pelo período mínimo de 4 horas. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) recomendou critérios a serem adotados para o diagnóstico do parto protraído ou interrompido. Tais critérios foram adaptados a partir daqueles propostos por Cohen e Friedman (1983), apresentados na [Tabela 23-2](#).

Hauth e colaboradores (1986, 1991) observaram que, quando o parto é efetivamente induzido ou estimulado com

ocitocina, 90% das mulheres atingem 200 a 225 unidades de Montevideú, e 40% atingem no mínimo 300 unidades de Montevideú. Esses resultados sugerem que há determinados valores mínimos de atividade uterina que deveriam ser atingidos antes de indicar cesariana por distocia. Como consequência, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) sugeriu a necessidade de observar critérios específicos para que se possa diagnosticar a parada de progressão durante o primeiro estágio do trabalho de parto. Primeiro, a fase latente deve ter chegado ao final, e o colo deve apresentar dilatação de 4 cm ou mais. Além disso, deve-se observar um padrão de contrações uterinas com 200 ou mais unidades de Montevideú medidas em janela de 10 minutos durante 2 horas sem qualquer alteração no colo uterino. Rouse e colaboradores (1999) contestaram a “regra das 2 horas”, alegando que é necessário um período maior, ou seja, no mínimo 4 horas, antes que se possa concluir que a fase ativa do trabalho de parto foi interrompida. Nós concordamos.

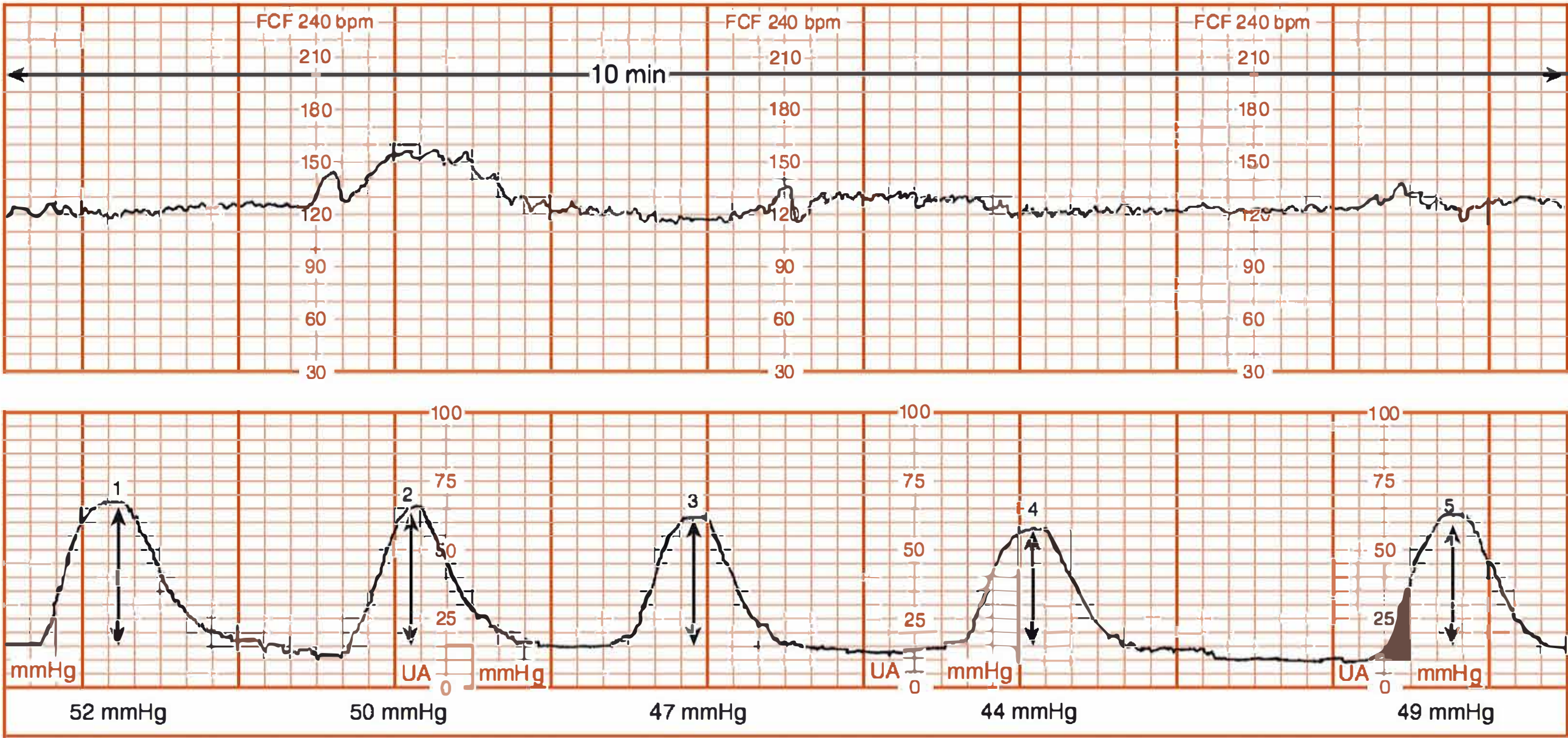
■ Distúrbios do segundo estágio

Como discutido no [Capítulo 21](#), grande parte da descida fetal se segue à dilatação total do colo. Além disso, o segundo estágio incorpora muitos dos principais movimentos necessários para que o feto negocie sua passagem pelo canal do parto. Como consequência, a desproporção entre feto e pelve costuma se evidenciar durante o segundo estágio do trabalho de parto.

Até recentemente, tínhamos regras inquestionáveis relativas ao segundo estágio que limitavam sua duração. Essas regras foram estabelecidas na obstetrícia norte-americana no início do século XX. Sua origem está nas preocupações acerca da saúde materno-fetal, provavelmente relacionadas com a possibilidade de infecção, o que levou à realização de partos complicados com fórceps. Nas nulíparas, o segundo estágio era limitado a 2 horas, com extensão para 3 horas nos casos em que havia sido usada analgesia regional. Para as multíparas, o limite era de 1 hora, com extensão até 2 horas nos casos com analgesia regional.

Cohen (1977) investigou os efeitos da duração do segundo estágio sobre o feto no Hospital Beth Israel. Ele incluiu 4.403 nulíparas a termo que tiveram os batimentos cardíacos fetais





**FIGURA 23-3** As unidades de Montevideu são calculadas subtraindo a pressão uterina basal da pressão máxima atingida a cada contração em uma janela de 10 minutos para, a seguir, somar as pressões geradas por cada contração durante o período analisado. No exemplo apresentado, houve cinco contrações, que produziram variações de 52, 50, 47, 44 e 49 mmHg, respectivamente. Com a soma dessas cinco contrações, chega-se ao valor de 242 unidades de Montevideu.

monitorados. A taxa de mortalidade neonatal não aumentou nas mulheres cujo segundo estágio excedeu 2 horas. A analgesia peridural foi usada com frequência, tendo sido provavelmente a causa do grande número de gestantes com prolongamento do segundo estágio. Esses dados influenciaram a decisão de permitir 1 hora adicional para o segundo estágio quando se utiliza analgesia regional.

Menticoglou e colaboradores (1995a,b) questionaram as regras prevalentes sobre a duração do segundo estágio. O questionamento surgiu em função das graves lesões neonatais associadas a rotações feitas com fórceps para abreviar o segundo estágio do parto. Como consequência, eles permitiram maior duração do segundo estágio para reduzir a taxa de partos vaginais operatórios. Entre 1988 e 1992, o segundo estágio excedeu 2 horas em 25% de 6.041 nulíparas a termo. Foi utilizada analgesia peridural para o parto em 55%. A duração do segundo estágio, mesmo naquelas acima de 6 horas, não esteve relacionada com a evolução neonatal. Tais resultados foram atribuídos ao cuidadoso monitoramento eletrônico e às medições do pH do sangue do escalo fetal. Os referidos pesquisadores concluíram que não há motivos convincentes para intervir com manobra potencialmente difícil utilizando fórceps ou extração a vácuo apenas porque se ultrapassou um número predeterminado de horas. Entretanto, eles observaram que, após 3 horas do segundo estágio, as cesarianas e outros métodos operativos aumentam progressivamente. Com 5 horas, a expectativa de parto espontâneo na hora subsequente é de apenas 10 a 15%.

Contudo, há aumento dos resultados adversos maternos com o prolongamento do segundo estágio do trabalho de parto. Myles e Santolaya (2003) analisaram as consequências para a mãe e para o feto desse prolongamento em 7.818 mulheres em Chicago, entre 1996 e 1999. Em relação à duração do segundo estágio, houve aumento dos resultados adversos nas mães, como mostra a **Tabela 23-6**. As taxas de mortalidade e morbidade neonatais não mantiveram relação com a duração desse estágio.

### Relação entre a duração do primeiro e do segundo estágio

É possível que o prolongamento do primeiro estágio do trabalho de parto indique o prolongamento do segundo. Nelson e colaboradores (2013) estudaram a relação entre as durações desses estágios em 12.523 nulíparas a termo no Hospital Parkland. A extensão do segundo estágio aumentou de maneira significativa, acompanhando o aumento na duração do primeiro estágio. O percentil 95 foi de 15,6 e 2,9 horas, respectivamente, para o primeiro e o segundo estágio. As mulheres com primeiro estágio com duração acima de 15,6 horas (> percentil 95) tiveram percentual de duração do segundo estágio de 3 horas (percentil 95) de 16,3% em comparação com 4,5% nas mulheres com primeiro estágio com duração abaixo do percentil 95.

### Pressão produzida pela parturiente

Com a dilatação total do colo uterino, a maioria das parturientes não resiste ao desejo de “fazer força” ou “pressionar” a cada contração uterina (**Capítulo 22**). A pressão exercida pela combinação das contrações uterinas com as da musculatura abdo-

**TABELA 23-6** Evoluções clínicas em relação à duração do segundo estágio do trabalho de parto

Evolução clínica	Duração do segundo estágio		
	< 2 h (n = 6.529)	2-4 h (n = 384)	> 4 h (n = 148)
Parto cesariano	1,2	9,2	34,5
Parto instrumentado	3,4	16,0	35,1
Trauma perineal	3,6	13,4	26,7
Hemorragia pós-parto	2,3	5,0	9,1
Corioamnionite	2,3	8,9	14,2

Adaptada de Myles, 2003.



minal desloca o feto para baixo. Bloom e colaboradores (2006) estudaram os efeitos da orientação externa desse esforço combinado. Os autores concluíram que, ainda que o segundo estágio tenha sido ligeiramente reduzido nas parturientes que receberam essa orientação, não houve outras vantagens maternas.

Algumas vezes, a força da musculatura abdominal fica comprometida a ponto de retardar ou mesmo impedir o parto vaginal espontâneo. A sedação intensa ou a analgesia regional podem reduzir o reflexo que determina à mãe fazer força e reduzir a capacidade de contrair os músculos do abdome. Em outras situações, a intenção de fazer força pode ser sobrepujada pela intensa dor causada pela pressão para baixo. Duas abordagens para orientar a força auxiliar exercida pela parturiente tratada com analgesia peridural levaram a resultados contraditórios. A primeira defende que a mãe faça força em conjunto com as contrações após a dilatação total do colo, independentemente do desejo de fazê-lo. Na segunda, interrompe-se a infusão da analgesia, e o esforço voluntário recomeça apenas quando a parturiente recupera a sensação de urgência para pressionar. Fraser e colaboradores (2000) observaram que o atraso na força voluntária reduziu o número de partos necessitando de manobras difíceis, enquanto Manyonda e colaboradores (1990) concluíram o oposto. Hansen e colaboradores (2002) distribuíram randomicamente 252 mulheres submetidas à analgesia peridural para uma das duas abordagens. Não foram observados resultados adversos maternos ou neonatais relacionados com o retardo da força voluntária para pressionar, a despeito de ter havido prolongamento significativo do segundo estágio do trabalho de parto. Plunkett e colaboradores (2003), em um trabalho semelhante, confirmaram esses achados.

■ **Altura da apresentação fetal no início do trabalho de parto ativo**

Diz-se que o feto está insinuado quando sua apresentação atinge a altura das espinhas ciáticas (nível 0). Friedman e Sachtleben (1965, 1976) relataram associação significativa entre nível mais alto da apresentação no início do trabalho de parto e distocia subsequente. Handa e Laros (1993) concluíram que a altura da apresentação fetal no momento de interrupção do trabalho de parto também seria um fator de risco para a distocia. Roshanfekr e colaboradores (1999) analisaram o nível da apresentação fetal em 803 nulíparas a termo em trabalho de parto ativo. Na admissão, o terço com cabeça no nível 0 ou abaixo dele tiveram taxa de cesariana de 5%. Essa porcentagem é comparada com os 14% para aqueles casos com nível mais alto. Entretanto, o prognóstico da distocia não esteve diretamente relacionado com níveis crescentemente mais altos da apresentação acima do plano médio da pelve (nível 0). É importante ressaltar que 86% das nulíparas cujos fetos não estavam insinuados no momento do diagnóstico de trabalho de parto ativo tiveram parto vaginal. Tais observações se aplicam especialmente às mulheres que já tenham parido, uma vez que, nesses casos, a descida da apresentação cefálica ocorre mais tarde no trabalho de parto.

■ **Causas relatadas de disfunção uterina**  
**Analgesia peridural**

Diversos fatores ligados ao trabalho de parto foram implicados como causas de disfunção uterina. Desses, a analgesia peridural pode atrasar o trabalho de parto (Sharma, 2000). Como

**TABELA 23-7** Efeito da analgesia peridural na evolução do trabalho de parto em 199 nulíparas que tiveram parto espontâneo no Parkland Hospital

Fator <sup>a</sup>	Analgesia peridural	Analgesia com meperidina	Valor <i>p</i>
Dilatação do colo quando da analgesia	4,1 cm	4,2 cm	NE
Fase ativa	7,9 h	6,3 h	0,005
Segundo estágio	60 min	48 min	0,03
Descida fetal	4,2 cm/h	7,9 cm/h	0,003

<sup>a</sup>Foram listados os valores médios.  
NE, não especificado.  
Dados de Alexander, 1998.

mostra a **Tabela 23-7**, a analgesia peridural foi associada à extensão do primeiro e do segundo estágio do trabalho e parto e ao atraso na descida do feto. Isso será discutido também no **Capítulo 25**.

**Corioamnionite**

Considerando a associação entre parto prolongado e infecção materna intraparto, alguns médicos sugeriram que a própria infecção possa contribuir para a anormalidade da atividade uterina. Satin e colaboradores (1992) estudaram os efeitos da corioamnionite sobre a estimulação com ocitocina em 266 gestantes. A infecção diagnosticada no final do trabalho de parto mostrou-se um marcador do desfecho com cesariana por distocia, diferentemente do que foi observado nas mulheres diagnosticadas como portadoras de corioamnionite no início do trabalho de parto. Especificamente, 40% das mulheres que desenvolveram corioamnionite após haverem tido indicação de ocitocina para parto disfuncional evoluíram para cesariana por distocia. É provável que, nesse cenário clínico, a infecção uterina seja uma consequência do trabalho de parto prolongado e disfuncional, e não uma causa da distocia.

**Posição materna durante o trabalho de parto**

Há controvérsias acerca da melhor atitude materna durante o trabalho de parto, havendo defensores do decúbito e da deambulação. Os que defendem esta última afirmam que tal atitude pode diminuir o período de trabalho de parto, reduzir as taxas de estimulação com ocitocina, tornar menor a necessidade de analgesia e diminuir a frequência de parto vaginal operatório (Flynn, 1978; Read, 1981). Contudo, outras observações não confirmaram essas afirmações. De acordo com Miller (1983), o útero se contrai com maior frequência, mas com menor intensidade, quando a mãe deita de costas em comparação com decúbito lateral. Por outro lado, há relatos de que a frequência e a intensidade das contrações aumentam quando a mãe senta ou fica de pé. Entretanto, Lupe e Gross (1986) apontaram que não há evidências conclusivas de que a postura ereta ou a deambulação da parturiente melhorem o trabalho de parto. Esses autores relataram que as gestantes preferiram deitar de lado ou sentar no leito. Poucas optaram por andar, menos ainda por ficar de cócoras, e nenhuma optou pela posição genupeitoral. Elas tenderam a assumir posição fetal no final do trabalho de parto. A maioria das mulheres entusiastas sobre a deambulação voltou ao leito com o início da fase ativa do trabalho de parto (Carlson, 1986; Williams, 1980).



Bloom e colaboradores (1998) conduziram um ensaio randomizado para estudar os efeitos da deambulação durante o primeiro estágio do trabalho de parto. Nas 1.067 mulheres com gestação a termo não complicada que deram à luz no Hospital Parkland, a deambulação não afetou a duração do trabalho de parto, não reduziu a necessidade de analgesia nem foi deletéria ao perinato. Em razão dessas observações, nossa conduta é dar à parturiente sem complicações a opção de escolher entre se manter deitada ou em deambulação supervisionada durante o trabalho de parto. Essa política está de acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), que concluiu que a deambulação durante o trabalho de parto não é danosa, e a mobilidade pode resultar em maior conforto.

### Posição da mãe no segundo estágio do trabalho de parto

Tem havido muito interesse sobre posições alternativas durante o segundo estágio e seus efeitos sobre a evolução do parto. Gupta e Hofmeyr (2004), na revisão que fizeram sobre o banco de dados Cochrane, compararam as posições ereta, supina e de litotomia. As posições eretas consistiam em sentar em uma “cadeira de parto”, ajoelhar, ficar de cócoras ou com as costas apoiadas a 30°. Com essas posições, os autores observaram um período quatro minutos menor até o nascimento, menos dor e incidências menores de padrões do ritmo cardíaco fetal não tranquilizadores e de parto vaginal operatório. No entanto, houve um aumento na taxa de perda de sangue > 500 mL com a posição vertical. Berghella e colaboradores (2008) propuseram a hipótese de que paridade, redução da compressão sobre aorta e cava, melhora do alinhamento fetal e aumento dos diâmetros da saída pélvica poderiam explicar esses achados. Em um trabalho anterior, Russell (1969) descreveu aumento de 20 a 30% na área da saída pélvica com a posição de cócoras quando comparada à posição supina. Finalmente, Babayer e colaboradores (1998) alertaram que a manutenção em posição sentada ou de cócoras por tempo prolongado durante o segundo estágio do parto pode causar neuropatia fibular.

### Imersão em água

A utilização de banheira ou piscina para o parto tem sido defendida como meio de relaxamento que talvez possa contribuir para um trabalho de parto mais eficiente. Cluett e colaboradores (2004) distribuíram aleatoriamente 99 parturientes a termo, com diagnóstico de distocia no primeiro estágio do trabalho de parto, para imersão em piscina ou estimulação com ocitocina. A imersão em água reduziu a taxa de analgesia peridural, mas não o índice de parto operatório. Mais neonatos no grupo das gestantes tratadas com imersão foram admitidos em UTIN. Tais achados foram semelhantes aos encontrados na revisão que fizeram junto ao banco de dados Cochrane, exceto pelo fato de não ter havido aumento nas admissões em UTIN (Cluett, 2009).

Robertson e colaboradores (1998) relataram não haver associação entre imersão e corioamnionite ou infecção uterina. Além disso, Kwee e colaboradores (2000) estudaram os efeitos da imersão em 20 mulheres, relatando que a pressão arterial foi reduzida, enquanto a frequência cardíaca fetal não sofreu alteração. Entre as complicações neonatais descritas como decorrentes do nascimento embaixo da água estão afogamento, hiponatremia, infecções transmitidas pela água, ruptura do cordão e policitemia (Austin, 1997; Pinette, 2004).

## RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS A TERMO

A ruptura das membranas em gestações a termo não acompanhada por contrações uterinas espontâneas é um fator complicador em 8% dos partos. Até recentemente, a conduta em geral era indução do trabalho de parto se as contrações não se iniciassem após 6 a 12 horas. Essa intervenção foi desenvolvida há mais de 50 anos em razão das complicações maternas e fetais causadas por corioamnionite (Calkins, 1952), tendo sido a prática aceita até ser questionada por Kappy e colaboradores (1979). Esses pesquisadores relataram número excessivo de cesarianas em gestações a termo com ruptura das membranas conduzida com indução do parto em comparação com conduta expectante.

Entre as pesquisas subsequentes está a de Hannah (1996), Peleg (1999) e colaboradores, que estudaram randomicamente um total de 5.042 gestantes com ruptura de membranas. Esses autores mediram os efeitos da indução *versus* conduta expectante, bem como compararam as induções com ocitocina intravenosa e gel de prostaglandina E<sub>2</sub>. Havia cerca de 1.200 gestantes em cada um dos quatro grupos estudados. Os autores concluíram que a indução do parto com ocitocina intravenosa é a conduta preferencial. Tal determinação foi baseada no número significativamente menor de infecções intra e pós-parto nas mulheres cujo parto fora induzido. Não foram observadas diferenças significativas nos índices de cesariana. A análise subsequente, feita por Hannah e colaboradores (2000), indicou aumento de efeitos adversos quando a conduta expectante em casa foi comparada com a observação em ambiente hospitalar. Mozurkewich e colaboradores (2009) relataram taxas menores de corioamnionite, metrite e de admissões em UTIN para os casos de gestantes a termo com ruptura de membranas cujos partos tenham sido induzidos, em comparação com as tratadas com conduta expectante. No Parkland Hospital, a conduta é iniciar indução do parto logo após a admissão quando se confirma a ruptura de membranas em gestações a termo. O benefício da antibioticoterapia profilática em gestantes a termo com ruptura de membranas não está definido (Passos, 2012).

## TRABALHO DE PARTO PRECIPITADO

O trabalho de parto não apenas pode ser muito lento como também pode ser excessivamente rápido. Denomina-se *trabalho de parto precipitado* quando a evolução do parto e o nascimento são excessivamente rápidos. Pode ocorrer como resultado de resistência muito baixa dos tecidos moles do canal do parto, em razão de contrações uterinas e abdominais anormalmente intensas ou, raramente, pela falta de sensações dolorosas e, consequentemente, inconsciência do trabalho de parto.

De acordo com Hughes (1972), o trabalho de parto é dito precipitado quando a expulsão do feto ocorre em menos de 3 horas. Usando essa definição, 89.047 nascimentos de conceptos vivos – 2% – foram complicados por parto precipitado nos Estados Unidos, durante o ano de 2006 (Martin, 2009). A despeito dessa incidência, há poucas informações publicadas acerca de efeitos adversos.

### Efeitos maternos

Raramente, o trabalho de parto precipitado é acompanhado por complicações maternas graves, desde que o colo tenha sofrido



apagamento apreciável e seja complacente, a vagina tenha sido previamente estirada, e o períneo esteja relaxado. Por outro lado, contrações uterinas vigorosas, combinadas a um colo longo e rígido, bem como a um canal de parto não complacente, podem levar à ruptura ou a lacerações extensas de colo, vagina, vulva ou períneo. Com essas últimas circunstâncias é mais provável ocorrer o quadro raro denominado *embolia de líquido amniótico* (**Capítulo 41**).

O parto precipitado com frequência é seguido por atonia uterina. *O útero que se contrai com vigor incomum antes do nascimento provavelmente será hipotônico após o parto.* A hemorragia pós-parto, causada por atonia uterina, será discutida no **Capítulo 41**.

Mahon e colaboradores (1994) descreveram 99 nascimentos ocorridos menos de 3 horas após o início do trabalho de parto. Definiu-se como *partos muito rápidos* aqueles com velocidade de dilatação cervical de 5 cm/h ou mais para as nulíparas e de 10 cm/h para as múltiparas. Esses partos muito rápidos foram mais comuns em múltiparas que caracteristicamente apresentaram contrações com intervalos inferiores a 2 minutos e foram associados a descolamento de placenta, hemorragia pós-parto, consumo de cocaína e Apgar baixo.

### ■ Efeitos fetais e neonatais

O trabalho de parto precipitado pode causar aumento significativo nos resultados perinatais adversos por várias razões. As contrações uterinas desorganizadas, com frequência com intervalos de relaxamento desprezíveis, impedem que haja fluxo sanguíneo uterino e oxigenação fetal apropriados. A resistência do canal do parto raramente causa traumatismo intracraniano. Acker e colaboradores (1988) relataram que a paralisia braquial de Erb ou Duchenne está associada a tais partos em 33% dos casos (**Capítulo 33**). Finalmente, nos casos de parto sem acompanhamento, o recém-nato pode sofrer queda com possíveis lesões, ou pode haver necessidade de reanimação que não se encontra imediatamente disponível.

### ■ Tratamento

Não é provável que contrações uterinas espontâneas excessivamente intensas sejam significativamente modificadas por analgesia. A utilidade dos agentes tocolíticos, como o sulfato de magnésio, não foi comprovada nessas circunstâncias. O uso de anestesia geral com agentes que reduzem a contratilidade uterina, como o isoflurano, é uma medida excessivamente heroica. Certamente, deve-se suspender de imediato a eventual administração de ocitocina.

## DESPROPORÇÃO FETOPÉLVICA

### ■ Capacidade pélvica

A desproporção fetopélvica ocorre pela capacidade pélvica reduzida, pelo tamanho excessivo do feto ou, mais comumente, pela combinação de ambos. Qualquer diminuição dos diâmetros pélvicos que reduza sua capacidade pode criar distocia durante o trabalho de parto. Pode haver diminuição do estreito superior da pelve, do estreito médio e da saída pélvica, ou, ainda, diminuição generalizada da pelve causada pela combinação das três diminuições. Os diâmetros pélvicos normais foram discutidos no **Capítulo 2**.

### Vício pélvico do estreito superior

Em geral, considera-se que o estreito superior esteja diminuído quando seu menor diâmetro anteroposterior é inferior a 10 cm ou seu maior diâmetro transverso é inferior a 12 cm. Comumente, estima-se o diâmetro anteroposterior do estreito superior medindo manualmente a conjugata diagonal, que é cerca de 1,5 cm maior (**Capítulo 2**). Portanto, diz-se que há vício pélvico do estreito superior quando a conjugata diagonal é inferior a 11,5 cm.

Utilizando pelvimetria clínica, algumas vezes auxiliada por exames de imagem, é importante identificar o menor diâmetro anteroposterior através do qual a cabeça do feto terá que passar. Às vezes, o corpo da primeira vértebra sacra pode estar deslocado para a frente, e, em tais casos, a menor distância passa a ser aquela entre este promontório sacral anormal e a sínfise púbica.

Antes do trabalho de parto, o diâmetro biparietal fetal tem *em média* entre 9,5 e 9,8 cm. Portanto, pode ser difícil, ou mesmo impossível, para alguns fetos passar por um estreito superior cujo diâmetro anteroposterior tenha menos de 10 cm. Mengert (1948) e Kaltreider (1952), empregando pelvimetria radiológica, demonstraram que a incidência de partos difíceis aumenta em grau semelhante quando o diâmetro anteroposterior do estreito superior tem menos de 10 cm ou o diâmetro transverso tem menos de 12 cm. Como esperado, quando ambos os diâmetros são pequenos, a distocia é muito maior do que quando apenas um está reduzido.

É provável que uma mulher pequena tenha uma pelve diminuta, mas também é provável que seu filho seja pequeno. Thoms (1937) estudou 362 nulíparas, observando que o peso médio ao nascer dos descendentes era significativamente menor – 280 g – nas mulheres com pelve pequena do que naquelas com pelve média ou grande. Na obstetrícia veterinária, na maioria das espécies, o tamanho da mãe, mais do que o do pai, é fator determinante para o tamanho dos fetos.

Normalmente, a dilatação do colo é auxiliada pela ação hidrostatica das membranas íntegras ou, após sua ruptura, pela aposição direta da apresentação fetal contra o colo uterino (**Figura 21-7**). No entanto, nas pelves viciadas, considerando que a cabeça fica presa no estreito superior, toda a força exercida pelo útero atua diretamente sobre a porção das membranas em contato com o colo em dilatação. Como consequência, há maior probabilidade de rompimento precoce das membranas.

Após a ruptura das membranas, a falta de pressão da cabeça contra o colo e contra o segmento inferior do útero predispõe à ocorrência de contrações menos efetivas. Assim, a dilatação pode ocorrer muito lentamente ou ser interrompida. Cibils e Hendricks (1965) relataram que a adaptação mecânica do feto à passagem óssea tem importante papel na determinação da eficiência das contrações. Quanto melhor for a adaptação, mais eficientes serão as contrações. Assim, a resposta do colo ao trabalho de parto fornece uma visão prognóstica para a evolução do parto em mulheres com estreito superior pequeno.

O vício do estreito superior também tem papel importante na produção de apresentações fetais anormais. Nas nulíparas normais, a apresentação do feto a termo desce para a cavidade pélvica antes do início do trabalho de parto. Entretanto, quando o estreito superior é consideravelmente pequeno ou há asinclitismo acentuado, a descida da apresentação em geral não ocorre até o início do trabalho de parto e, às vezes, nem depois do início. As apresentações cefálicas ainda predominam, mas



a cabeça flutua livremente sobre o estreito superior da pelve ou fica apoiada mais lateralmente em uma das fossas ilíacas. Como consequência, pequenos fatores podem contribuir para que o feto assuma outra apresentação. Nas mulheres com vício pélvico, as apresentações de face e de ombro são encontradas com frequência três vezes maior, e o prolapso de cordão com frequência 4 a 6 vezes maior.

### Vício pélvico do estreito médio

O vício pélvico do estreito médio é mais comum do que o do estreito superior. Com frequência, causa parada transversal da cabeça fetal, o que pode levar a dificuldades nas manobras com fórceps ou à cesariana.

O plano obstétrico do estreito médio da pelve estende-se desde a margem inferior da sínfise púbica, passando pelas espinhas ciáticas, até atingir o sacro próximo à junção com a quarta e a quinta vértebra ([Capítulo 2](#)). Uma linha imaginária ligando as espinhas ciáticas divide a pelve média nas porções anterior e posterior. A primeira é limitada anteriormente pela borda inferior da sínfise púbica e lateralmente pelos ramos isquiopúbicos. A posterior é limitada dorsalmente pelo sacro e lateralmente pelos ligamentos sacroespinhosos, formando os limites inferiores da incisura sacrociática.

As dimensões médias do estreito médio são as seguintes: *transversa*, ou entre as espinhas ciáticas, 10,5 cm; *anteroposterior*, da borda inferior da sínfise púbica até a junção entre S4 e S5, 11,5 cm; e *sagital posterior*, desde o ponto médio entre a linha interespinal e o mesmo ponto sobre o sacro, 5 cm. A definição de estreito médio viciado não foi estabelecida com a mesma precisão adotada para o estreito superior. Ainda assim, é provável que o estreito médio esteja diminuído quando a soma dos diâmetros interespinal e sagital posterior – normalmente 10,5 cm mais 5 cm, ou 15,5 cm – for igual ou inferior a 13,5 cm. Esse conceito foi enfatizado por Chen e Huang (1982) na investigação de possíveis reduções do estreito médio da pelve. Deve-se suspeitar de vício do estreito médio quando o diâmetro interespinal tiver menos de 10 cm. Quando esse diâmetro mede menos de 8 cm, o estreito médio certamente está reduzido.

Embora não haja qualquer método manual preciso para medir os diâmetros da pelve média, algumas vezes é possível inferir que há redução quando as espinhas são proeminentes, as paredes laterais da pelve são convergentes, ou a incisura sacrociática é estreita. Além disso, Eller e Mengert (1947) observaram que a relação entre o diâmetro intertuberoso e o interespinal do ísquio é suficientemente constante, sendo possível, portanto, antecipar que há estreitamento do diâmetro interespinal quando o diâmetro intertuberoso estiver reduzido. Entretanto, a presença de diâmetro intertuberoso normal não exclui a possibilidade de estreitamento do diâmetro interespinal.

### Vício pélvico do estreito inferior

Em geral, diz-se que há vício pélvico do estreito inferior quando o diâmetro entre as tuberosidades ciáticas é igual ou inferior a 8 cm. O estreito inferior pode ser grosseiramente comparado a dois triângulos cuja base comum seria o diâmetro entre as tuberosidades ciáticas. As laterais do triângulo anterior seriam os ramos do púbis, e seu vértice, a superfície posteroinferior da sínfise púbica. O triângulo posterior não tem laterais ósseas, e seu vértice é a ponta da última vértebra sacra – e não a extremidade do cóccix. A redução do diâmetro entre as tuberosidades, com consequente redução do triângulo anterior, inevitavel-

mente força o deslocamento da cabeça fetal no sentido posterior. Floberg e colaboradores (1987) relataram ter encontrado vício do estreito inferior em quase 1% de mais de 1.400 nulíparas a termo selecionadas aleatoriamente. A redução do estreito inferior pode causar distocia, não tanto por si só, mas por sua frequente associação ao vício do estreito médio. *É raro haver vício do estreito inferior não acompanhado por vício do estreito médio.*

Embora a desproporção entre a cabeça fetal e o estreito inferior da pelve não seja suficiente para causar distocia grave, esse fato pode ter papel importante na produção de lacerações no períneo. Com o crescente estreitamento do arco púbico, a região occipital não pode emergir diretamente abaixo da sínfise púbica, sendo forçada a descer na direção dos ramos isquiopúbicos. Como consequência, o períneo é distendido e exposto a maior risco de laceração.

### Fraturas pélvicas

Vallier (2012) revisou os relatos de experiências com fraturas pélvicas e gravidez. O traumatismo produzido por acidentes automobilísticos foi a causa mais comum das fraturas da pelve. Além disso, o autor observou que padrão de fratura, desalinhamento menor e aparelhagem mantida não foram indicações absolutas para cesariana. A história de fratura da pelve determina que seja feita uma revisão cuidadosa das radiografias anteriores e possivelmente indica a realização de pelvimetria no final da gestação.

### Estimativa da capacidade pélvica

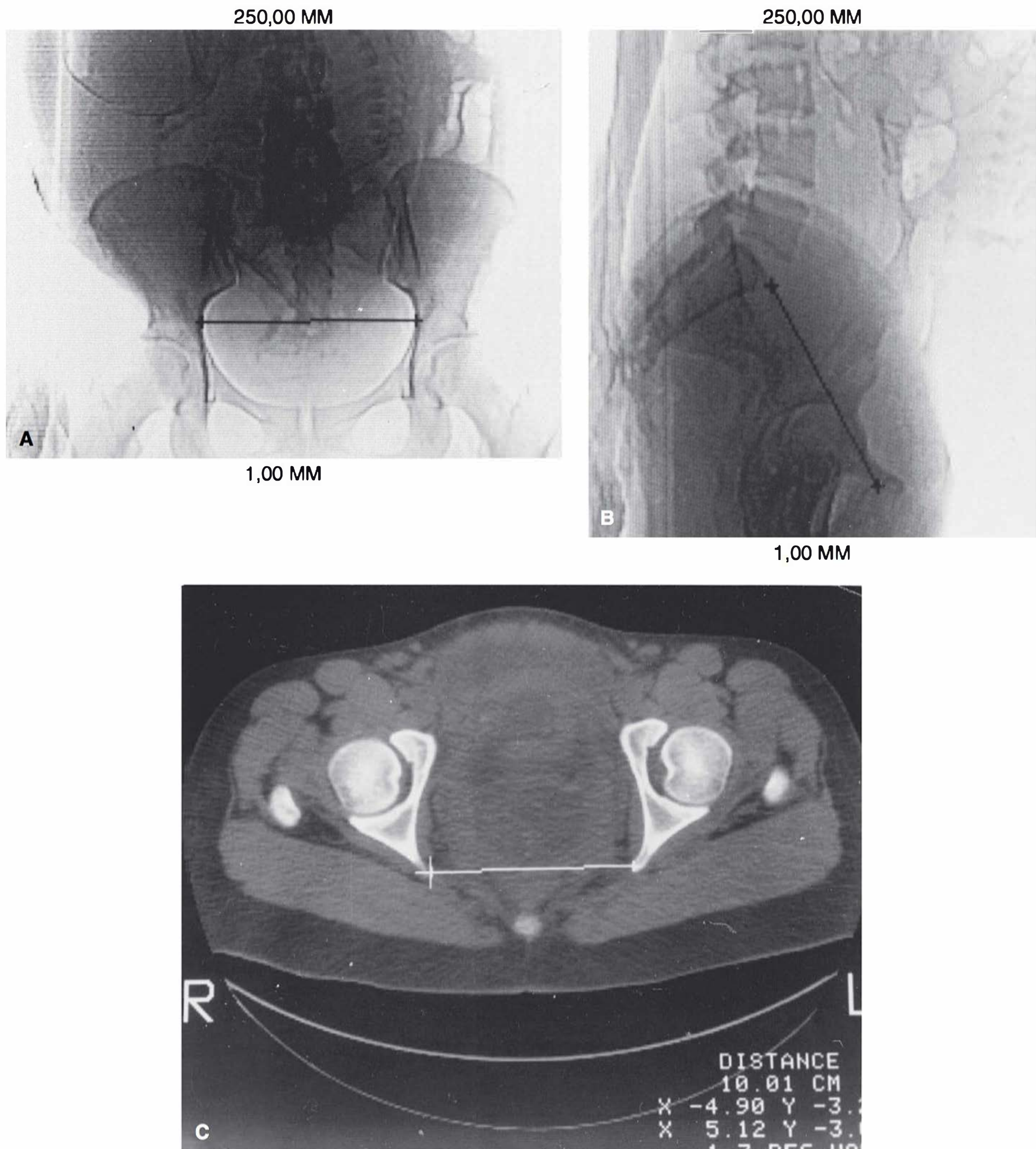
As técnicas para avaliação clínica utilizando exame digital do esqueleto pélvico durante o trabalho de parto foram descritas em detalhes no [Capítulo 2](#). Em resumo, o examinador deve tentar avaliar o diâmetro anteroposterior do estreito superior – a conjugata diagonal, o diâmetro interespinal do estreito médio e a distância entre as tuberosidades ciáticas no estreito inferior. A presença de arco pélvico estreito com menos de 90° pode indicar pelve estreita. A não insinuação da cabeça fetal pode indicar que esta tenha tamanho excessivo ou que o estreito superior tenha capacidade reduzida.

O valor das imagens radiológicas na avaliação da capacidade pélvica também foi estudado. Primeiro, não é possível prognosticar sucesso do parto vaginal em nenhuma gravidez com base apenas na pelvimetria radiográfica (Mengert, 1948). Assim, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) considera que a pelvimetria radiográfica tem valor limitado no acompanhamento do trabalho de parto com apresentação cefálica.

Entre as vantagens da pelvimetria por tomografia computadorizada (TC), apresentada na [Figura 23-4](#), em comparação com a pelvimetria radiográfica convencional, estão menor exposição à radiação, maior precisão e maior facilidade de realização. Os custos são comparáveis, e a exposição aos raios X é menor ([Capítulo 46](#)). Dependendo do equipamento e da técnica empregados, as doses de radiação absorvidas pelo feto podem variar de 250 a 1.500 mrad (Moore, 1989).

Entre as vantagens da pelvimetria por ressonância magnética (RM), estão ausência de radiação ionizante, medições precisas, imagem total do feto e possibilidade de avaliar a existência de distocia causada por tecidos moles (McCarthy, 1986; Stark, 1985). Zaretsky e colaboradores (2005) utilizaram RM para medir os volumes da pelve e a cabeça fetal na tentativa de identificar quais mulheres teriam maior risco de ser submetidas à cesariana por distocia. Embora tenham sido observadas





**FIGURA 23-4** **A.** Incidência anteroposterior de uma radiografia digital. Está assinalada a medida do diâmetro transverso do estreito superior da pelve por meio de cursor eletrônico. O corpo do feto está claramente delineado. **B.** Incidência lateral de uma radiografia digital. Está assinalada a medida do diâmetro anteroposterior do estreito superior da pelve por meio de cursor eletrônico. **C.** Corte axial de uma tomografia computadorizada passando pelo estreito médio da pelve. A altura da fóvea das cabeças femorais foi estabelecida a partir da radiografia digital anteroposterior, uma vez que corresponde ao nível das espinhas ciáticas. O diâmetro interespinal pode ser medido usando um cursor eletrônico. A irradiação total sofrida pelo feto com as três exposições foi de cerca de 250 mrad.

associações significativas entre algumas das medidas encontradas e cesarianas indicadas por distocia, os autores não foram capazes de prever com precisão quais mulheres necessitariam de cesariana. Outros autores relataram achados semelhantes (Sporri, 1997).

### ■ Dimensões fetais na desproporção fetopélvica

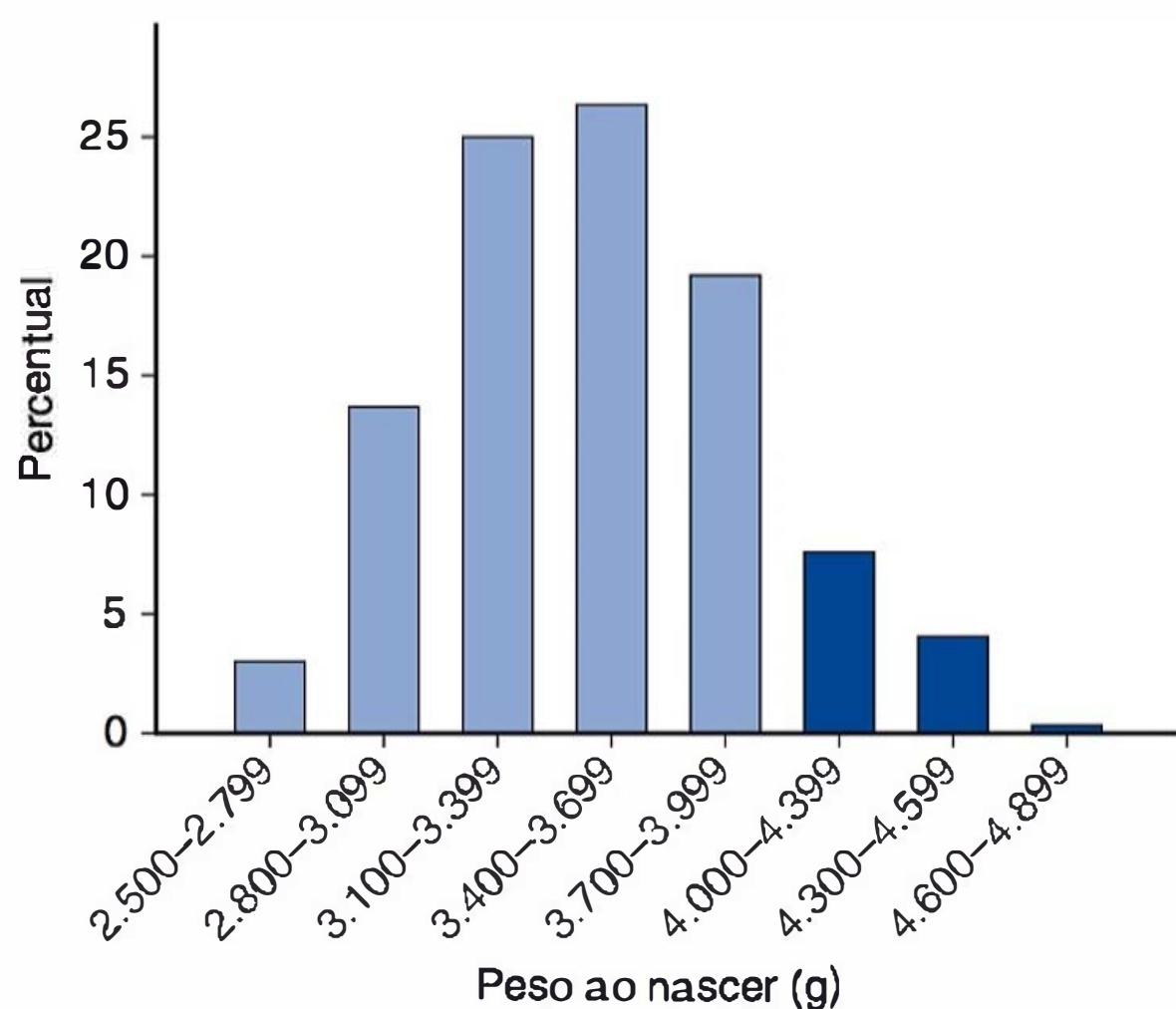
O tamanho do feto raramente é uma explicação aceitável para um parto malsucedido. Mesmo com a atual tecnologia de avaliação, não há um limite determinado para o tamanho do feto capaz de prever a ocorrência de desproporção fetopélvica. Na maioria dos casos, a desproporção ocorre com fetos cujo peso

está dentro da variação normal na população obstétrica geral. Como mostra a **Figura 23-5**, dois terços dos neonatos que necessitaram de cesariana para nascer após fracasso de parto a fórceps pesavam menos de 3.700 g. Assim, outros fatores – p. ex., mau posicionamento da cabeça – impedem a passagem do feto pelo canal do parto. Entre esses fatores estão assinclitismo, posição occipitossacra e apresentações de face e de frente.

### Estimativa do tamanho da cabeça fetal

As tentativas de prever clínica e radiograficamente a ocorrência de desproporção fetopélvica com base no tamanho da cabeça fetal têm tido resultados decepcionantes. Mueller (1885) e





**FIGURA 23-5** Distribuição do peso ao nascer de 362 crianças nascidas por cesariana no Hospital Parkland (1989-1999) após tentativa fracassada com fórceps. Apenas 12% ( $n = 44$ ) dos neonatos pesavam  $> 4.000$  g (barras escuras).

Hillis (1930) descreveram uma manobra clínica para prever essa desproporção. A fronte e a região suboccipital do feto são seguradas pelos dedos do examinador através da parede abdominal, aplicando pressão firme direcionada para baixo pelo eixo do estreito superior. Se não houver desproporção, a cabeça entrará imediatamente na pelve, sendo possível prever a evolução com parto vaginal. Thorp e colaboradores (1993) realizaram avaliação prospectiva da *manobra de Mueller-Hillis*, concluindo não haver qualquer relação entre distocia e insucesso na descida da cabeça com tal manobra.

Não se fazem medições dos diâmetros da cabeça fetal usando radiografias simples em razão das distorções de parallax. O diâmetro biparietal e a circunferência da cabeça podem ser medidos com ultrassonografia (US), tendo havido tentativas de utilizar essas informações na condução de distocia. Thurnau e colaboradores (1991) usaram o *índice fetopélvico* para identificar complicações do parto. Infelizmente, a sensibilidade de tais medições para prever a desproporção cefalopélvica se mostrou insuficiente (Ferguson, 1998). Consideramos que não há um método satisfatório de prever, de forma precisa, a ocorrência de desproporção fetopélvica com base no tamanho da cabeça.

### Apresentação de face

Com essa apresentação, a cabeça fica hiperestendida, de modo que a região occipital se mantém em contato com as costas do feto, e o queixo (mento) forma a apresentação (**Figura 23-6**). A face do feto pode se apresentar com o mento anterior ou posterior em relação à sínfise púbica materna (**Capítulo 22**). Embora algumas persistam, muitas apresentações de mento posterior convertem-se espontaneamente em anterior, mesmo na fase tardia do trabalho de parto (Duff, 1981). Caso contrário, a fronte fetal (bregma) será pressionada contra a sínfise púbica materna. Essa posição impede que haja flexão suficiente para negociar a passagem pelo canal do parto. Como consequência, a apresentação de mento posterior impede a passagem, exceto em caso de feto muito prematuro.

Raramente os fetos com apresentação de face nascem por via vaginal. Cruikshank e White (1973) relataram incidência de



**FIGURA 23-6** Apresentação de face. A região occipital representa a maior extremidade da alavanca da cabeça. O mento é direcionado posteriormente. O parto vaginal é impossível, a não ser que o mento sofra rotação anterior.

1 em 600, ou 0,17%. Como mostra a **Tabela 22-1**, entre mais de 70.000 partos de fetos únicos realizados no Parkland, cerca de 1 em 2.000 teve apresentação de face no momento do nascimento.

### Etiologia

Há diversas causas de apresentação de face, incluindo condições que favoreçam a extensão ou impeçam a flexão da cabeça. Os nascituros pré-termo, pelo fato de terem cabeça menor, podem se insinuar antes da mudança à apresentação fletida (Shaffer, 2006). Em situações excepcionais, aumentos substanciais do pescoço ou contornos de cordão ao redor da região cervical podem induzir a extensão da cabeça. Bashiri e colaboradores (2008) relataram que malformações fetais e polidrâmnio seriam fatores de risco para apresentações de face ou de fronte. Os fetos anencefálicos naturalmente apresentam-se pela face.

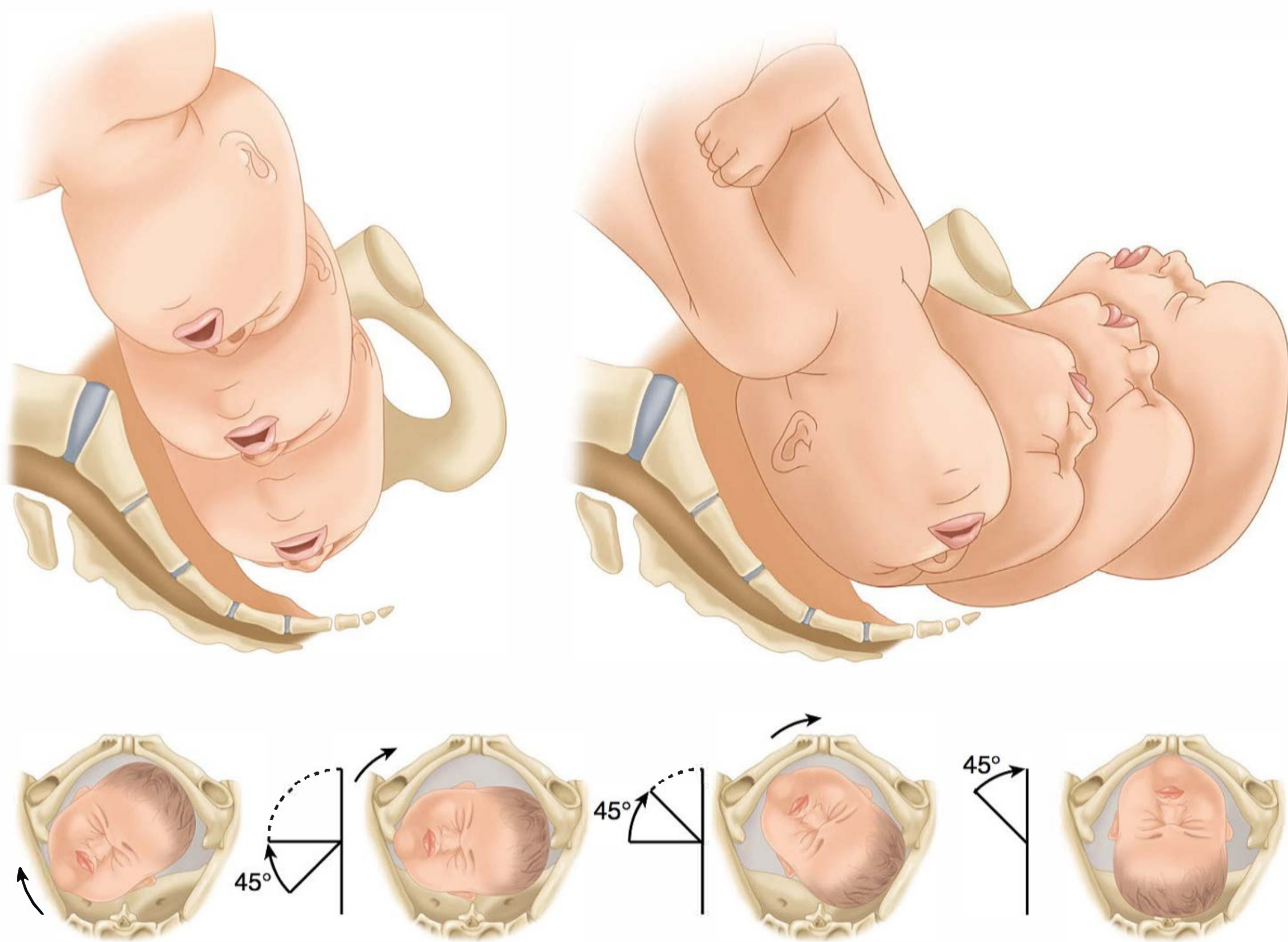
As posições em extensão desenvolvem-se mais frequentemente quando a pelve é viciada ou o feto é muito grande. Em uma série de 141 apresentações de face estudada por Hellman e colaboradores (1950), a incidência de vício pélvico do estreito superior foi de 40%. Essa incidência elevada de vício pélvico deve ser lembrada ao se considerar a condução do trabalho de parto.

A multiparidade é um fator predisponente para a apresentação de face (Fuchs, 1985). Nesses casos, o abdome em pêndulo permite que as costas do feto se inclinem para a frente ou lateralmente, com frequência na mesma direção para a qual aponta o occipício. Com isso, há extensão das colunas cervical e torácica.

### Diagnóstico

A apresentação de face é diagnosticada por toque vaginal com a palpação de estruturas da face. Conforme discutido no **Capítulo 28**, é possível confundir as apresentações de nádega e de face, uma vez que o ânus pode ser identificado como a boca,





**FIGURA 23-7** Mecanismo do parto para apresentação mentoposterior direita com subsequente rotação do mento no sentido anterior e desprendimento.

e as tuberosidades ciáticas, como as proeminências malares. É característica a demonstração radiográfica de hiperextensão da cabeça com os ossos faciais sobre o estreito superior da pelve ou abaixo dele.

### Mecanismo do parto

As apresentações de face raramente são observadas acima do estreito superior da pelve. Em geral, a apresentação é inicialmente de frente, convertida à apresentação de face após a deflexão da cabeça durante a descida. Nesses casos, o mecanismo do parto consiste nos movimentos fundamentais de descida, rotação interna e flexão, bem como nos movimentos acessórios de extensão e rotação externa (**Figura 23-7**). A descida é influenciada pelos mesmos fatores que afetam a apresentação cefálica. A extensão resulta da relação entre o tronco do feto e a cabeça defletida, convertida em alavanca de dois braços, estendendo-se o maior dos côndilos occipitais ao occipúcio. Quando é encontrada resistência, o occipúcio deve ser empurrado na direção das costas do feto ao mesmo tempo em que o mento desce.

O objetivo da rotação interna da face é trazer o mento para baixo da sínfise púbica. Apenas assim é possível ao pescoço ultrapassar a superfície posterior da sínfise púbica. Se o mento sofrer rotação posterior direta, o pescoço relativamente curto não será capaz de transpor a superfície anterior do sacro, que mede cerca de 12 cm de comprimento. Além disso, a fronte fetal (bregma) será pressionada contra a sínfise púbica materna, posição que impede que haja flexão suficiente para tentar a passagem pelo canal do parto. Assim, o desprendimento da cabeça a partir da apresentação mentoposterior é impossível, a não ser que os ombros entrem na pelve ao mesmo tempo, situação

possível apenas se o feto for extremamente pequeno ou estiver macerado. A rotação interna resulta dos mesmos fatores observados para as apresentações de vértice.

Após a rotação anterior e a descida, o mento e a boca aparecem na vulva, a superfície inferior do mento pressiona a sínfise, e a cabeça é desprendida por flexão. Nariz, olhos, fronte (bregma) e occipúcio aparecem sucessivamente sobre o limite anterior do períneo. Após o desprendimento da cabeça, o occipúcio inclina-se para trás na direção do ânus. A seguir, o mento sofre rotação externa para o lado ao qual estava originalmente direcionado, e os ombros desprendem-se como ocorre na apresentação cefálica clássica.

Algumas vezes, ocorre edema significativo a ponto de deformar a face. Ao mesmo tempo, o crânio sofre considerável moldagem, o que se manifesta por aumento no comprimento do diâmetro occipitomentoniano da cabeça.

### Condução

Não havendo vício de pelve e com trabalho de parto efetivo, em geral a evolução é para parto vaginal bem-sucedido. Provavelmente, o monitoramento dos batimentos cardíacos fetais deve ser feito com dispositivos externos a fim de evitar danos à face e aos olhos. Considerando que as apresentações de face em fetos a termo são mais comuns quando há algum grau de contração do estreito superior da pelve, com frequência há indicação de cesariana. Manobras de conversão manual das apresentações de face em cefálica fletida, rotação manual ou a fórceps de apresentação de mentoposterior persistente a mentoanterior, bem como versão e extração podálica interna, são perigosas, não devendo ser tentadas.





**FIGURA 23-8** Apresentação de frente posterior.

### ■ Apresentação de frente

Esta rara apresentação é diagnosticada quando tal parte da cabeça fetal, entre o rebordo orbital e a fontanela anterior, apresenta-se no estreito superior da pelve. Como mostra a [Figura 23-8](#), a cabeça fetal ocupa uma posição a meio caminho entre flexão plena (occipito) e extensão plena (face). Exceto nos casos em que a cabeça fetal é pequena ou a pelve muito grande, a insinuação da cabeça e seu subsequente desprendimento não são possíveis enquanto persistir a apresentação de frente.

### Etiologia e diagnóstico

As causas da apresentação de frente persistente são as mesmas elencadas para a apresentação de face. A apresentação de frente costuma ser instável e tende a se converter em apresentação de face ou de vértice (Cruikshank, 1973). A apresentação pode ser identificada com palpação abdominal quando tanto o occipito quanto o mento são facilmente palpados, mas em geral se faz necessário o toque vaginal. As suturas frontais, a fontanela anterior, o rebordo orbital, os olhos e a base do nariz são percebidos ao exame vaginal, mas nem a boca nem o mento podem ser palpados.

### Mecanismo do parto

Se o feto for muito pequeno e a pelve for ampla, o parto costuma ser fácil; contudo, em caso de feto grande, em geral há muita dificuldade. Isso ocorre porque a insinuação é impossível até que haja moldagem acentuada que encurte o diâmetro occipitomentoniano ou, mais comumente, até que haja flexão para apresentação occipital ou extensão para apresentação de face. A moldagem considerada essencial para que haja parto vaginal nos casos com apresentação de frente persistente caracteristicamente produz deformação da cabeça. O *caput succedaneum* encontra-se sobre a frente, podendo ser tão extensa que torna

impossível a identificação do supercílio pelo toque. Nesses casos, a frente é proeminente e quadrada, havendo redução do diâmetro occipitomentoniano.

Nas apresentações de frente transitórias, o prognóstico depende da apresentação final. Se persistir a frente, o prognóstico será reservado para parto vaginal, a não ser que o feto seja pequeno ou o canal de parto seja suficientemente amplo. Os princípios da condução são os mesmos apontados para a apresentação de face.

### ■ Situação transversa

Nesta situação, o maior eixo do feto mostra-se aproximadamente perpendicular ao maior eixo materno. Quando o eixo longitudinal forma um ângulo agudo, o resultado é a *situação oblíqua*. Essa última em geral é apenas transitória, pois dela resulta a situação longitudinal ou a situação transversa no momento do parto. Por esse motivo, no Reino Unido, a situação oblíqua é denominada *situação instável*.

Na situação transversa, o ombro em geral posiciona-se sobre o estreito superior da pelve. A cabeça ocupa uma fossa ilíaca, e a nádega, a outra. Com isso, ocorre a *apresentação córmica*, na qual o lado da mãe em que o acrômio está apoiado determina a designação da variedade da apresentação como acrômio direito e acrômio esquerdo. E, como em qualquer posição as costas do feto podem estar direcionadas anterior ou posteriormente e superior ou inferiormente, costuma-se distinguir as variedades também como dorsoanterior e dorsoposterior ([Figura 23-9](#)).

A situação transversa foi encontrada em 1 a cada 322 partos de feto único (0,3%) tanto na Clínica Mayo quanto no Hospital da Universidade de Iowa (Cruikshank, 1973; Johnson, 1964). Esses dados são semelhantes aos encontrados no Hospital Parkland – cerca de 1 a cada 335 partos de feto único.

### Etiologia

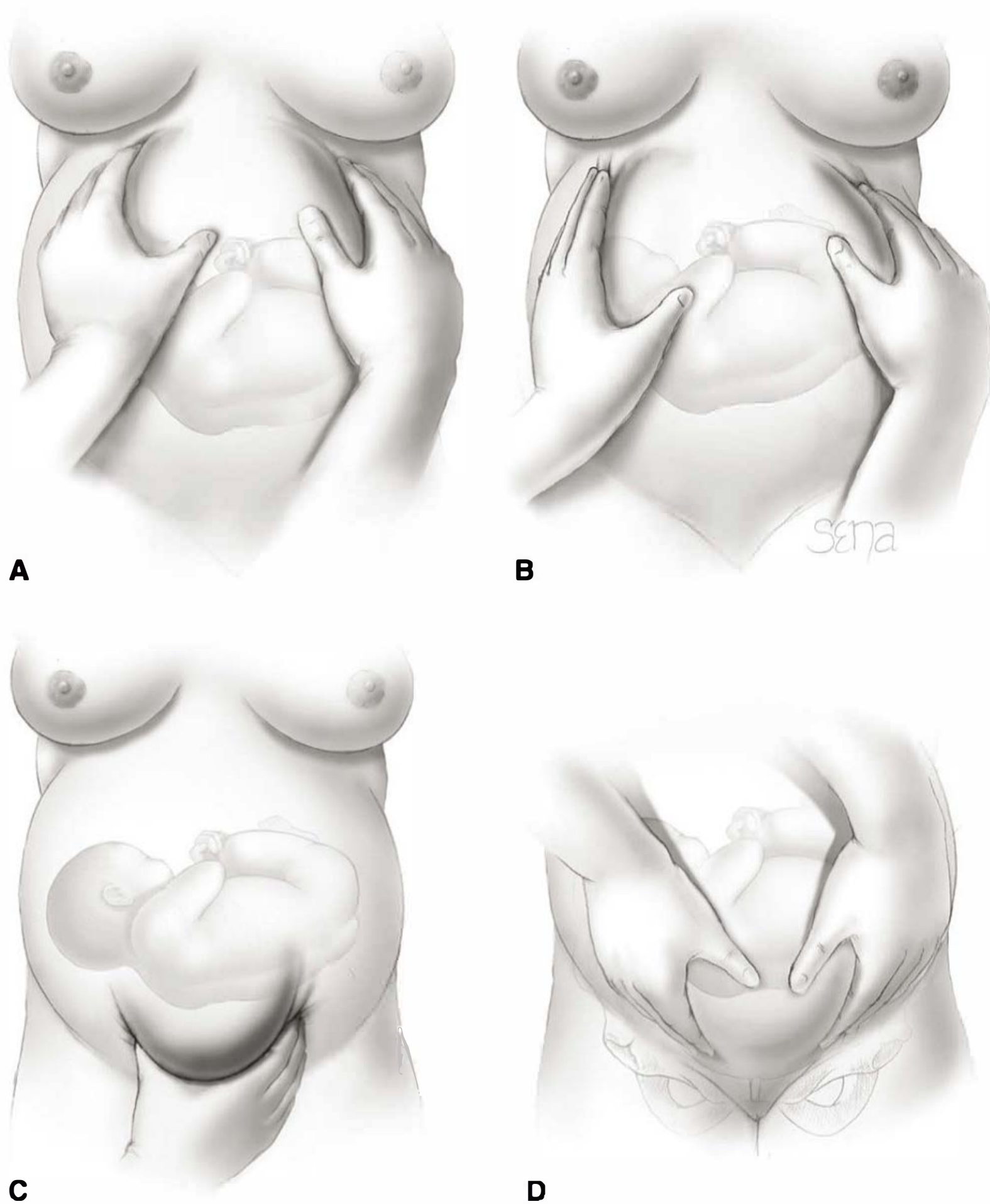
Entre as causas mais comuns de situação transversa estão: (1) relaxamento da parede abdominal causado por várias gestações; (2) prematuridade; (3) placenta prévia; (4) anomalia na anatomia uterina; (5) polidrâmnio; e (6) vício da pelve.

As mulheres com quatro ou mais partos têm incidência 10 vezes maior de feto em situação transversa em comparação com as nulíparas. Abdome relaxado e pendular permite que o útero tombe para a frente, defletindo o eixo maior do feto e afastando-o do eixo do canal do parto para uma situação oblíqua ou transversa. A placenta anterior e a pelve viciada atuam de forma semelhante. A situação transversa ou oblíqua ocasionalmente ocorre durante o trabalho de parto a partir de uma situação longitudinal inicial.

### Diagnóstico

Em geral, a situação transversa é facilmente identificada, com frequência já à inspeção. O abdome costuma ser largo, e o fundo do útero estende-se pouco acima da cicatriz. Não se detecta polo fetal no fundo, e a cabeça pesquisada com balotamento é encontrada em uma das fossas ilíacas, enquanto a nádega é encontrada na outra. A posição das costas pode ser rapidamente identificada. Quando as costas do feto estão direcionadas anteriormente ([Figura 23-9](#)), identifica-se um plano rígido resistente atravessando a parte frontal do abdome. Se estiverem direcionadas no sentido posterior, serão identificadas nodulações irregulares representando pequenas partes fetais ao longo da parede abdominal.





**FIGURA 23-9** Manobra de Leopold realizada em gestante com feto em situação transversa, em posição acrômio-direita-anterior. **A.** Primeira manobra. **B.** Segunda manobra. **C.** Terceira manobra. **D.** Quarta manobra.

Ao exame vaginal, nos estágios iniciais do trabalho de parto, se a região lateral do tórax for alcançada, ela poderá ser identificada pela sensação de “grelha” produzida pelas costelas. Com maior dilatação, a escápula e a clavícula serão identificadas do lado oposto do tórax. A posição da axila indica o lado da mãe contra o qual o ombro está direcionado.

### Mecanismo do parto

O parto espontâneo de um feto inteiramente desenvolvido é impossível com a situação transversa persistente. Após a ruptura das membranas, se o parto prosseguir, o ombro do feto é forçado para dentro da pelve, e o braço correspondente costuma sofrer prolapso (Figura 23-10). Após algum grau de descida, o ombro fica preso pelas margens do estreito superior da pelve, com a cabeça em uma fossa ilíaca e a nádega na outra. À medida que o trabalho de parto prossegue, o ombro mantém-se firmemente impactado na parte superior da pelve. Em seguida, o útero contrai-se vigorosamente na tentativa infrutífera de vencer o obstáculo. Com o passar do tempo, o anel de retração torna-se cada vez mais alto e mais notável. Nesses casos de *situação transversa negligenciada*, o útero eventualmente sofre ruptura. E, mesmo quando não ocorre essa complicação, a morbidade é alta em razão de associação frequente com placenta prévia, maior probabilidade de prolapso de cordão e necessidade de grandes esforços operatórios.

Se o feto for pequeno – em geral com menos de 800 g – e a pelve for grande, o parto espontâneo será possível, mesmo persistindo a situação anormal. O feto é comprimido com a cabeça forçada contra o abdome. Um segmento da parede torácica abaixo do ombro torna-se a região que primeiro surge na vulva. Em seguida, a cabeça e o tórax atravessam a cavidade pélvica ao mesmo tempo. O feto – dobrado sobre si mesmo e, por isso, algumas vezes referido como *conduplicato corpore* – é expelido.

### Condução

O trabalho de parto ativo em gestantes com feto em situação transversa é indicação para cesariana. Antes, ou imediatamente após, o início do trabalho de parto, com as membranas intactas e na ausência de outras complicações, podem-se tentar manobras externas para versão. Se a cabeça fetal puder ser manobrada com manipulação abdominal e dirigida para dentro da pelve, deverá ser ali mantida durante as contrações seguintes na tentativa de fixá-la nessa posição.

Com a cesariana, visto que nem os pés nem a cabeça do feto ocupam o segmento inferior do útero, uma incisão transversa baixa do útero pode dificultar a extração do feto. Isso é especialmente verdadeiro nas apresentações de dorsoanterior. Portanto, nesses casos, indica-se incisão vertical (Capítulo 30).

### ■ Apresentação composta

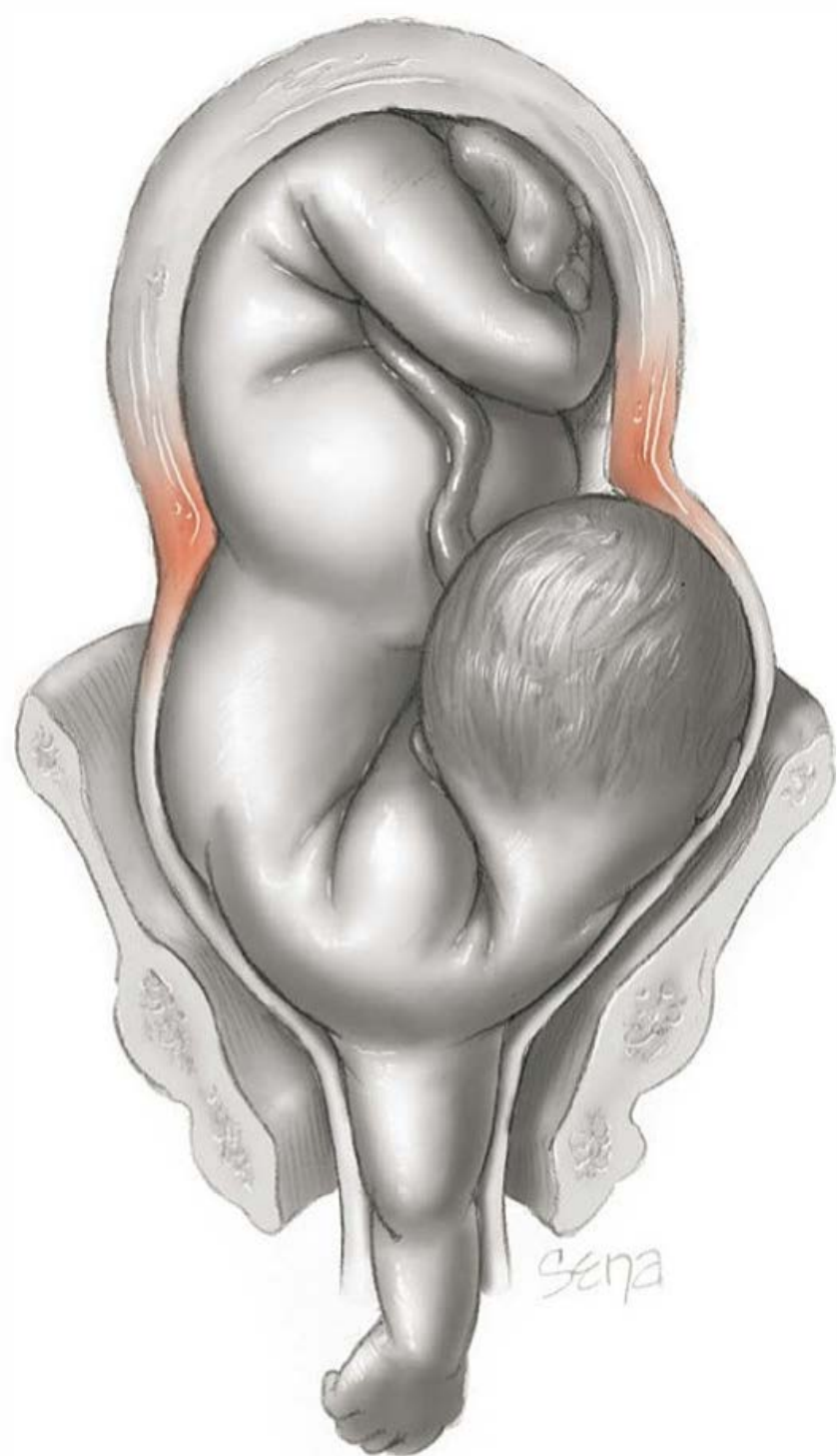
#### Incidência e etiologia

Na apresentação composta, um membro sofre prolapso ao lado da apresentação, e ambos se apresentam simultaneamente na pelve (Figura 23-11). Goplerud e Eastman (1953) identificaram prolapso de mão ou braço junto à cabeça em 1 a cada 700 partos. Muito menos comum foi a ocorrência de prolapso de um ou de ambos os membros inferiores ao lado de apresentação cefálica ou uma mão junto com a nádega. No Hospital Parkland, foram identificadas apresentações compostas em apenas 68 de 70.000 fetos únicos – uma incidência de cerca de 1 em 1.000. As causas das apresentações compostas são as situações que impeçam a oclusão total do estreito superior da pelve pela cabeça do feto, incluindo parto prematuro.

### Condução e prognóstico

Na maioria dos casos, a parte que sofre prolapso deve ser ignorada, pois com frequência não irá interferir no trabalho de parto. Se o braço sofrer prolapso ao lado da cabeça, deverá ser cuidadosamente observado para se certificar de que irá se retrair, abrindo caminho para a descida da apresentação. Caso não se retraia e se houver indícios de que esteja impedindo a descida da cabeça, o braço poderá ser gentilmente empurrado para cima, ao mesmo tempo em que a cabeça será empurrada para baixo com pressão sobre o fundo uterino. Tebes e colaboradores (1999) descreveram uma evolução trágica em um recém-nato nascido de parto espontâneo com a mão ao lado da cabeça. O lactente desenvolveu necrose isquêmica do antebraço, neces-





**FIGURA 23-10** Apresentação cônica negligenciada. Uma banda muscular espessa, formando um anel de retração patológico, desenvolveu-se imediatamente acima do segmento uterino inferior menos espesso. A força gerada durante a contração uterina é dirigida centripetamente sobre o nível do anel de retração patológico e acima dele. Com isso, há estiramento e maior possibilidade de existir ruptura desse segmento inferior mais delgado abaixo do anel de retração.

sitando amputação. De forma geral, as taxas de mortalidade e morbidade perinatais mostram-se aumentadas como resultado de parto prematuro, prolapso de cordão e procedimentos obstétricos traumáticos concomitantes.

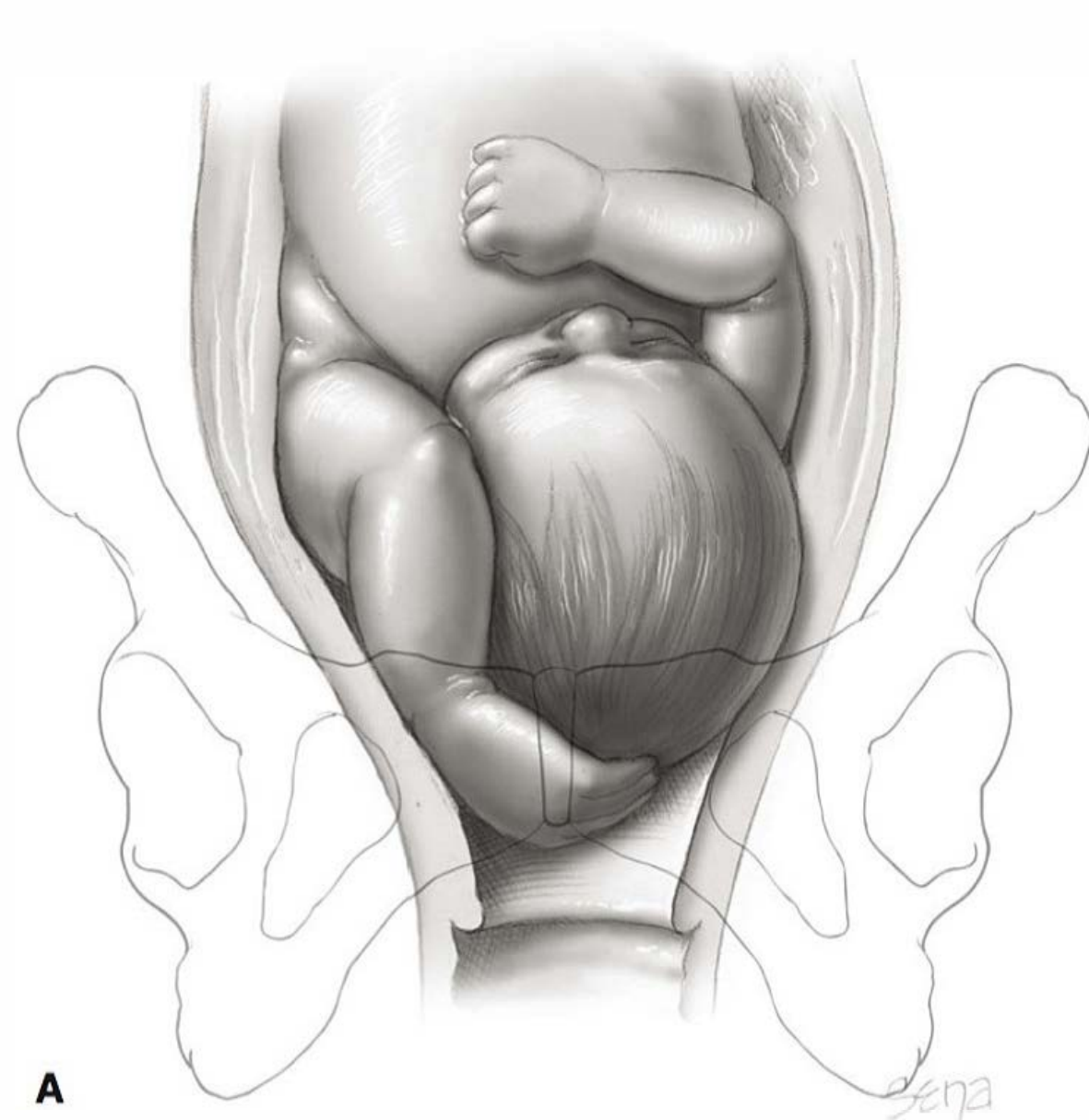
## COMPLICAÇÕES COM A DISTOCIA

### Complicações maternas

As distocias, em particular nos casos com trabalho de parto prolongado, estão associadas ao aumento na incidência de diversas complicações obstétricas e neonatais comuns. Corioamnionite intraparto e infecção pélvica pós-parto são mais comuns nos trabalhos de parto prolongados e assistemáticos. A hemorragia pós-parto causada por atonia ocorre mais nos partos prolongados e estimulados. Também há maior incidência de laceração uterina com histerotomia quando a cabeça do feto fica impactada na pelve.

### Ruptura uterina

O adelgaçamento anormal do segmento inferior do útero representa perigo real durante os trabalhos de parto prolongados, em particular nas múltiparas e nas gestantes submetidas a cesariana anterior (**Capítulo 41**). Quando a desproporção é tão grande a ponto de impedir a insinuação ou a descida, o segmento inferior do útero sofre estiramento crescente, podendo haver ruptura. Nesses casos, geralmente há acentuação do *anel de contração* normal, representado na **Figura 23-1**.



**FIGURA 23-11** Apresentação composta. **A.** A mão esquerda está à frente da cabeça. Com a evolução do parto, é possível que mão e braço deixem o canal do parto para que a cabeça desça normalmente. **B.** Fotografia de um pequeno feto de 34 semanas com apresentação composta e nascimento sem intercorrência com a mão se apresentando à frente. (Fotografia cedida pela Dra. Elizabeth Mosier.)

**Anel de retração patológico.** Anéis localizados ou constrições uterinas ocorrem em associação a trabalhos de parto prolongados e obstruídos; no momento, são raramente encontrados. O *anel de retração patológico de Bandl* está associado a estiramento e adelgaçamento marcantes do segmento inferior do útero. O anel pode ser visto claramente como uma indentação no útero e significa ruptura iminente do segmento inferior uterino.

Após o nascimento do primeiro gemelar, às vezes pode se desenvolver um anel patológico na forma de constrições em ampulheta do útero. Algumas vezes, o anel pode ser relaxado, e o parto pode ser efetivado com anestesia geral, mas ocasionalmente a cesariana imediata garante melhor prognóstico para o segundo gêmeo (**Capítulo 45**).

### Formação de fístula

Na distocia, a apresentação aloja-se firmemente no estreito superior da pelve e não evolui por período considerável. Os te-



cidos do canal do parto entre a apresentação e a parede pélvica ficam sujeitos a pressão excessiva. Em razão da circulação prejudicada, pode haver necrose, que se tornará evidente vários dias após o parto, sob a forma de fístulas vesicovaginal, vesicocervical ou retovaginal. Na maioria das vezes, a necrose causada por pressão ocorre após um segundo estágio prolongado. É raro as referidas fístulas serem observadas atualmente, exceto nos países subdesenvolvidos.

### Lesão do soalho pélvico

Durante o nascimento, o soalho pélvico fica exposto à compressão direta pela cabeça fetal e à pressão para baixo produzida pelos puxos maternos. Tais puxos produzem estiramento e distensão do soalho pélvico, resultando em alterações funcionais e anatômicas na musculatura, nos nervos e no tecido conectivo. Há evidências de que esse efeito sobre o soalho pélvico durante o nascimento leve a incontinência urinária e a prolapso de órgão pélvico (Handa, 2011). Conforme discutido no [Capítulo 27](#), o esfíncter anal sofre laceração em 3 a 6% dos partos, logo após, e muitas dessas mulheres relataram incontinência fecal ou de flato. Muitas dessas sequelas em longo prazo contribuíram para a atual tendência de proceder à *cesariana a pedido da mãe*, discutida no [Capítulo 30](#).

### Lesão neurológica do membro inferior pós-parto

Wong e colaboradores (2003) revisaram as lesões neurológicas associadas ao trabalho de parto e ao nascimento envolvendo os membros inferiores. O mecanismo mais comum é a compressão externa do nervo fibular comum (anteriormente denominado peroneal). Em geral, essa lesão é causada por posicionamento inadequado da perna no estribo da mesa de parto, em especial em caso de prolongamento do segundo estágio. Esta e outras lesões serão discutidas no [Capítulo 36](#). Felizmente, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem no prazo de seis meses.

### Complicações perinatais

Semelhante ao que acontece com as parturientes, a incidência da sepse fetal perinatal é maior nos partos prolongados. A *caput succedaneum* e a *moldagem* costumam ocorrer e podem ser impressionantes ([Figura 22-19](#)) (Buchmann, 2008). Traumatismos mecânicos como lesão de nervo, fratura e céfalo-hematoma também são mais frequentes e serão discutidas em detalhes no [Capítulo 33](#).

## REFERÊNCIAS

- Acker DB, Gregory KD, Sachs BP, et al: Risk factors for Erb-Duchenne palsy. *Obstet Gynecol* 71:389, 1988
- Alexander J: MFMU Cesarean Registry: Labor characteristics of women undergoing cesarean delivery for dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 189(6):S138, 2003
- Alexander JM, Lucas MJ, Ramin SM, et al: The course of labor with and without epidural analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 178:516, 1998
- Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, et al: Epidural analgesia lengthens the Friedman active phase of labor. *Obstet Gynecol* 100:46, 2002
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Committee Opinion No. 299, September 2004, Reaffirmed 2009
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Dystocia and augmentation of labor. Practice Bulletin No. 49, December 2003, Reaffirmed 2013
- Austin T, Bridges N, Markiewicz M, et al: Severe neonatal polycythemia after third stage of labour underwater. *Lancet* 350 (9089):1445, 1997
- Babayer M, Bodack MP, Creatura C: Common peroneal neuropathy secondary to squatting during childbirth. *Obstet Gynecol* 91:830, 1998
- Bashiri A, Burstein E, Bar-David J, et al: Face and brow presentation: independent risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21(6):357, 2008
- Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP: Evidence-based labor and delivery management. *Am J Obstet Gynecol* 199(5):445, 2008
- Bleich AT, Alexander JM, McIntire DD, et al: An analysis of second-stage labor beyond 3 hours in nulliparous women. *Am J Perinatol* 29:717, 2012
- Bloom SL, Casey BM, Schaffer JI, et al: A randomized trial of coached versus uncoached maternal pushing during the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 194: 10, 2006
- Bloom SL, McIntire DD, Kelly MA, et al: Lack of effect of walking on labor and delivery. *N Engl J Med* 339:76, 1998
- Buchmann EJ, Libhaber E: Sagittal suture overlap in cephalopelvic disproportion: blinded and non-participant assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(7):731, 2008
- Caldeyro-Barcia R, Alvarez H, Reynolds SRM: A better understanding of uterine contractility through simultaneous recording with an internal and a seven channel external method. *Surg Obstet Gynecol* 91:641, 1950
- Calkins LA: Premature spontaneous rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 64:871, 1952
- Carlson JM, Diehl JA, Murray MS, et al: Maternal position during parturition in normal labor. *Obstet Gynecol* 68:443, 1986
- Chen HY, Huang SC: Evaluation of midpelvic contraction. *Int Surg* 67:516, 1982
- Cibils LA, Hendricks CH: Normal labor in vertex presentation. *Am J Obstet Gynecol* 91:385, 1965
- Cluett ER, Burns E: Immersion in water in labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000111, 2009
- Cluett ER, Pickering RM, Getliffe K, et al: Randomised controlled trial of labouring in water compared with standard augmentation for management of dystocia in first stage of labour. *BMJ* 328:314, 2004
- Cohen W: Influence of the duration of second stage labor on perinatal outcome and puerperal morbidity. *Obstet Gynecol* 49:266, 1977
- Cohen W, Friedman EA (eds): *Management of Labor*. Baltimore, University Park Press, 1983
- Cruikshank DP, White CA: Obstetric malpresentations: twenty years' experience. *Am J Obstet Gynecol* 116:1097, 1973
- Duff P: Diagnosis and management of face presentation. *Obstet Gynecol* 57:105, 1981
- Eller WC, Mengert WF: Recognition of mid-pelvic contraction. *Am J Obstet Gynecol* 53:252, 1947
- Ferguson JE, Newberry YG, DeAngelis GA, et al: The fetal-pelvic index has minimal utility in predicting fetal-pelvic disproportion. *Am J Obstet Gynecol* 179:1186, 1998
- Floberg J, Belfrage P, Ohlén H: Influence of pelvic outlet capacity on labor: a prospective pelvimetry study of 1429 unselected primi-paras. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:121, 1987
- Flynn AM, Kelly J, Hollins G, et al: Ambulation in labour. *BMJ* 2:591, 1978
- Fraser WD, Marcoux S, Krauss I, et al: Multicenter, randomized, controlled trial of delayed pushing for nulliparous women in the second stage of labor with continuous epidural analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 182:1165, 2000
- Friedman EA: *Labor. Clinical Evaluation and Management*, 2nd ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978
- Friedman EA, Sachtleben MR: Station of the fetal presenting part II: effect on the course of labor. *Am J Obstet Gynecol* 93:530, 1965
- Friedman EA, Sachtleben MR: Station of the fetal presenting part IV: arrest of descent in nulliparas. *Obstet Gynecol* 47:129, 1976
- Fuchs K, Peretz BA, Marcovici R, et al: The grand multipara—is it a problem? *Int J Gynaecol Obstet* 73:321, 1985
- Goplerud J, Eastman NJ: Compound presentation: survey of 65 cases. *Obstet Gynecol* 1:59, 1953
- Graseck A, Odibo AO, Tuuli M, et al: Normal first stage of labor in women undergoing trial of labor after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 119:732, 2012
- Gupta JK, Hofmeyr GJ: Position for women during second stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002006, 2004
- Handa VL, Blomquist JL, Knoepf LR, et al: Pelvic floor disorders 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth. *Obstet Gynecol* 118(4):777, 2011
- Handa VL, Laros RK: Active-phase arrest in labor: predictors of cesarean delivery in a nulliparous population. *Obstet Gynecol* 81:758, 1993
- Hannah ME, Hodnett ED, Willan A, et al: Prelabor rupture of the membranes at term: expectant management at home or in hospital? *Obstet Gynecol* 96:533, 2000



- Hannah M, Ohlsson A, Farine D, et al: International Term PROM Trial: a RCT of induction of labor for prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 174:303, 1996
- Hansen SL, Clark SL, Foster JC: Active pushing versus passive fetal descent in the second stage of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 99:29, 2002
- Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC III: Uterine contraction pressures achieved in parturients with active phase arrest. *Obstet Gynecol* 78:344, 1991
- Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC III, et al: Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 68:305, 1986
- Hellman LM, Epperson JWW, Connally F: Face and brow presentation: the experience of the Johns Hopkins Hospital, 1896 to 1948. *Am J Obstet Gynecol* 59:831, 1950
- Hendricks CH, Quilligan EJ, Tyler AB, et al: Pressure relationships between intervillous space and amniotic fluid in human term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 77:1028, 1959
- Hillis DS: Diagnosis of contracted pelvis by the impression method. *Surg Gynecol Obstet* 51:857, 1930
- Hughes EC: *Obstetric-Gynecologic Terminology*. Philadelphia, Davis, 1972, p 390
- Johnson CE: Transverse presentation of the fetus. *JAMA* 187:642, 1964
- Kaltreider DF: Criteria of midplane contraction. *Am J Obstet Gynecol* 63:392, 1952
- Kappy KA, Cetrulo C, Knuppel RA: Premature rupture of membranes: conservative approach. *Am J Obstet Gynecol* 134:655, 1979
- Kwee A, Graziosi GCM, van Leeuwen JHS, et al: The effect of immersion on haemodynamic and fetal measures in uncomplicated pregnancies of nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 107:663, 2000
- Larks SD: *Electrohysterography*. Springfield, Thomas, 1960
- Lupe PJ, Gross TL: Maternal upright posture and mobility in labor: a review. *Obstet Gynecol* 67:727, 1986
- Mahon TR, Chazotte C, Cohen WR: Short labor: characteristics and outcome. *Obstet Gynecol* 84:47, 1994
- Manyonda IT, Shaw DE, Drife JO: The effect of delayed pushing in the second stage of labor with continuous lumbar epidural analgesia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69:291, 1990
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 57(7):1, 2009
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 60(1):1, 2011
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1, 2012
- McCarthy S: Magnetic resonance imaging in obstetrics and gynecology. *Magn Reson Imaging* 4:59, 1986
- Mengert WF: Estimation of pelvic capacity. *JAMA* 138:169, 1948
- Menticoglou SM, Manning F, Harman C, et al: Perinatal outcomes in relation to second-stage duration. *Am J Obstet Gynecol* 173:906, 1995a
- Menticoglou SM, Perlman M, Manning FA: High cervical spinal cord injury in neonates delivered with forceps: report of 15 cases. *Obstet Gynecol* 86:589, 1995b
- Miller FC: Uterine motility in spontaneous labor. *Clin Obstet Gynecol* 26:78, 1983
- Moore MM, Shearer DR: Fetal dose estimates for CT pelvimetry. *Radiology* 171:265, 1989
- Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, et al: Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 116(5):626, 2009
- Mueller P: About the prognosis for delivery with a narrow pelvis. *Arch Gynaekol* 27:311, 1885
- Myles TD, Santolaya J: Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol* 102(1):52, 2003
- Nelson DB, McIntire DD, Leveno KJ: Relationship of the length of the first stage of labor to the length of the second stage. *Obstet Gynecol* 122:27, 2013
- Olah KSJ, Neilson J: Failure to progress in the management of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 101:1, 1994
- Passos F, Cardose K, Coelho AM, et al: Antibiotic prophylaxis in premature rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 120:1045, 2012
- Peleg D, Hannah ME, Hodnett ED, et al: Predictors of cesarean delivery after prelabor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 93:1031, 1999
- Pinette MG, Wax J, Wilson E: The risks of underwater birth. *Am J Obstet Gynecol* 190(5):1211, 2004
- Plunkett BA, Lin A, Wong CA, et al: Management of the second stage of labor in nulliparas with continuous epidural analgesia. *Obstet Gynecol* 102:109, 2003
- Read JA, Miller FC, Paul RH: Randomized trial of ambulation versus oxytocin for labor enhancement: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 139:669, 1981
- Reynolds SRM, Heard OO, Bruns P, et al: A multichannel strain-gauge tocodynamometer: an instrument for studying patterns of uterine contractions in pregnant women. *Bull Johns Hopkins Hosp* 82:446, 1948
- Robertson PA, Huang LJ, Croughan-Minihane MS, et al: Is there an association between water baths during labor and the development of chorioamnionitis or endometritis? *Am J Obstet Gynecol* 178:1215, 1998
- Roshanfekr D, Blakemore KJ, Lee J, et al: Station at onset of active labor in nulliparous patients and risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 93:329, 1999
- Rouse DJ, Owen J, Hauth JC: Active-phase labor arrest: oxytocin augmentation for at least 4 hours. *Obstet Gynecol* 93:323, 1999
- Rouse DJ, Weiner SJ, Bloom SL, et al: Second-stage labor duration in nulliparous women: relationship to maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 201:357.e1, 2009
- Russell JG: Moulding of the pelvic outlet. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 76:817, 1969
- Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ, et al: Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. *Obstet Gynecol* 79:913, 1992
- Shaffer BL, Cheng YW, Vargas JE, et al: Face presentation: predictors and delivery route. *Am J Obstet Gynecol* 194(5):e10, 2006
- Sharma SK, Leveno KJ: Update: epidural analgesia during labor does not increase cesarean births. *Curr Anesth Rep* 2:18, 2000
- Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, et al: Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society of Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists workshop. *Obstet Gynecol* 120:1181, 2012
- Sporri S, Hanggi W, Brahetti A, et al: Pelvimetry by magnetic resonance imaging as a diagnostic tool to evaluate dystocia. *Obstet Gynecol* 89:902, 1997
- Stark DD, McCarthy SM, Filly RA, et al: Pelvimetry by magnetic resonance imaging. *Am J Radiol* 144:947, 1985
- Tebes CC, Mehta P, Calhoun DA, et al: Congenital ischemic forearm necrosis associated with a compound presentation. *J Matern Fetal Med* 8:281, 1999
- Thoms H: The obstetrical significance of pelvic variations: a study of 450 primiparous women. *BMJ* 2:210, 1937
- Thorp JM Jr, Pahel-Short L, Bowes WA Jr: The Mueller-Hillis maneuver: can it be used to predict dystocia? *Obstet Gynecol* 82:519, 1993
- Thurnau GR, Scates DH, Morgan MA: The fetal-pelvic index: a method of identifying fetal-pelvic disproportion in women attempting vaginal birth after previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 165:353, 1991
- Vallier HA, Cureton BA, Schubeck D: Pregnancy outcomes after pelvic ring injury. *J Orthop Trauma* 26(5):302, 2012
- Williams JW: *Obstetrics: A Textbook for the Use of Students and Practitioners*, 1st ed. New York, Appleton, 1903, p 282
- Williams RM, Thom MH, Studd JW: A study of the benefits and acceptability of ambulation in spontaneous labor. *Br J Obstet Gynaecol* 87:122, 1980
- Wong CA, Scavone BM, Dugan S, et al: Incidence of postpartum lumbosacral spine and lower extremity nerve injuries. *Obstet Gynecol* 101:279, 2003
- World Health Organization: Partographic management of labour. *Lancet* 343:1399, 1994
- Zaretsky MV, Alexander JM, McIntire DD, et al: Magnetic resonance imaging pelvimetry and the prediction of labor dystocia. *Obstet Gynecol* 106:919, 2005
- Zhang J, Landy HJ, Branch DW, et al: Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 116:1281, 2010



# Avaliação Intraparto

MONITORAÇÃO FETAL ELETRÔNICA .....	473
OUTRAS TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO INTRAPARTO .....	488
SOFRIMENTO FETAL .....	491
MECÔNIO NO LÍQUIDO AMNIÓTICO .....	493
PADRÕES DE FREQUÊNCIA CARDÍACA FETAL E LESÃO CEREBRAL .....	495
RECOMENDAÇÕES ATUAIS .....	497
MONITORAÇÃO DA ATIVIDADE UTERINA INTRAPARTO ....	497

Depois do trabalho inicial de Hon (1958), a monitoração fetal eletrônica contínua (MFEC) foi introduzida na prática obstétrica no final da década de 1960. Depois disso, não seria mais necessária a monitoração fetal periódica durante o parto e a avaliação da suspeita de sofrimento fetal com base na ausculta periódica com um fetoscópio. Em lugar disso, a representação contínua em papel de gráfico da frequência cardíaca fetal tornou-se potencialmente diagnóstica para avaliar os eventos fisiopatológicos que acometem o feto. Na realidade, havia grandes expectativas de que: (1) a monitoração cardíaca fetal eletrônica fornecesse informações precisas; (2) as informações fossem úteis ao diagnóstico de sofrimento fetal; (3) essas informações pudessem orientar as intervenções para evitar morte ou morbidade fetal; e (4) a monitoração eletrônica contínua da frequência cardíaca fetal fosse melhor que os métodos intermitentes.

Quando foi introduzida pela primeira vez, a monitoração eletrônica da frequência cardíaca fetal era utilizada principalmente nas gestações complicadas, mas gradativamente passou a ser empregada na maioria das gestações. Em 1978, estimou-se que quase dois terços das mulheres norte-americanas foram monitorados eletronicamente durante o trabalho de parto (Banta, 1979). Hoje, mais de 85% de todos os nascidos vivos nos Estados Unidos são submetidos à monitoração fetal eletrônica (Ananth, 2013). Na verdade, a monitoração fetal tornou-se o procedimento obstétrico mais comum nesse país.

## MONITORAÇÃO FETAL ELETRÔNICA

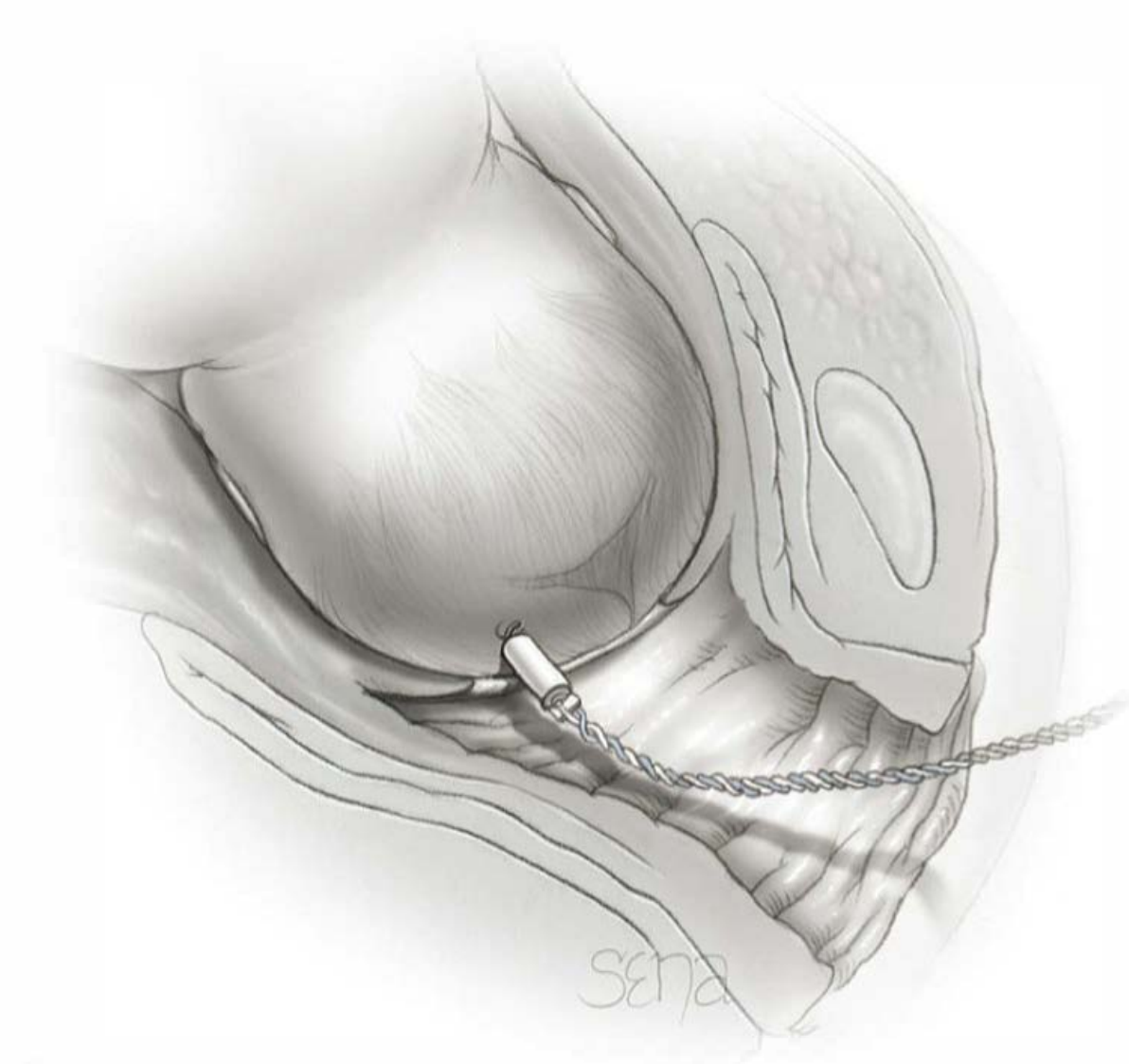
### ■ Monitoração eletrônica interna (direta)

O feto pode ser monitorado eletronicamente por métodos diretos ou indiretos. A monitoração cardíaca fetal direta é realizada conectando-se um eletrodo espiral bipolar diretamente no feto (**Figura 24-1**). O cabo do eletrodo penetra o couro cabeludo fetal, e o segundo polo é uma aleta de metal no eletrodo. Os líquidos vaginais criam uma ponte elétrica salina que completa o circuito, permitindo a medição das diferenças de voltagem entre os dois polos. Os dois cabos do eletrodo bipolar ficam acoplados a um eletrodo de referência na parte interna da coxa materna para eliminar interferência elétrica. O sinal cardíaco fetal elétrico – onda P, complexo QRS e onda T – é amplificado e mostrado em um cardiotacômetro para o cálculo da frequência cardíaca. A voltagem de pico da onda R é o componente do eletrocardiograma fetal detectado de forma mais confiável.

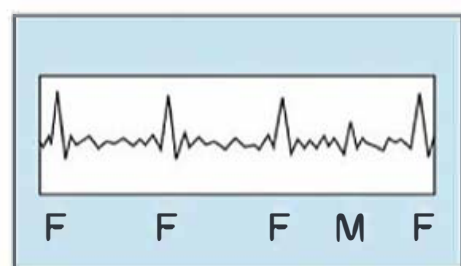
A **Figura 24-2** ilustra um exemplo do método de processamento da frequência cardíaca fetal, que é utilizado quando se recorre a um eletrodo fixado ao couro cabeludo. O tempo (t) em milissegundos entre as ondas R fetais é captado no cardiotacômetro, no qual a frequência cardíaca fetal instantânea é exibida depois da chegada de cada onda R nova. Essa figura também ilustra uma contração atrial prematura, que foi computada como aceleração da frequência cardíaca porque o intervalo (t<sub>2</sub>) é mais curto que o precedente (t<sub>1</sub>). O processo de computação contínua da frequência cardíaca fetal de uma onda R à seguinte é conhecido como *variabilidade entre batimentos*. No entanto, o evento fisiológico que é contado não constitui um evento mecânico, que corresponde a um batimento cardíaco, constituindo, assim, um fenômeno elétrico.

Os complexos cardíacos elétricos detectados pelo eletrodo incluem os que são gerados pela mãe. Embora o sinal do eletrocardiograma (ECG) materno seja aproximadamente cinco vezes mais forte que o do ECG fetal, sua amplitude diminui quando ele é registrado por meio do eletrodo do couro cabeludo fetal. Em um feto vivo, esse sinal de ECG materno baixo é detectado, mas é escondido pelo ECG fetal. Quando o feto está morto, o sinal materno mais fraco é amplificado e mostrado como frequência





A



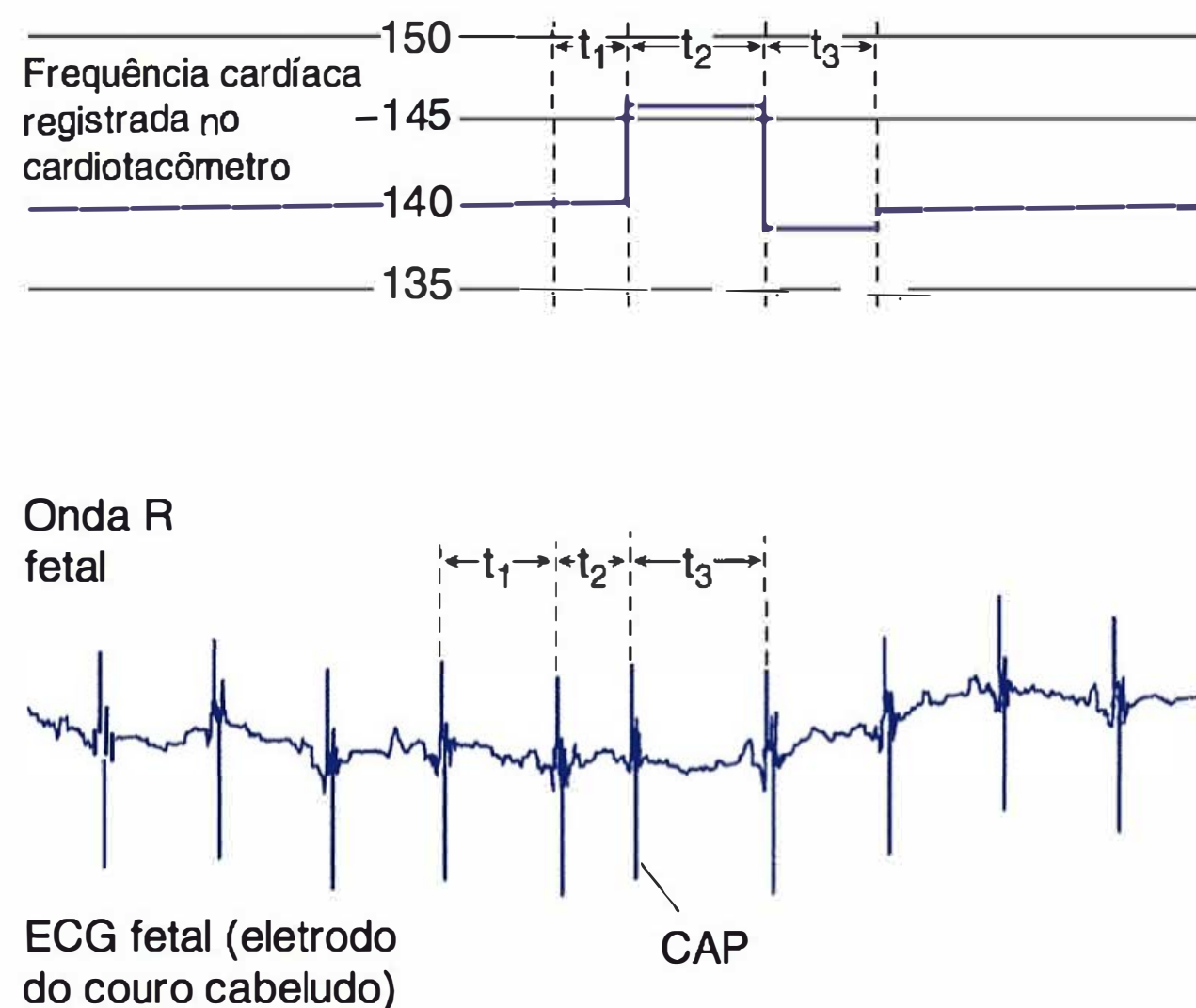
B

**FIGURA 24-1** Monitoração fetal eletrônica interna. **A.** O eletrodo do couro cabeludo penetra o couro cabeludo do feto por meio de um eletrodo espiral. **B.** Ilustração esquemática de um eletrodo bipolar conectado ao couro cabeludo fetal para detectar complexos QRS do feto (F). A figura também ilustra a frequência cardíaca materna e o complexo elétrico correspondente (M) detectado.

cardíaca “fetal” (Freeman, 2003). A **Figura 24-3** ilustra os registros simultâneos dos sinais de ECG da parede torácica materna e dos sinais de ECG do eletrodo do couro cabeludo fetal. Esse feto tem contrações atriais prematuras que fazem o cardiotacômetro buscar, de maneira rápida e errática, novas frequências cardíacas, resultando na “formação de picos” mostrada no traçado do monitor fetal padronizado. É importante salientar que, quando o feto está morto, as ondas R maternas ainda são detectadas pelo eletrodo do couro cabeludo como o próximo sinal mais perceptível e são contadas pelo cardiotacômetro (**Figura 24-4**).

### ■ Monitoração eletrônica externa (indireta)

A ruptura das membranas pode ser evitada quando se utilizam detectores externos para monitorar a ação do coração fetal. Contudo, a monitoração externa não oferece a precisão da de-



**FIGURA 24-2** Ilustração esquemática dos sinais eletrocardiográficos fetais usados para computar a frequência cardíaca contínua, batimento a batimento, com os eletrodos do couro cabeludo. Os intervalos ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ) em milissegundos entre as ondas R fetais sucessivas são usados por um cardiotacômetro para computar a frequência cardíaca fetal instantânea. ECG, eletrocardiograma; CAP, contração atrial prematura.

terminação da frequência cardíaca fetal fornecida pela monitoração interna (Nunes, 2014).

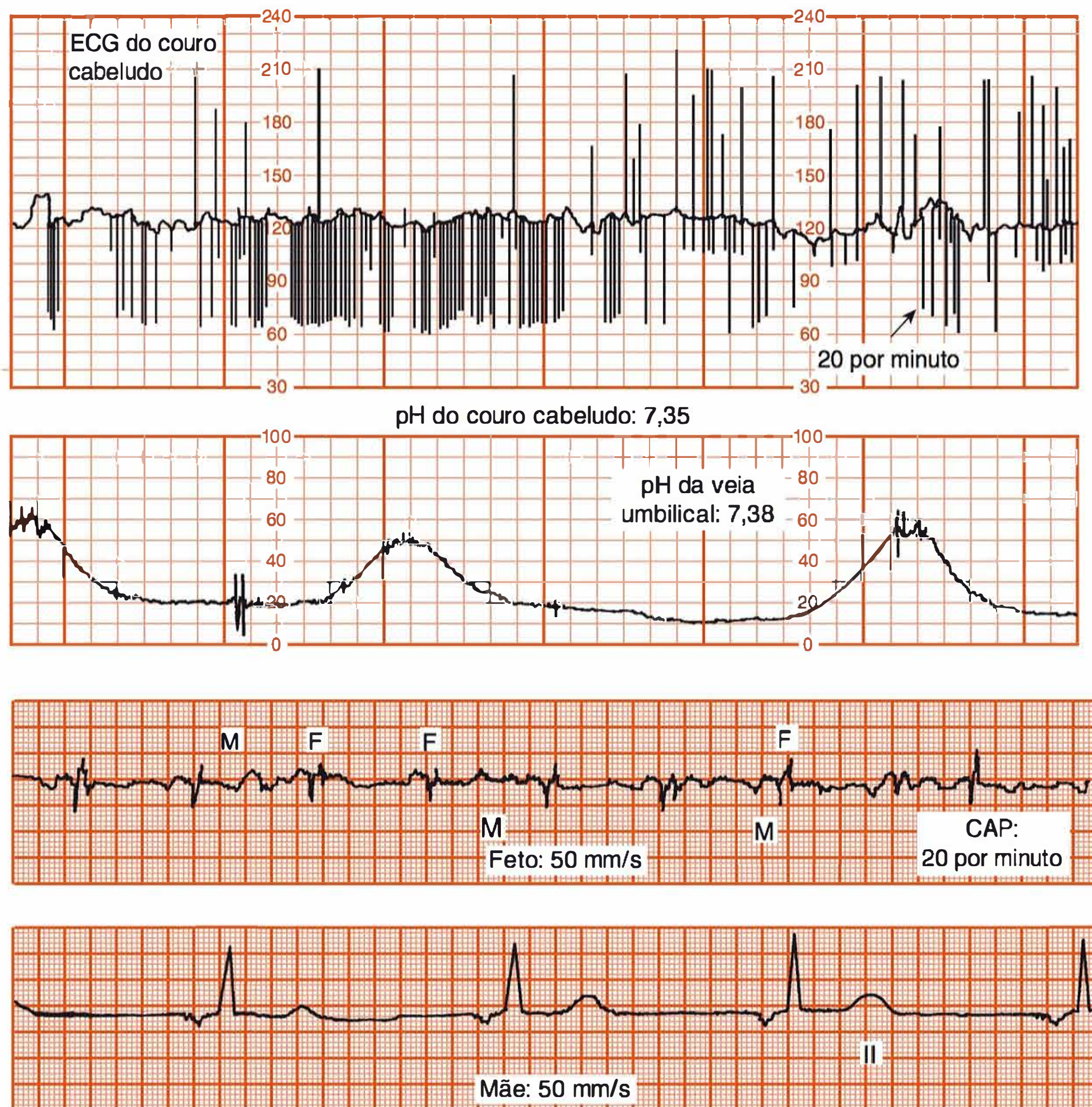
A frequência cardíaca fetal é detectada através da parede abdominal materna, usando o *princípio do ultrassom com Doppler* (**Figura 24-5**). As ondas de ultrassom sofrem um desvio de frequência quando são refletidas pelas valvas cardíacas fetais em movimento e pelo sangue pulsátil ejetado durante a sístole (**Capítulo 10**). A unidade consiste em um transdutor que emite ultrassom e um sensor para detectar desvios da frequência do som refletido. O transdutor é posicionado sobre o abdome materno, em um local onde detecta melhor a atividade cardíaca fetal. Um gel de condução deve ser aplicado porque o ar não conduz bem as ondas de ultrassom. O dispositivo é mantido na posição por meio de um cinto. Deve-se tomar cuidado para que as pulsações arteriais maternas não sejam confundidas com o batimento cardíaco fetal (Neilson, 2008).

Os sinais de ultrassom com Doppler são editados eletronicamente antes que os dados da frequência cardíaca fetal sejam impressos no papel do monitor. Os sinais de ultrassom refletidos das valvas cardíacas fetais em movimento são analisados por um microprocessador, que compara os sinais que chegam com o sinal anterior mais recente. Esse processo, chamado de *autocorrelação*, baseia-se na premissa de que a frequência cardíaca fetal seja regular e que o “ruído” seja aleatório e sem regularidade. Vários batimentos cardíacos fetais devem ser considerados eletronicamente aceitáveis pelo microprocessador, antes que a frequência cardíaca fetal seja impressa. Essa edição eletrônica melhorou muito a qualidade do traçado da frequência cardíaca fetal registrada externamente.

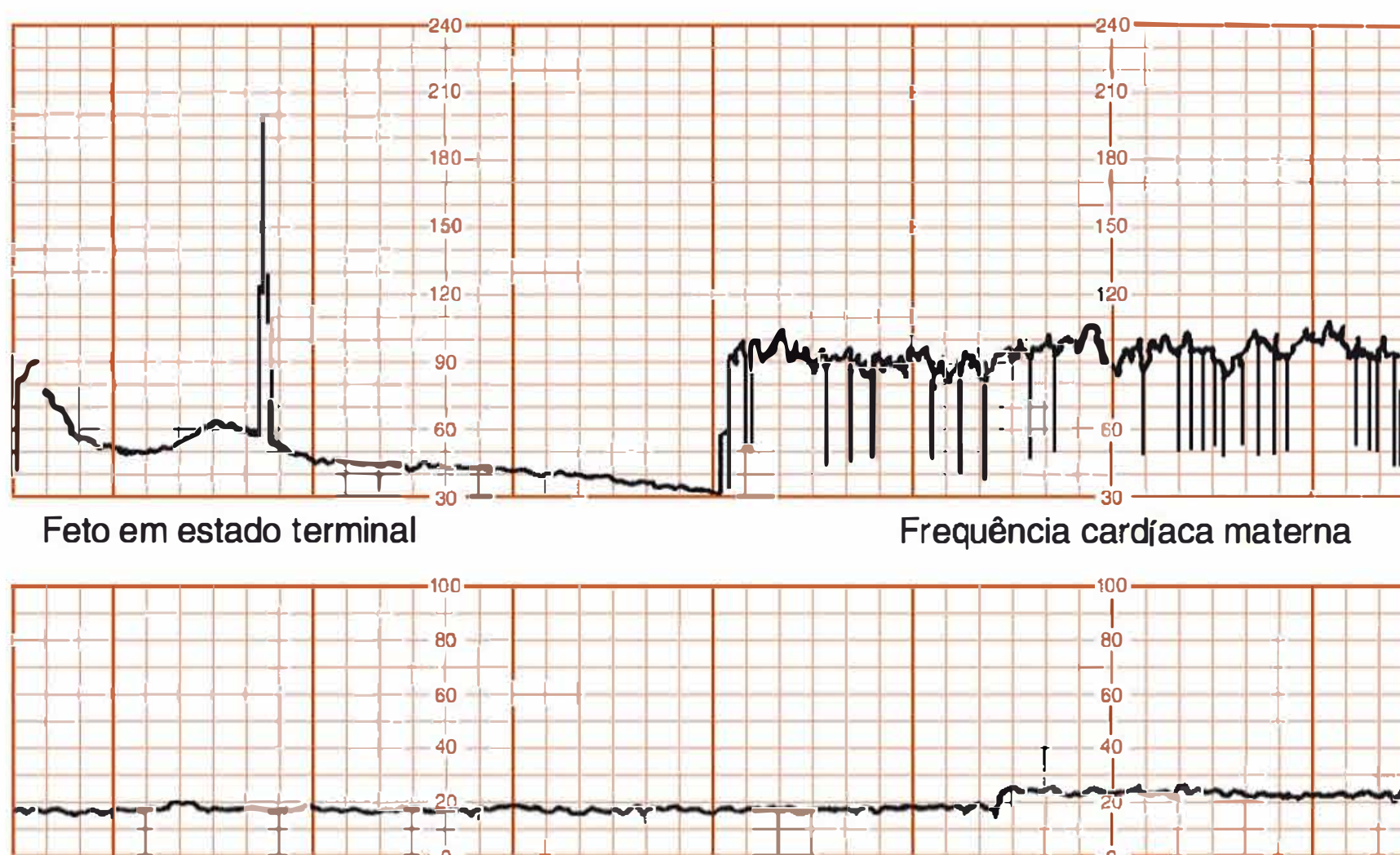
### ■ Padrões de frequência cardíaca fetal

Hoje, em geral se aceita que a interpretação dos padrões de frequência cardíaca fetal possa ser problemática por causa da falta de concordância quanto às definições e à nomenclatura (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b).





**FIGURA 24-3** O traçado superior mostra o traçado da frequência cardíaca do monitor fetal padrão, usando o eletrodo do couro cabeludo fetal. Os picos da frequência fetal no traçado do monitor devem-se às contrações atriais prematuras. O segundo painel mostra as contrações correspondentes. Os dois traçados inferiores representam complexos elétricos cardíacos detectados por eletrodos do couro cabeludo fetal e da parede torácica materna. ECG, eletrocardiograma; F, feto; M, mãe; CAP, contração atrial prematura fetal.

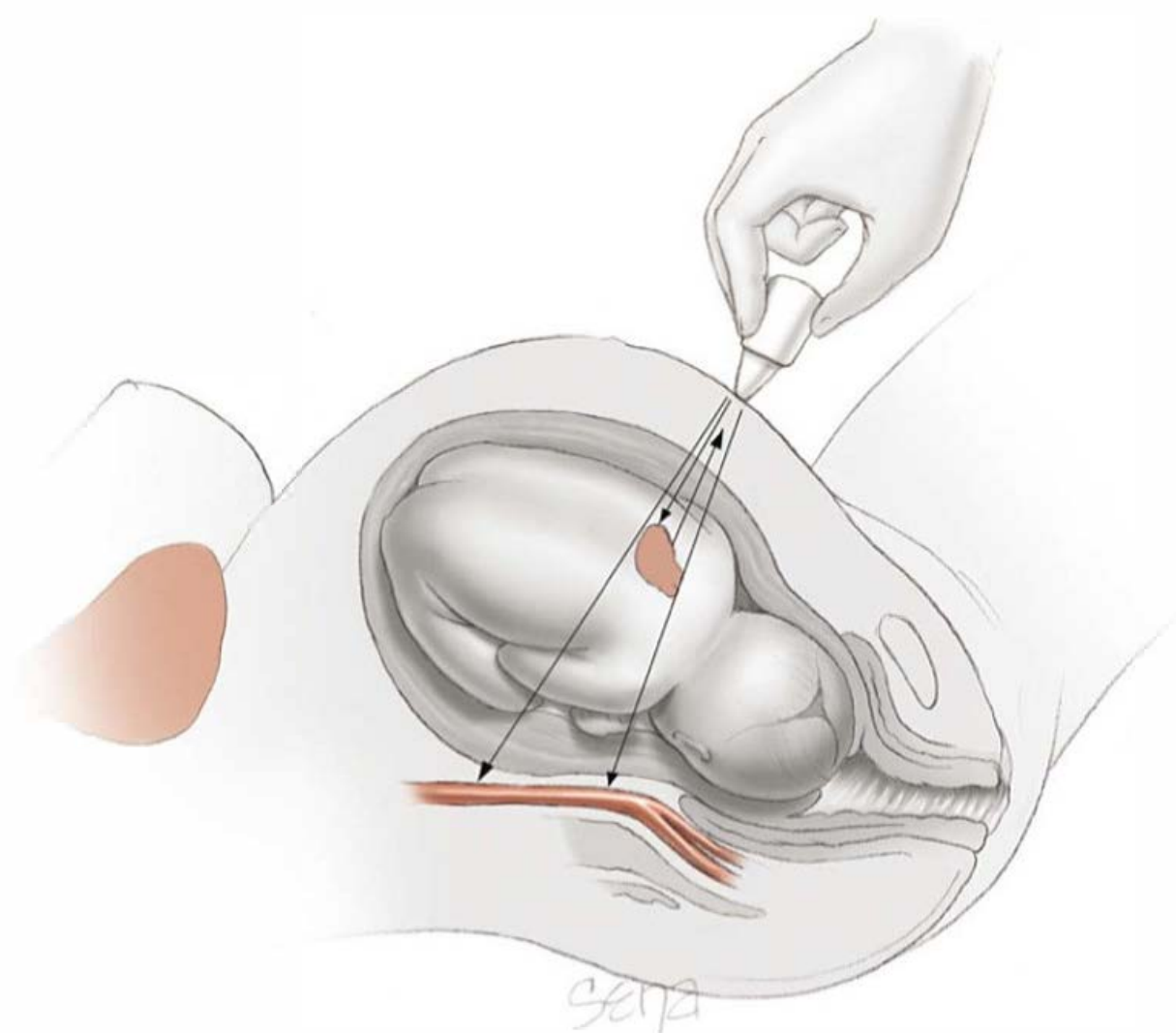


**FIGURA 24-4** Descolamento prematuro da placenta. No painel superior, o eletrodo do couro cabeludo fetal detectou primeiro a frequência cardíaca do feto em fase terminal. Depois da morte fetal, o complexo do eletrocardiograma materno foi detectado e registrado. O segundo painel mostra ausência de contrações uterinas.

Em um exemplo, Blackwell e colaboradores (2011) pediram a três especialistas em medicina materno-fetal para interpretar independentemente 154 traçados de frequência cardíaca fetal. A concordância entre os examinadores foi ruim no que dizia respeito à maioria dos traçados e “moderada” quanto aos padrões menos graves. Os autores do estudo alertaram que seus resultados representaram circunstâncias ideais, que não deveriam ser consideradas indicativas da prática clínica rotineira.

O National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Research Planning Workshop (1997) reuniu pesquisadores com experiência no campo para propor definições padronizadas e não ambíguas para a interpretação dos padrões de frequência cardíaca fetal durante o trabalho de parto. Esse *workshop* foi repetido em 2008. As definições propostas e ilustradas na [Tabela 24-1](#), que resultaram desse





**FIGURA 24-5** Princípio do ultrassom com Doppler usado externamente para medir os movimentos cardíacos fetais. As pulsações da aorta materna também podem ser detectadas e contadas erroneamente. (Adaptada de Klavan, 1977.)

segundo *workshop*, são utilizadas neste capítulo. Em primeiro lugar, é importante reconhecer que a interpretação dos dados eletrônicos da frequência cardíaca fetal se baseia no padrão visual da frequência cardíaca mostrado no papel de gráfico do prontuário. Dessa maneira, a escolha das escalas vertical e horizontal afeta a aparência da frequência cardíaca fetal. Os fatores de escala recomendados pelo *workshop* são 30 batimentos por minuto (batimentos/min ou bpm) por centímetro vertical (faixa de 30 a 240 bpm) e velocidade do papel de registro de 3 cm/min. A variação da frequência cardíaca fetal é falsamente

demonstrada com a velocidade de papel mais lenta (1 cm/min), em comparação com a da linha de base mais suave registrada a 3 cm/min (**Figura 24-6**). Assim, o reconhecimento do padrão pode ser consideravelmente distorcido, dependendo dos fatores de escala utilizados.

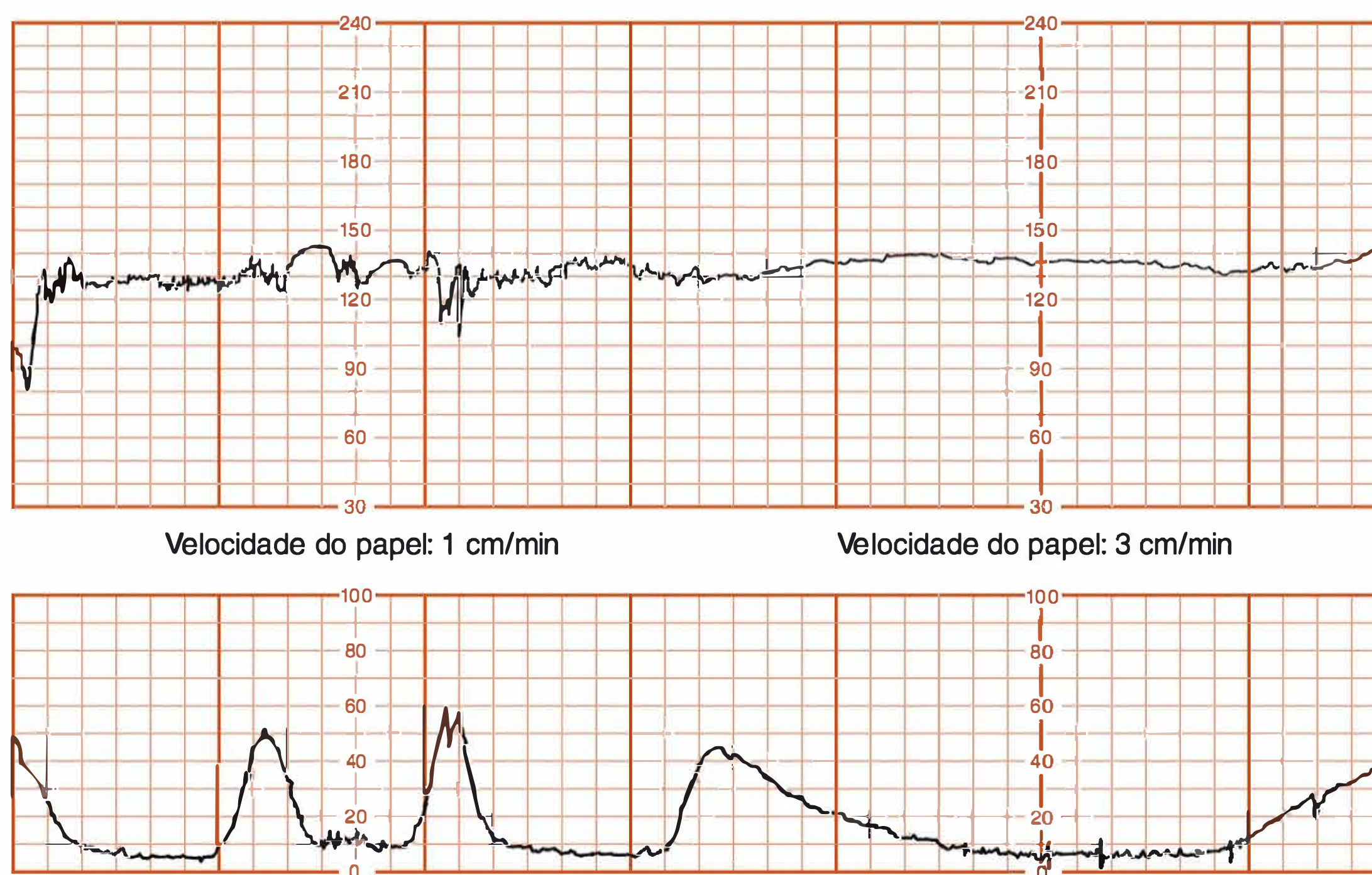
### Atividade cardíaca fetal basal

A atividade cardíaca fetal basal refere-se às características modais que prevalecem, independentemente das acelerações e desacelerações periódicas associadas às contrações uterinas. As características descritivas da atividade cardíaca fetal basal consistem em *frequência*, *variabilidade entre batimentos*, *arritmia fetal* e padrões distintos, como as frequências cardíacas fetais *sinusoidais* ou *saltatórias*.

### Frequência

Com a maturação progressiva do feto, a frequência cardíaca diminui. Isso persiste depois do nascimento, de modo que a frequência média é de 90 bpm com a idade de 8 anos (Behrman, 1992). Pillai e James (1990) estudaram longitudinalmente as características da frequência cardíaca fetal em 43 gestações normais. A frequência cardíaca fetal basal diminuiu em 24 bpm em média entre 16 semanas e o termo, ou cerca de 1 bpm por semana. Essa redução gradativa normal da frequência cardíaca fetal parece corresponder à maturação do controle parassimpático (vagal) do coração (Renou, 1969).

Frequência cardíaca fetal basal é a frequência média aproximada, arredondada a incrementos de 5 bpm durante um segmento de traçado de 10 minutos. Em qualquer intervalo de 10 minutos, a duração basal interpretável mínima deve ser de pelo menos 2 minutos. Quando a frequência cardíaca fetal basal é menor que 110 bpm, a condição é conhecida como *bradicardia*. Quando a frequência basal é maior que 160 bpm, a condição é



**FIGURA 24-6** Frequência cardíaca fetal obtida por eletrodo do couro cabeludo (*painel superior*) e registrada a 1 cm/min, em comparação com o registro a velocidade do papel quadriculado de 3 cm/min. A figura ilustra as contrações uterinas concomitantes (*painel inferior*).



TABELA 24-1 Definições da monitoração fetal eletrônica

Padrão	Definições
Basal	<ul style="list-style-type: none"><li>• FCF média arredondada a incrementos de 5 bpm durante um segmento de 10 minutos, excluindo:<ul style="list-style-type: none"><li>– Alterações periódicas ou episódicas</li><li>– Segmentos de frequência basal que diferem em mais de 25 bpm</li></ul></li><li>• A frequência basal deve ser determinada no mínimo em 2 minutos em qualquer segmento de 10 minutos, ou a frequência basal desse período é indeterminada. Nesse caso, pode-se referir ao intervalo anterior de 10 minutos para determinar a frequência cardíaca basal.</li><li>• FCF basal normal: 110 a 160 bpm</li><li>• Taquicardia: FCFs basais &gt; 160 bpm</li><li>• Bradicardia: FCFs basais &lt; 110 bpm</li></ul>
Variabilidade basal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oscilações da FCF basal que têm amplitude e frequência irregulares</li><li>• A variabilidade é quantificada visualmente como a amplitude do ápice ao nadir em bpm<ul style="list-style-type: none"><li>– Ausente: faixa de amplitudes indetectável</li><li>– Mínima: faixa de amplitudes detectável, mas ≤ 5 bpm</li><li>– Moderada (normal): faixa de amplitude de 6 a 25 bpm</li><li>– Acentuada: faixa de amplitude &gt; 25 bpm</li></ul></li></ul>
Aceleração	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento súbito detectável visualmente (início até o pico &lt; 30 segundos) na FCF</li><li>• Com 32 semanas ou mais, a aceleração tem um pico de 15 bpm ou mais acima da frequência basal, com duração de 15 segundos ou mais, embora menor que 2 minutos entre o início e a recuperação</li><li>• Com menos de 32 semanas, a aceleração tem um pico de 10 bpm ou mais acima da frequência basal, com duração ≥ 10 segundos, embora &lt; 2 minutos entre o início e a recuperação</li><li>• A aceleração prolongada dura ≥ 2 minutos, mas &lt; 10 minutos</li><li>• Quando a aceleração dura 10 minutos, é uma alteração da frequência basal</li></ul>
Desaceleração precoce	<ul style="list-style-type: none"><li>• Redução gradativa simétrica e visualmente detectável com recuperação da FCF associada a uma contração uterina</li><li>• A redução gradativa da FCF é definida entre o início e o nível mais baixo da FCF ≥ 30 segundos</li><li>• A redução da FCF é calculada entre o início e o ponto mais baixo de desaceleração</li><li>• O nadir da desaceleração ocorre ao mesmo tempo em que há o pico da contração</li><li>• Na maioria dos casos, o início, o nadir e a recuperação da são coincidentes com o início, o pico e o término da contração, respectivamente</li></ul>
Desaceleração tardia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Redução gradativa e geralmente assimétrica, detectável visualmente com recuperação da FCF associada a uma contração uterina</li><li>• A redução gradativa da FCF é definida entre o início e o ponto mais baixo da FCF ≥ 30 segundos</li><li>• A redução da FCF é calculada entre o início e o ponto mais baixo de desaceleração</li><li>• A desaceleração é tardia no tempo, com o ponto mais baixo de desaceleração ocorrendo depois do pico de contração</li><li>• Na maioria dos casos, o início, o nadir e a recuperação da desaceleração acontecem depois do início, do pico e do término da contração, respectivamente</li></ul>
Desacelerações variáveis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduções súbitas detectáveis visualmente na FCF</li><li>• A redução súbita da FCF é definida entre o início e o ponto mais baixo da FCF &lt; 30 segundos</li><li>• A redução da FCF é calculada entre o início e o ponto mais baixo de desaceleração</li><li>• A redução da FCF é ≥ 15 bpm, persiste por ≥ 15 segundos e tem duração &lt; 2 minutos</li><li>• Quando as desacelerações variáveis estão associadas à contração uterina, seu início, sua profundidade e sua duração geralmente variam com as contrações uterinas subsequentes</li></ul>
Desaceleração prolongada	<ul style="list-style-type: none"><li>• Redução visualmente detectável da FCF abaixo da frequência basal</li><li>• A redução da FCF em relação com a frequência basal é ≥ 15 bpm, persiste por ≥ 2 minutos, mas tem duração &lt; 10 minutos</li><li>• Quando uma desaceleração tem duração ≥ 10 minutos, ela é classificada com alteração da frequência basal</li></ul>
Padrão sinusoidal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Padrão oscilante sinusoidal liso visualmente detectável da FCF basal, com frequência de ciclo entre 3 e 5 por minuto, que persiste por 20 minutos ou mais</li></ul>

bpm, batimentos por minuto; FCF, frequência cardíaca fetal.  
Resumida com base no National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop, 1997.

descrita como *taquicardia*. A frequência cardíaca fetal média é considerada o resultado do equilíbrio tônico entre as influências *aceleradoras* e *desaceleradoras* sobre as células de marca-passo. Neste conceito, o sistema simpático é o fator acelerador, enquanto o sistema parassimpático é o fator desacelerador mediado pela redução vagal da frequência cardíaca (Dawes, 1985).

A frequência cardíaca também está sob o controle dos quimiorreceptores arteriais e, por essa razão, hipoxia e hipercapnia podem modular a frequência. A hipoxia mais grave e prolongada, com nível sanguíneo crescente de lactato e acidemia metabólica grave, causa redução prolongada da frequência cardíaca (Thakor, 2009).



**Bradicardia.** No terceiro trimestre, a frequência cardíaca fetal basal média normal é geralmente aceita na faixa de 120 a 160 bpm. O limite inferior normal é controverso internacionalmente, com alguns pesquisadores recomendando 110 bpm (Manasiev, 1996). De maneira pragmática, não se considera que as frequências entre 100 e 119 bpm, na ausência de outras alterações, representem sofrimento fetal. Essas frequências cardíacas basais baixas, mas potencialmente normais, também são atribuídas à compressão da cabeça nas posições de occiptossacra ou transversa, principalmente durante o segundo estágio do trabalho de parto (Young, 1976). Essas bradicardias brandas foram observadas em 2% das gestações monitoradas e tiveram cerca de 50 minutos de duração. Freeman e colaboradores (2003) concluíram que a bradicardia na faixa de 80 a 120 bpm com boa variabilidade é tranquilizadora. A interpretação das frequências menores que 80 bpm é problemática e, em geral, essas frequências são consideradas preocupantes.

Algumas causas de bradicardia fetal são bloqueio cardíaco congênito e sofrimento fetal grave (Jaeggi, 2008; Larma, 2007). A **Figura 24-7** mostra bradicardia em um feto que morria em consequência do descolamento prematuro da placenta. A hipotermia materna com anestesia geral para reparação de aneurisma cerebral ou durante o *bypass* cardiopulmonar materno para cirurgia cardíaca aberta também pode causar bradicardia fetal. A bradicardia fetal sustentada em vigência de pielonefrite grave e hipotermia materna também foi relatada (Hankins, 1997). Esses fetos aparentemente não sofreram danos, apesar de várias horas em bradicardia.

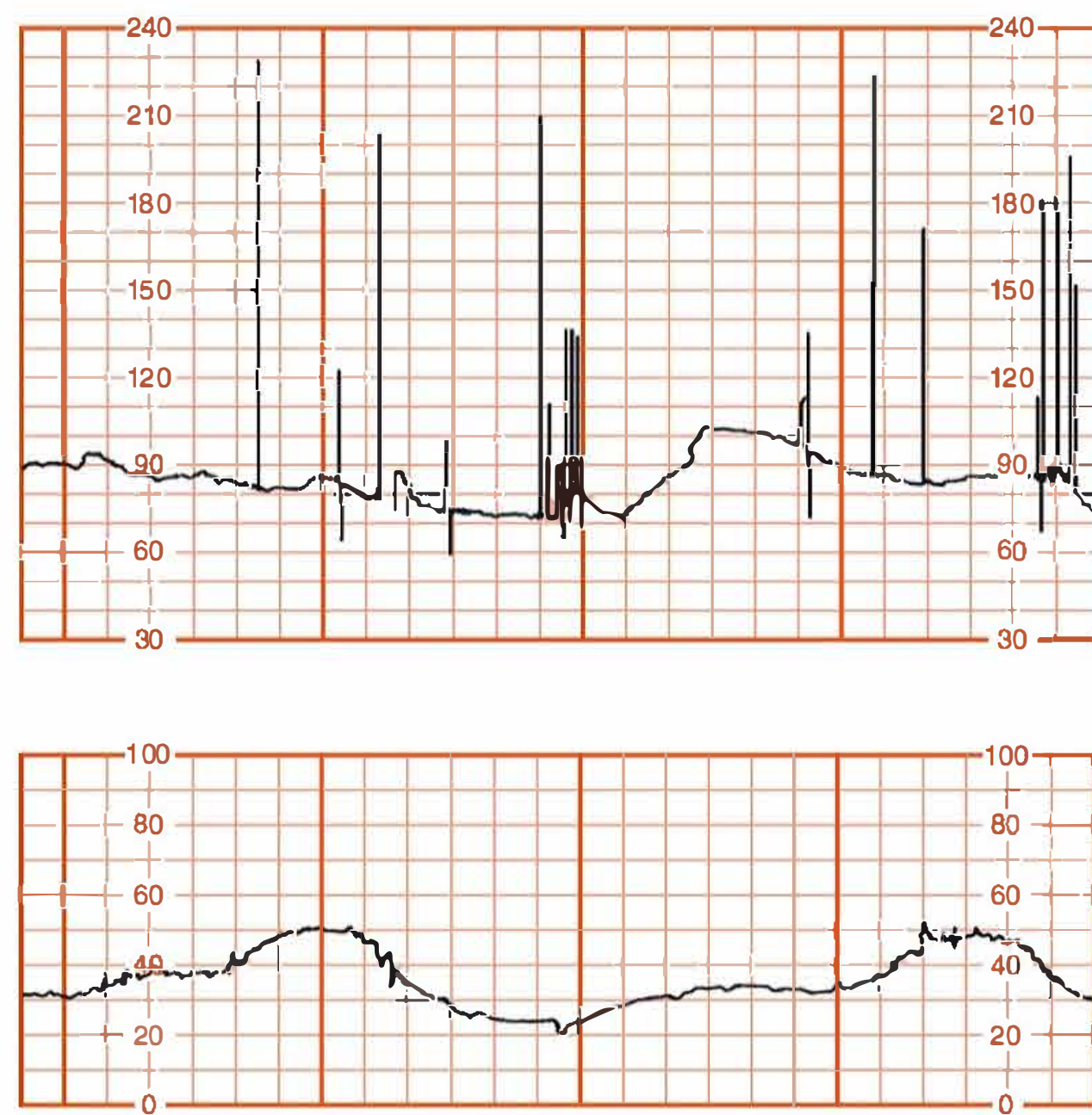
**Taquicardia.** A definição de taquicardia fetal é frequência cardíaca basal maior que 160 bpm. A explicação mais comum para essa taquicardia é febre materna decorrente de corioamnionite, embora a febre de qualquer etiologia possa aumentar a frequência cardíaca fetal basal. Também se observou que essas infecções induzem taquicardia fetal antes que se diagnostique a febre materna franca (Gilstrap, 1987). A taquicardia fetal causada por infecção materna comumente não está associada ao sofrimento fetal, a menos que ocorram alterações periódicas da frequência cardíaca ou sepsis fetal associadas.

Outras causas de taquicardia fetal são sofrimento fetal, arritmias cardíacas e administração materna de fármacos parassimpaticomiméticos (atropina) ou simpaticomiméticos (terbutalina). O principal aspecto para diferenciar sofrimento fetal associado à taquicardia parece ser as desacelerações da frequência cardíaca concomitantes. A reversão imediata da condição que causou sofrimento (p. ex., correção da hipotensão materna causada pela analgesia peridural) pode resultar em recuperação fetal.

**Frequência basal irregular.** Essa frequência basal é inconsistente e “oscila” entre 120 e 160 bpm (Freeman, 2003). Essa alteração rara é sugestiva de um feto com anormalidade neurológica e pode acontecer como evento pré-terminal.

### Variabilidade entre batimentos

A variabilidade da frequência basal é um indicador importante da função cardiovascular e parece ser regulada principalmente pelo sistema nervoso autônomo (Kozuma, 1997). Isto é, a “alternância” simpática e parassimpática mediada pelo nodo sinatrial provoca oscilações intermitentes ou batimento a batimento da frequência cardíaca basal. Essa alteração da frequên-

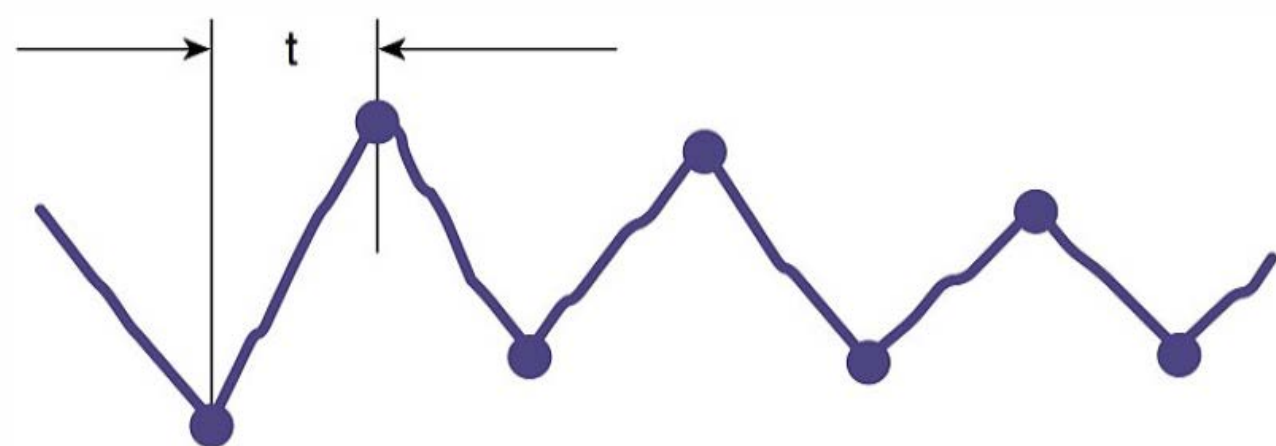


**FIGURA 24-7** Bradicardia fetal detectada por um eletrodo do couro cabeludo (*painel superior*) em uma gestação complicada por descolamento prematuro de placenta e subsequente morte fetal. A figura ilustra as contrações uterinas concomitantes (*painel inferior*).

cia cardíaca é definida como variabilidade basal. A variabilidade também pode ser subdividida em variações de curta e longa duração, embora esses termos tenham caído em desuso. A *variabilidade de curto prazo* reflete a alteração instantânea da frequência cardíaca fetal de um batimento – ou onda R – para outro. Essa variabilidade é uma medida do intervalo entre as sístoles cardíacas (**Figura 24-8**). A variabilidade de curto prazo pode ser definida de maneira mais confiável como normal apenas quando os ciclos eletrocardiográficos são medidos diretamente por um eletrodo no couro cabeludo. O termo *variabilidade de longo prazo* é usado para descrever alterações oscilatórias durante 1 minuto, e ela resulta na irregularidade oscilatória da frequência basal (**Figura 24-9**). A frequência normal dessas ondas é de 3 a 5 ciclos por minuto (Freeman, 2003).

É importante reconhecer que a análise quantitativa exata das variabilidades de curto e longo prazo apresenta inúmeros problemas frustrantes em decorrência de fatores técnicos e de escala. Por exemplo, Parer e colaboradores (1985) avaliaram 22 fórmulas matemáticas destinadas a quantificar a variabilidade da frequência cardíaca e demonstraram que a maioria era insatisfatória. Por conseguinte, a maior parte da interpretação clínica baseia-se na análise visual com julgamento subjetivo da regularidade ou da linearidade da frequência basal. De acordo com Freeman e colaboradores (2003), hoje não há evidência de que a diferenciação entre variabilidade de curto e longo prazo tenha qualquer relevância clínica. Do mesmo modo, o NICHD Workshop (1997) não recomendou a diferenciação entre as variabilidades de curto e longo prazo porque, na prática real, elas são visualmente determinadas como uma unidade. O painel desse *workshop* definiu variabilidade basal como oscilações da frequência basal em dois ciclos por minuto, ou mais. Os autores recomendaram os critérios ilustrados na **Figura 24-10** para quantificar a variabilidade. Nesse sentido, a variabilidade aceita entre batimentos foi de 6 a 25 bpm.



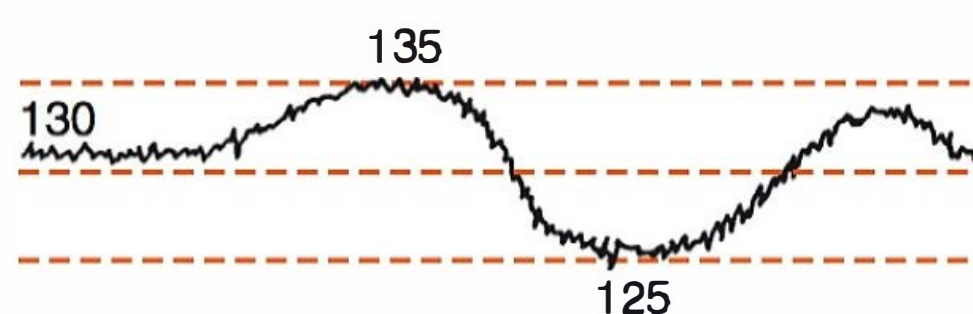


**FIGURA 24-8** Ilustração esquemática da variabilidade de curto prazo entre batimentos, conforme determinada por um eletrodo no couro cabeludo do feto. *t*, intervalo de tempo entre ondas R fetais sucessivas. (Adaptada de Klavan, 1977.)

**Variabilidade exacerbada.** Vários processos fisiológicos e patológicos podem afetar ou interferir com a variabilidade entre batimentos. Dawes e colaboradores (1981) descreveram variabilidade exacerbada durante a *respiração fetal*. Nos lactentes saudáveis, a variabilidade de curto prazo é atribuível à arritmia sinusal respiratória (Divon, 1986). Os *movimentos corporais fetais* também influenciam a variabilidade (Van Geijn, 1980). Pillai e James (1990) relataram variabilidade basal exacerbada com a *progressão da gestação*. Até 30 semanas, as características basais eram similares em repouso e durante a atividade fetal. Depois de 30 semanas, a inatividade fetal foi associada à variabilidade basal reduzida e, em contrapartida, a variabilidade aumentava durante a atividade fetal. O sexo fetal não afeta a variabilidade da frequência cardíaca (Ogueh, 1998).

A frequência cardíaca fetal basal torna-se mais fisiologicamente estável (menos variável) à medida que a frequência aumenta. Por outro lado, há mais instabilidade ou variabilidade da frequência basal quando as frequências cardíacas são menores. Esse fenômeno reflete presumivelmente as oscilações fisiológicas cardiovasculares menos acentuadas, à medida que os intervalos entre batimentos diminuem em consequência da aceleração da frequência cardíaca.

**Variabilidade reduzida.** A variabilidade reduzida entre batimentos pode ser um sinal desfavorável, indicando sofrimento fetal grave. Paul e colaboradores (1975) relataram que a perda da variabilidade em combinação com desacelerações estava associada à *acidemia fetal*. Os autores analisaram a variabilidade ao longo dos 20 minutos que antecedem o parto de 194 gestantes. A variabilidade reduzida foi definida como excursões de 5 bpm ou menos com base na frequência basal (ver [Figura 24-10](#)), enquanto a variabilidade aceitável oscila acima dessa faixa. O pH do couro cabeludo fetal foi medido 1.119 vezes nessas gestações, mostrando que os valores médios estavam cada vez mais acidêmicos quando a variabilidade reduzida estava associada às desacelerações cada vez mais intensas da frequência cardíaca. Por exemplo, o pH médio do couro cabeludo fetal na faixa de 7,10 foi encontrado quando as desacelerações graves



**FIGURA 24-9** Ilustração esquemática da variabilidade de longo prazo entre batimentos com frequências cardíacas fetais entre 125 e 135 bpm. (Adaptada de Klavan, 1977.)

foram combinadas à variabilidade de 5 bpm ou menos, em comparação com o pH de cerca de 7,20 quando variabilidade exacerbada estava associada às desacelerações graves de maneira similar. A *acidemia materna* grave também pode provocar variabilidade reduzida entre batimentos, conforme está ilustrado na [Figura 24-11](#) obtida de uma mãe com cetoacidose diabética.

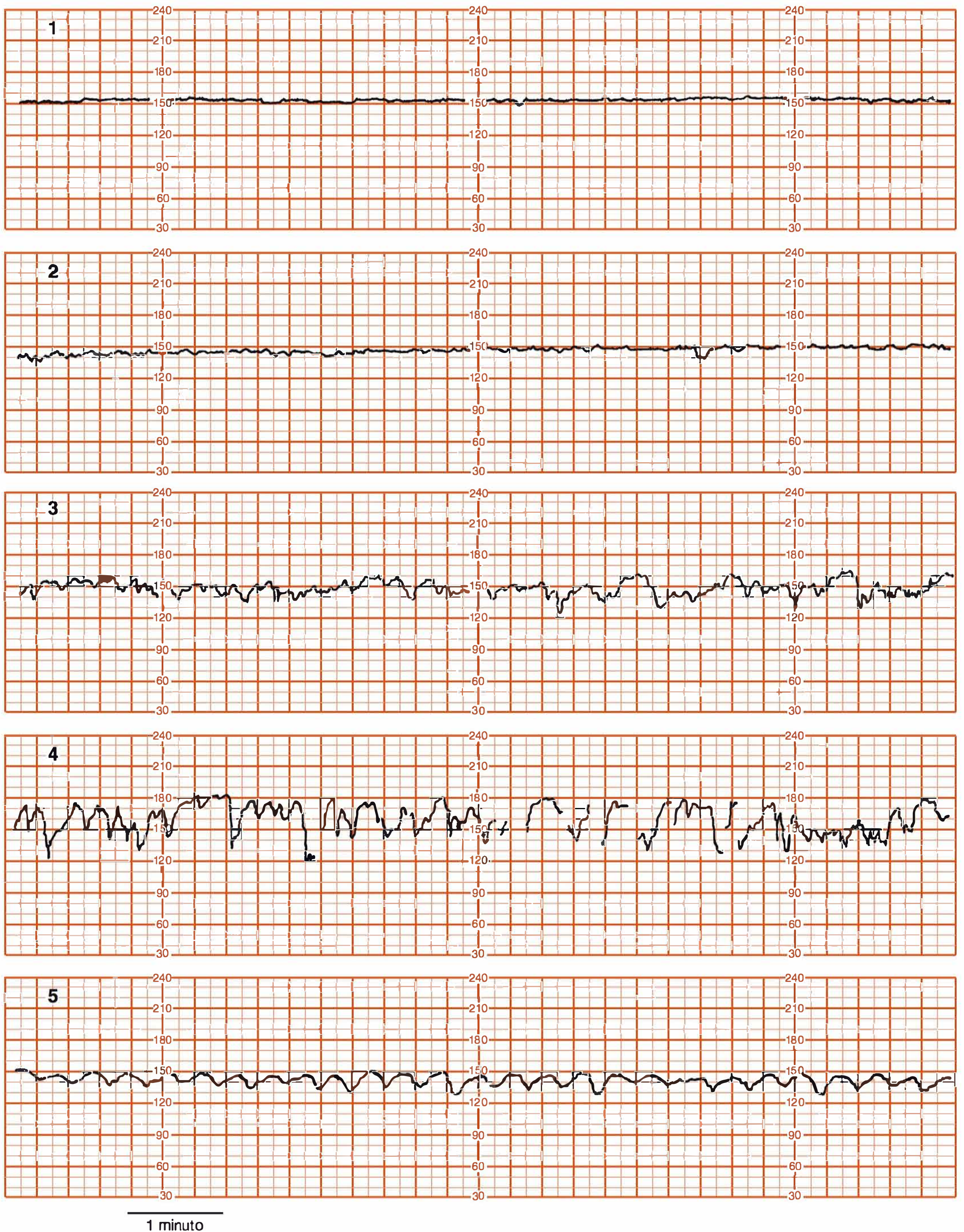
Os mecanismos patológicos exatos pelos quais a hipoxemia fetal causa variabilidade reduzida entre batimentos não estão totalmente compreendidos. É interessante notar que alguns autores relataram que os graus brandos de hipoxemia fetal realmente *aumentavam* a variabilidade, pelo menos no início do episódio de hipoxia (Murotsuki, 1997). De acordo com Dawes (1985), é provável que a perda da variabilidade seja uma consequência da acidemia metabólica, que provoca depressão do tronco encefálico fetal ou do próprio coração. Dessa maneira, a variabilidade reduzida entre batimentos, quando reflete sofrimento fetal, provavelmente indica acidemia em vez de hipoxia.

Uma causa comum de variabilidade reduzida entre batimentos é a infusão de *analgésicos* durante o trabalho de parto ([Capítulo 25](#)). Vários fármacos depressores do sistema nervoso central podem causar redução transitória da variabilidade entre batimentos, inclusive narcóticos, barbitúricos, fenotiazinas, tranquilizantes e anestésicos gerais. A variabilidade diminuía regularmente dentro de 5 a 10 minutos depois da administração intravenosa de meperidina, e esses efeitos podiam durar até 60 minutos ou mais, dependendo da dose administrada (Petrie, 1993). O butorfanol administrado por via intravenosa diminuiu a reatividade da frequência cardíaca fetal (Schucker, 1996). Em um estudo realizado no Parkland Hospital, Hill e colaboradores (2003) demonstraram que houve variabilidade de 5 bpm ou menos em 30% das mulheres tratadas com meperidina por infusão intravenosa contínua, em comparação com 7% das gestantes que receberam analgesia peridural contínua durante o trabalho de parto.

O *sulfato de magnésio*, amplamente utilizado nos EUA para tocolise e também para tratar mulheres hipertensas, foi discutivelmente associado à variabilidade reduzida entre batimentos. Hallak e colaboradores (1999) distribuíram randomicamente 34 mulheres normais, que não estavam em trabalho de parto, para receber infusão de sulfato de magnésio padronizada *versus* infusão de soro fisiológico. O sulfato de magnésio foi associado à variabilidade estatisticamente reduzida apenas na terceira hora da infusão. No entanto, a diminuição média da variabilidade foi considerada clinicamente insignificante, visto que a variabilidade média foi de 2,7 bpm na terceira hora da infusão de magnésio, em comparação com 2,8 bpm na linha de base. O sulfato de magnésio também atenuou a frequência das acelerações.

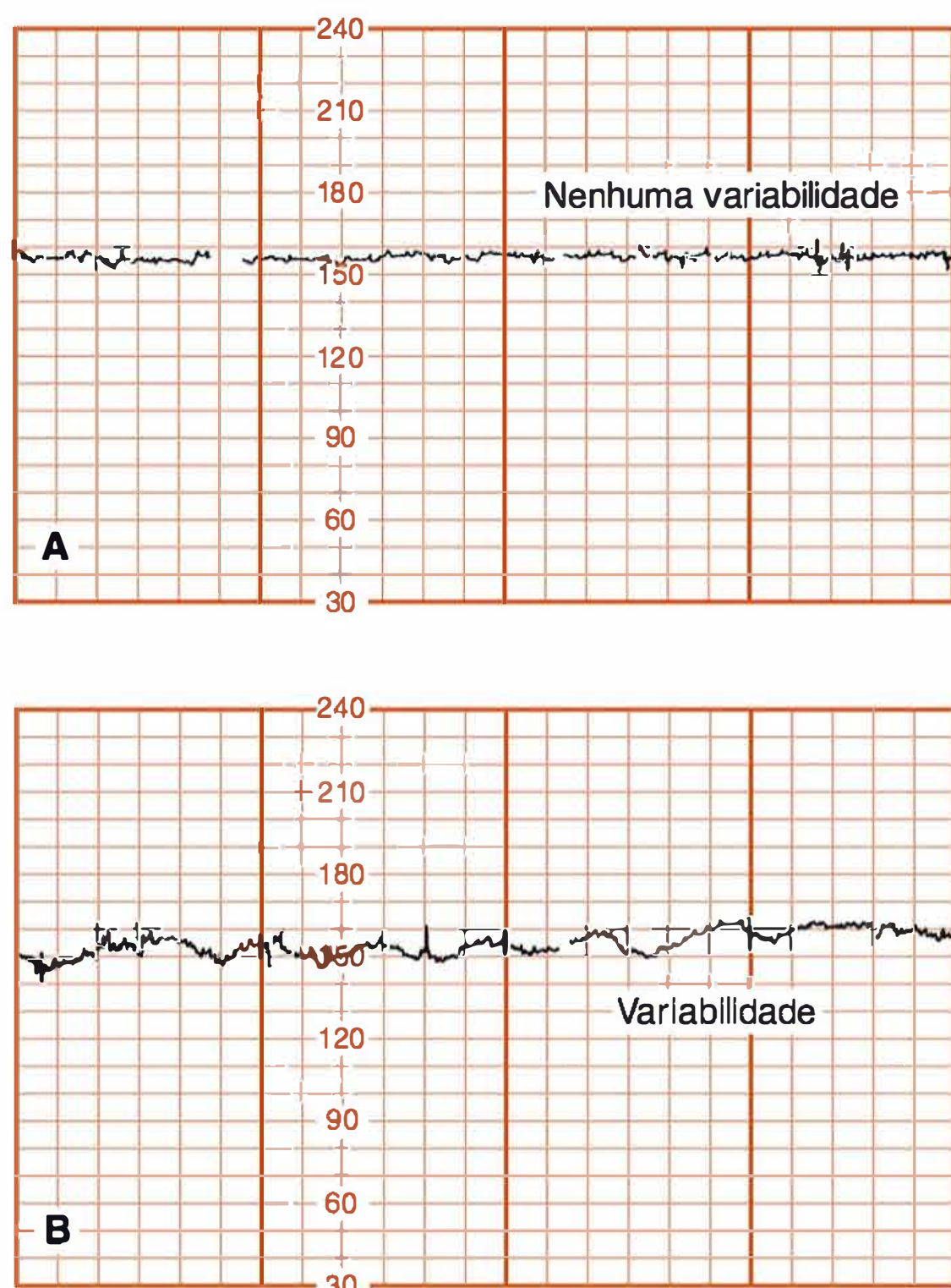
Em geral, acredita-se que a variabilidade reduzida da frequência cardíaca basal seja o sinal isolado mais confiável de sofrimento fetal. Smith e colaboradores (1988) realizaram uma análise computadorizada da variabilidade entre batimentos em fetos com restrição do crescimento antes do trabalho de parto. Os autores observaram que a variabilidade reduzida (4,2 bpm ou menos), que se mantinha por 1 hora, era diagnóstica de acidemia subsequente e morte fetal iminente. Por outro lado, Samueloff e colaboradores (1994) avaliaram a variabilidade como um preditor do prognóstico fetal durante o trabalho de parto de 2.200 gestantes consecutivas e concluíram que a variabilidade propriamente dita não poderia ser usada como único indicador do bem-estar fetal. Em contrapartida, também concluíram que a variabilidade normal não deve ser necessariamente interpretada como tran-





**FIGURA 24-10** Os graus de variabilidade da frequência cardíaca basal estão ilustrados nos cinco painéis seguintes. **1.** Variabilidade ausente ou indetectável. **2.** Variabilidade mínima, ou  $\leq 5$  bpm. **3.** Variabilidade moderada (normal) de 6 a 25 bpm. **4.** Variabilidade exacerbada, ou  $> 25$  bpm. **5.** Padrão sinusoidal. Esse padrão é diferente da variabilidade porque tem um traçado sinusoidal de oscilação regular e está excluído da definição de variabilidade da frequência cardíaca fetal. (Adaptada do National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop, 1997.)





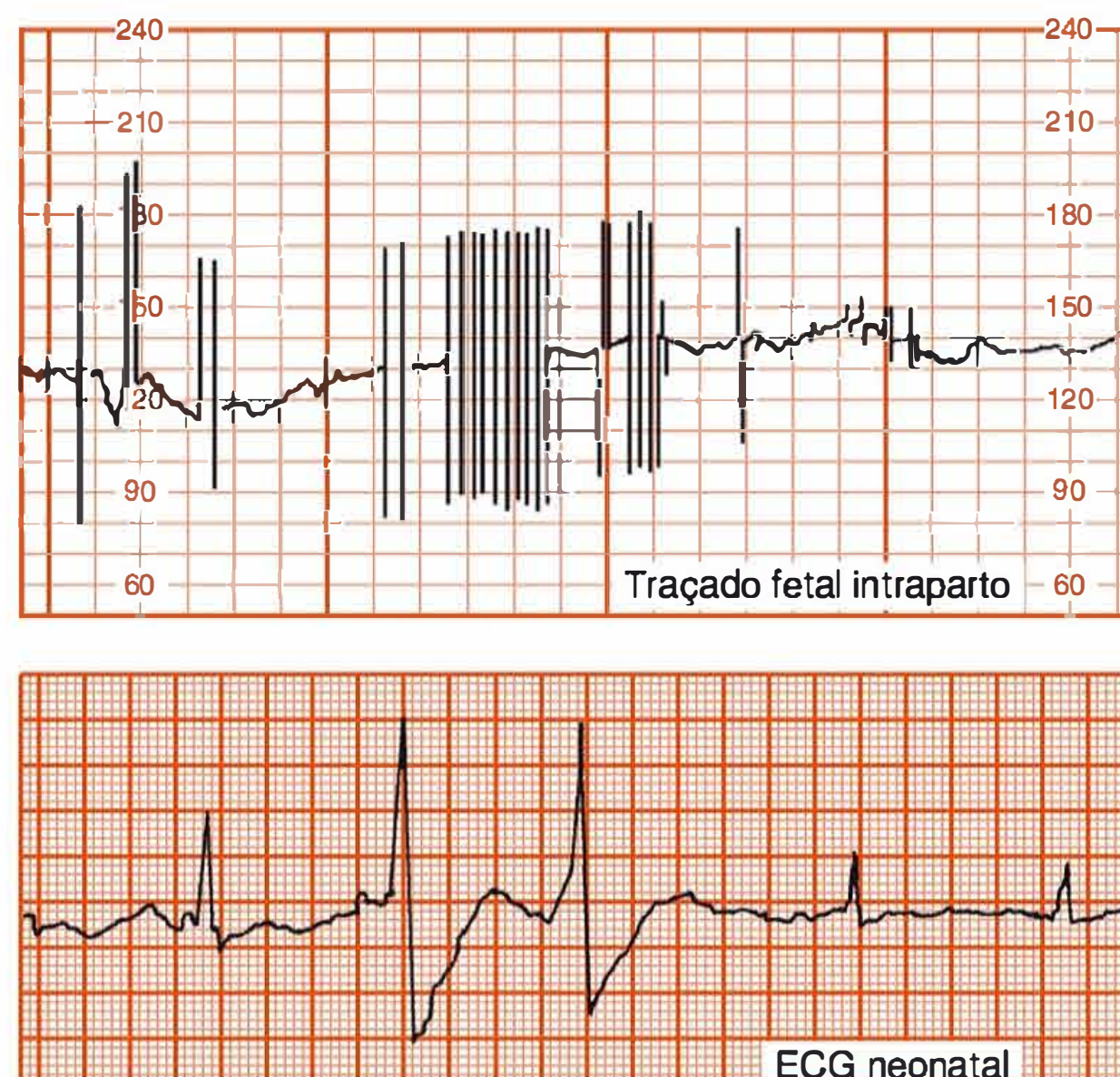
**FIGURA 24-11 A.** Registro cardíaco fetal externo demonstrando ausência de variabilidade de longo prazo com 31 semanas de gestação, durante um episódio de cetoacidose diabética materna (pH de 7,09). **B.** Recuperação da variabilidade de longo prazo depois da correção da acidemia materna.

quilizadora. Blackwell e colaboradores (2011) observaram que mesmo os especialistas frequentemente discordavam quanto a se a variabilidade era indetectável ou mínima (< 5 bpm).

Em resumo, a variabilidade entre batimentos é afetada por diversos mecanismos patológicos e fisiológicos. A variabilidade tem significado consideravelmente distinto, dependendo do contexto clínico. É pouco provável que o desenvolvimento de variabilidade reduzida sem desacelerações decorra de hipoxia fetal (Davidson, 1992). Frequência cardíaca fetal persistentemente plana – variabilidade ausente – na faixa da frequência basal normal e sem desacelerações pode refletir um dano preexistente do feto, o que resultou em lesão neurológica (Freeman, 2003).

### Arritmia cardíaca

Quando as arritmias cardíacas fetais são consideradas inicialmente com base no uso da monitoração eletrônica, as anormalidades podem consistir em bradicardia ou taquicardia basal ou, com mais frequência em nossa experiência, *picos basais abruptos* (Figura 24-12). A bradicardia basal intermitente deve-se com frequência ao bloqueio cardíaco congênito. Conforme discutido no Capítulo 59, os distúrbios de condução, em especial bloqueio atrioventricular (AV) completo, são comumente encontrados em associação com as doenças do tecido conectivo materno. Em termos práticos, a arritmia pode ser confirmada apenas quando se utilizam eletrodos aplicados no couro cabeludo. Alguns monitores fetais podem ser adaptados para mostrar os sinais do eletrodo do couro cabeludo em um registro eletrocardiográfico. Como se obtém apenas uma única derivação, a análise e a interpretação dos distúrbios de ritmo e frequência são acentuadamente limitadas.



**FIGURA 24-12** A monitoração fetal interna a termo mostrou picos abruptos e ocasionais da frequência cardíaca fetal entre batimentos, devidos às extrassístoles erráticas exibidas no eletrocardiograma (ECG) fetal superposto. O lactente normal nasceu espontaneamente e teve ritmo cardíaco normal no berçário.

Southall e colaboradores (1980) estudaram os distúrbios pré-natais do ritmo e da frequência cardíacos fetais em 934 gestações normais com 30 a 40 semanas. As arritmias – episódios de bradicardia com < 100 bpm, ou de taquicardia com > 180 bpm – foram detectadas em 3% dos casos. A maioria das arritmias supraventriculares tem pouco significado durante o trabalho de parto, a menos que exista insuficiência cardíaca coexistente, evidenciada por hidropsia fetal. Muitas arritmias supraventriculares desaparecem no período neonatal imediato, embora algumas estejam associadas às malformações cardíacas estruturais (Api, 2008). Copel e colaboradores (2000) usaram a ecocardiografia para avaliar 614 fetos referenciados porque tinham frequência cardíaca irregular na ausculta, embora sem hidropsia. Apenas 10 fetos (2%) mostraram ter arritmias significativas, dos quais apenas um lactente não sobreviveu.

Boldt e colaboradores (2003) acompanharam 292 fetos consecutivos com diagnóstico de arritmia cardíaca, desde o nascimento até a infância. As extrassístoles atriais eram a arritmia mais comum (68%), seguidas de taquicardias atriais (12%), bloqueio atrioventricular (12%), bradicardia sinusal (5%) e extrassístoles ventriculares (2,5%). As anomalias cromossômicas foram encontradas em 1,7% dos fetos. A hidropsia fetal desenvolveu-se em 11%, e 2% tiveram morte intrauterina. Hidropsia fetal era um sinal de prognóstico desfavorável. No geral, 93% da população estudada estavam vivos durante um período de acompanhamento médio de cinco anos, e 3% – 7 lactentes – tinham déficits neurológicos. Dos lactentes com extrassístoles atriais, 97% sobreviveram e nenhum sofreu lesão neurológica. Apenas 6% precisaram de fármacos cardíacos pós-natais. Lopriore e colaboradores (2009) encontraram índices baixos de mortalidade e comprometimento neurológico de longo prazo nos fetos com taquicardia supraventricular ou *flutter* atrial. Por outro lado, as taxas de mortalidade mais elevadas foram notadas nos bebês com bloqueio atrioventricular.



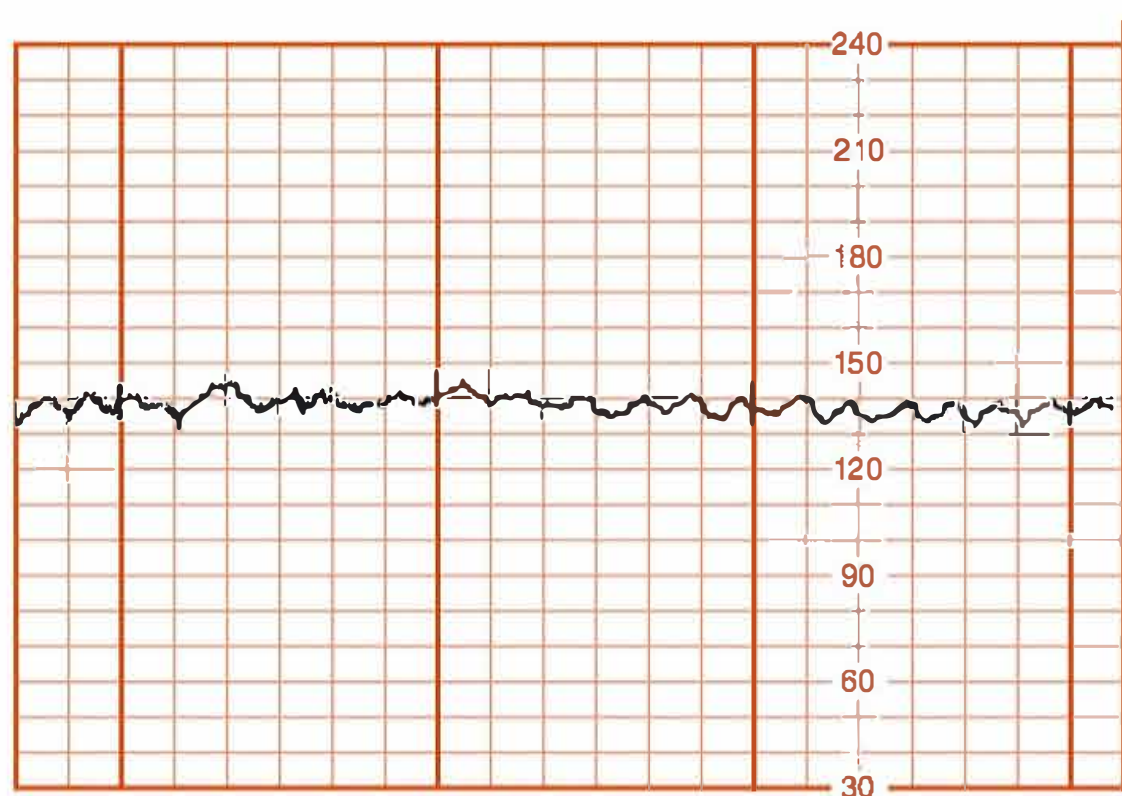
Embora a maioria das arritmias fetais tenha pouca consequência durante o trabalho de parto quando não há evidência de hidropsia fetal, essas arritmias comprometem a interpretação dos traçados da frequência cardíaca durante o parto. A avaliação ultrassonográfica da anatomia fetal, bem como a ecocardiografia, podem ser úteis. Alguns médicos utilizam a amiotomia do couro cabeludo fetal como medida auxiliar. Em geral, na ausência da hidropsia fetal, o prognóstico neonatal não é mensuravelmente melhorado pela intervenção na gestação. No Parkland Hospital, as arritmias cardíacas fetais intraparto, em especial na presença de líquido amniótico claro, são tratadas de maneira conservadora. Freeman e colaboradores (2003) revisaram extensamente a interpretação do ECG fetal durante o trabalho de parto.

### Frequência cardíaca sinusoidal

O padrão sinusoidal verdadeiro, como está ilustrado no painel 5 da **Figura 24-10**, pode ser observado quando há hemorragia intracraniana fetal com asfixia fetal grave e quando há anemia fetal profunda por aloimunização Rh, hemorragia feto-materna, síndrome de transfusão feto-fetal ou *vasa previa* com sangramento (Modanlou, 2004). Os padrões sinusoidais insignificantes foram descritos depois da administração de meperidina, morfina, alfaprodina e butorfanol (Angel, 1984; Egley, 1991; Epstein, 1982). Na **Figura 24-13**, está evidenciado um padrão sinusoidal observado com a administração materna de meperidina. Uma característica importante desse padrão, quando decorrente do narcótico, é a frequência sinusoidal a 6 ciclos por minuto. Um padrão sinusoidal também foi descrito com corioamnionite, sofrimento fetal e obstrução do cordão umbilical (Murphy, 1991). Young (1980a) e Johnson (1981) e colaboradores concluíram que os padrões sinusoidais de frequência cardíaca intraparto em geral não estavam associados a sofrimento fetal.

Modanlou e Freeman (1982), com base em sua extensa revisão, propuseram a adoção de uma definição rigorosa:

1. Frequência cardíaca basal estável entre 120 e 160 bpm com oscilações regulares;
2. Amplitude de 5 a 15 bpm (raramente maior);
3. Variabilidade de frequência de longo prazo entre 2 e 5 ciclos por minuto;
4. Variabilidade de curto prazo fixa ou plana;



**FIGURA 24-13** Padrão de frequência cardíaca fetal sinusoidal associado à administração intravenosa materna de meperidina. As ondas sinusoidais ocorriam a uma frequência de 6 ciclos por minuto.

5. Oscilação do traçado sinusoidal acima ou abaixo da linha de base;
6. Acelerações indetectáveis.

Embora esses critérios fossem selecionados para definir um padrão sinusoidal mais provavelmente perigoso, os referidos autores observaram que o padrão associado à alfaprodina é indistinguível. Outros pesquisadores propuseram uma classificação dos padrões das frequências cardíacas sinusoidais em leve (amplitude de 5 a 15 bpm), intermediária (16 a 24 bpm) e grave (25 bpm ou mais) para quantificar o risco fetal (Murphy, 1991; Neesham, 1993).

Alguns pesquisadores definiram a variação basal semelhante à onda sinusoidal intraparto com períodos de aceleração como *pseudo-sinusoidal*. Murphy e colaboradores (1991) relataram que os padrões pseudo-sinusoidais foram observados em 15% dos trabalhos de parto monitorados. Os padrões pseudo-sinusoidais leves foram associados ao uso da meperidina e de analgesia peridural. Os padrões pseudo-sinusoidais intermediários foram relacionados com a aspiração fetal ou com os episódios transitórios de hipoxia fetal causados por compressão do cordão umbilical. Egley e colaboradores (1991) relataram que 4% dos fetos mostraram padrões sinusoidais transitórios durante o trabalho de parto normal. Esses autores observaram padrões por até 90 minutos em alguns casos, bem como em associação com o uso da ocitocina ou da alfaprodina, ou ambas.

A fisiopatologia dos padrões sinusoidais é incerta, em parte por causa das várias definições. Parece haver concordância geral de que a ondulação basal sinusoidal *pré-natal* pressagia anemia fetal grave. No entanto, alguns fetos aloimunizados ao fator D desenvolvem esse padrão (Nicolaidis, 1989). De acordo com alguns autores, o padrão sinusoidal desenvolve-se ou desaparece depois da transfusão fetal (Del Valle, 1992; Lowe, 1984). Ikeda e colaboradores (1999) propuseram, com base em estudos em fetos de cordeiro, que o padrão de frequência cardíaca fetal sinusoidal esteja relacionado com as ondas da pressão arterial, refletindo as oscilações no mecanismo de *feedback* dos barorreceptores-quimiorreceptores encarregados do controle da circulação.

### Alterações periódicas da frequência cardíaca fetal

A alteração periódica da frequência cardíaca fetal refere-se aos desvios da linha de base relacionados temporalmente com as contrações uterinas. O termo *aceleração* refere-se ao aumento na frequência cardíaca fetal acima da linha de base, enquanto *desaceleração* indica diminuição abaixo da frequência da linha de base. A nomenclatura mais utilizada nos EUA baseia-se no momento da desaceleração em relação às contrações – ou seja, *precoce*, *tardia* ou *variável*, considerando seu início em relação à contração uterina correspondente. A forma de onda dessas desacelerações também é significativa para o reconhecimento do padrão. Nas desacelerações precoce e tardia, a inclinação do traçado da alteração da frequência cardíaca fetal é gradual, resultando em uma forma de onda curvilínea e uniforme ou simétrica. Com as desacelerações variáveis, a inclinação do traçado da alteração da frequência cardíaca fetal é abrupta e errática, conferindo à forma de onda uma aparência entalhada. O *workshop* de 1997 sugeriu que as desacelerações fossem definidas como *recidivantes* quando ocorressem em 50% ou mais das contrações em um período de 20 minutos.



Outro sistema atualmente usado com menor frequência para descrever as desacelerações baseia-se nos eventos fisiopatológicos considerados mais prováveis de causar o padrão. Nesse sistema, as desacelerações precoces são denominadas *compressão cefálica*, as desacelerações tardias são chamadas de *insuficiência uteroplacentária*, e as desacelerações variáveis tornam-se *padrões de compressão do cordão umbilical*.

## Acelerações

As acelerações são aumentos súbitos detectáveis visualmente – definidos pelo início da aceleração até um pico em menos de 30 segundos – na frequência cardíaca fetal basal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Com 32 semanas de gestação ou mais, a aceleração tem um pico de 15 bpm com duração de 15 segundos ou mais, embora menos de 2 minutos (ver [Tabela 24-1](#)). Antes de 32 semanas, um pico de 10 bpm por 15 segundos a 2 minutos é considerado normal. A definição de aceleração prolongada é de 2 minutos ou mais, mas menos de 10 minutos.

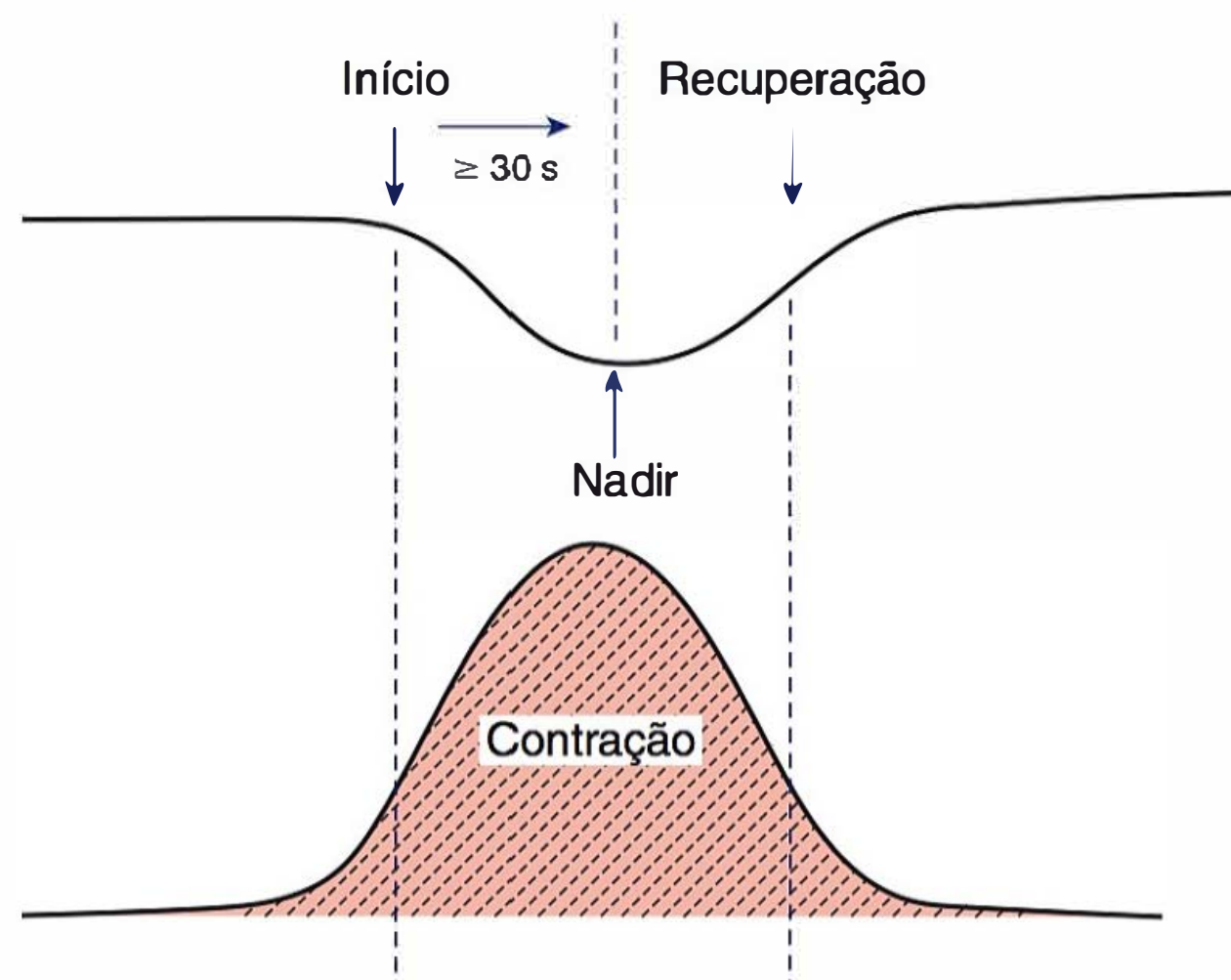
De acordo com Freeman e colaboradores (2003), as acelerações ocorrem com mais frequência antes do parto, no início do trabalho de parto e em associação às desacelerações variáveis. Os mecanismos propostos para as acelerações intraparto consistem em movimento fetal, estimulação por contrações uterinas, oclusão do cordão umbilical e estimulação fetal durante exame pélvico. A amostragem do sangue do couro cabeludo fetal e a estimulação acústica também provocam aceleração da frequência cardíaca fetal (Clark, 1982). Por fim, as acelerações podem acontecer durante o trabalho de parto sem qualquer estímulo aparente. Na realidade, elas são comuns no trabalho de parto e estão quase sempre associadas ao movimento fetal. Essas acelerações quase sempre são tranquilizadoras e costumam confirmar que o feto não está acidêmico naquele momento.

As acelerações parecem ter as mesmas explicações fisiológicas que a variabilidade entre batimentos, pelo fato de que elas representam mecanismos neuro-hormonais intactos de controle cardiovascular ligados aos estados comportamentais fetais. Krebs e colaboradores (1982) analisaram os traçados de frequência cardíaca eletrônica de quase 2.000 fetos e encontraram acelerações esporádicas durante o trabalho de parto em 99,8%. A presença de acelerações cardíacas fetais durante os primeiros ou últimos 30 minutos, ou em ambos, constitui um sinal favorável do bem-estar fetal. No entanto, a ausência dessas acelerações durante o trabalho de parto não é necessariamente um sinal desfavorável, a menos que coincida com outras alterações não tranquilizadoras. Existe uma chance de cerca de 50% de acidemia no feto que não responde à estimulação em presença de um padrão preocupante por outras razões (Clark, 1984; Smith, 1986).

## Desaceleração precoce

Essa alteração consiste na redução e no retorno gradativos à linha de base, associados a uma contração ([Figura 24-14](#)). Essa desaceleração precoce foi descrita pela primeira vez por Hon (1958), que observou ter havido uma queda na frequência cardíaca com as contrações uterinas e que isso se relacionou com a dilatação cervical. O referido autor considerou esses achados como fisiológicos.

Freeman e colaboradores (2003) definiram as desacelerações precoces como as que em geral são observadas no trabalho de parto ativo entre 4 e 7 cm de dilatação. Em sua definição, o



**FIGURA 24-14** Componentes da desaceleração precoce da frequência cardíaca fetal. As características consistem na diminuição gradativa da frequência cardíaca, com o início e a recuperação coincidindo com o início e a recuperação da contração. O nadir da desaceleração ficou em 30 segundos ou mais depois do início da desaceleração.

grau de desaceleração costuma ser proporcional à força de contração e raramente se situa abaixo de 100 a 110 bpm ou 20 a 30 bpm abaixo da linha de base. Essas desacelerações são comuns durante o trabalho de parto ativo e não estão associadas à taquicardia, à perda da variabilidade ou a outras alterações da frequência cardíaca fetal. De maneira importante, as desacelerações precoces não estão associadas com hipoxia fetal, acidemia ou escores de Apgar baixos.

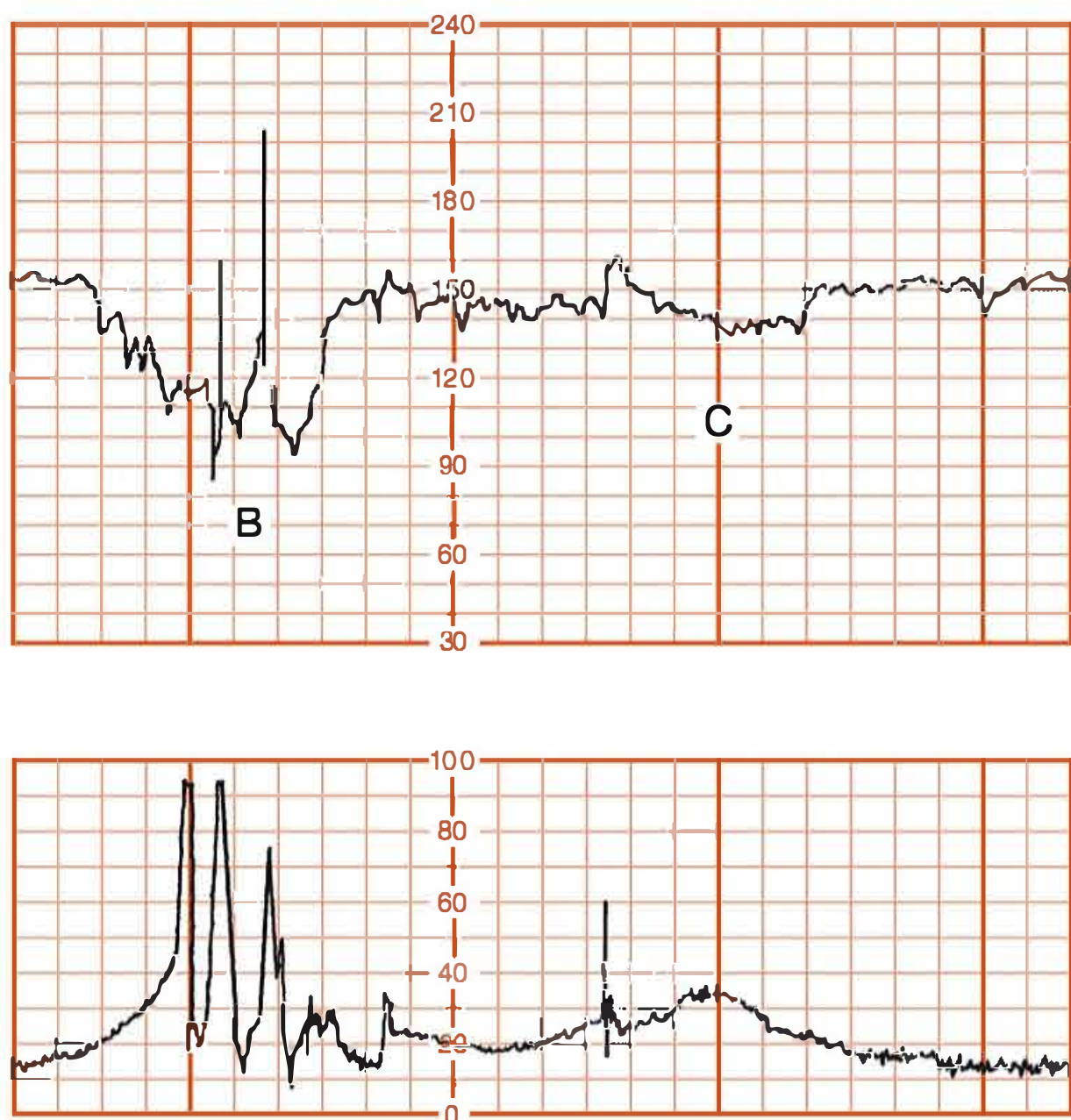
A compressão cefálica provavelmente causa ativação do nervo vago em consequência da estimulação dural, e isto medeia a desaceleração da frequência cardíaca (Paul, 1964). Ball e Parer (1992) concluíram que a compressão da cabeça fetal é uma causa provável não somente da desaceleração mostrada na [Figura 24-4](#), mas também da mostrada na [Figura 24-15](#), que em geral acontece durante o segundo estágio do trabalho de parto. Na realidade, os referidos autores observaram que a compressão da cabeça é a causa provável de muitas desacelerações variáveis classicamente atribuídas à compressão do cordão.

## Desaceleração tardia

A resposta da frequência cardíaca fetal às contrações uterinas pode ser um indício da perfusão uterina ou da função da placenta. A desaceleração tardia é uma diminuição simétrica, gradativa e suave da frequência cardíaca fetal, começando no pico da contração ou depois dele e voltando à linha de base somente depois de terminada a contração. A redução gradativa é definida por 30 segundos ou mais desde o início da desaceleração até seu ponto mais baixo. Na maioria dos casos, o início, o nadir e a recuperação da desaceleração acontecem depois do início, do pico e do término da contração, respectivamente ([Figura 24-16](#)). A magnitude das desacelerações tardias raramente é superior a 30 a 40 bpm abaixo da linha de base e, em geral, não é superior a 10 a 20 bpm. As desacelerações tardias não costumam ser acompanhadas por acelerações.

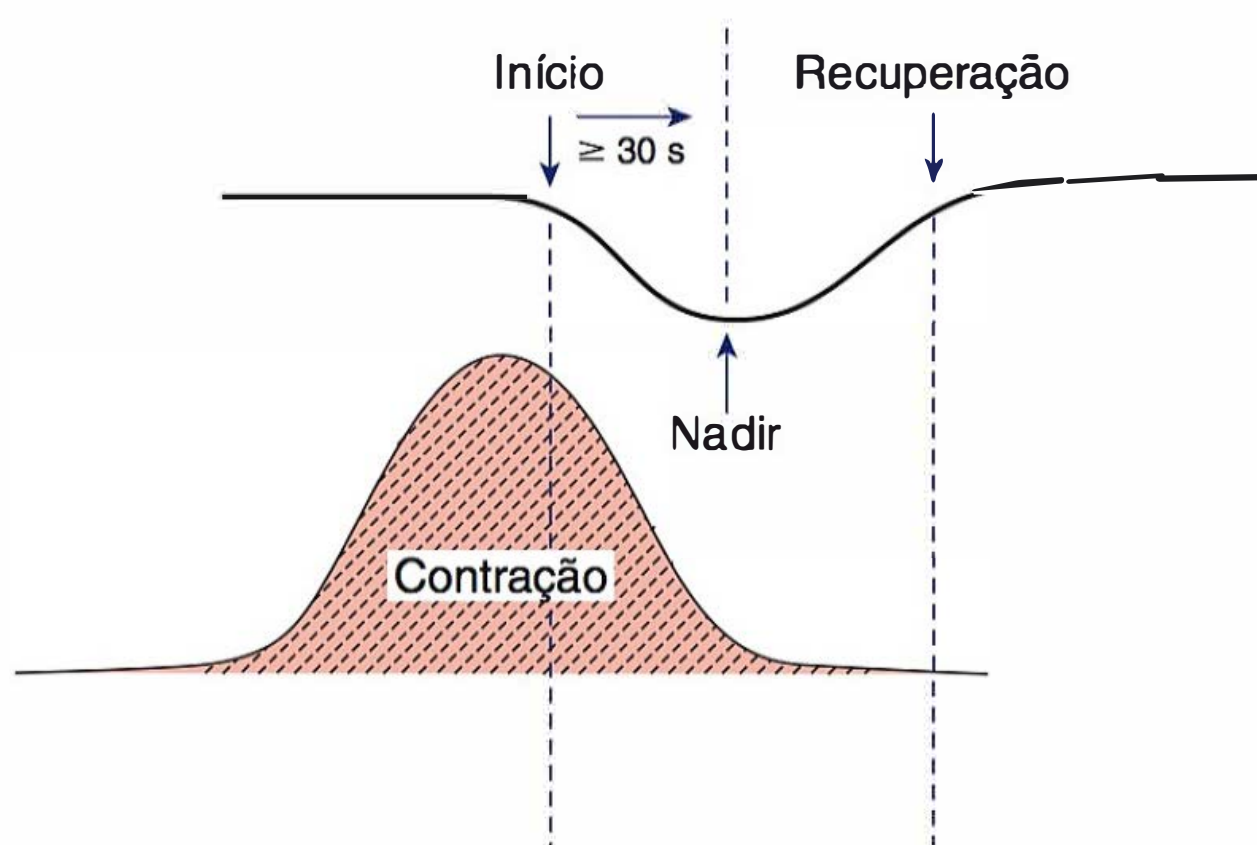
Myers e colaboradores (1973) estudaram macacas, nas quais eles comprometeram a perfusão uteroplacentária ao diminuir a pressão aórtica materna. O intervalo ou hiato desde o



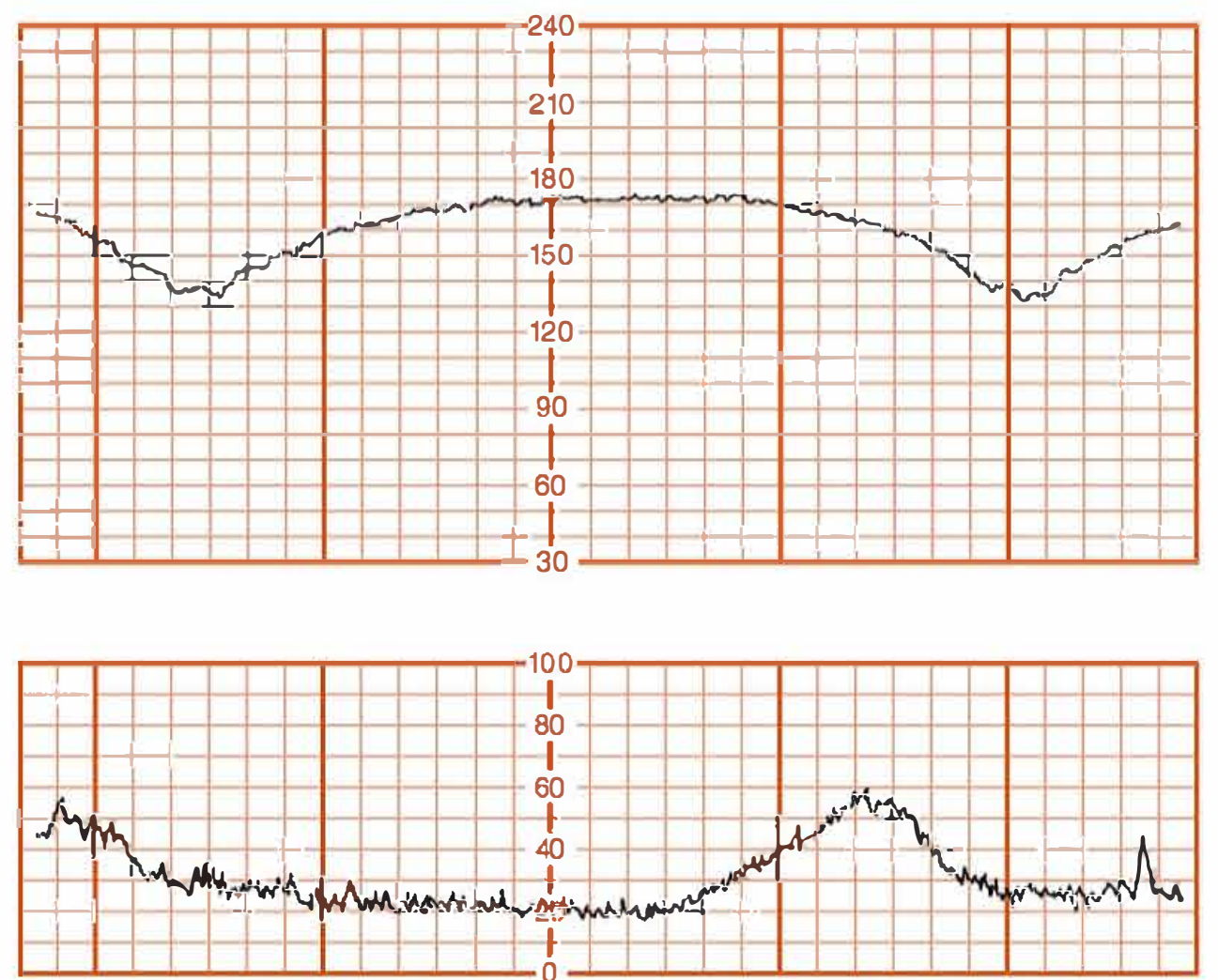


**FIGURA 24-15** Dois padrões de frequência cardíaca fetal diferentes durante o segundo estágio do trabalho de parto, que se deviam provavelmente à compressão da cabeça (*painel superior*). Os esforços de expulsão maternos (*painel inferior*) correspondem aos picos com as contrações uterinas. A desaceleração da frequência cardíaca fetal (C) era compatível com o padrão de compressão cefálica ilustrado na Figura 24-14. Entretanto, a desaceleração (B) era "variável" em seu aspecto, em vista de sua configuração tracejada; alternativamente, isso poderia representar obstrução do cordão umbilical.

início da contração até o início da desaceleração tardia relacionava-se diretamente com a oxigenação fetal basal. Os referidos autores demonstraram que a duração da fase de hiato era preditiva da  $PO_2$  fetal, mas não do pH fetal. Quanto menor era a  $PO_2$  fetal antes das contrações, mais curta era a fase de hiato até o início das desacelerações tardias. Esse período de hiato refletia o tempo necessário para que a  $PO_2$  fetal caísse abaixo do nível crítico necessário para estimular os quimiorreceptores arteriais que mediavam as desacelerações.



**FIGURA 24-16** Componentes da desaceleração tardia da frequência cardíaca fetal. As características consistem na diminuição gradativa da frequência cardíaca com o nadir da contração, e a recuperação ocorre depois do término da contração. O nadir da desaceleração acontece 30 segundos ou mais depois do início da desaceleração.



**FIGURA 24-17** Desacelerações tardias decorrentes de insuficiência placentária resultada de descolamento prematuro de placenta. Foi realizada cesariana imediatamente. O pH da artéria umbilical foi 7,05 e a  $PO_2$  foi 11 mmHg.

Murata e colaboradores (1982) também mostraram que a desaceleração tardia era a primeira consequência da hipoxia induzida pela insuficiência uteroplacentária na frequência cardíaca fetal. Durante a evolução da hipoxia progressiva que levou à morte durante 2 a 13 dias, os fetos das macacas exibiram invariavelmente desacelerações tardias antes da acidemia. A variabilidade da frequência cardíaca basal desapareceu à medida que se desenvolveu a acidemia.

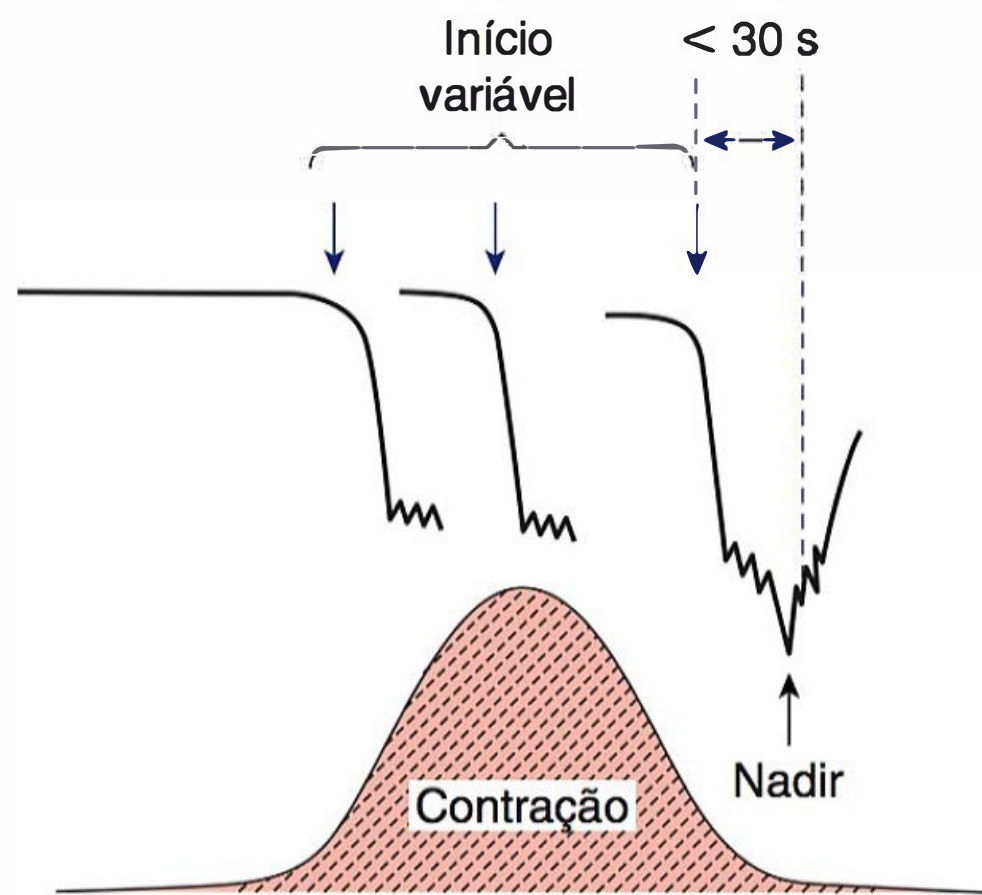
Várias condições clínicas podem causar desacelerações tardias. Em geral, qualquer processo que provoque hipotensão materna, atividade uterina excessiva ou disfunção placentária pode induzir desacelerações tardias. As duas causas mais comuns são hipotensão secundária à analgesia peridural e hiperatividade uterina causada por estimulação com ocitocina. As doenças maternas como hipertensão, diabetes e distúrbios vasculares do colágeno podem causar disfunção placentária crônica. O descolamento prematuro da placenta pode causar desacelerações tardias agudas (**Figura 24-17**).

### Desacelerações variáveis

Os padrões de desaceleração encontrados com mais frequência durante o trabalho de parto são desacelerações variáveis atribuídas à obstrução do cordão umbilical. Melchior e Bernard (1985) identificaram desacelerações variáveis em 40% de mais de 7.000 traçados de monitor, quando o trabalho de parto progrediu até 5 cm de dilatação, e em 83% ao final do primeiro estágio do trabalho de parto. A desaceleração variável é definida por uma redução repentina da frequência cardíaca fetal, que começa com o início da contração e alcança seu ponto mais baixo em menos de 30 segundos. Essa redução deve durar entre  $\geq 15$  segundos e 2 minutos e deve ter amplitude  $\geq 15$  bpm. O início da desaceleração costuma variar a cada contração sucessiva (**Figura 24-18**).

Nos primórdios do desenvolvimento da monitoração eletrônica, Hon (1959) testou os efeitos da compressão do cordão umbilical sobre a frequência cardíaca fetal (**Figura 24-19**). A obstrução completa similar do cordão umbilical dos animais de laboratório produz desaceleração abrupta da frequência car-

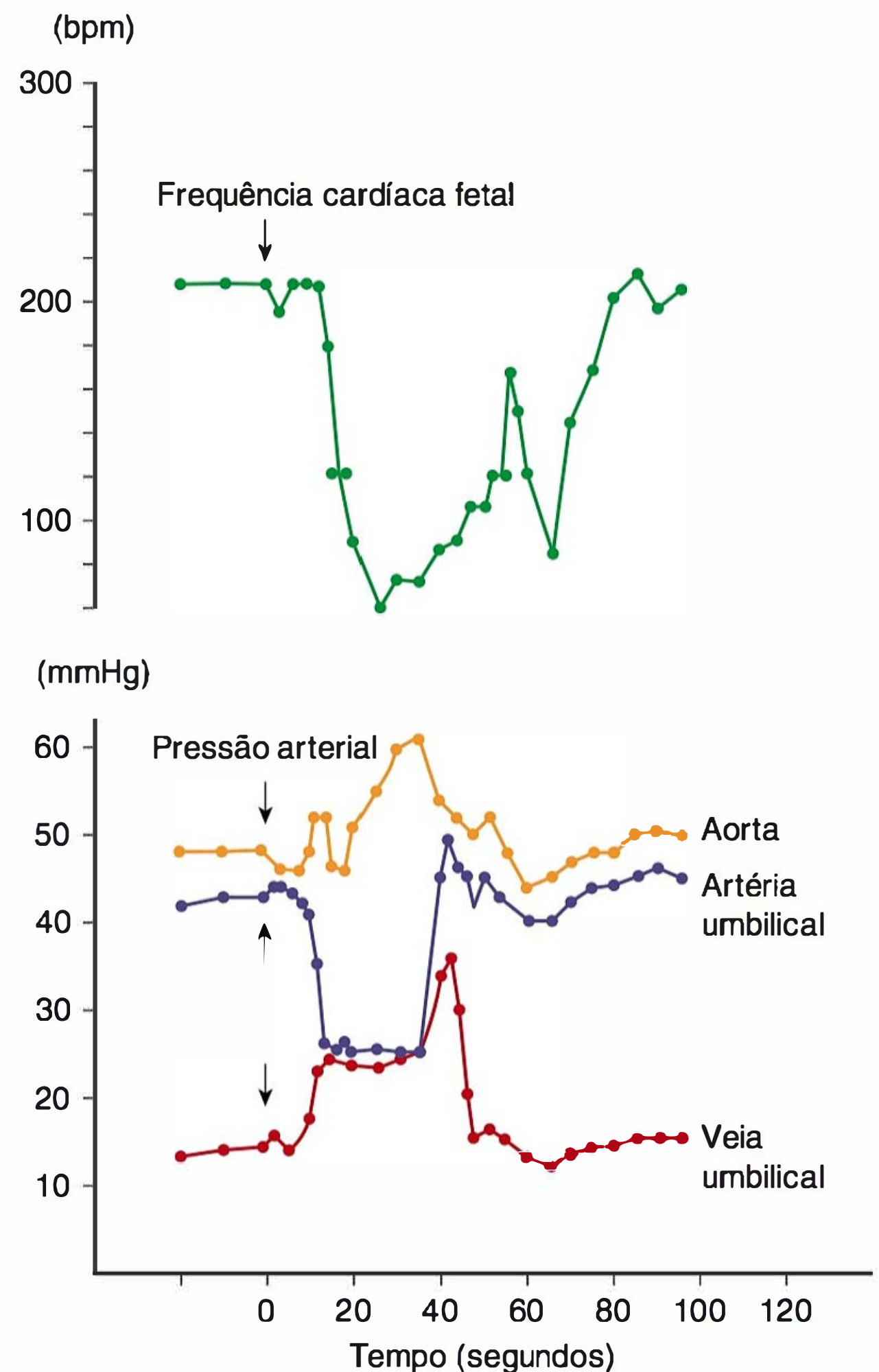




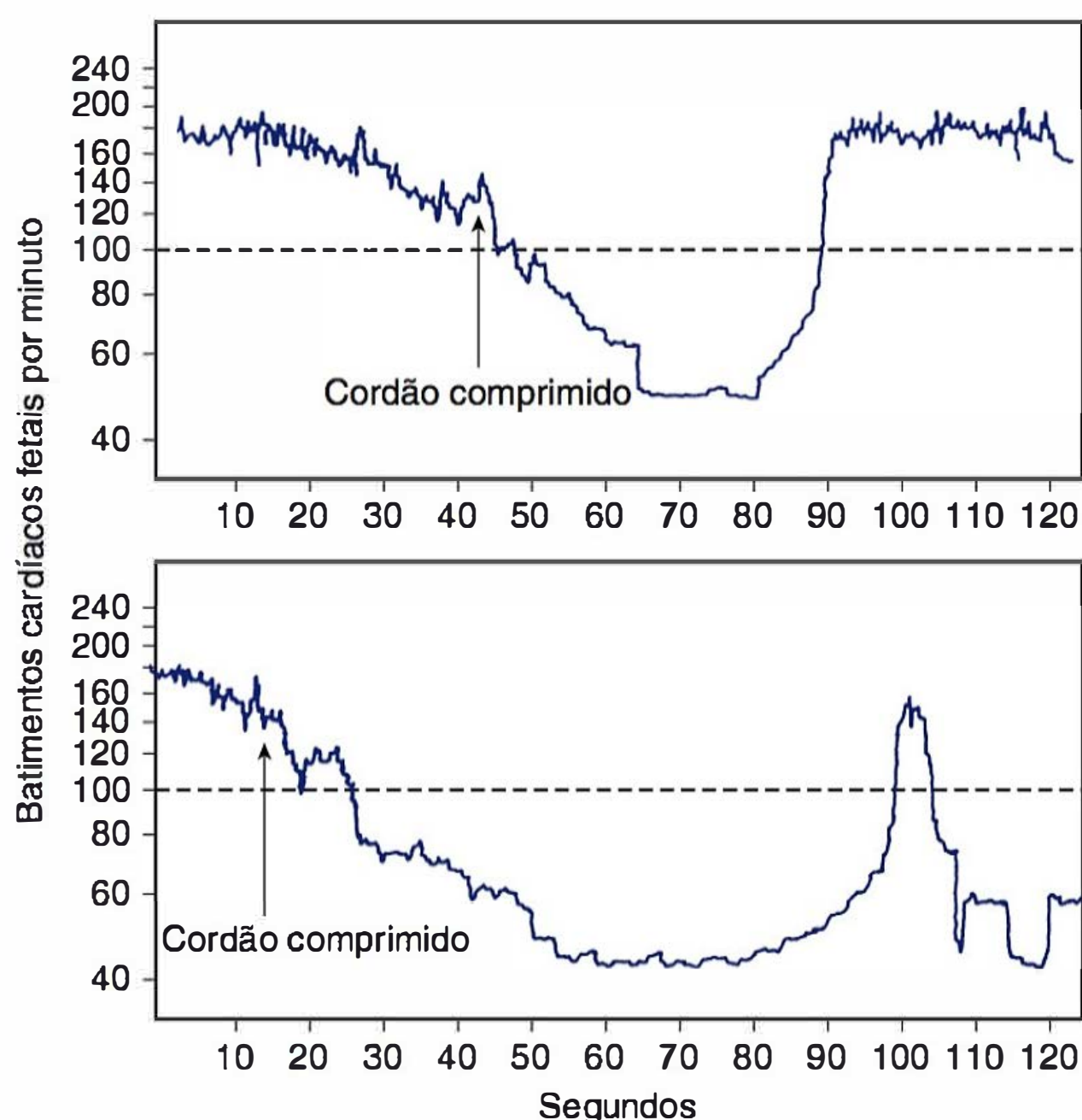
**FIGURA 24-18** Componentes das desacelerações variáveis da frequência cardíaca fetal. As características consistem em diminuição súbita da frequência cardíaca e início que costuma variar de acordo com as contrações sucessivas. As desacelerações são  $\geq 15$  bpm por  $\geq 15$  segundos e têm intervalo início-nadir  $< 30$  segundos. A duração total é inferior a 2 minutos.

díaca fetal com aspecto entalhado (**Figura 24-20**). Simultaneamente, a pressão aórtica fetal aumenta. Itskovitz e colaboradores (1983) observaram que as desacelerações variáveis dos fetos de cordeiro aconteciam apenas depois que o fluxo sanguíneo umbilical era reduzido em pelo menos 50%.

A **Figura 24-21** ilustra dois tipos de desacelerações variáveis. A desaceleração assinalada pela letra “A” é muito semelhante à que se observa com a compressão completa do cordão umbilical nos animais de laboratório (ver **Figura 24-20**). Contudo, a desaceleração “B” tem uma configuração diferente por causa dos “picos” de aceleração antes e depois do componente de desaceleração. Lee e colaboradores (1975) propuseram que esse tipo de desaceleração variável fosse causado por graus dis-



**FIGURA 24-20** A obstrução total do cordão umbilical (seta) no feto de carneiro é acompanhada de aumento da pressão arterial aórtica fetal. As alterações da pressão arterial dos vasos umbilicais também são mostradas. (Adaptada de Künzle, 1985, com autorização.)



**FIGURA 24-19 A.** Efeitos da compressão por 25 segundos, em comparação com 40 segundos no painel (B). (Adaptada de Hon, 1959, com autorização.)

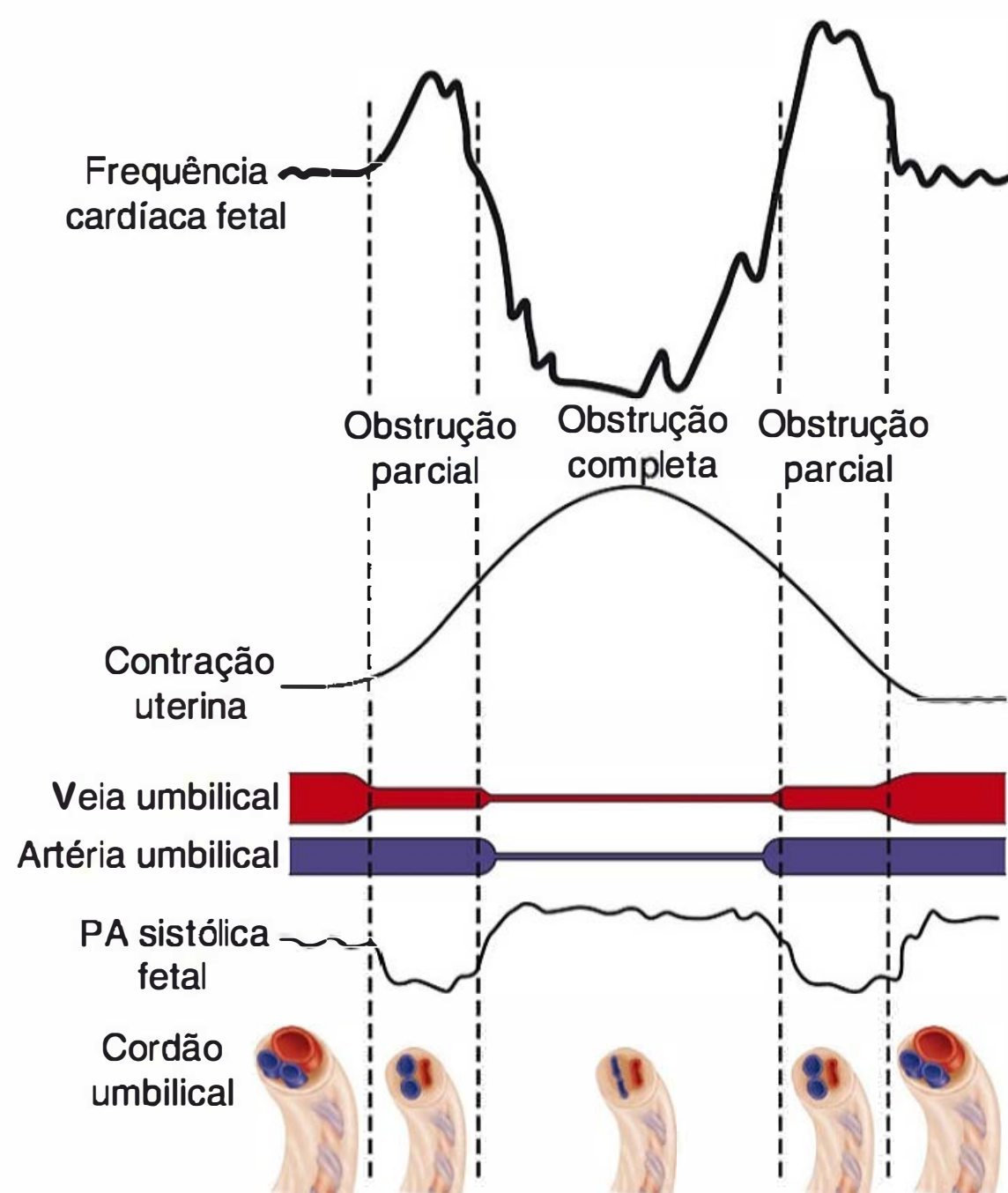
tintos de obstrução parcial do cordão. Nesse modelo fisiológico, a obstrução apenas da veia reduz o retorno sanguíneo fetal, deflagrando, assim, uma aceleração mediada por barorreceptor. Com a elevação progressiva da pressão intrauterina e a obstrução completa subsequente do cordão umbilical, o feto desenvolve hipertensão sistêmica secundária à obstrução do fluxo da artéria umbilical. Isso estimula uma desaceleração mediada por barorreceptores. Presumivelmente, o pico seguinte de aceleração representa os mesmos eventos que ocorrem no sentido inverso (**Figura 24-22**).

Ball e Parer (1992) concluíram que as desacelerações variáveis são mediadas por estímulos vagais e que a resposta vagal pode decorrer da atividade dos quimiorreceptores, dos barorreceptores ou de ambos. A obstrução parcial ou completa do cordão produz um aumento da pós-carga (barorreceptor) e uma diminuição da concentração de oxigênio arterial fetal (quimiorreceptor). Esses dois resultam na atividade vagal, que leva à desaceleração. Nos fetos de macacas, os reflexos barorreceptores parecem operar durante os primeiros 15 a 20 segundos de obstrução do cordão umbilical, seguindo-se um declínio da  $P_{O_2}$  com cerca de 30 segundos, que serve como um estímulo aos quimiorreceptores (Mueller-Heubach, 1982).

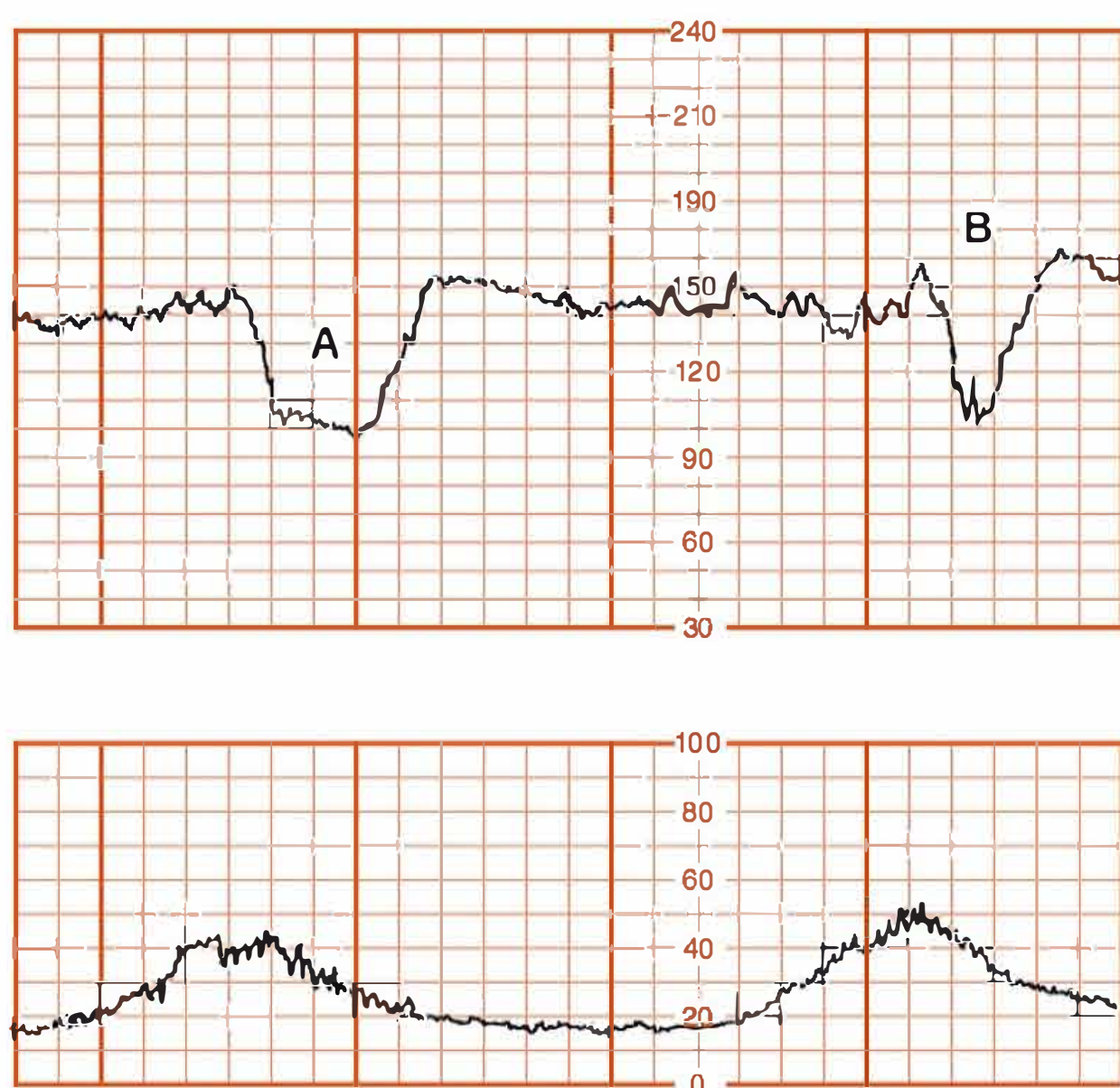


Dessa maneira, as desacelerações variáveis representam reflexos da frequência cardíaca fetal, que refletem as alterações da pressão arterial decorrentes da interrupção do fluxo umbilical, ou as alterações da oxigenação. É provável que a maioria dos fetos tivesse experimentado períodos breves, porém recorrentes, de hipoxia em virtude da compressão do cordão umbilical durante a gestação. A frequência e a inevitabilidade da obstrução do cordão proveram indubitavelmente o feto com esses mecanismos fisiológicos como um meio de enfrentamento. O grande dilema para o obstetra, no tratamento das desacelerações variáveis da frequência cardíaca fetal, reside em determinar quando essas desacelerações são patológicas. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a), as desacelerações variáveis recidivantes com variabilidade mínima a moderada são *indeterminadas*, enquanto as que não mostram variabilidade são *anormais*.

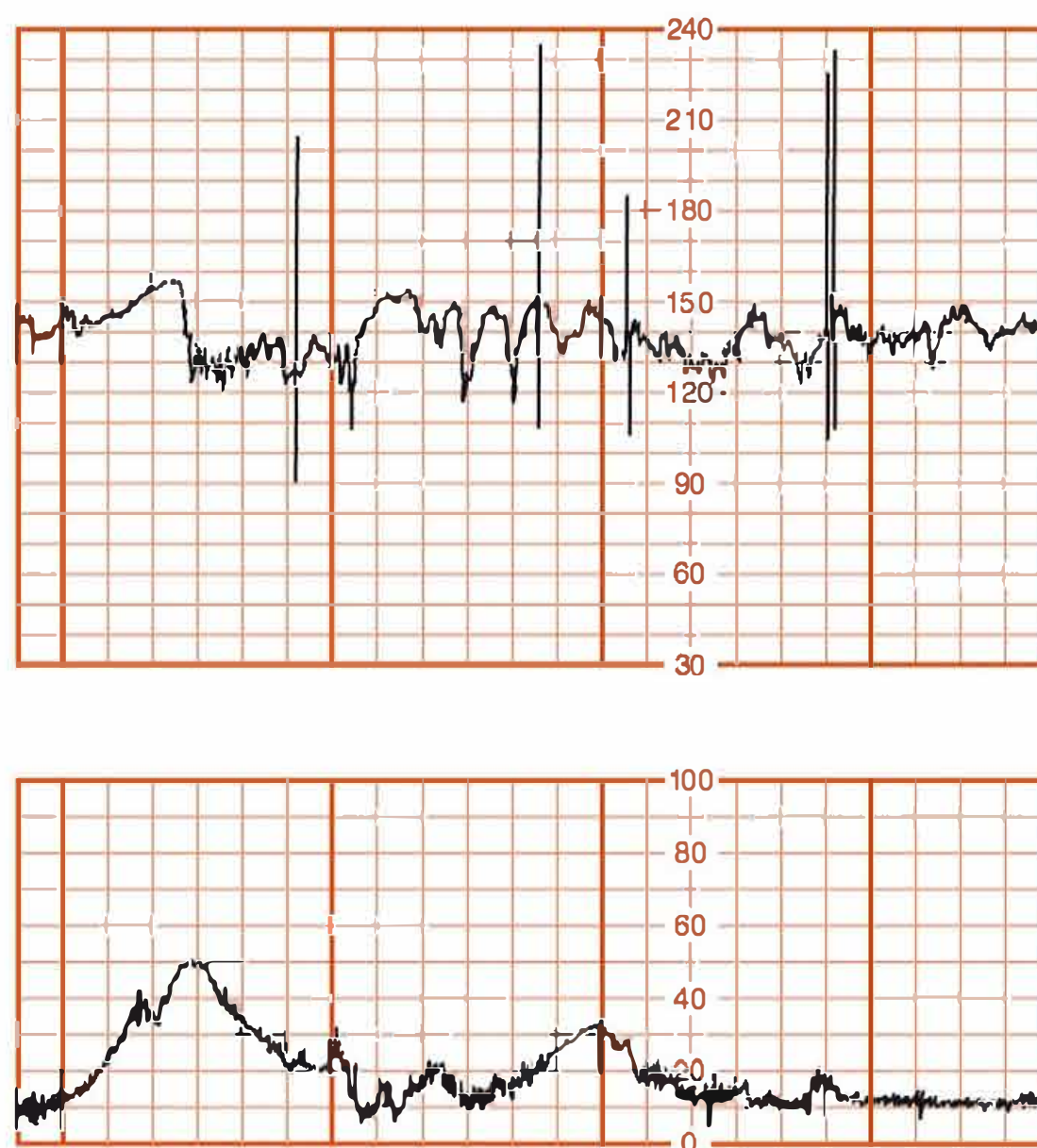
Outros padrões da frequência cardíaca fetal foram associados à compressão do cordão umbilical. A frequência cardíaca basal saltatória (Figura 24-23) foi descrita pela primeira vez por Hammacher e colaboradores (1968) e associada às complicações do cordão umbilical durante o trabalho de parto. O padrão consiste em conjuntos de aceleração e desaceleração com rápida reincidência que provocam oscilações relativamente grandes da frequência cardíaca fetal basal. Também observamos uma relação entre a obstrução do cordão e o padrão saltatório (Leveno, 1984). Na ausência de outras alterações da frequência cardíaca fetal, esses padrões não indicam sofrimento fetal. *Lambda* é um padrão evidenciado por aceleração seguida de uma desaceleração variável sem aceleração ao final da desaceleração. Nos casos típicos, esse padrão é observado no início do trabalho de parto e não é perigoso (Freeman, 2003). Esse padrão lambda pode resultar da compressão ou do estiramento suave do cordão umbilical. *Overshoot* é uma desaceleração variável seguida de aceleração. O significado clínico desse padrão é controverso (Westgate, 2001).



**FIGURA 24-22** Ilustração esquemática dos efeitos na frequência cardíaca fetal com a obstrução parcial e completa do cordão umbilical. As pressões uterinas geradas precocemente em uma contração provocam a compressão do cordão umbilical, predominantemente da veia umbilical de paredes finas. A resultante diminuição no débito cardíaco fetal leva a uma elevação compensatória inicial na frequência cardíaca fetal. À medida que a compressão do cordão se intensifica, as artérias umbilicais também são comprimidas em seguida. A elevação resultante na pressão arterial sistólica fetal leva a uma desaceleração da frequência cardíaca fetal mediada por estímulo vagal. À medida que a contração diminui e a compressão é aliviada primeiro sobre as artérias umbilicais, as pressões arteriais sistólicas fetais elevadas caem e a desaceleração se resolve. Um aumento final na frequência cardíaca fetal é notado como resultado da oclusão persistente da veia umbilical. Com o término da contração uterina e da compressão do cordão umbilical, a frequência cardíaca fetal volta ao basal. PA, pressão arterial. (Adaptada de Lee, 1975.)



**FIGURA 24-21** Desacelerações variáveis da frequência cardíaca fetal. A desaceleração (B) mostra "picos" de aceleração em comparação com a desaceleração (A). (Adaptada de Künzle, 1985, com autorização.)



**FIGURA 24-23** Frequência cardíaca fetal basal saltatória, demonstrando pares rapidamente recorrentes de aceleração combinada com desaceleração.

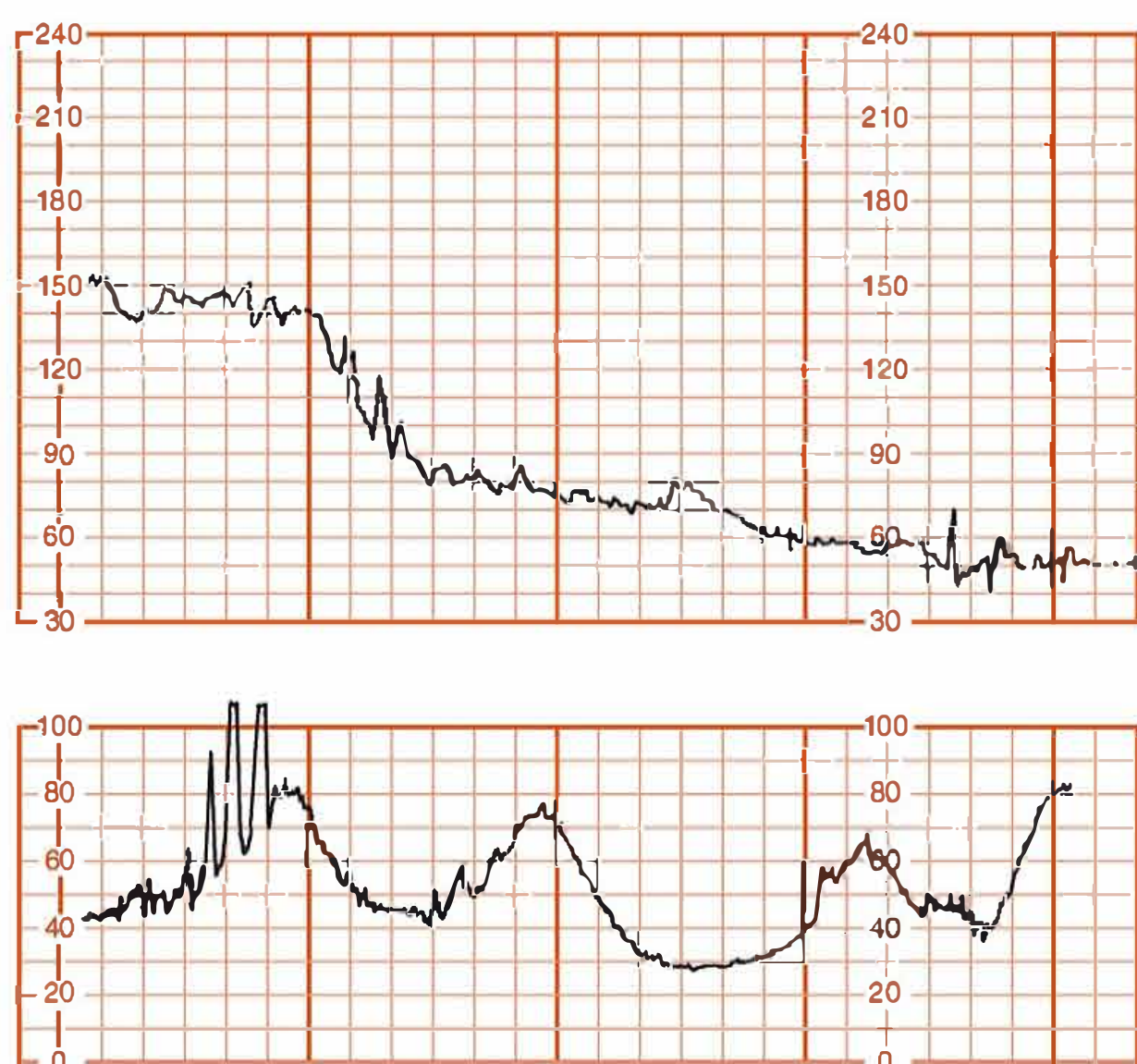


### Desaceleração prolongada

Esse padrão, ilustrado na **Figura 24-24**, é definido por uma desaceleração isolada em mais de 15 bpm com duração igual ou maior que 2 minutos, embora menor que 10 minutos entre o início e o retorno à frequência basal. As desacelerações prolongadas são difíceis de interpretar por serem observadas em muitas situações clínicas. Algumas das causas mais comuns são exames cervicais, hiperatividade uterina, torção do cordão e hipotensão materna em decúbito dorsal.

A analgesia peridural, ráqui ou paracervical pode induzir a desaceleração prolongada da frequência cardíaca fetal. Por exemplo, Eberle e colaboradores (1998) relataram que as desacelerações prolongadas ocorreram em 4% das parturientes normais que receberam analgesia peridural ou intratecal no trabalho de parto. Hill e colaboradores (2003) observaram a desaceleração prolongada em 1% das mulheres que receberam analgesia peridural durante o trabalho de parto no Parkland Hospital. As outras causas da desaceleração prolongada são hipoperfusão ou hipoxia materna por qualquer etiologia, descolamento de placenta, prolapso ou nós de cordão umbilical, convulsões maternas, como eclâmpsia e epilepsia, aplicação de eletrodo no couro cabeludo fetal, nascimento iminente ou mesmo manobra de Valsalva materna.

A placenta é muito eficaz na reanimação do feto quando a agressão original não torna a acontecer de imediato. Às vezes, essas desacelerações prolongadas autolimitadas são seguidas por perda da variabilidade entre os batimentos, taquicardia basal e mesmo um período de desacelerações tardias, as quais se resolvem à medida que o feto se recupera. Freeman e colaboradores (2003) enfatizam corretamente que o feto pode morrer durante as desacelerações prolongadas. Dessa forma, o tratamento dessas desacelerações pode ser extremamente frágil. O tratamento das desacelerações prolongadas isoladas precisa ter como base a avaliação clínica à cabeceira do leito, que por vezes é inevitavelmente imperfeita diante da imprevisibilidade dessas desacelerações.



**FIGURA 24-24** Desaceleração prolongada da frequência cardíaca fetal devida à hiperatividade uterina. A figura ilustra cerca de 3 minutos do traçado, mas a frequência cardíaca fetal voltou ao normal depois da normalização da hipertonia uterina. O parto vaginal ocorreu em seguida.

### Padrões de frequência cardíaca fetal durante o segundo estágio do trabalho de parto

As desacelerações são praticamente onipresentes durante o segundo estágio. Melchior e Bernard (1985) relataram que apenas 1,4% de mais de 7.000 partos não tiveram desacelerações durante o segundo estágio do trabalho de parto. A compressão do cordão e a compressão da cabeça fetal foram implicadas como causas de desacelerações e bradicardia basal durante o segundo estágio. A alta incidência desses padrões minimizou seu significado potencial durante o desenvolvimento inicial e a interpretação da monitoração eletrônica. Por exemplo, Boehm (1975) descreveu desaceleração profunda e prolongada da frequência cardíaca fetal nos 10 minutos que antecedem ao parto vaginal de 18 lactentes saudáveis. Contudo, Herbert e Boehm (1981) relataram outras 18 gestações com desacelerações prolongadas similares durante o segundo estágio. Houve um natimorto e uma morte neonatal. Essas experiências atestam a imprevisibilidade da frequência cardíaca fetal durante o segundo estágio do trabalho de parto.

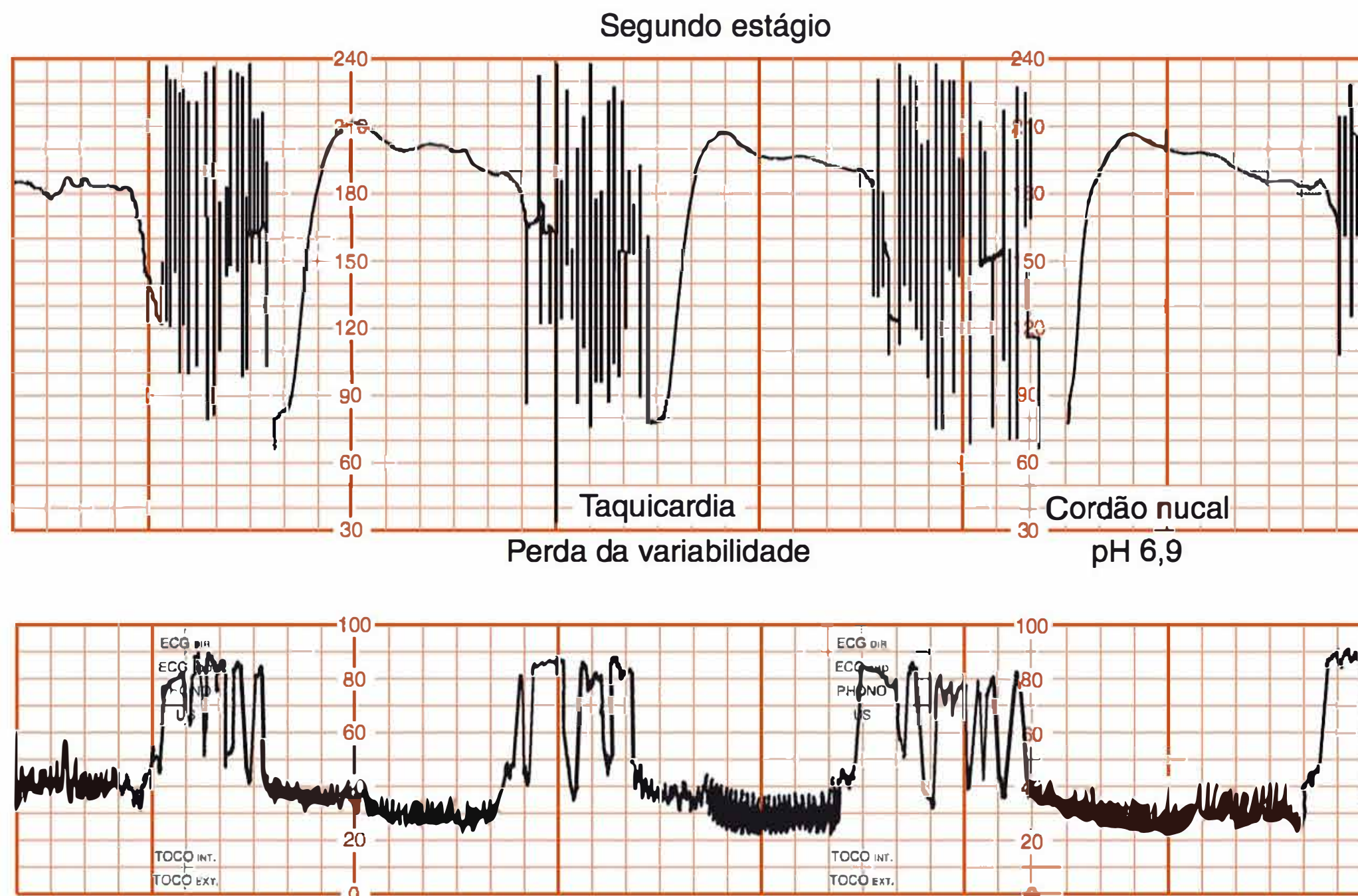
Spong e colaboradores (1998) analisaram as características das desacelerações variáveis da frequência cardíaca fetal no segundo estágio de 250 partos e demonstraram que, à medida que o número total de desacelerações a menos de 70 bpm aumentava, o escore de Apgar de 5 minutos diminuía. Em outras palavras, quanto mais tempo um feto era exposto às desacelerações variáveis, menor era o escore de Apgar de 5 minutos.

Picquard e colaboradores (1988) analisaram os padrões da frequência cardíaca durante o segundo estágio do trabalho de parto de 234 mulheres, na tentativa de identificar padrões específicos para diagnosticar sofrimento fetal. A perda da variabilidade entre batimentos e a frequência cardíaca fetal basal inferior a 90 bpm foram preditivas de acidemia fetal. Krebs e colaboradores (1981) também demonstraram que a bradicardia basal persistente ou progressiva e a taquicardia basal estavam associadas a baixos escores de Apgar. Gull e colaboradores (1996) observaram que as desacelerações súbitas da frequência cardíaca fetal a menos de 100 bpm, quando associadas à perda da variabilidade entre batimentos por 4 minutos ou mais, eram preditivas de acidemia fetal. Assim, frequência cardíaca basal anormal – bradicardia ou taquicardia, variabilidade entre batimentos ausente, ou ambas –, na presença de desacelerações do segundo estágio, está associada a maior comprometimento fetal, mas não inevitável (**Figura 24-25**).

### Monitoração fetal à admissão das gestantes de baixo risco

Com essa abordagem, as mulheres com gestações de baixo risco são monitoradas por um curto período por ocasião da admissão para trabalho de parto, sendo a monitoração contínua somente empregada quando depois são identificadas anormalidades da frequência cardíaca fetal. Mires e colaboradores (2001) distribuíram randomicamente 3.752 gestantes de baixo risco em trabalho de parto espontâneo por ocasião da admissão para ausculta do coração fetal ou 20 minutos de monitoração fetal eletrônica. O uso da monitoração fetal eletrônica na admissão não melhorou o prognóstico neonatal. Além disso, sua utilização resultou em mais intervenções, inclusive parto operatório. Impey e colaboradores (2003) realizaram um estudo similar com 8.588 mulheres de baixo risco e também não observaram prognóstico neonatal mais favorável. Mais de 50% das mulheres incluídas nesses estu-





**FIGURA 24-25** Desacelerações da frequência cardíaca fetal por compressão do cordão no segundo estágio do trabalho de parto associadas à taquicardia e à perda da variabilidade. O pH arterial do cordão umbilical era de 6,9.

dos, quer tenham recebido monitoração contínua, quer ausculta, necessitaram, mais adiante, de monitoração contínua para anormalidades diagnosticadas da frequência cardíaca fetal.

Com o índice crescente de cesarianas programadas nos EUA, os médicos e os hospitais precisam decidir se a monitoração fetal é necessária antes do procedimento em gestantes de baixo risco. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2010) concluiu que não existem dados suficientes para determinar o valor da monitoração fetal nessas circunstâncias.

### ■ Monitoração centralizada

Avanços tecnológicos tornaram possível observar monitores da frequência cardíaca fetal a partir de um centro localizado a distância. Esse equipamento de monitoração intraparto tornou-se comum nas unidades de parto e nascimento dos EUA. A justificativa da monitoração centralizada é que a possibilidade de monitorar simultaneamente várias pacientes poderia melhorar o prognóstico. Existe alguma evidência de que essa hipótese seja verdadeira? Até onde sabemos, apenas um estudo sobre monitoração fetal centralizada foi publicado. Anderson e colaboradores (2011) avaliaram a capacidade de 12 examinadores detectarem sinais críticos em traçados de frequência cardíaca fetal em um, dois ou quatro monitores. Os resultados mostraram que a precisão da detecção diminuía à medida que aumentava o número de monitores.

## OUTRAS TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO INTRAPARTO

### ■ Amostragem sanguínea do couro cabeludo fetal

De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2009), as determinações do pH no sangue capilar do couro cabeludo podem ajudar a identificar fetos em sofrimento grave.

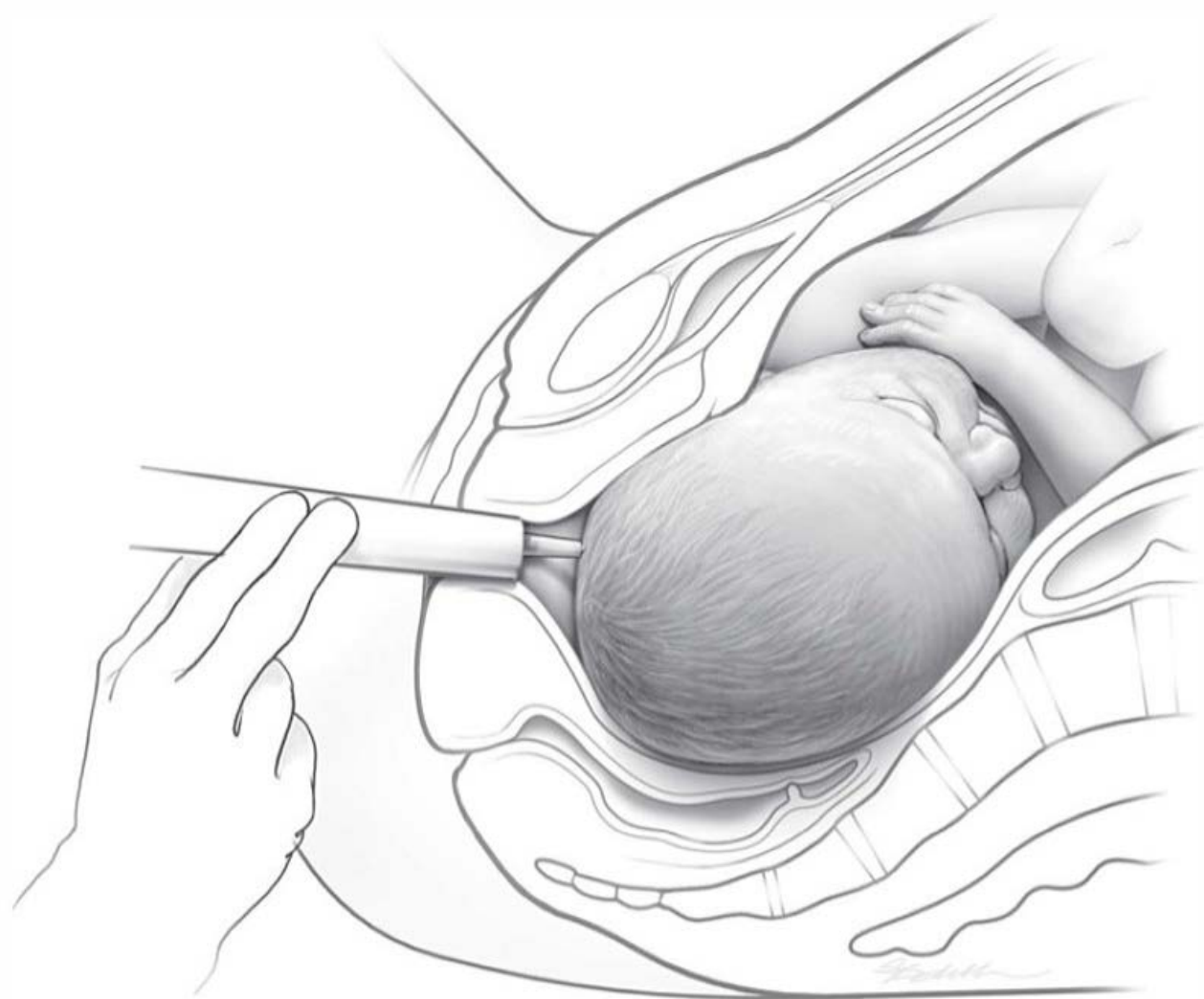
No entanto, também foi enfatizado que nem os resultados de pH do couro cabeludo normais nem os anormais mostraram ter valor preditivo do prognóstico fetal. Além disso, o College sugeriu que esse procedimento raramente seja realizado hoje e não esteja sequer disponível em alguns hospitais.

Para realizar essa monitoração, um endoscópio iluminado é inserido através do colo dilatado depois da ruptura das membranas, de maneira a ser pressionado firmemente contra o couro cabeludo fetal (**Figura 24-26**). A pele é limpa com movimento de varredura usando um swab de algodão e recoberta com gel de silicone para fazer o sangue se acumular como glóbulos distintos. Em seguida, é realizada uma incisão da pele até uma profundidade de 2 mm com um bisturi especial com cabo longo. Quando uma gota de sangue se forma na superfície, ela é imediatamente coletada em um capilar de vidro heparinizado. O pH do sangue é medido de imediato.

O pH do sangue capilar do couro cabeludo fetal costuma ser menor que o do sangue venoso umbilical e se aproxima do pH do sangue arterial umbilical. Zalar e Quilligan (1979) recomendaram o seguinte protocolo para tentar confirmar sofrimento fetal. Quando o pH é  $> 7,25$ , o trabalho de parto é acompanhado, mas quando está entre 7,20 e 7,25, a determinação do pH é repetida dentro de 30 minutos. Quando o pH é  $< 7,20$ , outra amostra de sangue do couro cabeludo é recolhida imediatamente, e a gestante é levada ao centro cirúrgico e preparada para cesariana. O parto deve ser realizado de imediato quando o pH baixo é confirmado. Nos demais casos, deve-se permitir que o trabalho de parto continue, e as amostras de sangue do couro cabeludo devem ser repetidas periodicamente.

O único benefício atribuído à determinação do pH do couro cabeludo é a ocorrência de menos cesarianas por sofrimento fetal (Young, 1980b). Contudo, Goodwin e colaboradores (1994), em um estudo com 112.000 partos, demonstraram redução do índice de amostragem do pH do couro cabeludo. Esse índice caiu de cerca de 1,8% em meados da década de 1980 para





**FIGURA 24-26** Técnica de amostragem do couro cabeludo fetal usando um amnioskópio. A extremidade do endoscópio está deslocada do vértice fetal em cerca de 2 cm para mostrar a lâmina descartável contra o couro cabeludo fetal antes da incisão. (Adaptada de Hamilton, 1974.)

0,03% em 1992, embora sem aumento do índice de partos por sofrimento fetal. Os referidos autores concluíram que a amostragem do pH do couro cabeludo era desnecessária. Kruger e colaboradores (1999) defenderam o uso da concentração de lactato no sangue do couro cabeludo fetal como adjuvante para o pH. Wiberg-Itzel e colaboradores (2008) distribuíram randomicamente 1.496 fetos para análise do pH do sangue do couro cabeludo e 1.496 para análise do lactato desse sangue. Os autores demonstraram que as duas técnicas eram equivalentes para prever acidemia fetal. A vantagem da medição do lactato foi que era necessária menor quantidade de sangue, o que resultou em um índice menor de insucesso do procedimento, em comparação com a amostragem do couro cabeludo para dosar o pH.

### ■ Estimulação do couro cabeludo

Clark e colaboradores (1984) sugeriram que a estimulação do couro cabeludo fosse uma alternativa para a amostragem do sangue do couro cabeludo. Essa proposta baseou-se na observação de que a aceleração da frequência cardíaca, em resposta ao pinçamento do couro cabeludo com uma pinça de Allis exatamente antes da obtenção do sangue, estava invariavelmente associada a um pH normal. Em contrapartida, a impossibilidade de provocar aceleração não era uniformemente preditiva da acidemia fetal. Mais adiante, Elimian e colaboradores (1997) relataram que, dos 58 casos em que a frequência cardíaca fetal aumentou em 10 bpm ou mais depois de 15 segundos de estimulação digital suave do couro cabeludo, 100% tinham pH do couro cabeludo de 7,20 ou mais. No entanto, sem uma aceleração, apenas 30% tinham pH do couro cabeludo < 7,20.

### ■ Estimulação vibroacústica

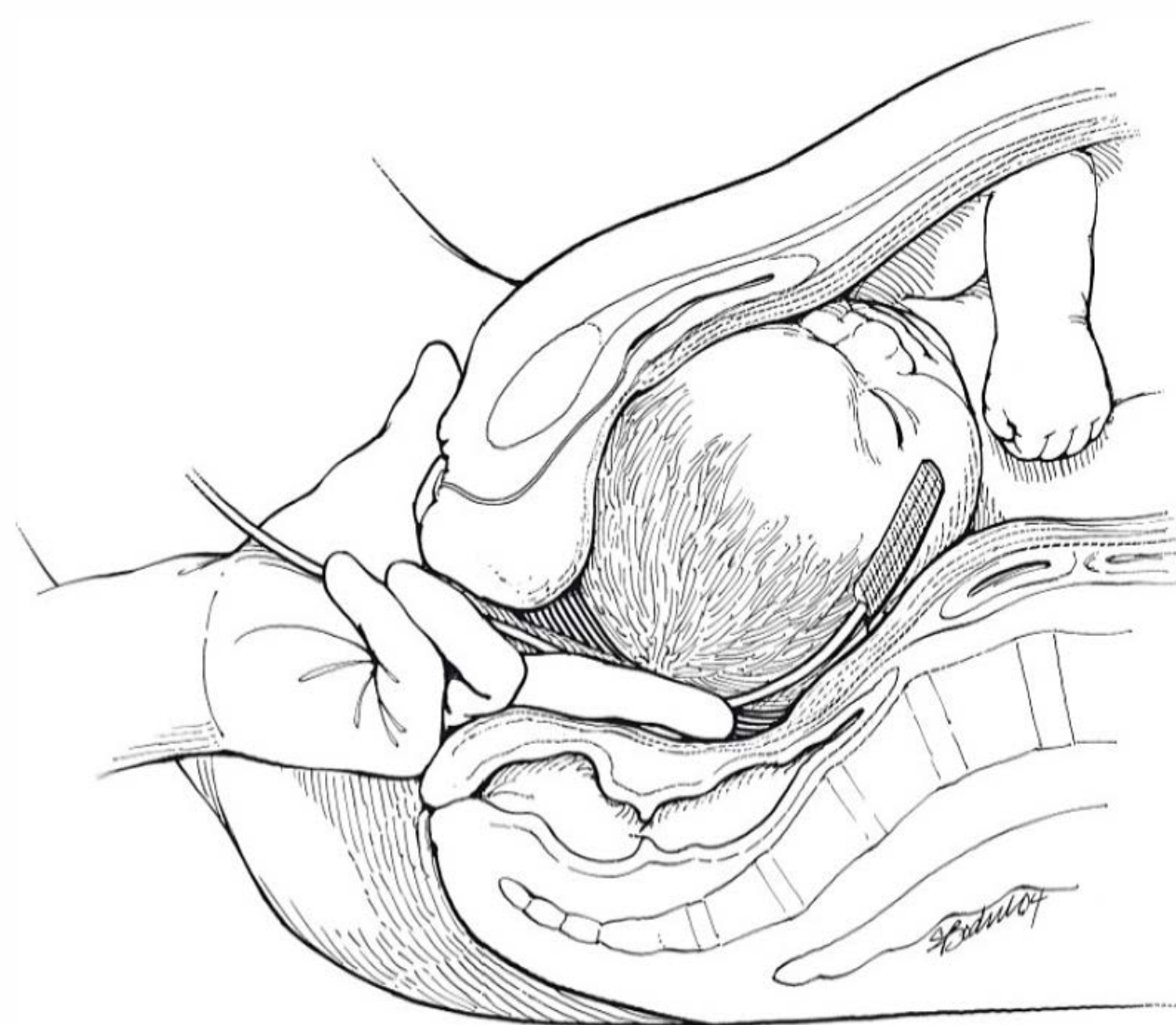
A aceleração da frequência cardíaca fetal em resposta à estimulação vibroacústica foi recomendada como substituto da amostragem do couro cabeludo (Edersheim, 1987). Essa técnica utiliza uma laringe artificial eletrônica aplicada a cerca de 1 cm ou diretamente no abdome materno (Capítulo 17). A resposta à estimulação vibroacústica é considerada normal quando uma ace-

leração da frequência cardíaca fetal de no mínimo 15 bpm por pelo menos 15 segundos ocorre dentro de 15 segundos depois da estimulação e com movimentos fetais prolongados (Sherer, 1994). Lin e colaboradores (2001) estudaram prospectivamente a estimulação vibroacústica em 113 mulheres em trabalho de parto com desacelerações tardias ou variáveis moderadas a graves da frequência cardíaca fetal. Os autores concluíram que essa técnica foi um preditor eficaz de acidose fetal em presença de desacelerações variáveis. No entanto, a previsibilidade da acidose fetal em presença de desaceleração tardia é limitada. Outros pesquisadores relataram que, embora a estimulação vibroacústica no segundo estágio do trabalho de parto esteja associada à reatividade da frequência cardíaca fetal, a qualidade da resposta não previu o prognóstico neonatal ou facilitou a condução do trabalho de parto (Anyaeibunam, 1994).

Skupski e colaboradores (2002) realizaram uma metanálise dos estudos sobre estimulação fetal intraparto que foram publicados entre 1966 e 2000. Os autores analisaram quatro tipos de estimulação fetal, inclusive punção do couro cabeludo para determinar o pH, pinçamento do couro cabeludo fetal com pinça de Allis, estimulação vibroacústica e estimulação digital do couro cabeludo. Os resultados foram similares com os quatro métodos. Esses pesquisadores concluíram que os testes de estimulação intraparto foram úteis para excluir acidemia fetal. No entanto, advertiram que esses testes ficam “abaixo do ideal”.

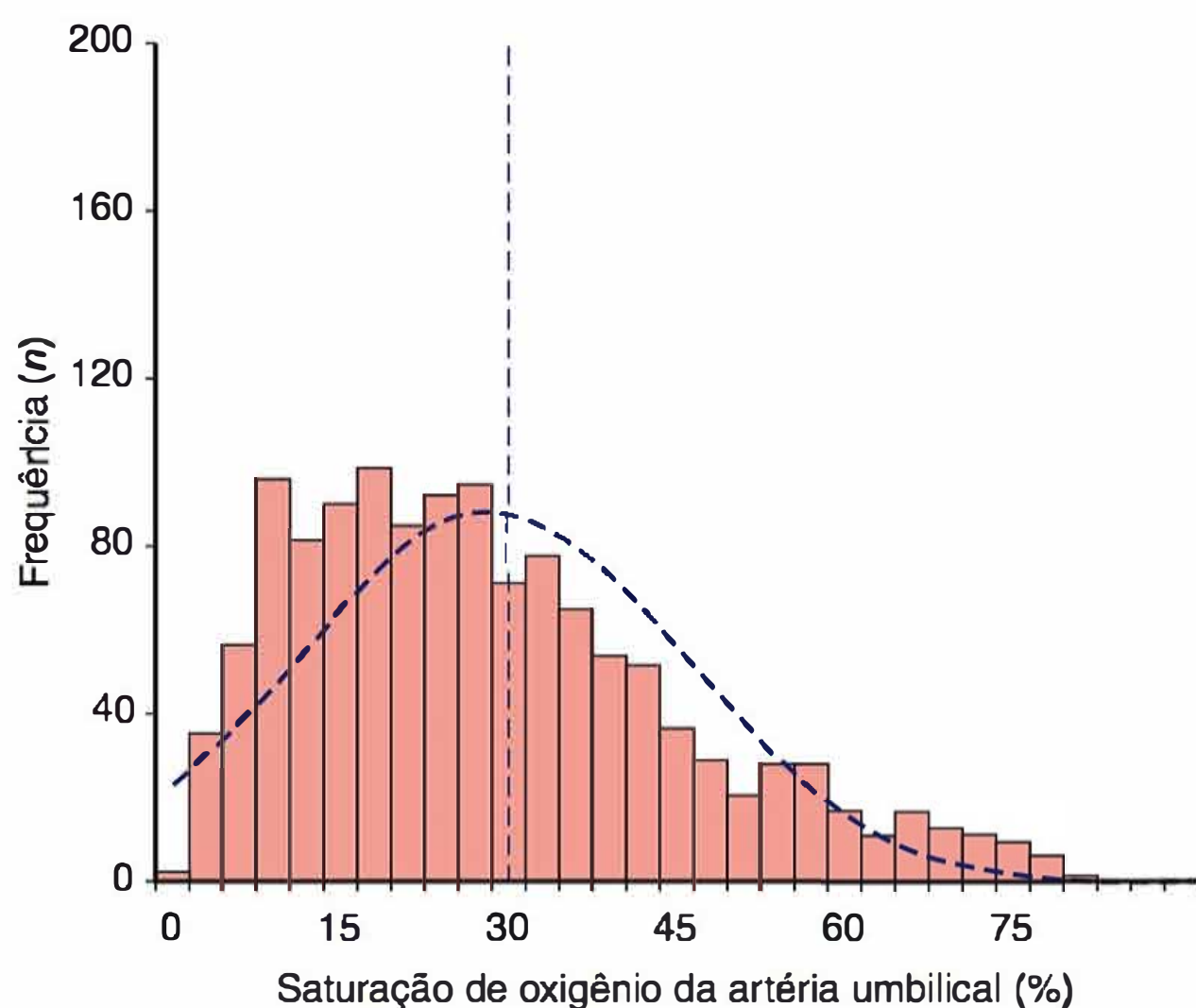
### ■ Oximetria de pulso fetal

Usando tecnologia semelhante à da oximetria de pulso do adulto, pesquisadores desenvolveram um equipamento que possibilita a avaliação da saturação da oxi-hemoglobina fetal quando as membranas estão rompidas. Um sensor especial semelhante a uma almofada, conforme está ilustrado na Figura 24-27, é inserido através do colo uterino e posicionado contra a face fetal, onde é mantido pela parede uterina. Em um estudo preliminar, os autores também descreveram um oxímetro de pulso fetal transabdominal (Vintzileos, 2005). Conforme foi revisado por Yam e colaboradores (2000), o dispositivo transcervical foi amplamente utilizado por alguns pesquisadores. De acordo com esses autores, o índice de confiabilidade dos registros da



**FIGURA 24-27** Ilustração esquemática da aplicação do sensor de oxímetro de pulso fetal.





**FIGURA 24-28** Distribuição da frequência dos valores da saturação de oxigênio da artéria umbilical em 1.281 neonatos vigorosos. A linha tracejada indica a distribuição normal. (Reproduzida de Arikan, 2000, com autorização.)

saturação de oxigênio fetal variou de 70 a 95% das mulheres ao longo de 50 a 88% dos seus trabalhos de parto. O limite inferior da saturação de oxigênio fetal normal geralmente é considerado na faixa de 30% por muitos pesquisadores (Gorenberg, 2003; Stiller, 2002). No entanto, conforme está ilustrado na [Figura 24-28](#), a saturação de oxigênio fetal normalmente varia muito quando medida no sangue da artéria umbilical (Arikan, 2000). Bloom e colaboradores (1999) relataram que as saturações de oxigênio fetal transitórias e breves inferiores a 30% foram comuns durante o trabalho de parto porque esses valores foram observados em 53% dos fetos com resultados normais. Entretanto, os valores da saturação inferiores a 30%, quando persistentes por 2 minutos ou mais, foram associados a maior risco de comprometimento fetal potencial.

Garite e colaboradores (2000) distribuíram randomicamente 1.010 mulheres com gestações a termo que desenvolviam padrões anormais de frequência cardíaca fetal. As pacientes receberam apenas monitoração fetal convencional, ou monitoração fetal com oximetria de pulso fetal contínua. A cesariana indicada para sofrimento fetal foi realizada quando os valores da oximetria de pulso se mantinham a menos de 30% durante todo o intervalo entre duas contrações, ou quando os padrões de frequência cardíaca fetal satisfaziam às diretrizes predefinidas. O uso da oximetria de pulso fetal reduziu de modo significativo o índice de cesariana por condição fetal preocupante de 10,2 para 4,5%. De maneira alternativa, o índice de cesariana por distocia aumentou significativamente de 9 para 19% quando foi utilizada oximetria de pulso. Não ocorreram benefícios neonatais ou efeitos adversos associados à oximetria de pulso fetal. Com base nessas observações, o Obstetrics and Gynecology Devices Panel do Medical Devices Advisory Committee da Food and Drug Administration (FDA) (2012) aprovou, em 2000, a comercialização do sistema de monitoração do oxigênio fetal Nellcor N-400.

Desde então, outros três estudos randomizados sobre oximetria de pulso fetal foram publicados. Em um desses estudos, Klauser e colaboradores (2005) designaram aleatoriamente 360 mulheres com padrões preocupantes de frequência cardíaca fetal para monitoração fetal padronizada mais oximetria de pulso

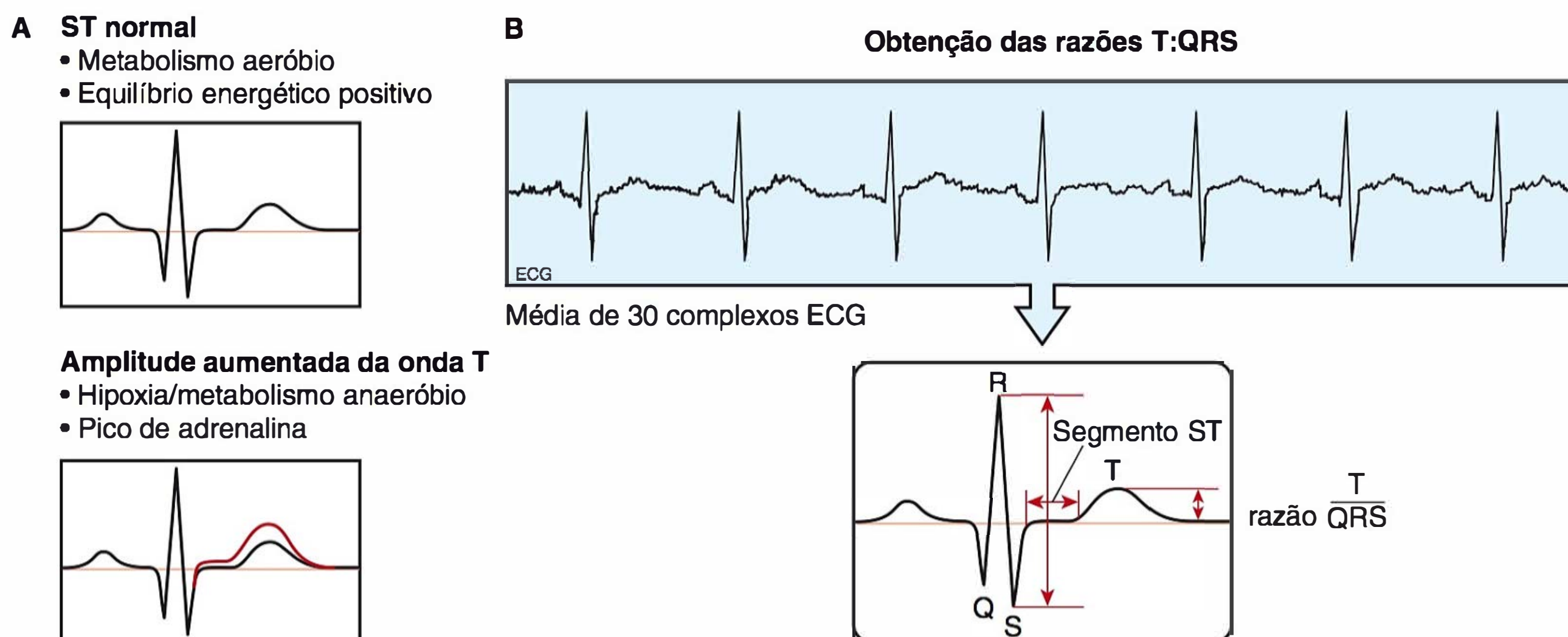
fetal ou monitoração padronizada isolada e não encontraram benefícios atribuíveis à oximetria. East e colaboradores (2006) randomizaram 600 mulheres com padrões preocupantes de frequência cardíaca fetal para monitoração padronizada, quer isoladamente ou com oximetria de pulso fetal adicional. Esses pesquisadores relataram que o acréscimo da oximetria reduziu de maneira significativa as cesarianas indicadas por padrão preocupante de frequência cardíaca fetal. No entanto, os mesmos autores também relataram que os desfechos neonatais não foram diferentes entre os grupos de estudo. Bloom e colaboradores (2006) publicaram o maior estudo, que foi realizado pela Maternal-Fetal Units Network. Ao todo, 5.341 mulheres em trabalho de parto foram submetidas à aplicação do sensor de oximetria de pulso, mas as informações foram suspensas de forma aleatória pelos profissionais de saúde. Ao contrário dos estudos anteriores, não se exigiu que as participantes tivessem padrões preocupantes de frequência cardíaca fetal. A aplicação do sensor em geral foi bem-sucedida, tendo os valores da saturação de oxigênio fetal sido registrados em 75% das ocasiões. O conhecimento da saturação de oxigênio fetal não alterou os índices de cesariana da população total ou do subgrupo de 2.168 mulheres que tinham padrões preocupantes de frequência cardíaca fetal. Além disso, os desfechos neonatais não melhoraram com o conhecimento do nível de saturação de oxigênio fetal. Em vista desses resultados, em 2005 o fabricante interrompeu a venda do sistema de oximetria fetal nos EUA.

### ■ Eletrocardiografia fetal

À medida que a hipoxia fetal piora, ocorrem alterações na onda T e no segmento ST do ECG fetal. Por essa razão, vários pesquisadores avaliaram a utilidade das análises desses parâmetros como um adjuvante à monitoração fetal convencional. A técnica requer monitoração interna da frequência cardíaca fetal e equipamento especial para processar o ECG fetal. A justificativa por trás dessa tecnologia baseia-se na observação de que o feto maduro exposto à hipoxemia apresenta elevação do segmento ST com elevação progressiva da amplitude da onda T, o que pode ser expresso pela razão T:QRS ([Figura 24-29](#)). Alguns autores postularam que as razões T:QRS crescentes refletiriam a capacidade cardíaca fetal de se adaptar à hipoxia e que ocorresse antes de lesão neurológica. A agravação da hipoxia resulta em deflexão do segmento ST cada vez mais negativa, de modo que ela apareça como uma forma de onda bifásica ([Figura 24-30](#)). Em 2005, o fabricante – Neovita medical – recebeu aprovação da FDA (2012) para seu programa de análise do segmento ST (STAN System).

Existem poucos estudos sobre as alterações do segmento ST com monitoração fetal. Westgate e colaboradores (1993) realizaram um estudo randomizado com 2.400 gestantes. Os desfechos neonatais não melhoraram em comparação com aqueles em que se usou apenas monitoração fetal convencional. No entanto, houve redução do índice de cesariana indicada por sofrimento fetal. Em outro estudo randomizado de 4.966 mulheres suecas, Amer-Wählin e colaboradores (2001, 2007) demonstraram que o acréscimo da análise do segmento ST à monitoração fetal convencional reduziu significativamente os índices de cesariana por sofrimento fetal e acidemia metabólica no sangue da artéria umbilical. Mais tarde, Doria e colaboradores (2007) introduziram o sistema STAN na prática clínica de um hospital de Londres, mas não detectaram alterações da incidência de parto operatório ou encefalopatia neonatal. Mais





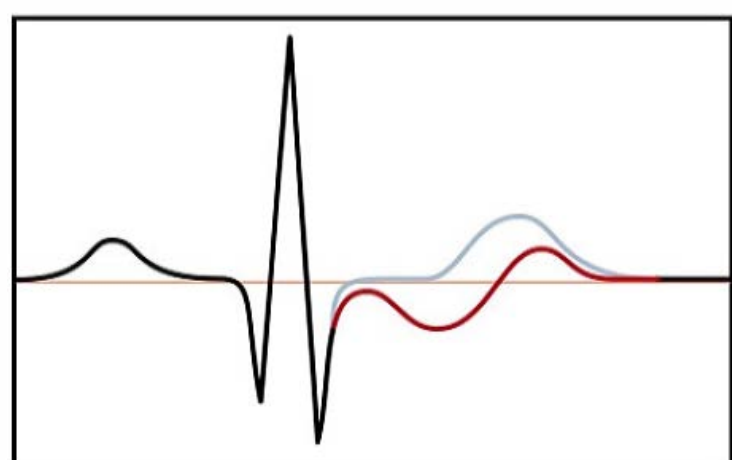
**FIGURA 24-29 A.** Alterações do segmento ST em condições normais e de hipoxia. **B.** Obtenção das razões T:QRS. ECG, eletrocardiograma. (Reproduzida de Devoe, 2006, com autorização.)

recentemente, Becker e colaboradores (2012) realizaram uma metanálise de cinco estudos randomizados envolvendo 15.352 pacientes e demonstraram que o uso da análise do segmento ST não reduziu os índices de cesariana ou acidemia metabólica fetal ao nascer.

É importante considerar que as anormalidades do segmento ST podem ocorrer em uma fase mais avançada do sofrimento fetal. Neilson (2013) revisou o banco de dados Cochrane para avaliar a análise do ECG fetal durante o trabalho de parto. Essa monitoração foi efetuada em 16.295 mulheres. O autor concluiu que a análise da configuração do segmento ST fetal talvez tenha sido útil para evitar acidose fetal e encefalopatia neonatal quando a monitoração padronizada da frequência cardíaca fetal sugeria padrões anormais. Embora nenhum estudo randomizado tenha sido realizado nos EUA, a Maternal-Fetal Medicine Units Network tem um em desenvolvimento.

### ■ Dopplervelocimetria intraparto

A análise Doppler da artéria umbilical foi estudada como outro adjuvante potencial para monitoração fetal convencional. Os traçados Doppler anormais, descritos com mais detalhes no [Capítulo 10](#), podem indicar resistência anormal dos vasos umbilical-placentários. Com base em sua revisão, Farrell e colaboradores (1999) concluíram que essa técnica não era um preditor confiável dos desfechos perinatais adversos. Os autores concluíram que a dopplervelocimetria teve pouca ou nenhuma utilidade na monitoração fetal durante o trabalho de parto.



**FIGURA 24-30** Configuração do segmento ST bifásico com hipoxia fetal progressiva. (Adaptada de Devoe, 2006.)

## SOFRIMENTO FETAL

Os termos *sofrimento fetal* e *asfixia intraparto* são muito amplos e vagos para serem aplicados com alguma precisão às situações clínicas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2005). A incerteza a respeito do diagnóstico com base na interpretação dos padrões da frequência cardíaca fetal deu origem aos termos *tranquilizador* e *preocupante*. O termo “tranquilizador” sugere a restauração da confiança por determinado padrão, enquanto o termo “preocupante” sugere a incapacidade de eliminar a dúvida. Esses padrões durante o trabalho de parto são dinâmicos, então podem mudar rapidamente de tranquilizador para preocupante e vice-versa. Nessa situação, os obstetras vivenciam períodos tanto de confiança quanto de dúvida. Em outras palavras, muitos diagnósticos de sofrimento fetal com base nos padrões de frequência cardíaca são estabelecidos quando os obstetras perdem a confiança ou não podem amenizar as dúvidas sobre a condição fetal. *Essas avaliações são julgamentos clínicos subjetivos, sujeitos inevitavelmente à imperfeição, devendo ser reconhecidos como tais.*

### ■ Fisiopatologia

Por que o diagnóstico de sofrimento fetal com base nos padrões de frequência cardíaca é tão impreciso? Uma explicação é que esses padrões são mais um reflexo da fisiologia que da patologia fetal. O controle fisiológico da frequência cardíaca inclui vários mecanismos interconectados, os quais dependem do fluxo sanguíneo e da oxigenação. Além disso, a atividade desses mecanismos de controle é influenciada pelo estado preexistente de oxigenação fetal, conforme observado com a insuficiência placentária crônica. É importante salientar que o feto está preso por um cordão umbilical, no qual o fluxo sanguíneo se encontra em constante risco. Além disso, o trabalho de parto normal é um processo de crescente acidemia (Rogers, 1998). Assim, o trabalho de parto normal é um processo de eventos hipóxicos fetais repetidos resultando inevitavelmente em acidemia. Em outras palavras e supondo que a “asfixia” possa ser definida como hipoxia que leva à acidemia, o parto normal é um evento asfíxiante para o feto.



Diagnóstico

Em vista das incertezas indicadas anteriormente, deduz-se que a identificação do “sofrimento fetal” com base nos padrões da frequência cardíaca fetal é imprecisa e controversa. Sabe-se bem que os especialistas em interpretação desses padrões frequentemente discordam entre si. Na realidade, Parer (1997), um forte defensor da monitoração eletrônica da frequência cardíaca fetal e organizador do *workshop* de monitoração fetal do NICHD de 1997, comparou jocosamente os especialistas em observar a iguanas marinhas das ilhas Galápagos: “Todos na mesma praia, mas olhando para direções diferentes e cuspiendo um no outro constantemente!”.

Ayres-de-Campos e colaboradores (1999) investigaram a concordância entre observadores da interpretação dos padrões da frequência cardíaca fetal, descobrindo que a concordância – ou, em contrapartida, a discordância – estava relacionada com o fato de o padrão ser normal, suspeito ou patológico. De maneira específica, os especialistas concordam em 62% dos padrões normais, 42% dos padrões suspeitos e em apenas 25% dos padrões patológicos. Keith e colaboradores (1995) solicitaram a cada um dos 17 especialistas que revisasse 50 traçados em duas ocasiões, pelo menos com um mês de intervalo. Cerca de 20% mudaram suas próprias interpretações, e aproximadamente 25% não concordaram com as interpretações de seus colegas. E, embora Murphy e colaboradores (2003) concluíssem que pelo menos parte do problema da interpretação decorria de uma falta de instrução formal nos programas de treinamento norte-americanos, isso certamente era apenas um pequeno modificador. Em outras palavras, como o professor pode ensinar ao estudante se ele não tem certeza?

Sistema de classificação por três indicadores dos National Institutes of Health Workshops

O NICHD (1997) realizou uma série de *workshops* em 1995 e 1996 para elaborar definições padronizadas e precisas quanto aos traçados de frequência cardíaca fetal (FCF) e publicou recomendações para a interpretação desses padrões. Em 2008, houve um segundo *workshop* para reavaliar as recomendações de 1997 e explicar a terminologia (ver [Tabela 24-1](#)) (Macones, 2008). Um resultado expressivo foi a recomendação de um sistema de três indicadores para a classificação dos padrões de FCF ([Tabela 24-2](#)). Em seguida, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomendou o uso desse sistema de três indicadores.

Poucos estudos foram realizados para avaliar o sistema de três indicadores. Jackson e colaboradores (2011) estudaram 48.444 mulheres em trabalho de parto e demonstraram que os padrões da categoria I (FCF normal) foram observados nos trabalhos de parto de 99,5% dos traçados. Os padrões da categoria II (FCF indeterminada) foram detectados em 84,1% dos traçados, enquanto os padrões da categoria III (FCF anormal) foram demonstrados em 0,1% (54 mulheres). A maioria – 84% das mulheres – apresentou uma mistura de categorias durante o trabalho de parto. Cahill e colaboradores (2012) estudaram retrospectivamente a incidência de acidemia do cordão umbilical (pH ≤ 7,10) correlacionada com as características da FCF durante os 30 minutos que precederam o nascimento. Nenhuma das três categorias apresentou associação significativa com acidemia do cordão umbilical. O American College of Obstetricians and Gynecologists e a American Academy of Pediatrics (2014) concluí-

TABELA 24-2 Sistema de interpretação da frequência cardíaca fetal por três indicadores

<b>Categoria I – Normal</b> Inclui todos os seguintes parâmetros: <ul style="list-style-type: none"><li>• Frequência cardíaca basal: 110 a 160 bpm</li><li>• Variabilidade da FCF basal: moderada</li><li>• Desacelerações tardias ou variáveis: ausentes</li><li>• Desacelerações precoces: presentes ou ausentes</li><li>• Acelerações: presentes ou ausentes</li></ul> <b>Categoria II – Indeterminada</b> Inclui todos os traçados de FCF que não possam ser classificados na categoria I ou III Os traçados da categoria II podem representar uma fração expressiva dos casos encontrados na prática clínica. Alguns exemplos são: Frequência cardíaca basal <ul style="list-style-type: none"><li>• Bradicardia sem perda da variabilidade da frequência basal</li><li>• Taquicardia</li></ul> Variabilidade da FCF basal <ul style="list-style-type: none"><li>• Variabilidade basal mínima</li><li>• Variabilidade basal ausente, sem desacelerações recidivantes</li><li>• Variabilidade basal acentuada</li></ul> Acelerações <ul style="list-style-type: none"><li>• Ausência de acelerações induzidas depois da estimulação fetal</li></ul> Alterações periódicas ou episódicas <ul style="list-style-type: none"><li>• Desacelerações variáveis recidivantes acompanhadas de variabilidade mínima ou moderada da FCF basal</li><li>• Desaceleração prolongada ≥ 2 minutos, mas &lt; 10 minutos</li><li>• Desacelerações tardias recidivantes com variabilidade moderada da FCF basal</li><li>• Desacelerações variáveis com outras características, inclusive retorno lento à frequência basal, “overshoots” ou “picos”</li></ul> <b>Categoria III – Anormal</b> Inclui um dos dois: <ul style="list-style-type: none"><li>• Variabilidade ausente da FCF basal e qualquer uma das seguintes alterações:<ul style="list-style-type: none"><li>Desacelerações tardias recidivantes</li><li>Desacelerações variáveis recidivantes</li><li>Bradicardia</li></ul></li><li>• Padrão sinusoidal</li></ul>
---

bpm, batimentos por minuto; FCF, frequência cardíaca fetal.  
De Macones, 2008, com autorização.

ram que um traçado da categoria I ou II com escore de Apgar de 5 minutos > 7 ou níveis acidobásicos normais no sangue arterial não era compatível com episódios agudos de hipoxia-isquemia.

Sholapurkar (2012) também questionaram a validade do sistema de três indicadores, pois a maioria dos padrões anormais de FCF estava na categoria II (indeterminada), ou seja, não seria possível definir recomendações terapêuticas precisas. Os autores também sugeriram que isso resultava na maioria das desacelerações da FCF sendo classificada inadequadamente como desacelerações *variáveis* atribuíveis à compressão do cordão umbilical.

Parer e King (2010) compararam a situação atual dos EUA com a de outros países, nos quais algumas sociedades profissionais chegaram a um consenso quanto à classificação e à conduta. Algumas dessas sociedades são o Royal College of Obstetricians and Gynecologists, a Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, o Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists e a Japan Society of Obstetrics and



Gynecology. Parer and King (2010) também comentaram que o sistema de três indicadores do NICHD não é adequado, pois a categoria II – FCF indeterminada – consiste em “uma grande mistura heterogênea” que impede a elaboração de uma estratégia de intervenção. Antes disso, Parer e Ikeda (2007) tinham proposto um sistema de cinco códigos de cores para a interpretação da FCF e intervenção subsequente. Existem dois estudos comparando os sistemas de três e cinco indicadores. Bannerman e colaboradores (2011) relataram que os dois sistemas eram semelhantes nas interpretações dos traçados de FCF normais ou visivelmente anormais. Coletta e colaboradores (2012) demonstraram que o sistema de cinco indicadores tinha mais sensibilidade que o de três indicadores. Depois de 50 anos de utilização da monitoração eletrônica contínua da FCF, é evidente que não existe consenso quanto à interpretação e às recomendações terapêuticas com base nos padrões de FCF (Parer, 2011).

### ■ Mecônio no líquido amniótico

O ensino obstétrico durante todo o século passado incluía o conceito de que a eliminação de mecônio era uma advertência potencial de asfixia fetal. Em 1903, J. Whitridge Williams observou e atribuiu a eliminação de mecônio ao “relaxamento do músculo do esfíncter anal induzido pela aeração defeituosa do sangue (fetal)”. No entanto, há muito tempo os obstetras consideram que a detecção do mecônio durante o trabalho de parto é problemática na previsão de sofrimento ou asfixia fetal. Em sua revisão, Katz e Bowes (1992) enfatizaram a incerteza prognóstica do mecônio usando a expressão “tema obscuro”. Na realidade, embora 12 a 22% dos trabalhos de parto sejam complicados por mecônio, apenas alguns estão associados à mortalidade do feto. Em uma pesquisa realizada no Parkland Hospital, descobriu-se que o mecônio era um risco obstétrico de “pouca gravidade”, pois a taxa de mortalidade perinatal atribuível ao mecônio era de 1 por 1.000 nascidos vivos (Nathan, 1994).

Três teorias foram sugeridas para explicar a eliminação fetal de mecônio e, em parte, podem explicar a tênue conexão entre sua detecção e a mortalidade neonatal. Em primeiro lugar, a explicação patológica propõe que os fetos eliminem mecônio em resposta à hipoxia e que, por conseguinte, o mecônio sinalize sofrimento fetal (Walker, 1953). Em segundo lugar, a explicação fisiológica é que a eliminação intrauterina de mecônio representa a maturação normal do trato gastrointestinal, que está sob controle neural (Mathews, 1979). Uma última teoria sustenta que a eliminação de mecônio ocorra depois da estimulação causada pelo encarceramento comum, ainda que transitório, do cordão umbilical, seguida de aceleração resultante da peristalse intestinal (Hon, 1961). Desse modo, a eliminação de mecônio também poderia ser atribuída a processos fisiológicos.

Ramin e colaboradores (1996) estudaram quase 8.000 gestações com líquido amniótico tinto de mecônio que deram à luz no Parkland Hospital. A síndrome de aspiração de mecônio estava significativamente associada à acidemia fetal ao nascer. Outros correlatos significativos de aspiração foram cesariana, fórceps para acelerar o nascimento, anormalidades da frequência cardíaca intraparto, escores de Apgar baixos e necessidade de ventilação assistida no parto. A análise do tipo de acidemia fetal com base na gasometria do sangue do cordão umbilical sugeriu que o sofrimento fetal associado à síndrome de aspiração de mecônio era um evento agudo. Isso porque a maioria dos fetos em acidemia tinha níveis anormalmente altos de  $P_{CO_2}$ , em vez de acidemia metabólica simples.

Dawes e colaboradores (1972) observaram que essa hipercapnia em fetos de cordeiro provoca respiração ofegante e acentua a aspiração de líquido amniótico. Jovanovic e Nguyen (1989) observaram que o mecônio aspirado para dentro dos pulmões fetais causou a síndrome de aspiração apenas nos animais asfixiados. Ramin e colaboradores (1996) formularam a hipótese de que a fisiopatologia da síndrome de aspiração meconial incluía hipercapnia (mas não se limite a ela), que estimula a respiração fetal e provoca aspiração de mecônio para dentro dos alvéolos. A lesão do parênquima pulmonar é secundária à disfunção das células alveolares induzida pela acidemia. Nesse cenário fisiopatológico, o mecônio do líquido amniótico é um risco ambiental fetal, em vez de um marcador de sofrimento preexistente. Essa sequência fisiopatológica proposta não é totalmente inclusiva, pois não abrange cerca de 50% dos casos de síndrome de aspiração de mecônio nos quais os fetos não tinham acidemia ao nascer.

Desse modo, concluiu-se que a alta incidência de mecônio, observada no líquido amniótico durante o trabalho de parto, representa a eliminação fetal do conteúdo gastrointestinal em conjunto com processos fisiológicos normais. Contudo, embora seja normal, esse mecônio torna-se um risco ambiental quando sobrevém acidemia fetal. É importante salientar que essa acidemia acontece agudamente e, por conseguinte, a aspiração meconial é imprevisível e, possivelmente, inevitável. Além disso, Greenwood e colaboradores (2003) mostraram que o líquido amniótico claro também era um previsor desfavorável. Em um estudo prospectivo de 8.394 mulheres com líquido amniótico claro, esses autores demonstraram que líquido claro era um sinal não confiável de bem-estar fetal.

Há crescente evidência de que muitos lactentes com síndrome de aspiração meconial sofreram hipoxia crônica antes do nascimento (Ghidini, 2001). Blackwell e colaboradores (2001) descobriram que 60% dos lactentes diagnosticados como portadores da síndrome de aspiração meconial tinham pH do sangue da artéria umbilical de 7,20 ou mais, sugerindo que a síndrome não estivesse relacionada com a condição do feto ao nascer. De maneira similar, os marcadores de hipoxia crônica, como os níveis de eritropoietina fetal e as contagens de eritrócitos nucleados em recém-nascidos, sugerem que a hipoxia crônica esteja envolvida em muitos casos da síndrome de aspiração meconial (Dollberg, 2001; Jazayeri, 2000).

Em passado recente, a abordagem obstétrica rotineira a um recém-nascido com líquido amniótico tinto de mecônio incluía aspiração intraparto da orofaringe e da nasofaringe. Contudo, as diretrizes da American Academy of Pediatrics e do American College of Obstetricians and Gynecologists recomendam que esses bebês não sejam mais aspirados rotineiramente durante o parto, pois isso não evita a síndrome de aspiração meconial (Perlman, 2010). Como está descrito no [Capítulo 32](#), quando o lactente está deprimido, a traqueia deve ser intubada, e o mecônio deve ser aspirado sob a glote. Quando o bebê nasce bem, estado este definido por esforços respiratórios fortes, tono muscular adequado e frequência cardíaca  $> 100$  bpm, a aspiração traqueal torna-se desnecessária e pode lesar as pregas vocais.

### ■ Opções de tratamento

As principais opções de tratamento para os padrões de FCF muito variáveis consistem, sempre que possível, em corrigir qualquer causa de sofrimento fetal. As medidas sugeridas pelo



American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b,c) estão relacionadas na [Tabela 24-3](#). A colocação da gestante em decúbito lateral, a correção da hipotensão materna causada pela analgesia regional e a interrupção da infusão de ocitocina melhoram a perfusão uteroplacentária. Deve ser realizado exame para excluir prolapso de cordão ou nascimento iminente. Simpson e James (2005) avaliaram os benefícios dessas três medidas em 52 mulheres que já tinham aplicados sensores de saturação de oxigênio fetal. Os autores usaram hidratação intravenosa (500 a 1.000 mL da solução de Ringer lactato administrados em mais de 20 minutos), posição de decúbito lateral (em vez de supina) e colocação de uma máscara sem retorno, que administrava oxigênio suplementar a uma taxa de 10 L/min. Todas essas medidas aumentaram os níveis de saturação de oxigênio fetal, embora os aumentos tenham sido pequenos.

Tocólise

Uma única injeção intravenosa ou subcutânea de 0,25 mg de sulfato de terbutalina, administrada para relaxar o útero, foi descrita como manobra contemporizadora no tratamento dos padrões de FCF preocupantes durante o trabalho de parto. A razão é que a inibição das contrações uterinas pode melhorar a oxigenação fetal e, assim, conseguir reanimação intrauterina. Cook e Spinnato (1994) descreveram sua experiência utilizando a tocólise com terbutalina para a reanimação fetal de 368 gestações durante um período de 10 anos. Essa reanimação melhorou os valores do pH do sangue do couro cabeludo fetal, embora todos os fetos tenham nascido por cesariana. Esses pesquisadores concluíram que, embora os estudos fossem pequenos e raramente randomizados, a maioria relatou resultados favoráveis decorrentes da tocólise com terbutalina nos casos em que há padrões preocupantes. Outros autores também relataram que doses intravenosas pequenas de nitroglicerina – 60 a 180 µg – produzem efeitos favoráveis (Mercier, 1997). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) concluiu que não existem evidências suficientes para recomendar a tocólise quando há padrões preocupantes de FCF.

Amnioinfusão

Gabbe e colaboradores (1976) mostraram em macacas que a remoção do líquido amniótico produzia desacelerações variáveis e

que a reposição do líquido com soro fisiológico aliviava as desacelerações. Miyazaki e Taylor (1983) infundiram soro fisiológico através de um cateter de pressão intrauterina em mulheres em trabalho de parto que apresentavam desacelerações variáveis ou desacelerações prolongadas atribuídas ao aprisionamento do cordão. Essa terapia melhorou o padrão de frequência cardíaca em 50% das mulheres estudadas. Mais adiante, Miyazaki e Nevarez (1985) designaram aleatoriamente 96 mulheres nulíparas em trabalho de parto com padrões de compressão de cordão, descobrindo que as tratadas com amnioinfusão necessitaram de cesariana para sofrimento fetal com menor frequência.

Com base em muitos desses relatos iniciais, a amnioinfusão transvaginal foi estendida para três situações clínicas: (1) tratamento das desacelerações variáveis ou prolongadas; (2) profilaxia para mulheres com oligoidramnia (p. ex., ruptura prolongada das membranas); e (3) tentativas de diluir ou “lavar” o mecônio espessado ([Capítulo 33](#)).

Vários protocolos distintos de amnioinfusão foram relatados, mas a maioria consiste em uma dose de 500 a 800 mL de soro fisiológico aquecido, seguida por infusão contínua de cerca de 3 mL por minuto (Owen, 1990; Pressman, 1996). Em outro estudo, Rinehart e colaboradores (2000) administraram aleatoriamente somente doses de 500 mL de soro fisiológico à temperatura ambiente, ou doses de 500 mL mais infusão contínua de 3 mL por minuto. Seu estudo incluiu 65 mulheres com desacelerações variáveis, e os pesquisadores não conseguiram mostrar que um método era superior ao outro. Wenstrom e colaboradores (1995) pesquisaram o uso da amnioinfusão em hospitais escola dos EUA. O procedimento foi empregado em 96% dos 186 centros estudados, estimando-se que 3 a 4% das mulheres que deram à luz nesses centros receberam essa infusão. As complicações potenciais da amnioinfusão estão resumidas na [Tabela 24-4](#).

Amnioinfusão profilática para desacelerações variáveis.

Hofmeyr e Lawrie (2012) utilizaram a base de dados Cochrane para analisar especificamente os efeitos da amnioinfusão no tratamento dos padrões de FCF associados à compressão do cordão umbilical. Foram identificados 19 estudos adequados, a maioria com menos de 200 participantes. Os autores concluíram que a amnioinfusão pareceu ser útil na redução da ocor-

TABELA 24-3 Algumas medidas de reanimação para gestantes com traçados da categoria II ou III

Objetivo	Anormalidade da frequência cardíaca fetal associada <sup>a</sup>	Intervenções possíveis <sup>b</sup>
Melhorar a oxigenação fetal e aumentar o fluxo sanguíneo uteroplacentário	Desacelerações tardias recidivantes Desacelerações prolongadas ou bradicardia Variabilidade mínima ou ausente da FCF	Posicionamento inicial em decúbito lateral Administrar oxigênio à mãe Administrar líquidos intravenosos em infusão rápida Reduzir a frequência das contrações uterinas
Medidas para reduzir a atividade uterina	Taquissistolia com traçado da categoria II ou III	Interromper a infusão de ocitocina ou prostaglandinas Tocolíticos (p. ex., terbutalina ou sulfato de magnésio)
Aliviar a compressão do cordão umbilical	Desacelerações variáveis recidivantes Desacelerações prolongadas ou bradicardia	Reposicionar a mãe Amnioinfusão Quando há prolapso de cordão, elevar manualmente o segmento de apresentação e, ao mesmo tempo, preparar para o nascimento imediato

<sup>a</sup>Avaliação simultânea da(s) causa(s) suspeita(s) também é uma medida importante quando os traçados de FCF são anormais.  
<sup>b</sup>A combinação simultânea de várias intervenções pode ser apropriada e potencialmente mais eficaz que as utilizar separada ou sequencialmente.  
FCF, frequência cardíaca fetal.



**TABELA 24-4** Complicações associadas à amnioinfusão, com base em um estudo de 186 centros obstétricos

Complicação	Nº de centros (%)
Hipertonia uterina	27 (14)
Traçado anormal de frequência cardíaca fetal	17 (9)
Corioamnionite	7 (4)
Prolapso de cordão	5 (2)
Ruptura uterina	4 (2)
Doença cardíaca ou respiratória materna	3 (2)
Descolamento prematuro da placenta	2 (1)
Morte materna	2 (1)

Adaptada de Wenstrom, 1995.

rência de desacelerações variáveis, melhorando o desfecho neonatal e reduzindo os índices de cesariana. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) recomenda que se considere a amnioinfusão quando há desacelerações variáveis persistentes.

**Amnioinfusão profilática para oligoidramnia.** A amnioinfusão em mulheres com oligoidramnia foi usada profilaticamente em um esforço para evitar os padrões de FCF intraparto decorrentes da obstrução do cordão. Nageotte e colaboradores (1991) mostraram que a amnioinfusão resultou em frequência e gravidade muito menores das desacelerações variáveis no trabalho de parto. Entretanto, o índice de cesariana ou a condição dos fetos a termo não melhorou. Em um estudo randomizado, Macri e colaboradores (1992) estudaram a amnioinfusão profilática em 170 gestações a termo e pós-termo complicadas por mecônio espesso e oligoidramnia. A amnioinfusão reduziu significativamente os índices de cesariana por sofrimento fetal, bem como da síndrome de aspiração meconial. Por outro lado, Ogundipe e colaboradores (1994) distribuíram randomicamente 116 gestantes a termo com índice de líquido amniótico < 5 cm para fazer amnioinfusão profilática ou receber cuidado obstétrico habitual. Não ocorreram diferenças significativas nos índices de cesariana globais, nos índices de parto por sofrimento fetal ou nos exames de gasometria de sangue do cordão umbilical.

**Amnioinfusão para líquido amniótico tinto de mecônio.** Pierce e colaboradores (2000) resumiram os resultados de 13 estudos prospectivos de amnioinfusão intraparto em 1.924 mulheres com líquido tinto de mecônio moderado a espesso. Os lactentes nascidos de mulheres tratadas por amnioinfusão foram muito menos prováveis de apresentar mecônio abaixo das cordas vocais e menos prováveis de desenvolver a síndrome de aspiração meconial do que os lactentes nascidos de mulheres não submetidas à amnioinfusão. O índice de cesariana também foi menor no grupo da amnioinfusão. Resultados semelhantes foram relatados por Rathore e colaboradores (2002). Por outro lado, vários pesquisadores não foram favoráveis à amnioinfusão quando o líquido está tinto de mecônio. Por exemplo, Usta e colaboradores (1995) relataram que a amnioinfusão não foi exequível em 50% das mulheres com mecônio moderado a espesso, as quais foram distribuídas randomicamente para esse tratamento. Esses pesquisadores foram incapazes de demonstrar qualquer melhora dos desfechos neonatais. Spong e colaboradores (1994) também concluíram que, embora a amnioinfusão profilática diluísse realmente o mecônio, não melhorava

o prognóstico perinatal. Por fim, Fraser e colaboradores (2005) realizaram randomicamente amnioinfusão em 1.998 mulheres com mecônio espesso no líquido amniótico durante o trabalho de parto, mas não evidenciaram benefícios. Em vista desses resultados, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a, 2013c) não recomenda a amnioinfusão para diluir o líquido amniótico tinto de mecônio. De acordo com Xu e colaboradores (2007), nos centros em que não se dispõe de monitoração contínua, a amnioinfusão pode ser realizada para reduzir a incidência da síndrome de aspiração meconial.

**Padrões de frequência cardíaca fetal e lesão cerebral**

As tentativas de correlacionar os padrões de FCF com lesão cerebral basearam-se principalmente em estudos com lactentes identificados em consequência de ações médico-legais. Phelan e Ahn (1994) relataram que, entre 48 fetos posteriormente demonstrados como portadores de comprometimento neurológico, um traçado de FCF não reativa persistente já estava presente no momento da admissão em 70% deles. Os referidos autores concluíram que a lesão neurológica fetal aconteceu predominantemente antes da chegada ao hospital. Quando os autores analisaram retrospectivamente os padrões de frequência cardíaca de 209 lactentes com disfunção cerebral, eles concluíram que não havia um padrão único associado à lesão neurológica fetal (Ahn, 1996). Graham e colaboradores (2006) revisaram a literatura mundial publicada entre 1966 e 2006 sobre o efeito da monitoração da FCF para evitar lesão cerebral perinatal, mas não demonstraram qualquer benefício.

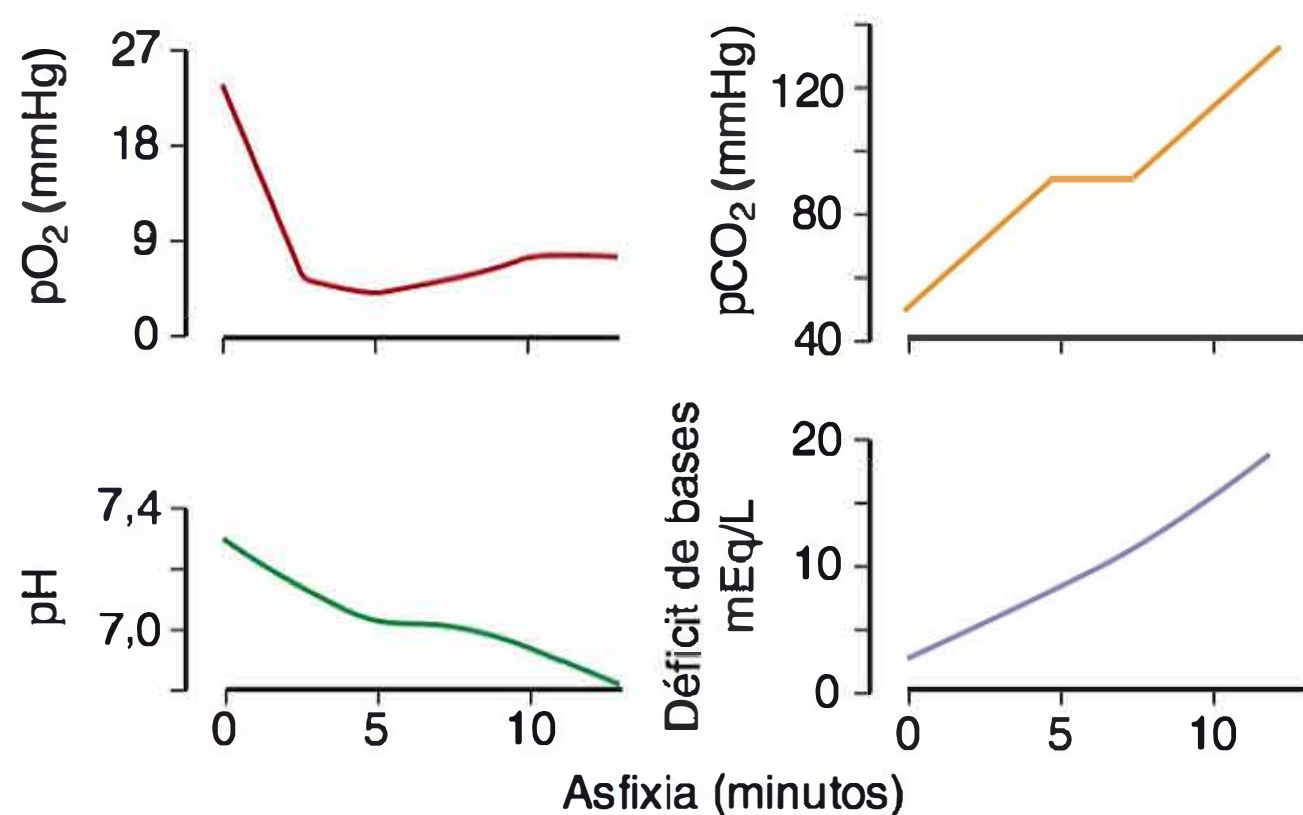
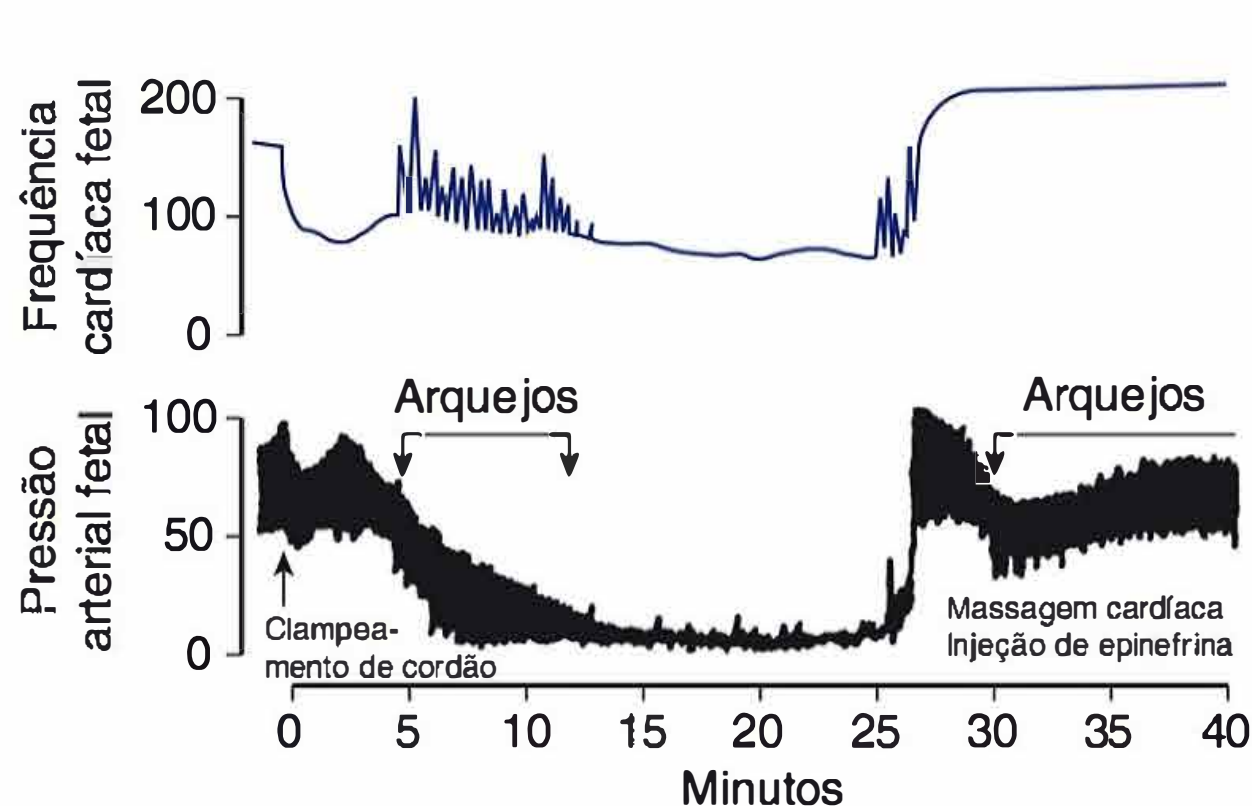
**Evidência experimental**

Os padrões de FCF necessários à ocorrência de lesão cerebral perinatal foram estudados em animais de laboratório. Myers (1972) descreveu os efeitos da asfixia completa e parcial em macacos Rhesus nos estudos de lesões cerebrais decorrentes da asfixia perinatal. A asfixia completa foi produzida por obstrução total do fluxo sanguíneo umbilical, a qual resultava em desaceleração prolongada (Figura 24-31). O pH arterial fetal não diminuiu a 7,0 até cerca de 8 minutos depois da cessação completa da oxigenação e do fluxo umbilical. Pelo menos 10 minutos dessa desaceleração prolongada foram necessários antes que houvesse evidência de comprometimento cerebral nos fetos sobreviventes.

Myers (1972) também provocou asfixia parcial nas macacas Rhesus impedindo o fluxo sanguíneo da aorta materna. Isso causou desacelerações tardias devidas à hipoperfusão do útero e da placenta. Esse autor observou que a persistência dessas desacelerações tardias por várias horas não comprometia o cérebro fetal, a menos que o pH caísse abaixo de 7,0. Na realidade, Adamsons e Myers (1977) relataram subsequentemente que as desacelerações tardias eram um marcador da asfixia parcial muito tempo antes que ocorresse a lesão cerebral.

O padrão mais comum da FCF durante o trabalho de parto – devido à oclusão do cordão umbilical – requer tempo considerável para acometer significativamente o feto nos animais de experimentação. Clapp e colaboradores (1988) ocluíram parcialmente o cordão umbilical por 1 minuto a cada 3 minutos em fetos de carneiro. Rocha e colaboradores (2004) obstruíram totalmente o cordão umbilical por 90 segundos a cada 30 minutos durante 3 a 5 horas por dia, durante quatro dias, sem produzir





**FIGURA 24-31** Desaceleração prolongada em uma macaca Rhesus, correlacionada com as alterações da pressão arterial e bioquímicas durante a obstrução total do fluxo sanguíneo do cordão umbilical. (Adaptada de Myers, 1972.)

lesão necrótica das células cerebrais. Os resultados dessas experiências sugerem que os efeitos do encarceramento do cordão umbilical dependem do grau de obstrução – parcial *versus* total –, da duração das obstruções individuais e da frequência dessas obstruções.

### Evidência fornecida por estudos com seres humanos

A contribuição dos eventos intraparto para os déficits neurológicos subsequentes foi superestimada, conforme discutido em detalhes adicionais no [Capítulo 33](#). Logicamente, para que aconteça lesão cerebral, o feto deve ser exposto a muito mais que um breve período de hipoxia. Além disso, a hipoxia deve provocar acidemia metabólica profunda, quase nitidamente subletal. Por essa razão, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) recomenda que a gasometria do cordão umbilical seja obtida sempre que houver indicação de cesariana por sofrimento fetal, escore de Apgar de 5 minutos baixo, restrição grave do crescimento fetal, traçado de FCF anormal, doença da tireoide materna ou gestação de múltiplos fetos ([Capítulo 32](#)). Felizmente, os padrões da FCF compatíveis com essas condições subletais são raros.

### Benefícios da monitoração eletrônica da frequência cardíaca fetal

Existem várias suposições falaciosas por trás das expectativas de melhorar o prognóstico perinatal com a monitoração eletrônica. Uma suposição é de que o sofrimento fetal seja um fenômeno de desenvolvimento lento e que a monitoração eletrônica possibilite detectar sofrimento fetal em um estágio precoce. Essa suposição é ilógica – ou seja, como todos os fetos podem morrer lentamente? Outro pressuposto é de que toda lesão fetal ocorra no hospital. Nos últimos 20 anos, a atenção voltou-se para a realidade de que os fetos com lesões mais graves sofreram danos neurológicos antes da chegada à maternidade. O simples termo *monitor fetal* implica que esse aparelho inanimado, de alguma maneira, “monitora”. Nesse caso, o pressuposto é de que, se a mãe deu à luz um feto natimorto ou com danos neurológicos, a fita de traçado deveria fornecer algum indício, pois o referido aparelho estava monitorando a condição fetal. Todas essas suposições geraram grandes expectativas e reforçaram a crença de que todas as mortes ou lesões neonatais sejam evitáveis.

No final da década de 1970, as questões sobre a eficácia, a segurança e os custos da monitoração eletrônica foram expres-

sas pelo Office of Technology Assessment, pelo Congresso dos EUA e pelos Centers for Disease Control and Prevention. Banta e Thacker (2002) revisaram 25 anos da controvérsia sobre os benefícios, ou sua falta, da monitoração fetal eletrônica. Utilizando o banco de dados Cochrane, Alfievic e colaboradores (2013) revisaram 13 estudos randomizados envolvendo mais de 37.000 mulheres. Os autores concluíram que a monitoração fetal eletrônica aumentou o índice de cesarianas e partos vaginais instrumentados, mas não reduziu os coeficientes de mortalidade perinatal, convulsões neonatais ou paralisia cerebral. Grimes e Peipert (2010) escreveram um *Comentário Atual* sobre monitoração fetal eletrônica na revista *Obstetrics & Gynecology*. Os autores resumiram que essa monitoração, embora tenha sido utilizada em 85% dos quase 4 milhões de nascimentos que ocorrem anualmente nos EUA, falhou como programa de triagem de saúde pública. Eles salientaram que o valor preditivo positivo da monitoração fetal eletrônica no diagnóstico de morte fetal durante o trabalho de parto ou de paralisia cerebral é de praticamente zero – ou seja, “quase todo resultado positivo desse exame está errado”.

Recentemente, houve duas tentativas de estudar os efeitos epidemiológicos da monitoração fetal eletrônica nos EUA, ambas utilizando os dados de estatística vital do país com referência aos partos de bebês mortos. Chen e colaboradores (2011) usaram os dados de 2004 referentes a 1.732.211 nascimentos de fetos únicos, 89% submetidos à monitoração fetal eletrônica. Os autores demonstraram que a monitoração aumentou os índices de parto instrumentado, mas reduziu os coeficientes de mortalidade neonatal imediata. Entretanto, esse efeito benéfico dependia da idade gestacional, e o impacto mais expressivo foi nos fetos prematuros. Mais recentemente, Ananth e colaboradores (2013) publicaram um estudo epidemiológico semelhante, embora de maior porte, utilizando as declarações de nascimento dos EUA com relação às declarações de óbito de neonatos. Os autores estudaram 57.983.286 partos de fetos únicos sem anomalias que ocorreram entre 1990 e 2004. O aumento temporal do uso da monitoração fetal entre 1990 e 2004 foi associado ao declínio dos coeficientes de mortalidade neonatal, em especial nas gestações de fetos prematuros. Em um editorial publicado simultaneamente, Resnik (2013) alertou que a associação epidemiológica entre monitoração fetal e redução da mortalidade neonatal não tem relação de causalidade. Esse autor sugeriu que as limitações do estudo de Ananth “devam tornar o leitor cético quanto aos resultados”. Em sua



opinião, o debate em torno da monitoração fetal eletrônica “vai e vem... vai e vem...”. E isso é verdade.

■ **Experiência do Parkland Hospital: monitoração seletiva versus generalizada**

Em julho de 1982, iniciou-se uma pesquisa no Parkland Hospital para determinar se todas as mulheres em trabalho de parto deveriam ser submetidas à monitoração eletrônica (Leveno, 1986). Em meses alternados, a monitoração eletrônica generalizada foi revezada com a monitoração seletiva da frequência cardíaca, que era a prática prevalente. Durante o período de estudo por três anos, 17.410 partos foram conduzidos utilizando monitoração eletrônica generalizada, e seus desfechos foram comparados com uma coorte numericamente semelhante de mulheres submetidas à monitoração eletrônica seletiva. Contudo, nenhuma diferença significativa foi encontrada em qualquer desfecho perinatal. Houve apenas um aumento pequeno, embora significativo, do índice de cesarianas por sofrimento fetal associado à monitoração universal. Dessa maneira, a aplicação mais ampla da monitoração eletrônica no Parkland Hospital não melhorou os desfechos perinatais, mas aumentou um pouco a frequência de cesariana por sofrimento fetal.

■ **Recomendações atuais**

Os métodos mais comumente utilizados para a monitoração intraparto da FCF consistem na ausculta com um estetoscópio fetal ou aparelho de ultrassom com Doppler, ou na monitoração eletrônica contínua da frequência cardíaca e das contrações uterinas. Nenhuma evidência científica identificou o método mais eficaz, incluindo a frequência ou a duração da monitoração fetal que garante resultados ótimos. A [Tabela 24-5](#) resume as recomendações da American Academy of Pediatrics e do American College of Obstetricians and Gynecologists (2012). A ausculta intermitente, ou monitoração eletrônica contínua, é considerada um método aceitável de monitoração intraparto, tanto nas gestações de baixo risco quanto nas de alto risco. No entanto, o intervalo recomendado entre as verificações da frequência cardíaca é mais longo na gestação sem intercorrências. Quando

**TABELA 24-5** Diretrizes quanto aos métodos de monitoração da frequência cardíaca fetal intraparto

Monitoração	Gestações de baixo risco	Gestações de alto risco
<b>Métodos aceitáveis</b>		
Ausculta intermitente	Sim	Sim <sup>a</sup>
Monitoração eletrônica contínua (interna ou externa)	Sim	Sim <sup>b</sup>
<b>Intervalos de avaliação</b>		
Primeiro estágio do trabalho de parto (ativo)	30 minutos	15 minutos <sup>a,b</sup>
Segundo estágio do trabalho de parto	15 minutos	5 minutos <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Preferivelmente antes, durante e depois de uma contração uterina.  
<sup>b</sup>Inclui a avaliação dos traçados e os registros em gráfico no mínimo a cada 15 minutos.  
<sup>c</sup>Os traçados devem ser avaliados no mínimo a cada 5 minutos.  
De acordo com a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012.

se utiliza ausculta, a recomendação é que seja realizada depois de uma contração e por 60 segundos. Também é recomendável que se adote a razão de 1:1 entre enfermeiro-gestante quando se utiliza a ausculta. Contudo, a posição adotada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) em seu *Practice Bulletin* é um pouco diferente. Embora reconheça que os dados disponíveis não demonstram nitidamente um efeito benéfico associado ao uso da monitoração eletrônica em comparação com a ausculta intermitente, a comissão recomenda limitar o uso da ausculta às gestantes de baixo risco e também recomenda o registro da FCF a cada 15 minutos durante o primeiro estágio do trabalho de parto e a cada 5 minutos no segundo estágio.

**MONITORAÇÃO DA ATIVIDADE UTERINA INTRAPARTO**

A análise da atividade uterina determinada eletronicamente permite algumas generalizações no que se refere à relação de determinados padrões de contração com o resultado do trabalho de parto. No entanto, há considerável variação normal, e deve-se ter cautela antes de julgar o trabalho de parto verdadeiro ou sua ausência apenas a partir do estudo de um traçado de monitor. A eficiência da musculatura uterina para efetuar o parto varia muito. Para usar uma analogia, os velocistas de 100 m possuem, sem exceção, os mesmos grupamentos musculares, embora cruzem a linha de chegada em tempos diferentes.

■ **Monitoração da pressão uterina interna**

A pressão do líquido amniótico é medida entre e durante as contrações por um cateter de plástico cheio de líquido com sua extremidade distal localizada acima do segmento de apresentação ([Figura 24-32](#)). O cateter é conectado a um sensor de pressão com medidor de tensão ajustado para o mesmo nível que a extremidade do cateter no útero. O sinal elétrico amplificado produzido no medidor de tensão pela variação na pressão dentro do sistema de líquido é registrado em uma tira de papel calibrada em movimento, simultaneamente ao registro da FCF (ver [Figura 24-6](#)). Atualmente, estão disponíveis cateteres de pressão intrauterina que possuem o sensor de pressão na extremidade do cateter, o que elimina a necessidade da coluna líquida.

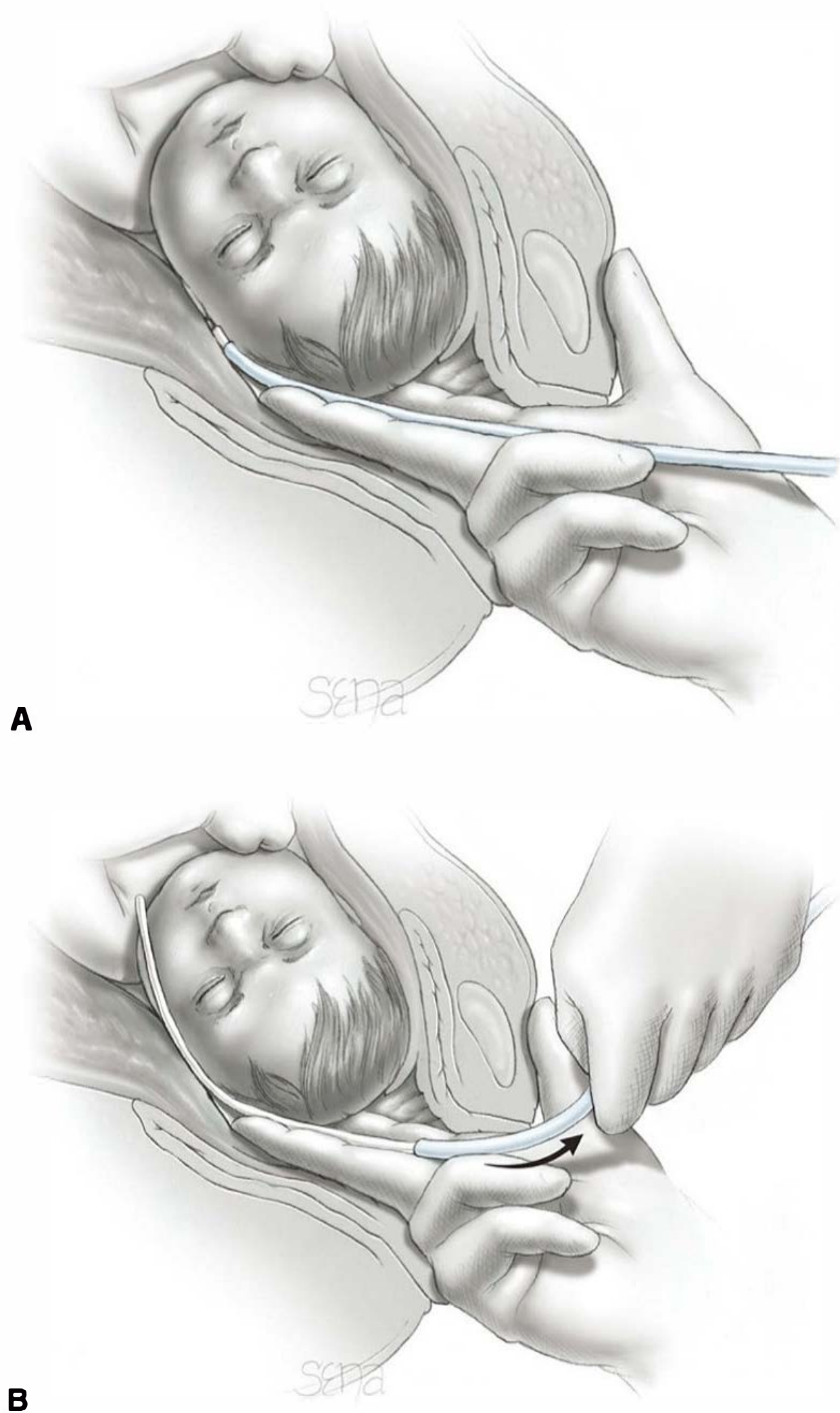
■ **Monitoração externa**

As contrações uterinas podem ser medidas por um transdutor de deslocamento, no qual o botão do transdutor, ou “sensor”, é mantido contra a parede abdominal. À medida que o útero contrai, o botão movimenta-se proporcionalmente à força da contração. Esse movimento é convertido em um sinal elétrico mensurável que indica a intensidade *relativa* da contração. Em geral, existe consenso de que esse método não permite medir com precisão a intensidade das contrações. Bakker e colaboradores (2010) realizaram um estudo randomizado comparando a monitoração das contrações uterinas de 1.456 gestantes por um método interno ou externo. Os dois métodos foram equivalentes em termos de partos instrumentados e desfechos neonatais.

■ **Padrões de atividade uterina**

Caldeyro-Barcia e Poseiro (1960), em Montevideu (Uruguai), foram pioneiros que fizeram muito para explicar os padrões de





**FIGURA 24-32** Colocação de um cateter de pressão intrauterina para monitorar as contrações e suas pressões. **A.** O cateter branco colocado dentro do introdutor azul é inserido no canal de parto e deslizado ao longo da cabeça do feto. **B.** Em seguida, o cateter é avançado suavemente para dentro do útero, e o introdutor é retirado.

atividade uterina espontânea durante toda a gravidez. As ondas contráteis da atividade uterina em geral eram medidas com o uso de cateteres de pressão intra-amnióticos. Contudo, no início de seus estudos, até quatro microbalões intramietriais simultâneos também eram usados para registrar a pressão uterina. Os referidos pesquisadores também introduziram o conceito de *unidades Montevideu* para definir atividade uterina (Capítulo 23). Com base nessa definição, o desempenho uterino é o produto da intensidade – pressão uterina aumentada acima do tono basal – de uma contração em milímetros de mercúrio (mmHg), multiplicada pela frequência das contrações por 10 minutos. Por exemplo, três contrações em 10 minutos, cada uma com 50 mmHg de intensidade, seriam iguais a 150 unidades Montevideu.

Durante as primeiras 30 semanas de gravidez, a atividade uterina é comparativamente imperceptível. As contrações raramente são superiores a 20 mmHg, tendo sido equiparadas às contrações descritas pela primeira vez em 1872 por John Braxton Hicks. A atividade uterina aumenta gradualmente

depois de 30 semanas, e é válido ressaltar que essas *contrações de Braxton Hicks* também aumentam em intensidade e frequência. Aumentos adicionais da atividade uterina são típicos das últimas semanas de gravidez e são conhecidos como *pré-trabalho de parto*. Durante essa fase, o colo uterino amadurece (Capítulo 21).

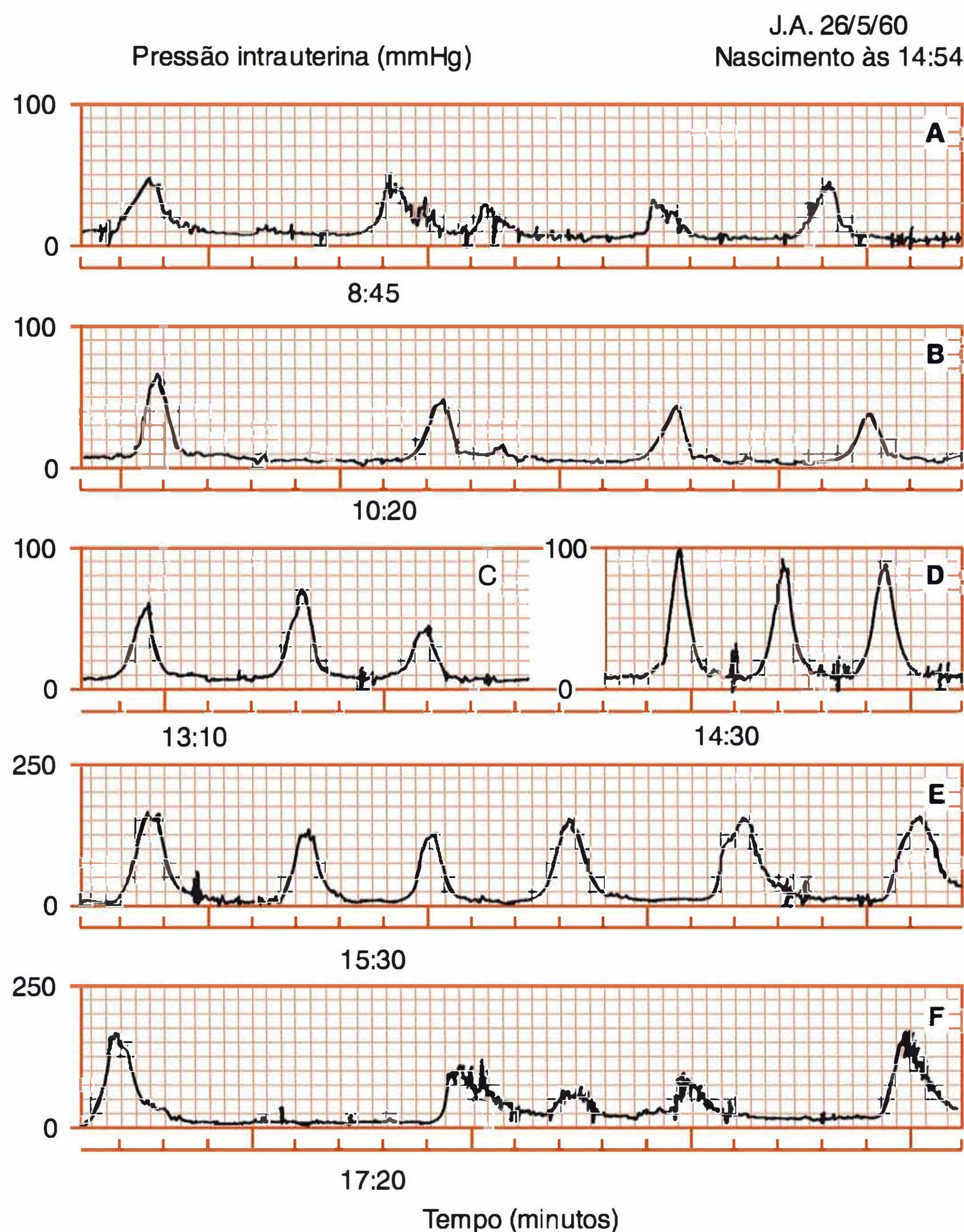
De acordo com Caldeyro-Barcia e Poseiro (1960), o trabalho de parto evidenciável clinicamente em geral começa quando a atividade uterina alcança níveis entre 80 e 120 unidades Montevideu. Isso representa cerca de três contrações de 40 mmHg a cada 10 minutos. É importante notar que não há uma exata divisão entre o pré-trabalho de parto e o trabalho de parto, mas uma transição gradual e progressiva.

Durante o primeiro estágio do trabalho de parto, as contrações uterinas aumentam progressivamente em intensidade de cerca de 25 mmHg no começo do trabalho de parto até 50 mmHg no final. Ao mesmo tempo, a frequência aumenta de três para cinco contrações por 10 minutos, e o tono uterino basal sobe de 8 para 12 mmHg. A atividade uterina torna-se ainda maior durante o segundo estágio do trabalho de parto pela ajuda da mãe em seus esforços para empurrar para baixo. Na realidade, contrações de 80 a 100 mmHg são típicas e ocorrem com tanta frequência quanto 5 a 6 por 10 minutos. É interessante notar que a duração das contrações uterinas – 60 a 80 segundos – não aumenta de maneira apreciável desde o início do trabalho de parto ativo até o segundo estágio (Bakker, 2007; Pontonnier, 1975). Presumivelmente, essa constância de duração serve para a troca gasosa respiratória fetal. Durante uma contração uterina, à medida que a pressão intrauterina ultrapassa a pressão do espaço intervilo, a troca de gases respiratórios é interrompida. Isso causa “suspensão funcional” da respiração fetal, a qual tem um limite de 60 a 80 segundos, que se mantém relativamente constante.

Caldeyro-Barcia e Poseiro (1960) também observaram empiricamente que as contrações uterinas são clinicamente palpáveis apenas depois que sua intensidade excede 10 mmHg. Além disso, até que a intensidade das contrações alcance 40 mmHg, a parede uterina pode ser prontamente deprimida pelo dedo. Em intensidade maior, a parede uterina torna-se tão endurecida que resiste à depressão fácil. As contrações uterinas não costumam estar associadas à dor até que sua intensidade exceda 15 mmHg, presumivelmente porque esta é a pressão mínima necessária para distender o segmento uterino inferior e o colo. Disso se deduz que as contrações de Braxton Hicks superiores a 15 mmHg podem ser percebidas como desconfortáveis porque se acredita que a distensão do útero, do colo e do canal de parto provoque desconforto.

Hendricks (1968) observou que “o médico impõe grandes expectativas ao útero”. Ele espera que o útero permaneça bem relaxado durante a gravidez, contraia-se efetivamente, mas de modo intermitente, durante o trabalho de parto e, em seguida, permaneça em um estado de contração quase constante por várias horas depois do parto. A Figura 24-33 ilustra um exemplo de atividade uterina normal durante o trabalho de parto. A atividade uterina aumenta, de forma progressiva e gradual, desde o pré-trabalho de parto até um estágio tardio no trabalho de parto. Conforme mostrado na Figura 24-33, é interessante notar que as contrações uterinas depois do parto são idênticas às resultantes no nascimento do bebê. Por isso, não surpreende que o útero que funciona mal antes do parto também esteja propenso à atonia e à hemorragia puerperal.





**FIGURA 24-33** Pressão intrauterina registrada por meio de um único cateter. **A.** Pré-trabalho de parto. **B.** Início do trabalho de parto. **C.** Trabalho de parto ativo. **D.** Final do trabalho de parto. **E.** Atividade espontânea meia hora depois do nascimento. **F.** Atividade espontânea 2,5 horas depois do nascimento. (Adaptada de Hendricks, 1968, com autorização.)

### Origem e propagação das contrações

O útero não foi detalhadamente estudado em termos de seus mecanismos fisiológicos funcionais não hormonais. A onda contrátil normal do trabalho de parto origina-se das proximidades da extremidade distal das trompas uterinas. Desse modo, essas áreas funcionam como “marca-passos” (Figura 24-34). Comumente, o marca-passo direito predomina em relação ao esquerdo e inicia a maioria das ondas contráteis. As contrações espalham-se desde a área do marca-passo por todo o útero a 2 cm/s, despolarizando todo o órgão em 15 segundos. Essa onda de despolarização propaga-se para baixo no sentido do colo. A intensidade é máxima no fundo e diminui no segmento uterino inferior. Acredita-se que esse fenômeno reflita as reduções da espessura do miométrio entre o fundo uterino e o colo. Presumivelmente, esse gradiente descendente de pressão serve para direcionar a descida fetal no sentido do colo, bem como para apagar o colo. É importante salientar que todas as partes do útero estão sincronizadas e alcançam seu pico de pressão quase simultaneamente, originando o traçado curvilíneo ilustrado na Figura 24-34. Young e Zhang (2004) demonstraram

que a iniciação de cada contração é desencadeada por um fenômeno bioelétrico no nível tecidual.

A teoria do marca-passo também ajuda a explicar a intensidade variável das contrações sincronizadas adjacentes, ilustradas nos painéis A e B da Figura 24-33. Esse acoplamento foi descrito por Caldeyro-Barcia e Poseiro (1960) como *incoordenação*. Uma onda contrátil começa em um marca-passo da região do corno, mas não despolariza de maneira sincrônica todo o útero. Em consequência disso, outra contração começa no marca-passo contralateral, produzindo a segunda onda contrátil da dupla. Essas pequenas contrações que se alternam com as maiores parecem ser típicas do início do trabalho de parto. Na realidade, o trabalho de parto pode progredir com essa atividade uterina, embora em uma velocidade mais lenta. Os referidos autores também observaram que o trabalho de parto progrediria lentamente se as contrações regulares fossem hipotônicas – isto é, contrações com intensidade inferior a 25 mmHg, ou frequência inferior a 2 por 10 minutos.

Hauth e colaboradores (1986) quantificaram as pressões da contração uterina de 109 mulheres a termo que receberam ocitocina para aumentar ou induzir o trabalho de parto. Grande parte dessas mulheres alcançou 200 a 225 unidades Montevideu, e 40% atingiram até 300 unidades para dar à luz. Os autores sugeriram que esses níveis de atividade uterina devam ser buscados, antes da consideração do parto cesariano por suposta distocia.

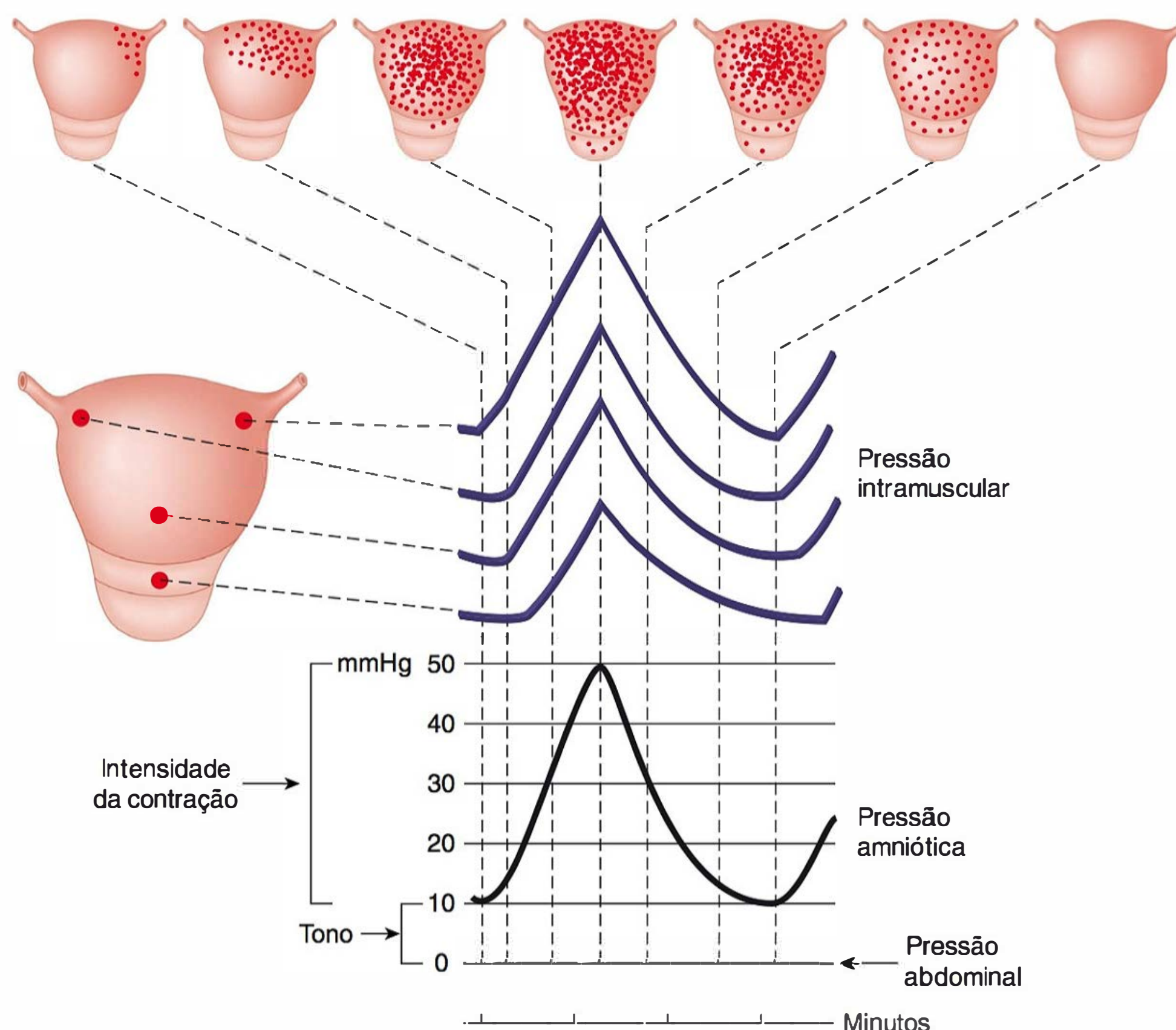
### Terminologia nova das contrações uterinas

Essa terminologia foi recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) para descrever e quantificar as contrações uterinas. A definição de *atividade uterina normal* é de 5 ou menos contrações em 10 minutos, contabilizadas por um intervalo de 30 minutos. A definição de *taquissístolia* é de mais de 5 contrações em 10 minutos, contabilizadas durante 30 minutos. O termo *taquissístolia* pode ser aplicado ao trabalho de parto espontâneo ou induzido (Capítulo 26). A expressão *hiperestimulação* foi abandonada. Stewart e colaboradores (2012) estudaram prospectivamente a taquissístolia uterina de 584 mulheres submetidas à indução do trabalho de parto com misoprostol no Parkland Hospital. Os autores não detectaram qualquer associação entre desfechos neonatais adversos e número crescente de contrações por 10 ou 30 minutos. Contudo, seis ou mais contrações em 10 minutos estavam associadas significativamente às desacelerações da FCF.

### Complicações da monitoração fetal eletrônica

Os eletrodos usados para avaliar a FCF e os cateteres usados para medir as contrações uterinas estão associados a complicações incomuns, ainda que potencialmente graves. Em casos raros, a colocação de um cateter de pressão intrauterina pode





**FIGURA 24-34** Ilustração esquemática da onda contrátil normal do trabalho de parto. O útero grande à esquerda demonstra os quatro pontos em que a pressão intramiossometrial foi registrada com microbalões. Quatro traçados de pressão correspondentes são mostrados, em relação uns aos outros, pelo sobreposição sobre o útero pequeno ao alto. (Adaptada de Caldeyro-Barcia, 1960.)

lacerar um vaso fetal da placenta. Também durante a introdução, a perfuração da placenta e possivelmente do útero pode causar hemorragia, morbidade grave e registros falsos, que podem resultar em uma condução inadequada. A compressão grave do cordão foi associada a seu envolvimento pelo cateter de pressão. A lesão do couro cabeludo ou nas nádegas do feto por um eletrodo de frequência cardíaca raramente é grave. Contudo, a aplicação em algum outro local – p. ex., olho com as apresentações de face – pode ser grave.

O feto e a mãe podem ter risco mais alto de *infecção* associada à monitoração fetal (Faro, 1990). As feridas de couro cabeludo pelo eletrodo podem tornar-se infectadas, e existem casos de osteomielite craniana subsequente (Brook, 2005; Egink, 2004; McGregor, 1989). A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendaram que certas infecções maternas, inclusive vírus da imunodeficiência humana (HIV), herpes-vírus simples, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, sejam contra-indicações relativas à monitoração interna da FCF.

## REFERÊNCIAS

- Adamsons K, Myers RE: Late decelerations and brain tolerance of the fetal monkey to intrapartum asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 128:893, 1977
- Ahn MO, Korst L, Phelan JP: Intrapartum fetal heart rate patterns in 209 brain damaged infants. *Am J Obstet Gynecol* 174:492, 1996
- Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM: Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD006066, 2013

- Amer-Wählin I, Arulkumaran S, Hagberg H, et al: Fetal electrocardiogram: ST waveform analysis in intrapartum surveillance. *BJOG* 114:1191, 2007
- Amer-Wählin I, Hellsten C, Norén H, et al: Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomized controlled trial. *Lancet* 358:534, 2001
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum and postpartum care of the mother. In *Guidelines for Perinatal Care*, 7th ed. Washington, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. Washington, March 2014, In press
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. Committee Opinion No. 326, December 2005
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal monitoring prior to scheduled cesarean delivery. Committee Opinion No. 382, October 2007, Reaffirmed 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Amnioinfusion does not prevent meconium aspiration syndrome. Committee Opinion No. 346, October 2006, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Committee Opinion No. 348, November 2006, Reaffirmed 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Practice Bulletin No. 106, July 2009, Reaffirmed 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of intrapartum fetal heart rate tracings. Practice Bulletin No. 116, November 2010, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of delivery of a newborn with meconium stained amniotic fluid. Committee Opinion No. 379, September 2007, Reaffirmed 2013c



- Ananth CV, Chauhan SP, Chen HY, et al: Electronic fetal monitoring in the United States. *Obstet Gynecol* 121(5):927, 2013
- Anderson BL, Scerbo MW, Belfore LA, et al: Time and number of displays impact critical signal detection in fetal heart rate tracings. *Am J Perinatol* 28(6):435, 2011
- Angel J, Knuppel R, Lake M: Sinusoidal fetal heart rate patterns associated with intravenous butorphanol administration. *Am J Obstet Gynecol* 149:465, 1984
- Anyaegbunam AM, Ditchik A, Stoessel R, et al: Vibroacoustic stimulation of the fetus entering the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 83:963, 1994
- Api O, Carvalho JS: Fetal dysrhythmias. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22(1):31, 2008
- Arikan GM, Scholz HS, Petru E, et al: Cord blood oxygen saturation in vigorous infants at birth: what is normal? *BJOG* 107:987, 2000
- Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Costa-Pereira A, et al: Inconsistencies in classification by experts of cardiotocograms and subsequent clinical decision. *BJOG* 106:1307, 1999
- Bakker JJH, Verhoeven CJM, Janssen PF, et al: Outcomes after internal versus external tocodynamometry for monitoring labor. *N Engl J Med* 362:306, 2010
- Bakker PC, Kurver PH, Duik DJ, et al: Elevated uterine activity increases the risk of fetal acidosis at birth. *Am J Obstet Gynecol* 196:313, 2007
- Ball RH, Parer JT: The physiologic mechanisms of variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol* 166:1683, 1992
- Bannerman CG, Grobman WA, Antoniewicz L: Assessment of the concordance among 2-tier, 3-tier, and 5-tier fetal heart rate classification systems. *Am J Obstet Gynecol* 205(3):288.e1, 2011
- Banta HD, Thacker SB: Assessing the costs and benefits of electronic fetal monitoring. *Obstet Gynecol Surv* 34:627, 1979
- Banta HD, Thacker SB: Electronic fetal monitoring: lessons from a formative case of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 18:762, 2002
- Becker JH, Bax L, Amer-Wählin I, et al: ST analysis of the fetal electrocardiogram in intrapartum fetal monitoring. *Obstet Gynecol* 119:145, 2012
- Behrman RE: The cardiovascular system. In Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, et al (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 14th ed. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1127
- Blackwell SC, Groman WA, Antoniewicz L, et al: Interobserver and intra-observer reliability of the NICHD 3-tier fetal heart rate interpretation system. *Am J Obstet Gynecol* 205:378.e1, 2011
- Blackwell SC, Moldenhauer J, Hassan SS, et al: Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid-base status at delivery: is it different? *Am J Obstet Gynecol* 184:1422, 2001
- Bloom SL, Spong CY, Thom E, et al: Fetal pulse oximetry and cesarean delivery. *N Engl J Med* 335:21, 2006
- Bloom SL, Swindle RG, McIntire DD, et al: Fetal pulse oximetry: duration of desaturation and intrapartum outcome. *Obstet Gynecol* 93:1036, 1999
- Boehm FH: Prolonged end stage fetal heart rate deceleration. *Obstet Gynecol* 45:579, 1975
- Boldt T, Eronen M, Andersson S: Long-term outcome in fetuses with cardiac arrhythmias. *Obstet Gynecol* 102:1372, 2003
- Brook I: Infected neonatal cephalohematomas caused by anaerobic bacteria. *J Perinat Med* 33(3):255, 2005
- Cahill AG, Roehl KA, Odibo AO, et al: Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 207:206.e1, 2012
- Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ: Physiology of the uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol* 3:386, 1960
- Chen HY, Chauhan SP, Ananth C: Electronic fetal heart monitoring and its relationship to neonatal and infant mortality in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 204(6):491.e1, 2011
- Clapp JF, Peress NS, Wesley M, et al: Brain damage after intermittent partial cord occlusion in the chronically instrumented fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 159:504, 1988
- Clark SL, Gimovsky ML, Miller FC: Fetal heart rate response to scalp blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 14:706, 1982
- Clark SL, Gimovsky ML, Miller FC: The scalp stimulation test: a clinical alternative to fetal scalp blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 148:274, 1984
- Coletta J, Murphy E, Rubeo Z, et al: The 5-tier system of assessing fetal heart rate tracings is superior to the 3-tier system in identifying fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 206:226.e1, 2012
- Cook VD, Spinnato JA: Terbutaline tocolysis prior to cesarean section for fetal distress. *J Matern Fetal Med* 3:219, 1994
- Copel JA, Liang RI, Demasio K, et al: The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 182:813, 2000
- Davidson SR, Rankin JH, Martin CB Jr, et al: Fetal heart rate variability and behavioral state: analysis by power spectrum. *Am J Obstet Gynecol* 167:717, 1992
- Dawes GS: The control of fetal heart rate and its variability in counts. In Kunzel W (ed): *Fetal Heart Rate Monitoring*. Berlin, Springer, 1985, p 188
- Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, et al: Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 220:119, 1972
- Dawes GS, Visser GHA, Goodman JDS, et al: Numerical analysis of the human fetal heart rate: modulation by breathing and movement. *Am J Obstet Gynecol* 140:535, 1981
- Del Valle GO, Joffe GM, Izquierdo LA, et al: Acute posttraumatic fetal anemia treated with fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 166:127, 1992
- Devoe L: ECG analysis: the next generation in electronic fetal monitoring? *Contemporary Ob/Gyn*, September 15, 2006, p 6
- Divon MY, Winkler H, Yeh SY, et al: Diminished respiratory sinus arrhythmia in asphyxiated term infants. *Am J Obstet Gynecol* 155:1263, 1986
- Dollberg S, Livny S, Mordecheyev N, et al: Nucleated red blood cells in meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 97:593, 2001
- Doria V, Papageorgiou AT, Gustafsson A, et al: Review of the first 1502 cases of ECG-ST waveform analysis during labour in a teaching hospital. *BJOG* 114:1202, 2007
- East CE, Brennecke SP, King JF, et al: The effect of intrapartum fetal pulse oximetry, in the presence of a nonreassuring fetal heart rate pattern, on operative delivery rates: a multicenter, randomized, controlled trial (the FOREMOST trial). *Am J Obstet Gynecol* 194:606, 2006
- Eberle RL, Norris MC, Eberle AM, et al: The effect of maternal position on fetal heart rate during epidural or intrathecal labor analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 179:150, 1998
- Edersheim TG, Hutson JM, Druzin ML, et al: Fetal heart rate response to vibratory acoustic stimulation predicts fetal pH in labor. *Am J Obstet Gynecol* 157:1557, 1987
- Eggink BH, Richardson CJ, Rowen JL: *Gardnerella vaginalis*-infected scalp hematoma associated with electronic fetal monitoring. *Pediatr Infect Dis J* 23:276, 2004
- Egley CC, Bowes WA, Wagner D: Sinusoidal fetal heart rate pattern during labor. *Am J Perinatol* 8:197, 1991
- Elimian A, Figueroa R, Tejani N: Intrapartum assessment of fetal well-being: a comparison of scalp stimulation with scalp pH sampling. *Obstet Gynecol* 89:373, 1997
- Epstein H, Waxman A, Gleicher N, et al: Meperidine induced sinusoidal fetal heart rate pattern and reversal with naloxone. *Obstet Gynecol* 59:225, 1982
- Farro S, Martens MG, Hammill HA, et al: Antibiotic prophylaxis: is there a difference? *Am J Obstet Gynecol* 162:900, 1990
- Farrell T, Chien PFW, Gordon A: Intrapartum umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of adverse perinatal outcome: a systematic review. *BJOG* 106:783, 1999
- Food and Drug Administration: OxiFirst Fetal Oxygen Saturation Monitoring System. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm089789.htm>. Accessed August 21, 2013
- Food and Drug Administration: STAN S31 Fetal Heart Monitor—P020001. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm078446.htm>. Accessed August 21, 2013
- Fraser WD, Hofmeyer J, Lede R, et al: Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med* 353:9, 2005
- Freeman RK, Garite TH, Nageotte MP: *Fetal Heart Rate Monitoring*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003
- Gabbe SG, Ettinger BB, Freeman RK, et al: Umbilical cord compression associated with amniotomy: laboratory observations. *Am J Obstet Gynecol* 126:353, 1976
- Garite TJ, Dildy GA, McNamara H, et al: A multicenter controlled trial of fetal pulse oximetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 183:1049, 2000
- Ghidini A, Spong CY: Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am J Obstet Gynecol* 185:931, 2001
- Gilstrap LC III, Hauth JC, Hankins GDV, et al: Second stage fetal heart rate abnormalities and type of neonatal acidemia. *Obstet Gynecol* 70:191, 1987
- Goodwin TM, Milner-Masterson L, Paul RH: Elimination of fetal scalp blood sampling on a large clinical service. *Obstet Gynecol* 83:971, 1994
- Gorenberg DM, Pattillo C, Hendi P, et al: Fetal pulse oximetry: correlation between oxygen desaturation, duration, and frequency and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 189:136, 2003



- Graham EM, Petersen SM, Christo DK, et al: Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the prevention of perinatal brain injury. *Obstet Gynecol* 108:656, 2006
- Greenwood C, Lalchandani S, MacQuillan K, et al: Meconium passed in labor: how reassuring is clear amniotic fluid? *Obstet Gynecol* 102:89, 2003
- Grimes DA, Peipert JF: Electronic fetal monitoring as a public health screening program. *Obstet Gynecol* 116:1397, 2010
- Gull I, Jaffa AJ, Oren M, et al: Acid accumulation during end-stage bradycardia in term fetuses: how long is too long? *BJOG* 103:1096, 1996
- Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML, et al: The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 181:1122, 1999
- Hamilton LA Jr, McKeown MJ: Biochemical and electronic monitoring of the fetus. In Wynn RM (ed): *Obstetrics and Gynecology Annual*, 1973. New York, Appleton-Century-Crofts, 1974
- Hammacher K, Huter K, Bokelmann J, et al: Foetal heart frequency and perinatal conditions of the fetus and newborn. *Gynaecologia* 166:349, 1968
- Hankins GDV, Leicht TL, Van Houk JW: Prolonged fetal bradycardia secondary to maternal hypothermia in response to urosepsis. *Am J Perinatol* 14:217, 1997
- Hauth JC, Hankins GV, Gilstrap LC, et al: Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 68:305, 1986
- Hendricks CH: Uterine contractility changes in the early puerperium. *Clin Obstet Gynecol* 11(1):125, 1968
- Herbert CM, Boehm FH: Prolonged end-stage fetal heart deceleration: a reanalysis. *Obstet Gynecol* 57:589, 1981
- Hill JB, Alexander JM, Sharma SK, et al: A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate. *Obstet Gynecol* 102:333, 2003
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA: Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compression in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000013, 2012
- Hon EH: The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 75:1215, 1958
- Hon EH: The fetal heart rate patterns preceding death in utero. *Am J Obstet Gynecol* 78:47, 1959
- Hon EH, Bradfield AM, Hess OW: The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 82:291, 1961
- Ikeda T, Murata Y, Quilligan EJ, et al: Two sinusoidal heart rate patterns in fetal lambs undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Obstet Gynecol* 180:462, 1999
- Impey L, Raymonds M, MacQuillan K, et al: Admission cardiotocography: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:465, 2003
- Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM: Heart rate and blood pressure response to umbilical cord compression in fetal lambs with special reference to the mechanisms of variable deceleration. *Am J Obstet Gynecol* 147:451, 1983
- Jackson M, Holmgren CM, Esplin MS, et al: Frequency of fetal heart rate categories and short-term neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 118:803, 2011
- Jaeggi ET, Friedberg MK: Diagnosis and management of fetal bradyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 31 Suppl 1:S50, 2008
- Jazayeri A, Politz L, Tsibris JCM, et al: Fetal erythropoietin levels in pregnancies complicated by meconium passage: does meconium suggest fetal hypoxia? *Am J Obstet Gynecol* 183:188, 2000
- Johnson TR Jr, Compton AA, Rotmeusch J, et al: Significance of the sinusoidal fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol* 139:446, 1981
- Jovanovic R, Nguyen HT: Experimental meconium aspiration in guinea pigs. *Obstet Gynecol* 73:652, 1989
- Katz VL, Bowes WA: Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obstet Gynecol* 166:171, 1992
- Keith RDF, Beckley S, Garibaldi JM, et al: A multicentre comparative study of 17 experts and an intelligent computer system for managing labour using the cardiotocogram. *BJOG* 102:688, 1995
- Klauser CK, Christensen EE, Chauhan SP, et al: Use of fetal pulse oximetry among high-risk women in labor: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 192:1810, 2005
- Klavan M, Laver AT, Boscola MA: Clinical concepts of fetal heart rate monitoring. Waltham, Hewlett-Packard, 1977
- Kozuma S, Watanabe T, Bennet L, et al: The effect of carotid sinus denervation on fetal heart rate variation in normoxia, hypoxia and post-hypoxia in fetal sleep. *BJOG* 104:460, 1997
- Krebs HB, Petres RE, Dunn LJ: Intrapartum fetal heart rate monitoring, 5. Fetal heart rate patterns in the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 140:435, 1981
- Krebs HB, Petres RE, Dunn LJ, et al: Intrapartum fetal heart rate monitoring, 6. Prognostic significance of accelerations. *Am J Obstet Gynecol* 142:297, 1982
- Kruger K, Hallberg B, Blennow M, et al: Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol* 181:1072, 1999
- Künzel W: Fetal heart rate alterations in partial and total cord occlusion. In Künzel W (ed): *Fetal Heart Rate Monitoring: Clinical Practice and Pathophysiology*. Berlin, Springer, 1985, p 114
- Larma JD, Silva AM, Holcroft CJ, et al: Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the identification of metabolic acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 197(3):301.e1, 2007
- Lee CV, DiLaretto PC, Lane JM: A study of fetal heart rate acceleration patterns. *Obstet Gynecol* 45:142, 1975
- Leveno KJ, Cunningham FG, Nelson S: Prospective comparison of selective and universal electronic fetal monitoring in 34,995 pregnancies. *N Engl J Med* 315:615, 1986
- Leveno KJ, Quirk JG, Cunningham FG, et al: Prolonged pregnancy: observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 150:465, 1984
- Lin CC, Vassallo B, Mittendorf R: Is intrapartum vibroacoustic stimulation an effective predictor of fetal acidosis? *J Perinat Med* 29:506, 2001
- Lopriore E, Aziz MI, Nagel HT, et al: Long-term neurodevelopmental outcome after fetal arrhythmia. *Am J Obstet Gynecol* 87(2):83, 2009
- Lowe TW, Leveno KJ, Quirk JG, et al: Sinusoidal fetal heart rate patterns after intrauterine transfusion. *Obstet Gynecol* 64:215, 1984
- Macri CJ, Schrimmer DB, Leung A, et al: Prophylactic amnioinfusion improves outcome of pregnancy complicated by thick meconium and oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 167:117, 1992
- Macones GA, Hankins GD, Spong CY, et al: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 112(3):661, 2008
- Manassiev N: What is the normal heart rate of a term fetus? *BJOG* 103:1272, 1996
- Mathews TG, Warshaw JB: Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 64:30, 1979
- McGregor JA, McFarren T: Neonatal cranial osteomyelitis: a complication of fetal monitoring. *Obstet Gynecol* 73(2):490, 1989
- Melchior J, Bernard N: Incidence and pattern of fetal heart rate alterations during labor. In Kunzel W (ed): *Fetal Heart Rate Monitoring: Clinical Practice and Pathophysiology*. Berlin, Springer, 1985, p 73
- Mercier FJ, Dounas M, Bouaziz H, et al: Intravenous nitroglycerin to relieve intrapartum fetal distress related to uterine hyperactivity: a prospective observation study. *Anesth Analg* 84:1117, 1997
- Mires G, Williams F, Howie P: Randomised controlled trial of cardiotocography versus Doppler auscultation of fetal heart at admission in labour in low risk obstetric population. *BMJ* 322:1457, 2001
- Miyazaki FS, Nevarez F: Saline amnioinfusion for relief of repetitive variable decelerations: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 153:301, 1985
- Miyazaki FS, Taylor NA: Saline amnioinfusion for relief of variable or prolonged decelerations. *Am J Obstet Gynecol* 146:670, 1983
- Modanlou H, Freeman RK: Sinusoidal fetal heart rate pattern: its definition and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 142:1033, 1982
- Modanlou HD, Murata Y: Sinusoidal heart rate pattern: reappraisal of its definition and clinical significance. *J Obstet Gynaecol Res* 30(3):169, 2004
- Mueller-Heubach E, Battelli AF: Variable heart rate decelerations and transcutaneous PO<sub>2</sub> (tc PO<sub>2</sub>) during umbilical cord occlusion in the fetal monkey. *Am J Obstet Gynecol* 144:796, 1982
- Murata Y, Martin CB, Ikenoue T, et al: Fetal heart rate accelerations and late decelerations during the course of intrauterine death in chronically catheterized rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 144:218, 1982
- Murotsuki J, Bocking AD, Gagnon R: Fetal heart rate patterns in growth-restricted fetal sleep induced by chronic fetal placental embolization. *Am J Obstet Gynecol* 176:282, 1997
- Murphy AA, Halamek LP, Lyell DJ, et al: Training and competency assessment in electronic fetal monitoring: a national survey. *Obstet Gynecol* 101:1243, 2003
- Murphy KW, Russell V, Collins A, et al: The prevalence, aetiology and clinical significance of pseudo-sinusoidal fetal heart rate patterns in labour. *BJOG* 98:1093, 1991
- Myers RE: Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 112:246, 1972
- Myers RE, Mueller-Heubach E, Adamsons K: Predictability of the state of fetal oxygenation from a quantitative analysis of the components of late deceleration. *Am J Obstet Gynecol* 115:1083, 1973
- Nageotte MP, Bertucci L, Towers CV, et al: Prophylactic amnioinfusion in pregnancies complicated by oligohydramnios: a prospective study. *Obstet Gynecol* 77:677, 1991



- Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ, et al: Meconium: a 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 83:328, 1994
- National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop: Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for integration. *Am J Obstet Gynecol* 177:1385, 1997
- Neesham DE, Umstad MP, Cincotta RB, et al: Pseudo-sinusoidal fetal heart rate pattern and fetal anemia: case report and review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 33:386, 1993
- Neilson DR Jr, Freeman RK, Mangan S: Signal ambiguity resulting in unexpected outcome with external fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 198:717, 2008
- Neilson JP: Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database System Rev* 5:CD000116, 2013
- Nicolaides KH, Sadovsky G, Cetin E: Fetal heart rate patterns in red blood cell isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 161:351, 1989
- Nunes I, Ayres-de-Campos D, Costa-Santos C, et al: Differences between external and internal fetal heart rate monitoring during the second stage of labor: a prospective observational study. *J Perinat Med* January 16, 2014 [Epub ahead of print]
- Ogueh O, Steer P: Gender does not affect fetal heart rate variation. *BJOG* 105:1312, 1998
- Ogundipe OA, Spong CY, Ross MG: Prophylactic amnioinfusion for oligohydramnios: a re-evaluation. *Obstet Gynecol* 84:544, 1994
- Owen J, Henson BV, Hauth JC: A prospective randomized study of saline solution amnioinfusion. *Am J Obstet Gynecol* 162:1146, 1990
- Parer J: NIH sets the terms for fetal heart rate pattern interpretation. *OB/Gyn News*, September 1, 1997
- Parer JT: Personalities, politics and territorial tiffs: a half century of fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 204(6):548, 2011
- Parer JT, Ikeda T: A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol* 197:26, 2007
- Parer JT, King TL: Fetal heart rate monitoring: the next step? *Am J Obstet Gynecol* 203(6):520, 2010
- Parer WJ, Parer JT, Holbrook RH, et al: Validity of mathematical models of quantitating fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol* 153:402, 1985
- Paul RH, Snidon AK, Yeh SY: Clinical fetal monitoring, 7. The evaluation and significance of intrapartum baseline FHR variability. *Am J Obstet Gynecol* 123:206, 1975
- Paul WM, Quilligan EJ, MacLachlan T: Cardiovascular phenomena associated with fetal head compression. *Am J Obstet Gynecol* 90:824, 1964
- Perlman JM, Wylie J, Kattwinkel J: Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 122(16 Suppl 2):S516, 2010
- Petrie RH: Dose/response effects of intravenous meperidine in fetal heart rate variability. *J Matern Fetal Med* 2:215, 1993
- Phelan JP, Ahn MO: Perinatal observations in forty-eight neurologically impaired term infants. *Am J Obstet Gynecol* 171:424, 1994
- Picquard F, Hsiung R, Mattauer M, et al: The validity of fetal heart rate monitoring during the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 72:746, 1988
- Pierce J, Gaudier FL, Sanchez-Ramos L: Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained fluid: meta-analysis of prospective clinical trials. *Obstet Gynecol* 95:1051, 2000
- Pillai M, James D: The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 76:812, 1990
- Pontonier G, Puech F, Grandjean H, et al: Some physical and biochemical parameters during normal labour. Fetal and maternal study. *Biol Neonate* 26:159, 1975
- Pressman EK, Blakemore KJ: A prospective randomized trial of two solutions for intrapartum amnioinfusion: effects on fetal electrolytes, osmolality, and acid-base status. *Am J Obstet Gynecol* 175:945, 1996
- Ramin KD, Leveno KJ, Kelly MS, et al: Amnionic fluid meconium: a fetal environmental hazard. *Obstet Gynecol* 87:181, 1996
- Rathore AM, Singh R, Ramji S, et al: Randomised trial of amnioinfusion during labour with meconium stained amniotic fluid. *BJOG* 109:17, 2002
- Renou P, Warwick N, Wood C: Autonomic control of fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 105:949, 1969
- Resnik R: Electronic fetal monitoring: the debate goes on . . . and on . . . and on. *Obstet Gynecol* 121(5):917, 2013
- Rinehart BK, Terrone DA, Barrow JH, et al: Randomized trial of intermittent or continuous amnioinfusion for variable decelerations. *Obstet Gynecol* 96:571, 2000
- Rocha E, Hammond R, Richardson B: Necrotic cell injury in the preterm and near-term ovine fetal brain after intermittent umbilical cord occlusion. *Am J Obstet Gynecol* 191:488, 2004
- Rogers MS, Mongelli M, Tsang KH, et al: Lipid peroxidation in cord blood at birth: the effect of labour. *BJOG* 105:739, 1998
- Samueloff A, Langer O, Berkus M, et al: Is fetal heart rate variability a good predictor of fetal outcome? *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:39, 1994
- Schucker JL, Sarno AP, Egerman RS, et al: The effect of butorphanol on the fetal heart rate reactivity during labor. *Am J Obstet Gynecol* 174:491, 1996
- Sherer DM: Blunted fetal response to vibroacoustic stimulation associated with maternal intravenous magnesium sulfate therapy. *Am J Perinatol* 11:401, 1994
- Sholapurkar SL: The conundrum of vanishing early decelerations in British obstetrics, a step backwards? Detailed appraisal of British and American classifications of fetal heart rate decelerations—fallacies of emphasis on waveform and putative aetiology. *J Obstet Gynaecol* 32(6):505, 2012
- Simpson KR, James DC: Efficacy of intrauterine resuscitation techniques in improving fetal oxygen status during labor. *Obstet Gynecol* 105:1362, 2005
- Skupski DW, Rosenberg CR, Eglinton GS: Intrapartum fetal stimulation tests: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 99:129, 2002
- Smith CV, Nguyen HN, Phelan JP, et al: Intrapartum assessment of fetal well-being: a comparison of fetal acoustic stimulation with acid-base determinations. *Am J Obstet Gynecol* 155:726, 1986
- Smith JH, Anand KJ, Cotes PM, et al: Antenatal fetal heart rate variation in relation to the respiratory and metabolic status of the compromised human fetus. *BJOG* 95:980, 1988
- Southall DP, Richards J, Hardwick RA, et al: Prospective study of fetal heart rate and rhythm patterns. *Arch Dis Child* 55:506, 1980
- Spong CY, Ogundipe OA, Ross MG: Prophylactic amnioinfusion for -meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 171:931, 1994
- Spong CY, Rasul C, Collea JV, et al: Characterization and prognostic significance of variable decelerations in the second stage of labor. *Am J Perinatol* 15:369, 1998
- Stewart RD, Bleich AT, Lo JY, et al: Defining uterine tachysystole: how much is too much? *Am J Obstet Gynecol* 207:290.e1–6, 2012
- Stiller R, von Mering R, König V, et al: How well does reflectance pulse oximetry reflect intrapartum fetal acidosis? *Am J Obstet Gynecol* 186:1351, 2002
- Thakor AS, Giussani DA: Effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296(1):R90, 2009
- Usta IM, Mercer BM, Aswad NK, et al: The impact of a policy of amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 85:237, 1995
- Van Geijn HP, Jongsma HN, deHaan J, et al: Heart rate as an indicator of the behavioral state. *Am J Obstet Gynecol* 136:1061, 1980
- Vintzileos AM, Nioka S, Lake M, et al: Transabdominal fetal pulse oximetry with near-infrared spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 192(1):129, 2005
- Walker J: Foetal anoxia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 61:162, 1953
- Wenstrom K, Andrews WW, Maher JE: Amnioinfusion survey: prevalence protocols and complications. *Obstet Gynecol* 86:572, 1995
- Westgate J, Harris M, Curnow JSH, et al: Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *Am J Obstet Gynecol* 169:1151, 1993
- Westgate JA, Bennet L, De Haan HH, et al: Fetal heart rate overshoot during repeated umbilical cord occlusion in sheep. *Obstet Gynecol* 97:454, 2001
- Wiberg-Itzel E, Lipponer C, Norman M, et al: Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicenter trial. *BMJ* 336:1284, 2008
- Williams JW: *Williams Obstetrics*, 1st ed. New York, Appleton, 1903
- Xu H, Hofmeyr J, Roy C, et al: Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid: a systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 114:383, 2007
- Yam J, Chua S, Arulkumaran S: Intrapartum fetal pulse oximetry. Part I: principles and technical issues. *Obstet Gynecol Surv* 55:163, 2000
- Young BK, Katz M, Wilson SJ: Sinusoidal fetal heart rate, 1. Clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 136:587, 1980a
- Young BK, Weinstein HM: Moderate fetal bradycardia. *Am J Obstet Gynecol* 126:271, 1976
- Young DC, Gray JH, Luther ER, et al: Fetal scalp blood pH sampling: its value in an active obstetric unit. *Am J Obstet Gynecol* 136:276, 1980b
- Young RC, Zhang P: Functional separation of deep cytoplasmic calcium from subplasmalemmal space calcium in cultured human uterine smooth muscle cells. *Cell Calcium* 36(1):11, 2004
- Zalar RW, Quilligan EJ: The influence of scalp sampling on the cesarean section rate for fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 135:239, 1979



# Analgesia e Anestesia Obstétricas

PRINCÍPIOS GERAIS.....

504

ANALGESIA E SEDAÇÃO DURANTE O TRABALHO DE PARTO .....

505

BLOQUEIOS DE NERVOS .....

507

BLOQUEIO PUDENDO .....

508

BLOQUEIO RAQUIDIANO – RAQUIANESTESIA (SUBARACNÓIDEO) .....

509

ANALGESIA PERIDURAL .....

513

INFILTRAÇÃO LOCAL PARA A CESARIANA.....

517

ANESTESIA GERAL.....

517

A anestesia obstétrica impõe desafios peculiares. O parto inicia-se sem aviso prévio, podendo a anestesia ser necessária minutos após uma refeição completa. Os vômitos com aspiração do conteúdo gástrico são uma ameaça constante. As adaptações fisiológicas usuais da gravidez requerem consideração especial, principalmente no que se refere a complicações como pré-eclâmpsia, descolamento de placenta ou sepse.

Do total de mortes relacionadas com anestesia ocorridas nos Estados Unidos, entre 1995 e 2005, 3,6% ocorreram em gestantes (Li, 2009). Berg e colaboradores (2010) analisaram as mortes de mulheres ocorridas durante a gestação ou no período de 1 ano desde a gravidez nos Estados Unidos entre 1998 e 2005. Eles concluíram que 54 das 4.693 mortes – 1,2 % – foram atribuídas a complicações anestésicas. Hawkins e colaboradores (2011) analisaram a mortalidade materna relacionada com anestesia nos Estados Unidos entre 1979 e 2002. Como mostra a [Tabela 25-1](#), a taxa de mortalidade materna relacionada com anestesia diminuiu quase 60% nesse período, e atualmente ocorre cerca de uma morte por anestesia para cada milhão de nascidos vivos. Cerca de 66% das mortes associadas a anestesia geral foram causadas por falha na intubação ou por problemas na indução durante cesariana. As mortes associadas a anestesia regional foram causadas por bloqueio ráqui ou peridural – 26%; insuficiência

respiratória – 19%, e reação a medicamentos – 19%. A melhora no índice de caso/fatalidade foi especialmente notável quando se considera que hoje a anestesia é usada nas pacientes com risco máximo e nas emergências mais apressadas, ou seja, com intervalo para decidir inferior a 15 minutos (Bloom, 2005).

Diversos fatores contribuíram para o aumento da segurança na anestesia obstétrica (Hawkins, 2011). O mais significativo foi o aumento no uso de analgesia regional. A maior disponibilidade de cobertura para atenção anestésica permanente quase com certeza é outro fator importante. Apesar desses resultados estimulantes indicando a segurança da anestesia geral, há relatos de complicações crescentes com as técnicas de analgesia regional.

PRINCÍPIOS GERAIS

Serviços de anestesia obstétrica

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2008) reafirmou sua posição conjunta com a American Society of Anesthesiologists de que o pedido de uma parturiente para ter sua dor aliviada pode ser uma indicação médica suficiente para sua provisão. A identificação de qualquer dos fatores de risco apresentados na [Tabela 25-2](#) indica a necessidade de consulta imediata com a equipe de anestesia, a fim de permitir um plano conjunto de condução. Esse plano deve incluir estratégias para minimizar a necessidade de anestesia de emergência em mulheres para as quais esse tipo de anestesia seria particularmente arriscado.

As metas para aperfeiçoar os serviços de anestesia obstétrica foram estabelecidas em conjunto pelo American College of Obstetricians and Gynecologists e pela American Society of Anesthesiologists (2009) e incluem:

1. Disponibilidade de um profissional licenciado e credenciado a administrar anestesia de forma apropriada sempre que necessário e a dar suporte de vida nos casos de emergência obstétrica.

2. Disponibilidade de equipe de anestesia de forma a permitir o início da cesariana no prazo de 30 minutos, contados a partir da decisão de realizar o procedimento.



**TABELA 25-1** Índice de caso/fatalidade e taxas relativas de morte relacionada com anestesia durante cesariana distribuídos por tipo de anestesia nos Estados Unidos, 1979-2002

Ano da morte	Índice de caso/fatalidade <sup>a</sup>		Taxas relativas
	Anestesia geral	Analgesia regional	
1979-1984	20,0	8,6	2,3 (95% IC 1,9-2,9)
1985-1990	32,3	1,9	16,7 (95% IC 12,9-21,8)
1991-1996	16,8	2,5	6,7 (95% IC 3,0-14,9)
1997-2002	6,5	3,8	1,7 (95% IC 0-4,6)

<sup>a</sup>Mortes por milhão de anestésias gerais ou regionais.  
IC, intervalo de confiança.  
Dados de Hawkins, 2011.

- 3. Equipe de anestesia disponível imediatamente para realizar cesariana de emergência durante o trabalho de parto ativo de uma gestante que estiver tentando parto vaginal após cesariana anterior (**Capítulo 31**).
- 4. Indicação de anesthesiologista qualificado para ser responsável por todas as anestésias administradas.
- 5. Disponibilidade de um médico com certificação em obstetrícia para realizar parto instrumental ou cesariana durante a administração da anestesia.
- 6. Disponibilidade de equipamentos, instalações e equipe de apoio equivalente à encontrada em uma sala de cirurgia.
- 7. Disponibilidade imediata de equipe, independente da equipe cirúrgica, para assumir a responsabilidade por manobras de reanimação em caso de recém-nato deprimido (**Capítulo 32**).

Para que tais metas sejam atingidas, em geral há necessidade de cobertura de anesthesiologista nas 24 horas. A provisão desses serviços é mais difícil nas instituições de menor porte – um problema aqui enfatizado pelo fato de que cerca de 33% dos hospitais nos Estados Unidos que fornecem serviços obstétricos realizam menos de 500 partos por ano (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009).

**TABELA 25-2** Fatores maternos que indicam consulta a anestesista

Obesidade mórbida
Edema intenso ou anormalidades anatômicas na face, no pescoço ou na coluna vertebral, incluindo traumatismo ou cirurgia
Dentição anormal, mandíbula pequena ou dificuldade de abrir a boca
Estatura extremamente baixa, pescoço curto ou artrite cervical
Bócio
Quadros clínicos graves da gestante, como doenças cardíaca, pulmonar ou neurológica graves
Distúrbios hemorrágicos
Pré-eclâmpsia grave
Complicações em anestesia prévia
Complicações obstétricas com alta probabilidade de indicação de parto instrumental – são exemplos placenta prévia, prematuridade, apresentação pélvica ou gestação múltipla de maior ordem

Adaptada de American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Washington, 2012.

Bell e colaboradores (2000) calcularam a sobrecarga financeira relacionada com o fornecimento de cobertura anestésica obstétrica 24 horas por dia em toda a semana. Considerando a indenização e o reembolso médios do Medicaid, os autores concluíram que tal cobertura seria financeiramente inviável em sua instituição terciária de referência. Na formação dessa sobrecarga financeira, reside o fato de algumas seguradoras negarem reembolso para a analgesia peridural nos casos sem alguma indicação clínica específica – conduta repudiada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists e pela American Society of Anesthesiologists (2008).

**Papel do obstetra**

Todo obstetra deve ser proficiente em analgesia local e pudenda, a serem administradas em circunstâncias apropriadamente determinadas. Entretanto, de forma geral, é preferível que seja um anesthesiologista a prover o alívio da dor, de modo a liberar o obstetra para que se concentre no trabalho de parto e no feto.

**Princípios do alívio da dor**

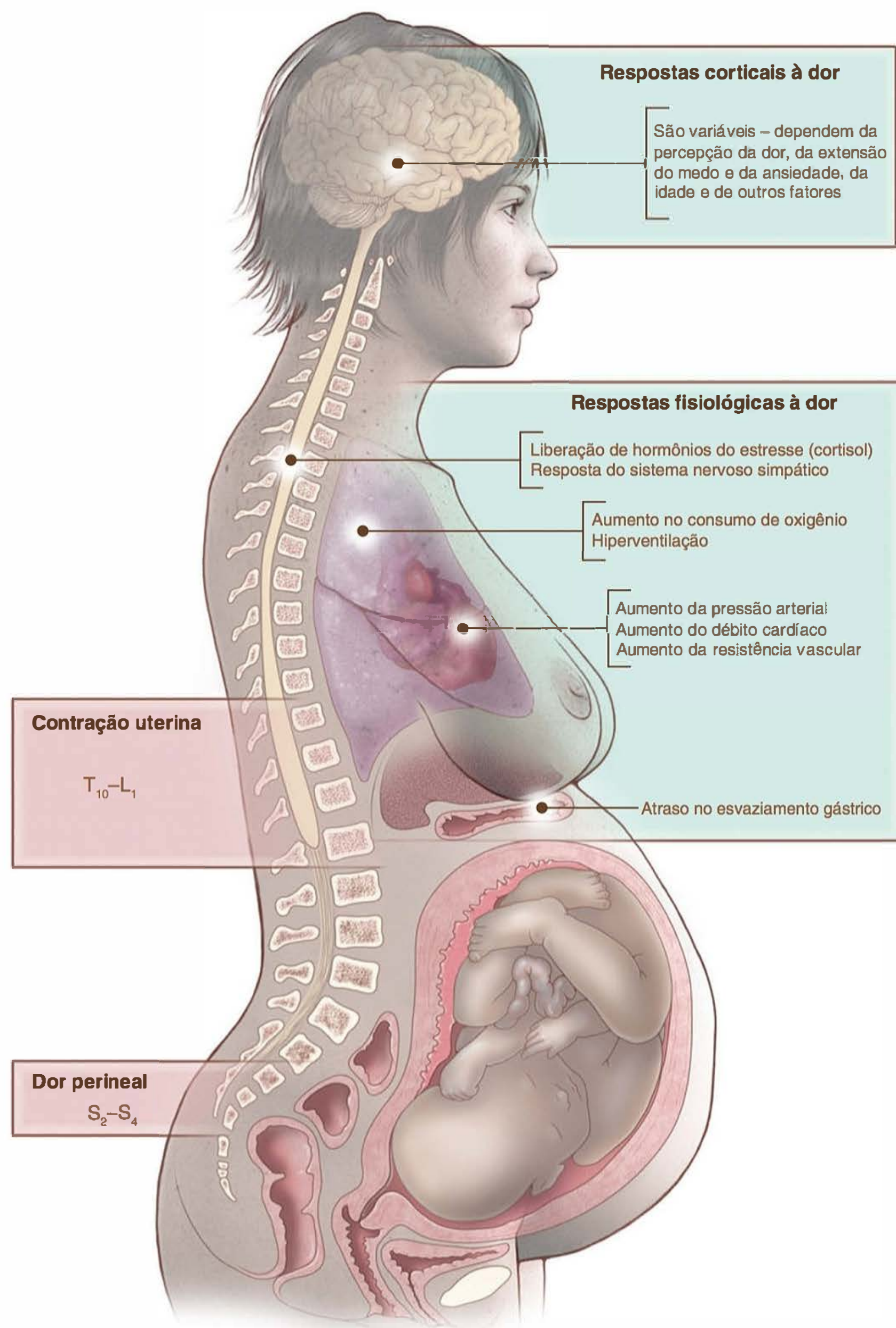
Em sua revisão, Hawkins (2010) enfatizou que a dor do parto é uma resposta altamente individualizada a estímulos variados que são singularmente percebidos e interpretados (**Figura 25-1**). Tais estímulos são modificados por circunstâncias emocionais, motivacionais, cognitivas, sociais e culturais. A dor do trabalho de parto causada pelas contrações uterinas e pela dilatação do colo é transmitida por nervos simpáticos viscerais aferentes que entram na medula espinal entre T<sub>10</sub> e L<sub>1</sub>. Mais tarde no curso do trabalho de parto, o estiramento do períneo transmite estímulos dolorosos por meio do nervo pudendo e dos nervos sacros entre S<sub>2</sub> e S<sub>4</sub>. As respostas corticais à dor e à ansiedade durante o trabalho de parto são complexas e podem ser influenciadas pelas expectativas maternas com o nascimento, por sua idade e pela preparação educacional, além da existência de apoio emocional, entre outros fatores. A percepção da dor é exacerbada pelo medo e pela necessidade de se manter em movimento. Uma gestante pode estar motivada para ter determinado tipo de experiência com o parto, e essas opiniões influenciam seu julgamento acerca do controle da dor e outras decisões tomadas durante o trabalho de parto e o período expulsivo.

As respostas fisiológicas da gestante à dor do parto podem influenciar o bem-estar da mãe e do feto. Por exemplo, a hiperventilação pode causar hipocarbia. O aumento da taxa de metabolismo aumenta o consumo de oxigênio. O aumento do débito cardíaco e da resistência vascular pode aumentar a pressão arterial materna. Dor, estresse e ansiedade causam a liberação de hormônios do estresse como o cortisol e as β-endorfinas. A resposta do sistema nervoso simpático à dor leva a um aumento acentuado das catecolaminas circulantes que pode afetar de maneira negativa a atividade uterina e o fluxo sanguíneo uteroplacentário. A analgesia efetiva atenua ou elimina essas respostas.

**ANALGESIA E SEDAÇÃO DURANTE O TRABALHO DE PARTO**

Quando as contrações uterinas e a dilatação do colo causam desconforto, o alívio da dor com um narcótico, como a mepe-





**FIGURA 25-1** Fontes de dor durante o trabalho de parto e respostas fisiológicas maternas. (De Hawkins, 2010, com autorização.)

ridina, associado ao uso de um fármaco tranquilizante, como a prometazina, em geral é um esquema apropriado. Com um programa bem-sucedido de analgesia e sedação, a parturiente pode repousar entre as contrações. Nessas circunstâncias, a gestante costuma sentir desconforto no auge de uma contração uterina efetiva. Com a seleção e a administração apropriadas dos medicamentos apresentados na [Tabela 25-3](#), esses objetivos são atingidos com segurança.

## Agentes parenterais

### Meperidina e prometazina

A meperidina, 50 a 100 mg, com prometazina, 25 mg, pode ser administrada por via intramuscular com intervalos de 2 a 4 horas. Obtém-se efeito mais rápido administrando a meperidina por via intravenosa em doses de 25 a 50 mg a cada 1 a 2 horas.

O efeito analgésico é máximo 30 a 45 minutos após a injeção intramuscular, sendo, porém, quase imediato após a administração intravenosa. A meperidina atravessa rapidamente a placenta, sendo sua meia-vida no recém-nato de cerca de 13 horas ou mais (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Sua ação depressora no feto ocorre quase imediatamente após obter o efeito analgésico máximo na mãe.

De acordo com Bricker e Lavender (2002), a meperidina é o opioide mais usado em todo o mundo para o alívio da dor durante o trabalho de parto. Tsui e colaboradores (2004) concluíram que a meperidina é superior ao placebo para o alívio da dor no primeiro estágio do trabalho de parto. Em um estudo randomizado sobre analgesia peridural conduzido no Parkland Hospital, a analgesia com meperidina intravenosa controlada pela própria paciente mostrou-se um método pouco dispendioso e razoavelmente efetivo para a analgesia do parto (Sharma, 1997). As parturientes randomizadas para autoadministração de analgesia receberam uma dose inicial em *bolus* contendo 50 mg de meperidina e 25 mg de prometazina. A partir de então, uma bomba infusora foi regulada para fornecer 15 mg de meperidina a cada 10 minutos, segundo a necessidade, até o nascimento da criança. Foi identificada sedação neonatal, definida pela necessidade de tratamento com naloxano na sala de parto, em 3% dos neonatos.

### Butorfanol

Esse narcótico sintético, administrado em doses de 1 a 2 mg, apresenta resultados comparativamente melhores que os da meperidina em doses de 40 a 60 mg (Quilligan, 1980). Os principais efeitos colaterais são sonolência, tontura e disforia. Há relatos de que a depressão respiratória neonatal é menor do que com a meperidina. É importante ressaltar que os dois medicamentos não podem ser administrados de forma contígua, uma vez que o butorfanol antagoniza o efeito narcótico da meperidina. Hatjis e Meis (1986) descreveram a ocorrência de um padrão de frequência cardíaca sinusoidal transitório em fetos após a administração de butorfanol, mas sem sequelas maternas ou neonatais de curto prazo ([Capítulo 24](#)).

### Fentanila

Esse potente opioide sintético de ação curta pode ser administrado em doses de 50 a 100 µg por via intravenosa a cada hora. Sua principal desvantagem é a curta duração da ação, o que requer doses frequentes ou utilização de bomba infusora intravenosa controlada pela paciente. Além disso, Atkinson e colaboradores (1994) relataram que o butorfanol proporcionou melhor analgesia inicial do que a fentanila e esteve associado com menor necessidade de medicação adicional ou de analgesia peridural.



TABELA 25-3 Alguns analgésicos parenterais para a dor do parto

Agente	Dose comum	Frequência	Início da ação	Meia-vida no neonato
Meperidina	25-50 mg (IV)	Q 1-2 h	5 min (IV)	~18-20 h
	50-100 mg (IM)	Q 2-4 h	30-45 min (IM)	~60 h
Fentanila	50-100 µg (IV)	Q 1 h	1 min	~5 h
Nalbufina	10 mg (IV ou IM)	Q 3 h	2-3 min (IV)	~4 h
			15 min (IM)	
Butorfanol	1-2 mg (IV ou IM)	Q 4 h	1-2 min (IV)	Desconhecida
			10-30 min (IM)	
Morfina	2-5 mg (IV)	Q 4 h	5 min (IV)	~7 h
	10 mg (IM)		30-40 min (IM)	

IM, intramuscular; IV, intravenoso; Q, a cada.

Eficácia e segurança dos agentes parenterais

A sedação parenteral não é isenta de riscos. Hawkins e colaboradores (1997) relataram que 4 das 129 mortes maternas relacionadas com anestesia ocorreram em razão desse tipo de sedação – uma por aspiração, duas por ventilação inadequada, e uma por *overdose*.

O uso de narcóticos durante o trabalho de parto pode causar depressão respiratória no recém-nato. A naloxona é um antagonista de narcóticos capaz de reverter a depressão respiratória induzida por opioides. Ela atua deslocando o narcótico de seus receptores específicos no sistema nervoso central. Podem surgir sintomas de abstinência nos indivíduos que apresentem dependência física de narcóticos. Por esse motivo, a naloxona é contraindicada em recém-natos filhos de mulheres viciadas em narcóticos (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Após o estabelecimento de ventilação adequada, a naloxona pode ser administrada para reverter a depressão respiratória nos neonatos cujas mães tenham recebido narcóticos (Capítulo 32).

Óxido nitroso

A autoadministração de uma mistura contendo 50% de óxido nítrico (N<sub>2</sub>O) e oxigênio garante analgesia satisfatória durante o parto (Rosen, 2002a). Há algumas preparações pré-misturadas em um único cilindro, enquanto, em outras, utiliza-se um aparelho para fazer a mistura dos dois gases a partir de tanques distintos. Os gases devem estar conectados a um circuito de respiração por meio de uma válvula que se abre apenas quando a paciente inspira. A utilização de óxido nítrico intermitente para controlar a dor do trabalho de parto foi revisada por Rosen (2002a).

BLOQUEIOS DE NERVOS

Diversos bloqueios de nervos foram desenvolvidos ao longo dos anos para obter alívio da dor durante o trabalho de parto e o período expulsivo. Eles incluem os bloqueios podendo e paracervical, além dos bloqueios neuraxiais como ráqui, peridural, e técnicas combinando os níveis peridural e ráqui.

Agentes anestésicos

Na Tabela 25-4 estão descritos os anestésicos mais utilizados nos bloqueios, além de suas concentrações, doses e duração de ação. A dose de cada agente varia amplamente e depende do

tipo de bloqueio e do estado físico da gestante. O início da ação, a duração e a qualidade da analgesia podem ser aprimorados com o aumento da dose. Isso pode ser feito com segurança com a administração incremental de *bolus* de pequeno volume e o monitoramento cuidadoso dos sinais iniciais de intoxicação. A administração desses agentes deve ser seguida por monitoração apropriada das possíveis reações adversas. Equipamentos e pessoal capacitado a lidar com tais reações devem estar imediatamente disponíveis.

Com frequência, efeitos adversos graves ocorrem em decorrência de injeções intravenosas inadvertidas. A toxicidade sistêmica causada pelos anestésicos locais manifesta-se caracteristicamente nos sistemas nervoso central e cardiovascular. Por esse motivo, ao se iniciar a injeção peridural, deve-se adicionar epinefrina diluída para ser administrada como dose de teste. Um aumento súbito e significativo da frequência cardíaca materna após a administração sugere localização intravenosa do cateter. Os analgésicos locais são produzidos em mais de uma concentração e em ampolas de diversos tamanhos, o que aumenta a possibilidade de erros na administração da dose.

Toxicidade no sistema nervoso central

Os sintomas iniciais são de *estimulação*; contudo, à medida que os níveis séricos aumentam, segue-se a *depressão* do sistema. Os sintomas podem ser sensação de leveza na cabeça, tontura, zumbido, gosto metálico, bem como dormência da língua e da boca. Os pacientes podem apresentar comportamento bizarro, fala arrastada, fasciculação e excitação muscular, e, finalmente, convulsões generalizadas, seguidas de perda de consciência.

Para o tratamento, as convulsões devem ser controladas, as vias respiratórias devem ser garantidas e a oxigenoterapia deve ser iniciada. A succinilcolina abole as manifestações convulsivas periféricas, permitindo que se proceda à intubação traqueal. O diazepam pode ser usado para inibir convulsões. O sulfato de magnésio, usado de acordo com o esquema para eclâmpsia, também controla as convulsões (Capítulo 40). Podem ocorrer alterações no ritmo cardíaco fetal, como desaceleração tardia ou bradicardia persistente, em razão da hipoxia e da acidose láctica maternas causadas pelas convulsões. Com o fim das convulsões e a administração de oxigênio, além da aplicação de outras medidas de suporte, o feto em geral recupera-se mais rapidamente enquanto ainda está no útero do que logo após a cesariana. Além disso, a mãe é beneficiada com o atraso da retirada da criança até que a hipoxia e a acidose metabólica tenham sido reduzidas.



TABELA 25-4 Agentes anestésicos locais usados em obstetrícia

Agente anestésico <sup>a</sup>	Concentração comum (%)	Volume comum (mL)	Início da ação	Duração média (min)	Dose máxima (mg)	Utilidade clínica
Aminoésteres <sup>b</sup>						
2-Cloroprocaina	2	10-20	Rápido	30-60	800	Infiltração local ou bloqueio pudendo Peridural <i>apenas</i> para cesariana
	3	10-20		30-60		
Aminoamidas <sup>b</sup>						
Bupivacaína	0,25	5-10	Lento	60-90	175	Peridural para parto
	0,5	10-20		90-150		Peridural para cesariana
	0,75	1,5-2		60-120		Espinal para cesariana
Lidocaína	1-1,5	10-20	Rápido	30-60	300	Infiltração local ou bloqueio pudendo
	1,5-2	5-20		60-90		Peridural para parto normal ou cesariana
	5	1,5-2		45-60		Espinal para D&C ou ligadura tubária puerperal
Ropivacaína	0,2-0,5	5-10	Lento	60-90	200	Peridural para trabalho de parto
	0,5-1	10-30		90-150		250

<sup>a</sup>Sem epinefrina.  
<sup>b</sup>Os ésteres são hidrolisados por colinesterases plasmáticas, e as amidas, por depuração hepática.  
D&C, dilatação e curetagem.  
Adaptada de Liu, 2009. Cortesia dos Drs. Shiv Sharma e Erica Grant.

Toxicidade cardiovascular

Tais manifestações em geral ocorrem mais tardiamente do que a toxicidade cerebral, e podem não acontecer, uma vez que são induzidas por níveis séricos mais altos do fármaco. A exceção notável é a bupivacaína, cujas neurotoxicidade e cardiotoxicidade ocorrem em níveis séricos quase idênticos (Mulroy, 2002). Em razão do risco de toxicidade sistêmica, o uso de solução de bupivacaína a 0,75% para injeção peridural foi proibido pela Food and Drug Administration. Assim como ocorre na neurotoxicidade, a toxicidade cardiovascular caracteriza-se por estimulação inicial seguida por depressão. Como consequência, observam-se hipertensão arterial e taquicardia, logo seguidas por hipotensão, arritmias cardíacas e redução da perfusão uteroplacentária.

A hipotensão deve ser tratada inicialmente colocando-se a parturiente em decúbito lateral a fim de evitar compressão da aorta e da veia cava. Deve-se iniciar infusão rápida de solução cristaloide em conjunto com a administração intravenosa de efedrina. Há que se considerar a possibilidade de cesariana se os sinais vitais maternos não forem restaurados no prazo de 5 minutos após a parada cardíaca (Capítulo 47). Do mesmo modo que ocorre nas convulsões, é provável que o feto se recupere mais rapidamente dentro do útero assim que o débito cardíaco materno tenha sido restabelecido.

Bloqueio pudendo

A dor no parto vaginal decorre de estímulos com origem no trato genital inferior. Tais estímulos são transmitidos pelo nervo pudendo, cujos ramos periféricos garantem a inervação sensitiva ao períneo, ao ânus, à vulva e ao clitóris. O nervo pudendo passa abaixo da superfície posterior do ligamento sacroespi-

nhoso exatamente onde esse ligamento se fixa à espinha ilíaca. As fibras sensitivas do nervo pudendo têm origem nos ramos ventrais das raízes de S<sub>2</sub> a S<sub>4</sub>.

Esse bloqueio é um método relativamente seguro e simples de prover analgesia para o parto espontâneo. Como mostra a Figura 25-2, utiliza-se um tubo introdutor para abrigar e direcionar uma agulha calibre 22 de 15 cm até a posição sobre o nervo pudendo. A extremidade do introdutor deve ser posicionada contra a mucosa vaginal imediatamente abaixo da ponta da espinha ciática. O introdutor permite a protrusão da agulha por 1,0 a 1,5 cm além de sua extremidade, e a agulha é empurrada, passando pela extremidade do tubo para penetrar na mucosa. Infiltra-se 1 mL de solução de lidocaína a 1% ou a dose equivalente de outro anestésico local (ver Tabela 25-3). Para evitar infusão intravascular, deve-se proceder à aspiração do êmbolo antes de iniciar todas as infiltrações. Em seguida, a agulha deve ser avançada até que toque o ligamento sacroespinhoso, a ser infiltrado com 3 mL de lidocaína. A agulha continua sendo avançada, atravessando o ligamento. Quando ela perfura o tecido areolar frouxo atrás do ligamento, percebe-se a queda da resistência no êmbolo. Nessa região, deve-se injetar mais 3 mL de solução anestésica. A seguir, a agulha é retirada para dentro do tubo introdutor, a ser movido para uma posição logo acima da espinha ciática. A agulha é então inserida na mucosa, onde devem ser infiltrados mais 3 mL. Em seguida, o procedimento deve ser repetido do outro lado.

Cerca de 3 a 4 minutos após a injeção, o bloqueio bem-sucedido do pudendo permitirá o pinçamento das partes inferior da vagina e posterior da vulva bilateralmente sem que a paciente sinta dor. Se o parto ocorrer antes que o bloqueio pudendo se torne efetivo e houver a indicação de uma episiotomia, então a comissura vaginal, o períneo e a região adjacente



demonstraram aumento no índice de pulsatilidade das artérias uterinas após o bloqueio paracervical (Capítulo 10). Tais observações corroboram a hipótese de que o vasospasmo induzido pelo fármaco seja a causa da bradicardia fetal (Manninen, 2000). Por essas razões, o bloqueio paracervical não deve ser utilizado em situações de possível comprometimento fetal.

### Bloqueio regional neuraxial

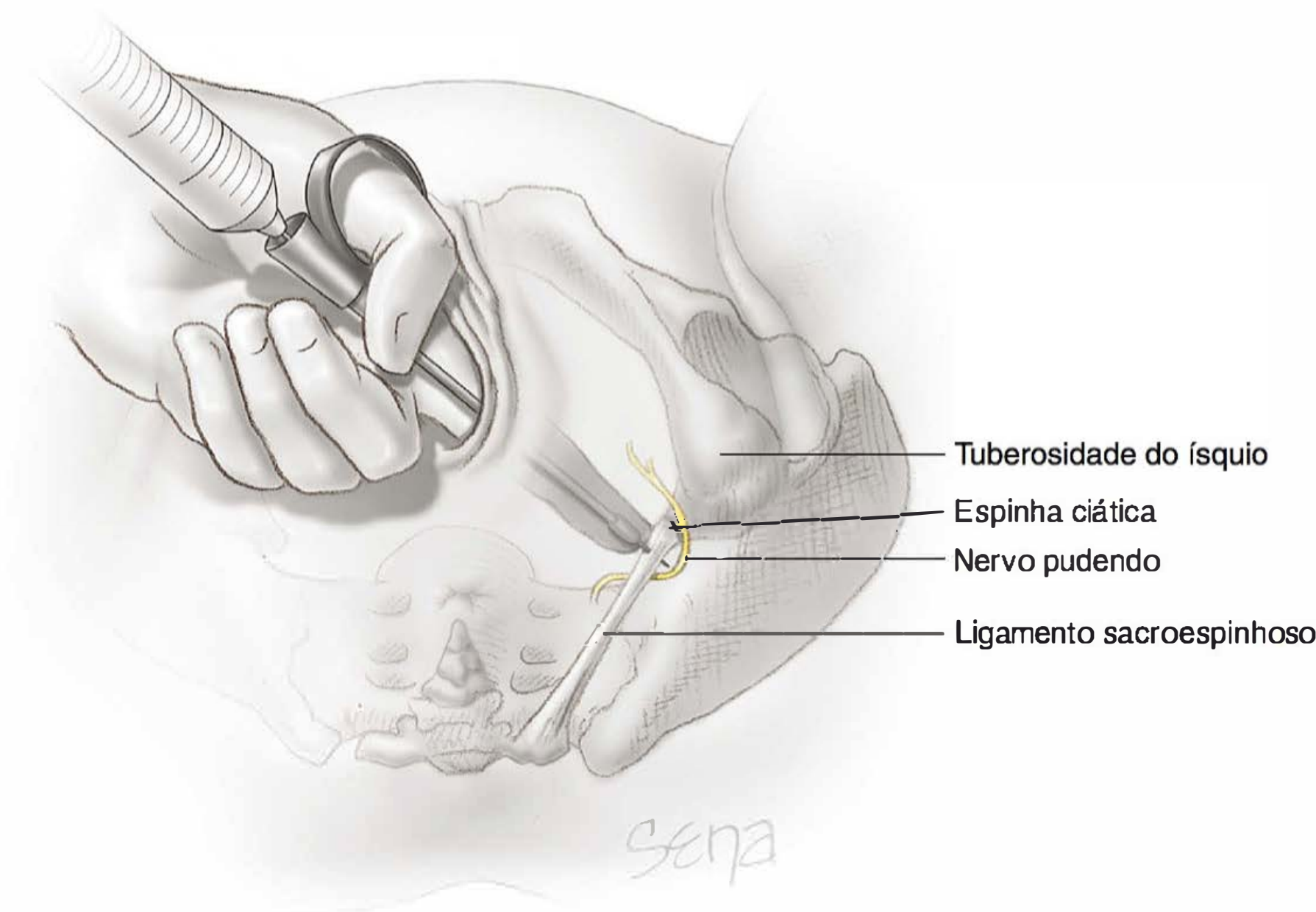
As técnicas de bloqueio peridural, ráqui ou combinada ráqui-peridural foram as mais utilizadas nos Estados Unidos em 2008 (Osterman, 2011b). Quase 2 a cada 3 gestantes receberam anestesia neuraxial para o alívio da dor durante o trabalho de parto ou no período expulsivo por via vaginal ou cesariana. As técnicas neuraxiais foram mais comuns nos partos vaginais a fórceps (84%) ou com extração a vácuo (77%), em comparação com os partos vaginais espontâneos (60%) (Osterman, 2011a). Entre as primigestas,

68% daquelas com parto vaginal receberam anestesia neuraxial, contra 57% daquelas que já haviam tido um ou mais partos anteriormente.

A *analgesia* peridural por meio de cateter, como mostra a Figura 25-3, normalmente é usada para o alívio da dor do trabalho de parto, embora também possa ser usada para prover *anestesia* em caso de parto instrumental ou cesariana. A ráqui-analgesia costuma ser administrada em uma única injeção intratecal de anestésico local no momento do parto instrumental ou da cesariana. O uso de ráqui contínua, durante o trabalho de parto, por meio de cateter espinal de permanência, também está sendo pesquisado. A analgesia/anestesia ráqui-peridural combinada, também ilustrada na Figura 25-3, consiste em uma injeção intratecal simples seguida por posicionamento do cateter no espaço peridural, para a infusão de anestésico local ou de um opioide como fentanila, controlada pela paciente ou por profissional de saúde. A técnica ráqui-peridural combinada tem a vantagem de alívio imediato da dor produzido pela injeção espinal associada a uma porta para analgesia contínua via cateter peridural. Diferentemente da injeção espinal, o alívio produzido pelo cateter peridural leva cerca de 30 minutos para se tornar efetivo. Talvez até 33% das pontas de cateter peridural migrem durante o trabalho de parto, resultando em controle ineficaz da dor caso haja necessidade de cesariana.

### Bloqueio raquidiano – raquianestesia (subaracnóideo)

Há muito tempo, a introdução de anestésico local no espaço subaracnóideo vem sendo usada para produzir analgesia durante o parto. Entre as vantagens, estão menor tempo gasto com o procedimento, início rápido do efeito e alto índice de sucesso. Considerando a redução do espaço subaracnóideo durante a gravidez, provavelmente como consequência do intumescimento do plexo venoso interno vertebral, o mesmo volume do agen-



**FIGURA 25-2** Infiltração local do nervo pudendo. Técnica transvaginal mostrando a agulha estendendo-se para além da bainha e atravessando o ligamento sacroespinhoso para alcançar o nervo pudendo.

da vagina poderão ser infiltrados com 5 a 10 mL de lidocaína a 1% diretamente no local onde será feita a episiotomia. No momento do fechamento, em geral o bloqueio pudendo já terá se tornado efetivo.

O bloqueio pudendo em geral não provê analgesia adequada quando o parto exige manipulação obstétrica extensa. Além disso, esse tipo de analgesia costuma ser inadequado às mulheres para as quais haja indicação de visualização completa do colo e da região superior da vagina ou de exploração manual da cavidade uterina.

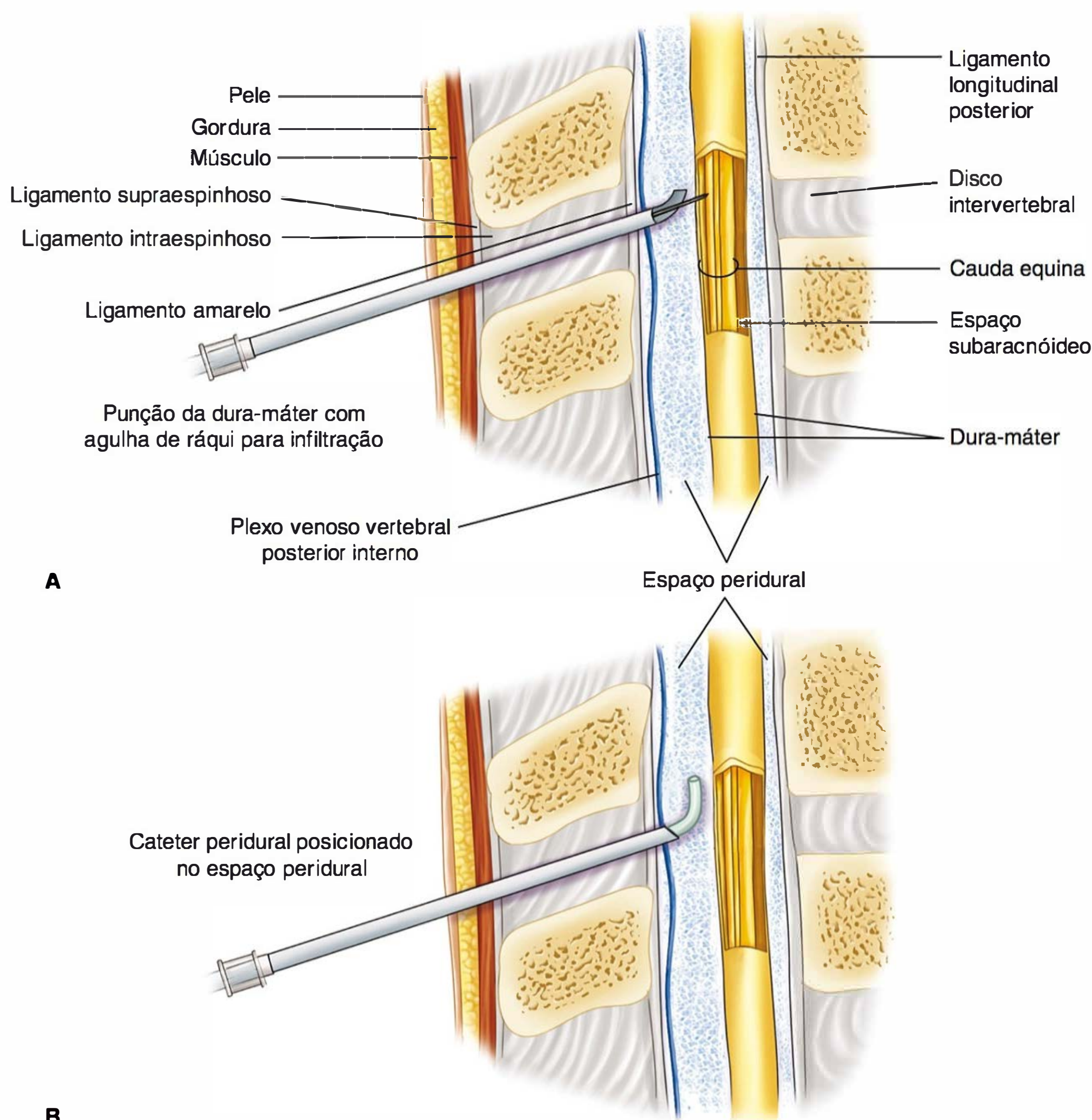
Raramente há complicações com esse bloqueio. Como descrevemos anteriormente, a injeção intravascular de anestésico local pode causar toxicidade sistêmica grave. A formação de hematoma causado por perfuração de um vaso sanguíneo é mais provável nas mulheres com coagulopatia (Lee, 2004). É raro ocorrer infecção no sítio de infiltração. A infecção pode se disseminar posteriormente à articulação do quadril, para a musculatura glútea ou para o espaço retropsoas (Svancarek, 1977).

### Bloqueio paracervical

Esse bloqueio em geral provê alívio satisfatório da dor durante o primeiro estágio do trabalho de parto. Contudo, considerando que os nervos pudendos não são bloqueados, há necessidade de analgesia adicional para o período expulsivo. Para o bloqueio paracervical, em geral utilizam-se 5 a 10 mL de solução de lidocaína ou cloroprocaina a 1% injetados lateralmente no colo uterino, às 3 e 9 horas. Como esses anestésicos têm ação relativamente curta, talvez haja necessidade de repetir o procedimento de bloqueio durante o trabalho de parto. Esse tipo de bloqueio não é usado no Hospital Parkland.

A bradicardia fetal é uma complicação preocupante que ocorre em cerca de 15% dos bloqueios paracervicais (Rosen, 2002b). A bradicardia costuma surgir no prazo de 10 minutos, podendo perdurar por até 30 minutos. Estudos com Doppler





**FIGURA 25-3** Analgesia neuraxial. **A.** Analgesia raqui-peridural combinada. **B.** Analgesia peridural.

te anestésico produz bloqueio muito maior nas parturientes do que nas não gestantes.

### Parto vaginal

O bloqueio raqui baixo pode ser usado para os partos instrumentais. O nível da analgesia deve se estender ao dermatomo T<sub>10</sub>, que corresponde ao nível da cicatriz umbilical. O bloqueio até esse nível proporciona excelente alívio da dor das contrações uterinas (Figura 25-4).

Diversos agentes anestésicos locais vêm sendo usados para a raquianalgesia (ver Tabela 25-4). A adição de glicose a qualquer desses agentes produz uma solução hiperbárica, mais pesada e densa que o líquido cerebrospinal (LCS). Com a paciente sentada, a solução hiperbárica tende a ocupar a posição caudal, e o decúbito lateral produz maior efeito do lado sobre o qual a paciente esteja deitada. A lidocaína, administrada em solução hiperbárica, produz excelente analgesia e tem a vantagem de início de ação rápido e duração relativamente curta. A bupivacaína, em solução de dextrose a 8,25%, provê anestesia satisfatória na região inferior da vagina e no períneo por mais de 1 hora. Nenhum desses agentes deve ser administrado até que

o colo esteja totalmente dilatado e os demais critérios para a utilização segura do fórceps tenham sido preenchidos (Capítulo 29). A hidratação venosa pré-analgésica com 1 L de solução cristalóide evita ou reduz a hipotensão em muitos casos.

### Cesariana

Para a cesariana, há necessidade de bloqueio sensorial até o nível do dermatomo T<sub>4</sub> (ver Figura 25-4). Conforme as dimensões da parturiente, utilizam-se 10 a 12 mg de bupivacaína em solução hiperbárica ou 50 a 75 mg de lidocaína em solução hiperbárica. A adição de 20 a 25 µg de fentanila acelera o início do bloqueio e reduz os tremores. A adição de 0,2 mg de morfina melhora o controle da dor durante a fase de retirada da criança e no pós-operatório.

### Complicações

Algumas das complicações mais comuns associadas à analgesia neuraxial são apresentadas na Tabela 25-5. É importante observar que as mulheres obesas apresentam redução significativa da ventilação; assim, é imperativo mantê-las sob monitoramento clínico estrito (Vricella, 2011).



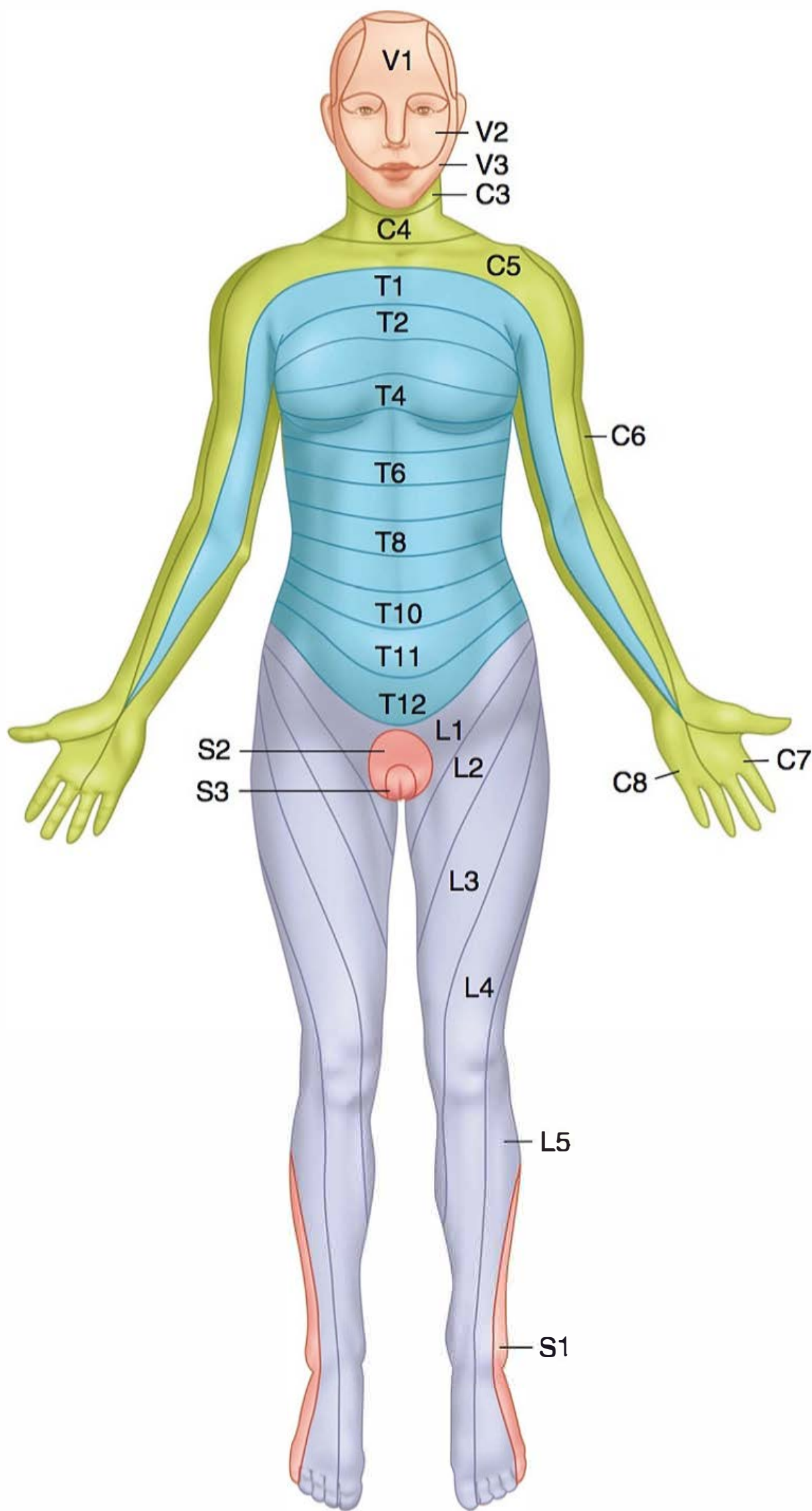


FIGURA 25-4 Distribuição dos dermatômeros.

**Hipotensão.** Essa complicação comum pode ocorrer logo após a injeção do anestésico local. Trata-se de uma consequência da vasodilatação produzida por bloqueio simpático, agravado por redução do retorno venoso, que é causado por compressão dos grandes vasos pelo útero. Em posição supina, mesmo na ausência de hipotensão materna medida na artéria braquial, o fluxo sanguíneo placentário pode estar significativamente reduzido. O tratamento consiste em deslocamento uterino, posicionando a paciente em decúbito lateral esquerdo, hidratação cristaloi-de intravenosa e injeções intravenosas em *bolus* de efedrina ou fenilefrina.

A efedrina é um agente simpaticomimético que se liga aos receptores  $\alpha$  e  $\beta$ , mas também atua indiretamente, aumentando a liberação de norepinefrina. Ela eleva a pressão arterial, aumentando a frequência cardíaca e, de forma variável, a resistência vascular periférica. Em estudos realizados em animais, a efedrina mostrou-se capaz de preservar o fluxo sanguíneo uteroplacentário durante a gravidez quando comparada com agonistas de receptores  $\alpha_1$ . Como consequência, é o vasopres-

TABELA 25-5 Complicações relacionadas com a analgesia regional

Complicação	Incidência (%)
Hipotensão (em gestante pré-hidratada submetida à cesariana)	
Ráqui	25-67
Peridural (em gestante pré-hidratada em trabalho de parto)	28-31
Peridural	8,5-9
Febre > 38°C (taxa em excesso sobre gestantes tratadas com narcótico)	
Nulíparas	19
Múltiparas	1
Cefaleia pós-punção dural	
Ráqui	1,5-3
Peridural	2
Ráqui-peridural combinada	1-2,8
Bradicardia transitória fetal	8
Prurido (apenas com a adição de opioide)	
Peridural	1,3-26
Ráqui	41-85
Alívio insuficiente da dor: peridural	9-15

Adaptada de American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b.

sor preferencial para uso em obstetrícia. A fenilefrina é um agonista  $\alpha$  exclusivo que aumenta a pressão arterial unicamente por meio de vasoconstrição. Em uma metanálise de sete ensaios randomizados, Lee e colaboradores (2002a) concluíram que os perfis de segurança da efedrina e da fenilefrina seriam comparáveis. Após a revisão sistemática que fez de 14 trabalhos, Lee (2002b) questionou a necessidade do uso rotineiro de profilaxia com efedrina nos casos de cesarianas eletivas. Contudo, embora haja relatos de acidemia fetal com o uso profilático de efedrina, isso não ocorreu com a profilaxia realizada com fenilefrina (Ngan Kee, 2004).

A hipotensão é o distúrbio mais comum na pressão arterial. Paradoxalmente, a hipertensão causada por injeções de ergonovina ou metilergonovina após o parto é mais comum nas mulheres que tenham recebido bloqueio peridural ou ráqui.

**Ráqui total.** Na maioria das vezes, o bloqueio raquidiano total ocorre após a administração de dose excessiva de anestésico local. Certamente nem sempre esta é a causa, uma vez que há relato de ráqui total acidental após uma dose peridural-teste. Quando há ráqui total, rapidamente sobrevêm hipotensão e apneia, que devem ser imediatamente tratadas para evitar parada cardíaca. Na mulher que não pariu, (1) o útero deve ser deslocado de imediato lateralmente para reduzir a compressão sobre a aorta e a veia cava, (2) deve-se estabelecer ventilação efetiva, de preferência com intubação traqueal, e (3) adminis-tram-se líquidos intravenosos e efedrina para correção da hipotensão.

**Cefaleia pós-punção dural.** O extravasamento de LCS no sítio de punção meníngea pode levar à “cefaleia pós-ráqui” ou pós-punção dural. Presume-se que, quando a mulher senta ou



fica de pé, a redução do volume do LCS traciona as estruturas sensíveis à dor do sistema nervoso central.

As taxas dessa complicação podem ser reduzidas usando agulhas de pequeno calibre e evitando punções múltiplas. Em um estudo prospectivo e randomizado avaliando cinco tipos diferentes de agulhas espinais, Vallejo e colaboradores (2000) concluíram que as agulhas Sprotte e Whitacre teriam os menores riscos de produzir cefaleia pós-punção dural. Sprigge e Harper (2008) relataram que a incidência de cefaleia pós-punção dural foi de 1% em mais de 5.000 mulheres submetidas à raquianalgesia. A cefaleia pós-punção dural é muito menos frequente com o bloqueio peridural, pois nesses casos a dura-máter não é puncionada intencionalmente. A incidência de punção dural inadvertida com a analgesia peridural é de cerca de 0,2% (Introna, 2012; Katircioglu, 2008). Não há evidências de que deixar a paciente em posição absolutamente plana por várias horas seja um procedimento efetivo para prevenir a cefaleia. A hidratação vigorosa tem seu valor, mas também faltam evidências para corroborar seu uso.

Se a paciente apresentar cefaleia, ensaios randomizados demonstraram que, com a administração de *caféina*, um vasoconstritor cerebral, obtém-se alívio temporário (Camann, 1990). Nos casos de cefaleia intensa, o procedimento mais efetivo é o *tampão sanguíneo no espaço peridural (blood patch)*. Dez a 20 mL de sangue autólogo devem ser retirados por punção venosa com cuidados de assepsia e colocados em um tubo *sem anticoagulante*. Esse sangue deve ser injetado no espaço peridural no mesmo local da punção da dura-máter. Com isso, interrompe-se o extravasamento de LCS por efeito de massa ou por coagulação. O alívio é imediato, e as complicações são incomuns. Em um ensaio randomizado com 64 mulheres, Scavone e colaboradores (2004) observaram que o uso profilático do tampão sanguíneo não reduziu a incidência da cefaleia pós-punção dural nem a necessidade do uso terapêutico subsequente do tampão.

Se a cefaleia não apresentar as características posturais patognomônicas ou persistir a despeito do tratamento com tampão sanguíneo, outros diagnósticos deverão ser considerados. Por exemplo, Chisholm e Campbell (2001) descreveram um caso de trombose do seio sagital superior que se manifestou sob a forma de cefaleia postural. Chan e Paech (2004) descreveram extravasamento persistente de LCS em três mulheres. Smarkusky e colaboradores (2006) descreveram um caso de pneumoencéfalo produzindo cefalgia imediata. Finalmente, há relatos de hematoma intracraniano e intraespinal subaracnóideo após raquianalgesia (Dawley, 2009; Liu, 2008).

**Convulsões.** Raramente, a cefaleia pós-punção dural é acompanhada por cegueira temporária e convulsões. Shearer e colaboradores (1995) descreveram oito desses casos ocorridos em uma série de 19.000 procedimentos de analgesia regional realizados no Hospital Parkland. Presume-se que essas complicações também sejam causadas por hipotensão no LCS. Em todos os casos, o tratamento imediato das convulsões, em conjunto com o uso de tampão sanguíneo, foi efetivo.

**Disfunção vesical.** Com a raquianalgesia, as sensações vesicais podem ficar obtusas, e o esvaziamento da bexiga pode ser prejudicado por várias horas após o parto. Como consequência, a distensão vesical é uma complicação pós-parto frequente, em especial quando são administrados volumes substanciais de líquido por via intravenosa. Millet (2012) distribuiu alea-

toriamente 146 gestantes tratadas com analgesia neuraxial para serem submetidas a cateterização vesical intermitente ou contínua e concluiu que o método intermitente estava associado a taxas significativamente mais altas de bacteriúria.

**Aracnoidite e meningite.** Os anestésicos locais não são mais preservados em álcool, formalina ou outros solutos tóxicos, e na maioria dos locais utilizam-se materiais descartáveis. Essas práticas, além do uso de técnicas de assepsia, tornaram raras a meningite e a aracnoidite, mas não as eliminaram completamente (Centers for Disease Control and Prevention, 2010).

**Contraindicações à raquianalgesia**

A **Tabela 25-6** mostra as contraindicações absolutas à analgesia regional de acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b). As complicações obstétricas associadas a hipovolemia e hipotensão maternas – por exemplo, hemorragia grave – são contraindicações ao uso de bloqueio raquidiano. Os efeitos cardiovasculares desse bloqueio na presença de perda sanguínea aguda em não grávidas foram documentados por Kennedy e colaboradores (1968).

Distúrbios da coagulação e problemas na hemostasia também impedem o uso de raquianalgesia. Embora não tenham sido feitos estudos randomizados para orientar a condução no momento do parto das mulheres em uso de anticoagulação, a opinião de consenso é que as gestantes em uso de heparina não fracionada subcutânea ou de baixo peso molecular devem ser orientadas a interromper o tratamento quando se iniciar o trabalho de parto (Krivak, 2007). A punção subaracnóidea também é contraindicada se houver celulite no local de entrada da agulha. Muitos consideram que os distúrbios neurológicos devam ser vistos como uma contraindicação, se não por outros motivos, para evitar que qualquer agravação da doença neurológica seja atribuída ao agente anestésico. Outros quadros maternos, como estenose aórtica ou hipertensão pulmonar significativas, também são contraindicações relativas à raquianalgesia (**Capítulo 49**).

Assim como ocorre com a hemorragia intensa, a pré-eclâmpsia grave constitui outra complicação na qual é possível antecipar redução significativa da pressão arterial quando se utiliza a analgesia neuraxial. Wallace e colaboradores (1995) distribuíram aleatoriamente 80 mulheres com pré-eclâmpsia grave, a serem submetidas à cesariana no Parkland Hospital, para receberem anestesia geral ou analgesia peridural ou ráqui-peridural combinada. Não foram observadas diferenças nos resultados maternos ou neonatais. Contudo, 30% das mulheres que receberam analgesia peridural e 22% das tratadas com bloqueio ráqui-peridural desenvolveram hipotensão, tendo a redução média na pressão arterial média ficado entre 15 e 25%.

**TABELA 25-6** Contraindicações absolutas para analgesia neuraxial

Hipotensão materna refratária ao tratamento
Coagulopatia materna
Trombocitopenia (definições variadas)
Uso de heparina de baixo peso molecular nas últimas 12 horas
Bacteremia materna não controlada
Infecção cutânea no local de entrada da agulha
Aumento da pressão intracraniana causada por lesão de massa



TABELA 25-7 Técnica de analgesia peridural para o parto

Obtenção de consentimento informado e consulta ao obstetra.
O monitoramento deve incluir as seguintes medidas:
Pressão arterial a cada 1 ou 2 minutos durante os 15 minutos que se seguem ao <i>bolus</i> inicial do anestésico local.
Monitoramento contínuo da frequência cardíaca materna durante a indução anestésica.
Monitoramento contínuo dos batimentos cardíacos fetais.
Comunicação verbal contínua.
Hidratação com 500 a 1.000 mL de solução de Ringer lactato.
A parturiente deve ser colocada em decúbito lateral ou sentada.
O espaço peridural deve ser identificado por meio da técnica de perda da resistência.
O cateter peridural deve ser introduzido por 3 a 5 cm no espaço peridural.
Injeta-se uma dose-teste de 3 mL de lidocaína a 1,5% com epinefrina a 1:200.000 ou bupivacaína a 0,25% com epinefrina a 1:200.000, após ter-se procedido à aspiração cuidadosa para evitar que haja injeção intravascular e após uma contração uterina. Com isso, reduz-se a possibilidade de haver confusão entre a taquicardia causada pela dor do parto e a taquicardia produzida por injeção intravascular da dose-teste.
Se a dose-teste for negativa, injetam-se uma ou duas doses de 5 mL de bupivacaína a 0,25% para que se obtenha nível sensorial em T <sub>10</sub> .
Após 15 a 20 minutos, o bloqueio deve ser avaliado por meio de teste de sensibilidade ao frio ou à dor. Se não houver bloqueio evidente, o cateter deverá ser substituído. Se o bloqueio for assimétrico, o cateter peridural deve ser tracionado por 0,5 a 1 cm, sendo injetados 3 a 5 mL adicionais de bupivacaína a 0,25%. Se o bloqueio continuar inadequado, o cateter deverá ser substituído.
A parturiente deve ser posicionada em decúbito lateral ou semilateral para evitar que haja compressão de aorta e veia cava.
Subsequentemente, a pressão arterial materna deve ser registrada a cada 5 a 15 minutos. Os batimentos cardíacos fetais devem ser monitorados continuamente.
O nível da analgesia e a intensidade do bloqueio motor devem ser avaliados no mínimo a cada hora.

De Glosten, 1999, com autorização.

■ Analgesia peridural

O alívio da dor no trabalho de parto, incluindo a cesariana, pode ser obtido com injeção de anestésico local no espaço peridural (ver Figura 25-3). Esse espaço potencial contém tecido areolar, gordura, linfáticos e o plexo venoso vertebral interno. Esse plexo fica intumescido durante a gravidez e, como consequência, o volume do espaço peridural encontra-se acentuadamente reduzido. A via de entrada para analgesia obstétrica costuma ser um espaço intervertebral lombar. Embora seja possível aplicar apenas uma injeção, em geral instala-se um cateter de demora para administração subsequente ou infusão contínua. Para as infusões, utiliza-se uma bomba volumétrica controlada pela paciente ou por um profissional de saúde. O American College of Obstetricians and Gynecologists e a American Society of Anesthesiologists (2008) consideram que, sob supervisão apropriada de um médico, uma equipe de enfermeiros obstétricos especificamente capacitada para condução de infusões epidurais pode ficar responsável pelo ajuste da dose e pela suspensão das infusões.

Bloqueio peridural lombar contínuo

Para a analgesia completa da dor no trabalho de parto e no período expulsivo do parto vaginal, há necessidade de bloqueio entre os dermatômos T<sub>10</sub> e S<sub>5</sub> (Figuras 25-1 e 25-4). Para a cesariana, o bloqueio deve se estender de T<sub>4</sub> a S<sub>1</sub>. A disseminação efetiva do anestésico depende da localização da ponta do cateter; da dose, da concentração e do volume do anestésico usado, e da posição da gestante, com a cabeça baixa, em posição horizontal ou com elevação (Setayesh, 2001). Variações anatômicas ou sinéquias podem impedir que o bloqueio seja satisfatório.

Finalmente, a ponta do cateter pode migrar de sua localização original durante o trabalho de parto.

**Técnica.** A Tabela 25-7 apresenta um exemplo das etapas sequenciais e técnicas para a realização de analgesia peridural. Antes da injeção da dose terapêutica do anestésico local, deve-se administrar uma dose-teste. A parturiente deve ser observada para detectar sinais de toxicidade por injeção intravascular e de raquianestesia por injeção no espaço subaracnóideo. Somente se tais sinais estiverem ausentes, a dose plena poderá ser injetada. A analgesia deve ser mantida por meio de *bolus* intermitentes de volumes similares, ou por meio de infusão contínua de pequenos volumes do anestésico por bomba infusora (Halpern, 2009). A adição de pequenas doses de narcótico de ação curta – fentanila ou sufentanila – mostrou-se capaz de aumentar a eficácia analgésica, ao mesmo tempo em que evita o bloqueio motor (Chestnut, 1988). Assim como para a ráqui, é imperativo manter a paciente sob monitoramento estrito por equipe treinada, incluindo a observação sobre o nível da analgesia. Os equipamentos e fármacos necessários à reanimação devem estar disponíveis durante a administração da analgesia peridural.

Complicações

**Ráqui total.** Como mostra a Tabela 25-5, há determinados problemas inerentes ao uso de analgesia peridural. A punção da dura-máter com injeção inadvertida no espaço subaracnóideo pode causar ráqui total. Sprigge e Harper (2008) observaram incidência de 0,91% de punções acidentais da dura-máter durante procedimentos para analgesia peridural realizados em 18.000 mulheres. Deve haver equipamentos e pessoal treinado



disponíveis imediatamente para tratar essa complicação, conforme descrito anteriormente.

**Analgesia ineficaz.** Com o uso dos esquemas atualmente populares de infusão peridural contínua, como bupivacaína a 0,125% com 2 mg/mL de fentanila, 90% das mulheres classificam o alívio da dor obtido como bom a excelente (Sharma, 1997). Por outro lado, algumas poucas mulheres consideram a analgesia peridural inadequada ao trabalho de parto. Em um estudo que incluiu quase 2.000 parturientes, Hess e colaboradores (2001) concluíram que cerca de 12% se queixaram de três ou mais episódios de dor ou pressão. Os fatores de risco para a persistência de dor são nuliparidade, maior peso fetal e instalação do cateter peridural no início do processo de dilatação do colo. Dresner e colaboradores (2006) relataram que a analgesia peridural tem maior probabilidade de insucesso à medida que aumenta o índice de massa corporal. Se for permitido que a analgesia peridural se dissipe antes da injeção de nova dose do anestésico, o alívio subsequente da dor poderá ser retardado, incompleto, ou ambos.

Para algumas mulheres, a analgesia peridural não é suficiente para o parto por cesariana. Por exemplo, no estudo da rede Maternal Fetal Medicine Units (MFMU), 4% das mulheres inicialmente tratadas com analgesia peridural necessitaram de anestesia geral para que fosse realizada a cesariana (Bloom, 2005). Além disso, algumas vezes é difícil obter analgesia perineal para o período expulsivo, em especial quando se utiliza a técnica peridural lombar. Quando nos deparamos com essa situação, é possível utilizar o bloqueio podendo, a analgesia sistêmica ou, raramente, a anestesia geral.

**Hipotensão.** O bloqueio simpático produzido por agentes analgésicos no espaço peridural pode causar hipotensão e redução do débito cardíaco. De acordo com Miller e colaboradores (2013), a hipotensão é mais comum (20%) nas gestantes com pressão de pulso na admissão < 45 mmHg em comparação com 6% naquelas cuja pressão de pulso tenha sido > 45 mmHg. Nas gestantes normais, a hipotensão induzida pela analgesia peridural geralmente pode ser evitada com infusão rápida de 500 a 1.000 mL de solução cristaloide, conforme descrito para a ráqui. Danilenko-Dixon e colaboradores (1996) demonstraram que a manutenção da paciente em decúbito lateral reduz a hipotensão quando comparada com a posição supina. A despeito dessas precauções, a hipotensão é o efeito colateral mais comum, sendo suficientemente grave para requerer tratamento em 33% das mulheres (Sharma, 1997).

**Estimulação do sistema nervoso central.** A convulsão é uma complicação incomum, porém grave, e seu tratamento imediato já foi descrito. Também foi citado o caso, descrito por Smarkusky e colaboradores (2006), do início súbito de cefaleia intraparto causado por pneumocéfalo pós-punção dural.

**Febre materna.** Fusi e colaboradores (1989) observaram que a temperatura média aumenta em parturientes tratadas com analgesia peridural. Subsequentemente, diversos estudos de coorte randomizados e retrospectivos confirmaram que algumas mulheres evoluem com febre intraparto após esse procedimento. Muitos estudos são limitados pela incapacidade de controlar outros fatores de risco, como duração do trabalho de parto, tempo decorrido desde a ruptura das membranas e nú-

mero de toques vaginais. Tendo isso em mente, a frequência da febre intraparto associada à analgesia peridural foi definida por Lieberman e O'Donoghue (2002) em 10 a 15% acima da taxa basal.

As duas teorias gerais, relativas à etiologia da hipertermia materna, são *infecção materno-fetal* e *desregulação da temperatura corporal*. Dashe e colaboradores (1999) realizaram estudos histopatológicos da placenta em mulheres em trabalho de parto às quais havia sido administrada analgesia peridural, relacionando a ocorrência de febre intraparto exclusivamente com sinais de inflamação placentária. Esse dado sugere que a febre tenha origem infecciosa. O outro mecanismo proposto consiste em alteração do ponto de termorregulação hipotalâmico, falha na transmissão do sinal dos termorreceptores periféricos ao sistema nervoso central com bloqueio seletivo dos estímulos de calor, ou desequilíbrio entre a produção e a perda de calor. Sharma (2014) distribuiu randomicamente 400 nulíparas submetidas à analgesia peridural para receberem profilaticamente 2 g de cefoxitina ou placebo. A hipótese, com base na presunção de que a febre relacionada com a analgesia epidural fosse causada por infecção, foi de que haveria redução significativa na taxa de febre no grupo usando antimicrobiano. Ambos os grupos apresentaram proporções aproximadamente iguais – cerca de 40% – de mulheres com febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  durante o trabalho de parto. Esse resultado sugere que é improvável que a infecção seja a causa da febre associada à analgesia peridural durante o trabalho de parto. Qualquer que seja o mecanismo, as mulheres com febre persistente em geral precisam ser tratadas com antibióticos para uma suposta corioamnionite.

**Lombalgia.** A associação entre analgesia peridural e lombalgia foi relatada por alguns, mas não por todos os autores. Em um estudo de coorte prospectivo, Butler e Fuller (1998) relataram que a lombalgia pós-parto seria frequente nas mulheres submetidas à analgesia peridural. Contudo, a persistência dessa dor seria incomum. Com base na revisão sistemática que fizeram, Lieberman e O'Donoghue (2002) concluíram que os dados disponíveis não corroboram associação entre analgesia peridural e desenvolvimento de lombalgia persistente antes inexistente.

**Outras complicações.** É raro ocorrer hematoma subanamos-te ou peridural seguindo-se à instalação do cateter peridural (Grant, 2007). O abscesso peridural é igualmente raro (Darouiche, 2006). Poucas vezes ocorre rompimento do cateter peridural de plástico (Noblett, 2007).

### Efeito sobre o trabalho de parto

A maioria dos estudos, incluindo os cinco ensaios randomizados combinados realizados no Parkland Hospital e apresentados na [Tabela 25-8](#), relata que a analgesia peridural prolonga o parto e aumenta o uso de estimulação com ocitocina. Alexander e colaboradores (2002) estudaram os efeitos da analgesia peridural sobre o partograma de Friedman (1955), descrito no [Capítulo 22](#). Neste trabalho, 459 nulíparas foram distribuídas aleatoriamente para receberem analgesia peridural controlada pela paciente ou meperidina intravenosa controlada pela paciente. Em comparação com os critérios originais de Friedman, a analgesia peridural prolongou a fase ativa do trabalho de parto em 1 hora. Como mostra a [Tabela 25-8](#), a analgesia peridural também aumentou a necessidade de manobras ins-



**TABELA 25-8** Eventos relacionados com o parto observados em 2.703 nulíparas randomizadas para analgesia peridural ou analgesia intravenosa com meperidina

Evento <sup>a</sup>	Analgesia peridural (n = 1.339)	Meperidina intravenosa (n = 1.364)	Valor p
<b>Resultados no parto</b>			
Duração do primeiro estágio (h) <sup>b</sup>	8,1 ± 5	7,5 ± 5	0,011
Duração do segundo estágio (min)	60 ± 56	47 ± 57	< 0,001
Ocitocina após a analgesia	641 (48)	546 (40)	< 0,001
<b>Tipo de parto</b>			
Vaginal espontâneo	1.027 (77)	1.122 (82)	< 0,001
Fórceps	172 (13)	101 (7)	< 0,001
Cesariana	140 (10,5)	141 (10,3)	0,92

<sup>a</sup>Dados apresentados como n (%) ou média ± DP (desvio-padrão).  
<sup>b</sup>Primeiro estágio = início da analgesia até a dilatação total do colo.  
Adaptada de Sharma, 2004.

trumentais durante o parto vaginal em razão do prolongamento do segundo estágio do trabalho de parto, mas, é importante ressaltar, sem efeitos adversos neonatais (Chestnut, 1999). Essa associação entre analgesia peridural e prolongamento do segundo estágio do trabalho de parto, bem como maior necessidade de parto vaginal instrumental, foi atribuída ao bloqueio motor induzido pelo anestésico local, com prejuízo do esforço materno no período expulsivo. Craig e colaboradores (2014) randomizaram 310 nulíparas submetidas a analgesia peridural durante o trabalho de parto para receberem bupivacaína mais fentanila ou apenas fentanila durante o segundo estágio do trabalho de parto. A analgesia peridural com bupivacaína causou bloqueio motor durante o segundo estágio, mas sem que tivesse havido prolongamento desse estágio. Os resultados obstétricos ou neonatais não foram diferentes nos dois grupos estudados. A satisfação das pacientes foi alta, independentemente do método usado.

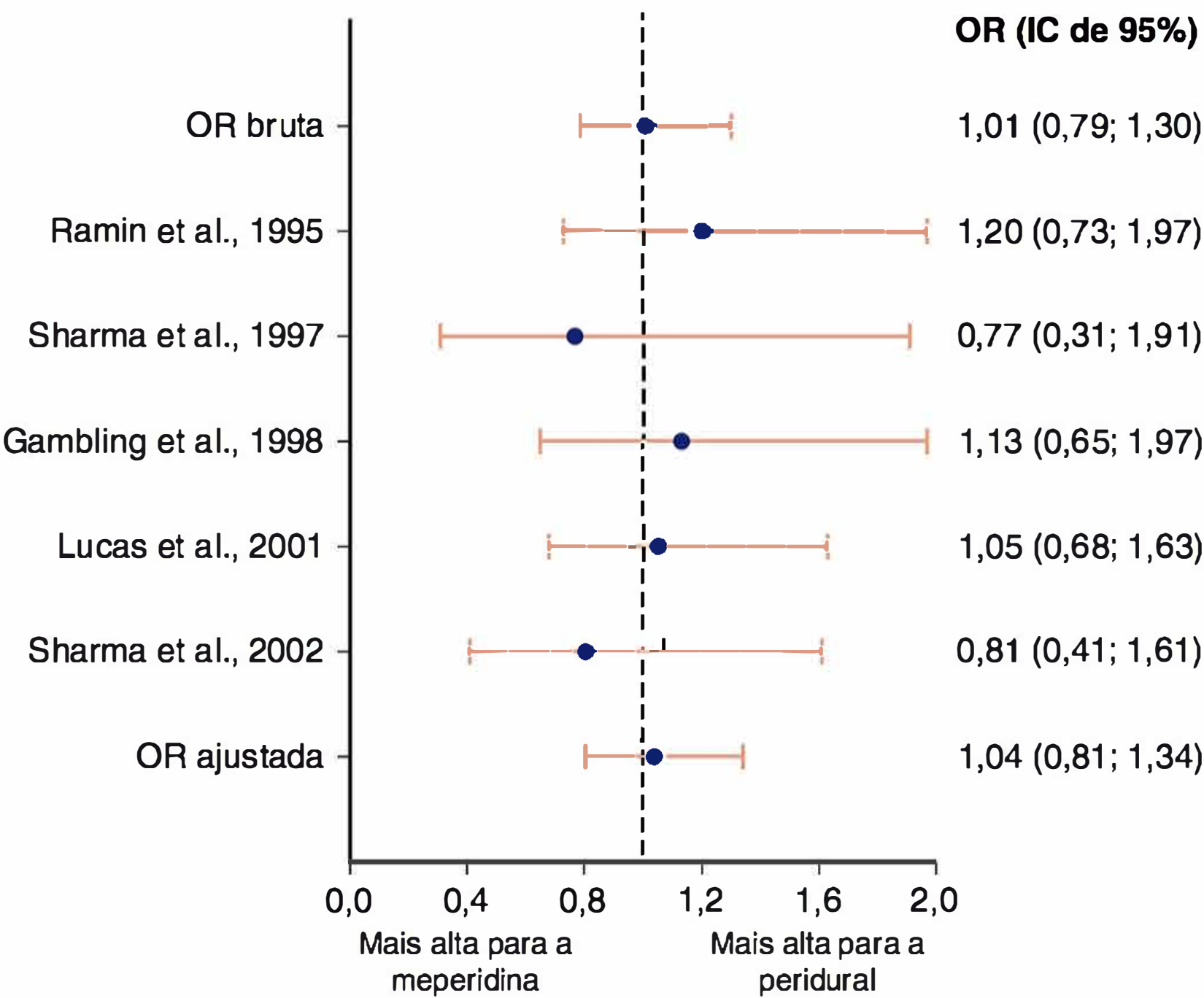
**Frequência cardíaca fetal.** Hill e colaboradores (2003) estudaram os efeitos da analgesia peridural com bupivacaína a 0,25% sobre os padrões de frequência cardíaca fetal. Em comparação com a meperidina intravenosa, não foram identificados efeitos deletérios. Houve menos variabilidade entre os batimentos e menos acelerações nos fetos cujas mães receberam meperidina (Capítulo 24). Com base na revisão sistemática que fizeram, Reynolds e colaboradores (2002) relataram que a analgesia peridural esteve associada a melhor estado acidobásico quando comparada com a meperidina.

**Taxas de cesariana.** Uma questão mais polêmica no passado foi se a analgesia peridural aumentaria o risco relacionado de cesariana. As

evidências favoráveis sobre o maior risco têm origem na época em que eram usados blocos densos de agentes anestésicos locais com efeitos bloqueadores sobre a função motora, provavelmente contribuindo para aumentar a taxa de cesariana. Contudo, com o aprimoramento das técnicas, muitos pesquisadores passaram a considerar que a administração peridural de soluções mais *diluídas* de anestésico não aumentaria as taxas de cesariana. Alguns estudos observacionais sugeriram redução no risco de cesariana com o uso de indução com ocitocina (Hants, 2013).

Diversos estudos conduzidos no Parkland Hospital foram desenhados para tentar responder a essa e a outras questões relacionadas. Entre 1995 e 2002, um total de 2.703 nulíparas a termo e em trabalho de parto espontâneo foi arrolado em cinco ensaios clínicos para avaliar as técnicas de analgesia peridural em comparação com os métodos usando meperidina intravenosa. Os resultados desses ensaios estão resumidos na Figura 25-5 e mostram que a analgesia peridural não aumenta de forma significativa as taxas de cesariana.

Yancey e colaboradores (1999) descreveram os efeitos produzidos pela analgesia peridural sob demanda no Tripler Army Hospital no Havaí. Isso ocorreu após uma mudança na conduta preconizada nos centros médicos militares. Como resultado, a incidência de analgesia peridural para trabalho de parto aumentou de 1%, antes da implantação da nova política, para 60% no prazo de dois anos. A taxa de cesariana primária foi de 13,4% antes e de 13,2% após essa mudança tão drástica. Em um estudo de seguimento, Yancey e colaboradores (2001) relataram que problemas relacionados com a apresentação fetal no parto vaginal não foram mais comuns após o aumento do uso de analgesia peridural. A única diferença significativa encontrada pelos



**FIGURA 25-5** Resultados de cinco estudos comparando a incidência de cesariana em função de uso de analgesia peridural ou meperidina intravenosa. São apresentadas as razões de chance (OR, de *odds ratios*) com intervalo de confiança (IC) de 95% para cada estudo randomizado, assim como as ORs bruta e ajustada com IC de 95%. Uma OR inferior a 1 favoreceu a analgesia peridural sobre a meperidina. De Sharma, 2004, com autorização.



autores foi aumento na duração do segundo estágio do trabalho de parto em cerca de 25 minutos (Zhang, 2001).

Com base nesses estudos randomizados e na metanálise feita com 14 deles, Sharma e Leveno (2003) e Leighton e Halpern (2002) concluíram que a analgesia peridural não está associada a aumento na taxa de cesariana.

### Momento para a instalação do cateter peridural

Em diversos estudos retrospectivos, a instalação do cateter peridural no início do trabalho de parto foi associada a aumento no risco de cesariana (Lieberman, 1996; Rogers, 1999; Seyb, 1999). Essas observações determinaram pelo menos cinco ensaios randomizados, que demonstraram que o momento de instalação peridural não produz efeitos sobre o risco de cesariana, o uso de fórceps ou a distocia fetal (Chestnut, 1994a,b; Luxman, 1998; Ohel, 2006; Wong, 2005, 2009). Assim, o atraso na instalação do cateter peridural até que ocorra dilatação do colo arbitrariamente determinada não encontra respaldo e apenas nega à parturiente alívio máximo da dor do trabalho de parto. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomenda que a decisão sobre o uso de analgesia peridural deva ser tomada individualmente de acordo com cada paciente e que a parturiente não deve aguardar até que tenha 4 a 5 cm de dilatação do colo antes de receber a analgesia peridural.

### Segurança

A segurança relativa da analgesia peridural é refletida pelas experiências extraordinárias relatadas por Crawford (1985), do Birmingham Maternity Hospital da Inglaterra. Entre 1968 e 1985, mais de 26.000 mulheres receberam analgesia peridural para o trabalho de parto sem nenhuma morte materna. As nove complicações potencialmente letais ocorreram após injeção intravenosa inadvertida ou injeção intratecal de lidocaína, bupivacaína ou ambas. De forma semelhante, de acordo com o Confidential Enquiries into Maternal Deaths do Reino Unido, entre 2003 e 2005 houve poucas mortes relacionadas com anestesia associadas ao uso do espaço peridural (Lewis, 2007).

Não ocorreram mortes maternas relacionadas com anestesia entre 20.000 mulheres que receberam analgesia peridural no estudo da rede MFMU já citado (Bloom, 2005). E, finalmente, Ruppen e colaboradores (2006) revisaram os dados de 27 estudos envolvendo 1,4 milhão de gestantes que receberam analgesia peridural. Os autores calcularam os riscos e encontraram 1:145.000 para infecção peridural profunda, 1:168.000 para hematoma peridural, e 1:240.000 para lesão neurológica persistente.

### Contraindicações

Assim como na raquianalgesia, as contraindicações à analgesia peridural são hemorragia materna intensa ativa ou prévia, infecção no local ou próximo ao local da punção, e suspeita de doença neurológica (ver [Tabela 25-6](#)).

**Trombocitopenia.** Ainda que contagens baixas de plaquetas sejam intuitivamente preocupantes, de acordo com a Task Force on Obstetrical Anesthesia, da American Society of Anesthesiologists (2007), não se sabe o nível em que é provável ocorrer sangramento peridural. Os hematomas peridurais são raros, sendo a incidência da lesão nervosa causada por hematoma estimada em 1 em 150.000 (Grant, 2007). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) concluiu que as mu-

lheres com contagem de plaquetas entre 50.000 e 100.000/ $\mu$ L podem ser candidatas à analgesia regional.

**Anticoagulação.** As mulheres tratadas com anticoagulante que recebem analgesia regional estão sob maior risco de hematoma e compressão da medula espinal ([Capítulo 52](#)). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) concluiu o seguinte:

1. As mulheres recebendo terapia com heparina não fracionada devem ser consideradas aptas a receber analgesia regional se apresentarem tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) normal.
2. As mulheres recebendo doses profiláticas de heparina não fracionada ou ácido acetilsalicílico em doses baixas não estão sob maior risco, podendo receber analgesia regional.
3. Para as mulheres recebendo dose baixa única diária de heparina de baixo peso molecular, a analgesia regional não deve ser administrada até que se tenham passado 12 horas da última injeção.
4. A heparina de baixo peso molecular deve ser suspensa até pelo menos 2 horas após a remoção do cateter peridural.
5. A segurança da analgesia regional em mulheres recebendo heparina de baixo peso molecular duas vezes/dia não foi estudada o suficiente. Não se sabe se a analgesia regional aplicada 24 horas após a última injeção pode ser adequada.

**Pré-eclâmpsia/eclâmpsia grave.** As preocupações com a analgesia peridural nas pacientes com pré-eclâmpsia grave consistem em hipotensão, assim como hipertensão causada pelos agentes pressores administrados para corrigir a hipotensão. Adicionalmente, há possibilidade de edema pulmonar após a infusão de grandes volumes de cristaloídes. Tudo isso é compensado pelas desvantagens adicionais da anestesia geral. A intubação traqueal pode ser difícil em razão de edema das vias aéreas superiores. Além disso, a anestesia geral pode levar à hipertensão grave e súbita, podendo causar edema pulmonar ou cerebral, ou hemorragia intracraniana.

Com o aprimoramento das técnicas para infusão de anestésicos locais diluídos no espaço peridural, a maioria dos obstetras e dos anestesiólogos que trabalham em obstetrícia passou a ser favorável ao bloqueio peridural no trabalho de parto em caso de pré-eclâmpsia grave. Não parece haver dúvidas sobre a segurança no uso de analgesia peridural em casos de pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia quando anestesiólogos e obstetras capacitados são os responsáveis pelo acompanhamento da gestante e do feto. Em um trabalho realizado no Parkland Hospital, Lucas e colaboradores (2001) distribuíram aleatoriamente 738 mulheres com hipertensão arterial para receberem analgesia peridural ou analgesia intravenosa controlada pela paciente durante o trabalho de parto. Foi empregado protocolo-padrão com pré-hidratação, administração peridural adicional e efedrina. Os autores concluíram que a analgesia peridural para o trabalho de parto é segura para as mulheres com hipertensão arterial.

As mulheres com pré-eclâmpsia grave apresentam volume intravascular muito reduzido em comparação com as gestantes normais (Zeeman, 2009). Por outro lado, o volume hídrico total está aumentado em razão do extravasamento pelos capilares causado por ativação das células endoteliais ([Capítulo 40](#)). Esse desequilíbrio se manifesta na forma de edema periférico patológico, proteinúria, ascite e volume hídrico pulmonar. Por



todos esses motivos, a reposição hídrica agressiva aumenta o risco de edema pulmonar, em especial nas primeiras 72 horas de puerpério. Em um estudo, Hogg e colaboradores (1999) relataram que 3,5% das mulheres com pré-eclâmpsia grave evoluíram com edema pulmonar quando se aumentou a pré-carga sem um protocolo para limitar a reposição volumétrica. É importante ressaltar que o risco pode ser reduzido ou removido com pré-hidratação criteriosa – em geral utilizando 500 a 1.000 mL de solução cristalóide. Especificamente, no trabalho publicado por Lucas e colaboradores (2001) não houve episódios de edema pulmonar entre as mulheres nas quais a pré-carga com cristalóides foi limitada a 500 mL. Além disso, a vasodilatação produzida pelo bloqueio peridural é menos abrupta se o nível da analgesia for obtido lentamente com soluções diluídas de anestésico local. Isso permite manter a pressão arterial ao mesmo tempo em que evita a necessidade de infusão de grandes volumes de cristalóides.

Nos casos em que se faz reposição intravenosa agressiva com cristalóides, é preocupante a possibilidade de desenvolvimento de edema cerebral ([Capítulo 40](#)). Por fim, Heller e colaboradores (1983) demonstraram que muitos casos de edema faringolaríngeo estavam relacionados com reposição agressiva de volume.

### Analgesia peridural com opioides

Tem-se popularizado a injeção de opioides no espaço peridural para aliviar a dor do trabalho de parto. Seu mecanismo de ação deriva da interação com receptores no corno posterior e nas raízes dorsais. Os opioides usados isoladamente não costumam propiciar analgesia adequada, sendo em geral administrados em associação a um agente anestésico local, como a bupivacaína. As principais vantagens do uso dessa combinação são início rápido da ação analgésica, redução dos tremores e diminuição do bloqueio motor. Há efeitos colaterais comuns, incluindo prurido e retenção urinária. A naloxona, administrada por via intravenosa, elimina esses sintomas sem afetar a ação analgésica.

### Técnica para bloqueio ráqui-peridural combinado

A combinação das técnicas ráqui e peridural tem ganhado popularidade, podendo proporcionar analgesia rápida e efetiva para o trabalho de parto, assim como para a cesariana. Inicialmente, instala-se uma agulha introdutora no espaço peridural. A seguir, introduz-se uma agulha de ráqui de pequeno calibre através da agulha peridural até o espaço subaracnóideo – na chamada *técnica agulha através de agulha* (ver [Figura 25-3](#)). Injeta-se um *bolus* único de opioide, algumas vezes combinado com anestésico local, no espaço subaracnóideo. A agulha de ráqui é removida, e um cateter peridural é instalado através da agulha introdutória. O uso de um *bolus* de opioide no espaço subaracnóideo resulta em início rápido de analgesia profunda praticamente sem qualquer bloqueio motor. O cateter peridural permite doses repetidas de analgésicos. Miro (2008) comparou a analgesia peridural com a analgesia ráqui-peridural combinada no trabalho de parto de 6.497 gestantes e concluiu que os resultados e as complicações em geral foram semelhantes com as duas técnicas. Contudo, em um estudo comparativo randomizado, Abrão e colaboradores (2009) relataram que a analgesia ráqui-peridural combinada estaria associada a aumento na incidência de anormalidades da frequência cardíaca fetal rela-

cionadas com hipertonia uterina em comparação com a analgesia unicamente peridural. Beamon e colaboradores (2014) relataram resultados semelhantes.

### Raquianalgesia contínua durante o trabalho de parto

Há crescente interesse na técnica de raquianalgesia contínua para o alívio da dor do trabalho de parto. Essa técnica neuraxial foi usada inicialmente há mais de 60 anos (Hinebaugh, 1944). A frequência de cefaleia intensa pós-punção dural levou a seu abandono. Com a evolução de agulhas e cateteres, Arkoosh (2008) randomizou 429 gestantes para serem submetidas a ráqui contínua ou peridural convencional durante o trabalho de parto. Não foram observadas diferenças nas complicações dessas duas técnicas neuraxiais. Contudo, a técnica contínua ainda é considerada em investigação.

### Infiltração local para a cesariana

O bloqueio local às vezes pode ser útil para melhorar um bloqueio regional inadequado ou desigual que tenha sido realizado em situação de emergência. É raro haver necessidade de infiltração local para realizar cesariana de emergência com o objetivo de salvar a vida da criança em situações nas quais não haja disponibilidade de suporte anestésico. Young (2012) revisou as técnicas de analgesia regional usadas para cesariana capazes de prover analgesia no peritônio parietal, assim como na pele e nos músculos da parede anterior do abdome.

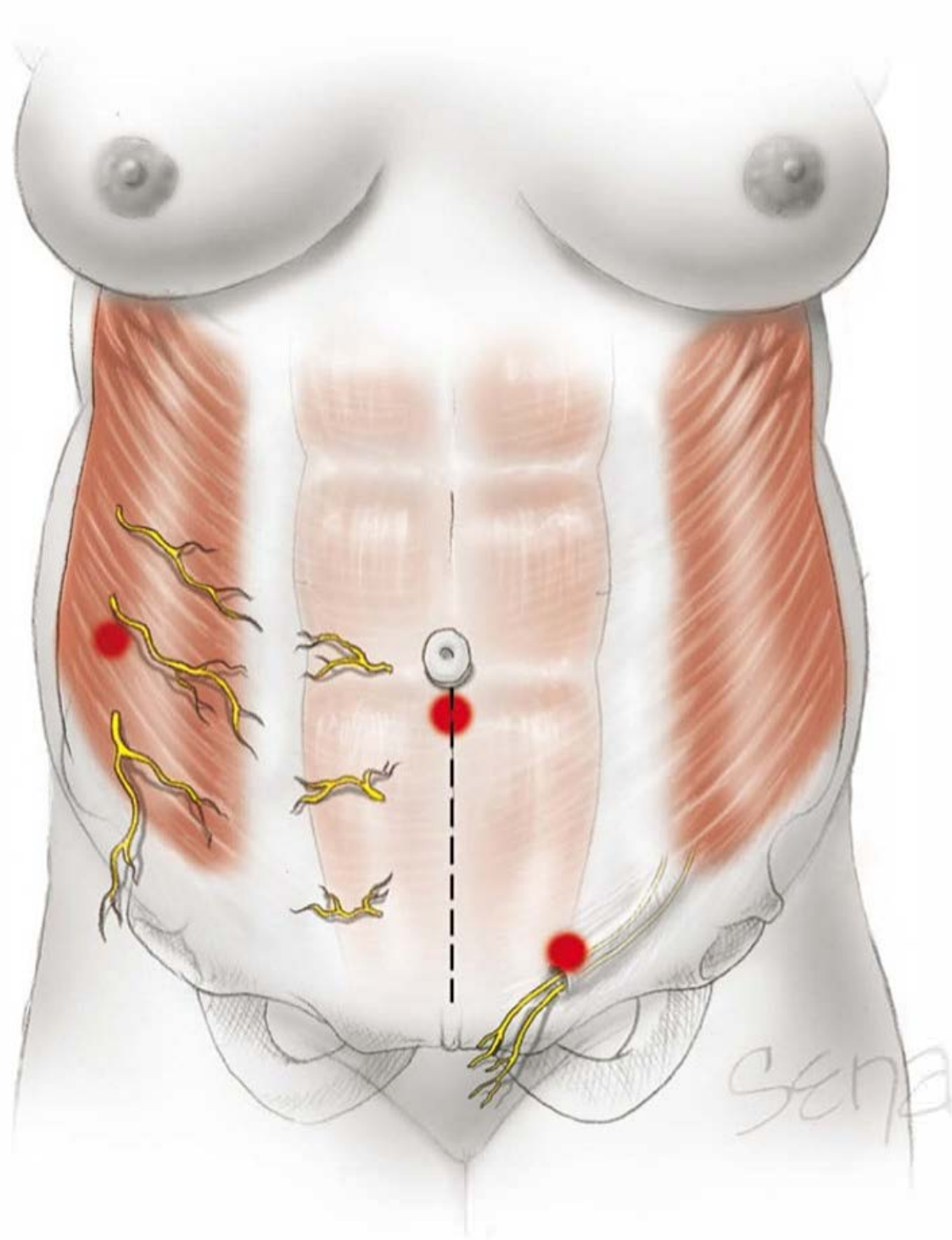
Em uma das técnicas, a pele é infiltrada na linha de incisão, e o tecido subcutâneo, o músculo e a bainha dos retos abdominais são infiltrados à medida que o abdome é aberto. Prepara-se uma solução diluída de lidocaína – 30 mL a 2% com epinefrina 1:200.000 diluídos em 60 mL de soro fisiológico –, com infiltração de 100 a 120 mL. Deve-se evitar injetar grandes volumes nas camadas de gordura, relativamente destituídas de inervação, para reduzir a dose total de anestésico utilizado.

Uma segunda técnica envolve o bloqueio de campo dos principais ramos que inervam a parede abdominal, incluindo o 10º, o 11º e o 12º nervo intercostal, assim como os nervos ilioinguinal e genitofemoral. Como mostra [Figura 25-6](#), o primeiro grupo de nervos está localizado a meio caminho entre o gradil costal e a espinha ilíaca sobre a linha axilar média. O último grupo encontra-se no nível do anel inguinal externo. Em cada um dos quatro pontos (à direita e à esquerda), é feita uma única punção. No ponto de infiltração intercostal, a agulha deve ser direcionada medialmente, e a injeção deve atingir a fáscia transversal, evitando infiltrar a gordura subcutânea. Devem-se injetar cerca de 5 a 8 mL de lidocaína a 0,5%. O procedimento deve ser repetido com angulação de 45° nos sentidos cefálico e caudal a partir desta linha. A seguir, procede-se à infiltração do outro lado. Para o bloqueio ilioinguinal e o genitofemoral, deve-se iniciar a infiltração em um ponto 2 a 3 cm lateral a partir do tubérculo púbico, mantendo angulação de 45°. Finalmente, infiltra-se a pele sobre o plano de incisão.

## ANESTESIA GERAL

Equipe treinada e equipamento específico – incluindo laringoscópio de fibra óptica – são obrigatórios para a aplicação segura de anestesia geral. Isso porque uma causa comumente citada de





**FIGURA 25-6** Bloqueio anestésico local para a cesariana. O primeiro ponto de infiltração localiza-se a meio caminho entre o gradil costal e a espinha ilíaca sobre a linha axilar média, para o bloqueio do 10º, do 11º e do 12º nervo intercostal. Uma segunda infiltração é feita no anel inguinal externo para o bloqueio dos ramos dos nervos genitofemoral e ilioinguinal. Esses pontos devem ser infiltrados bilateralmente. A última região a ser infiltrada é a da linha de incisão cutânea.

morte durante anestesia geral é o insucesso na intubação. Isso ocorre em cerca de 1 a cada 250 anestésias gerais administradas a gestantes – uma taxa 10 vezes superior à encontrada em não gestantes (Hawkins, 2011; Quinn, 2013). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) concluiu que o aumento relativo nas taxas de morbidade e mortalidade sugere que a analgesia neuraxial seja o método preferencial para o controle da dor, devendo ser usada, a não ser que haja alguma contraindicação (ver [Tabela 25-6](#)). De fato, em dois relatórios da Rede MFMU, 93% ou mais das 54.000 cesarianas foram realizados usando analgesia neuraxial (Bloom, 2005; Brookfield, 2013). Butwick e colaboradores (2014) citaram maior incidência de uso de anestesia geral em gestantes não brancas.

### ■ Preparo da paciente

Antes da indução anestésica, algumas etapas devem ser cumpridas, a fim de minimizar os riscos de complicação. São elas: administração de antiácido, deslocamento lateral do útero e pré-oxigenação.

É provável que a administração de antiácido pouco antes da indução anestésica tenha reduzido as taxas de mortalidade relacionadas com anestesia geral mais do que qualquer outra medida isoladamente. A Task Force on Obstetrical Anesthesia da American Society of Anesthesiologists (2007) recomenda a administração oportuna de antiácido não particulado, de antagonista do receptor  $H_2$  ou de metoclopramida. Há muitos anos, recomendamos a administração de 30 mL de citrato de sódio e

ácido cítrico alguns minutos antes da hora prevista para o início da indução anestésica, seja para bloqueio regional ou para anestesia geral. Quando se passa mais de 1 hora entre a dose administrada e o início da indução, uma segunda dose deve ser administrada.

O deslocamento lateral do útero também está indicado, uma vez que ele pode comprimir a veia cava inferior e a aorta quando a gestante se encontra em posição supina. Com esse deslocamento, a duração da anestesia geral produz menos efeito sobre a condição neonatal em comparação aos casos em que a mãe é mantida em posição supina (Crawford, 1972).

Por fim, considerando a redução da reserva funcional pulmonar, a gestante torna-se hipoxêmica mais rapidamente durante períodos de apneia em comparação com as não gestantes. A obesidade agrava essa tendência (McClelland, 2009). Para minimizar a hipoxia no período entre a injeção do relaxante muscular e a intubação, é importante que primeiro o nitrogênio nos pulmões seja substituído por oxigênio. Essa pré-oxigenação é obtida com a administração de oxigênio a 100% via máscara facial durante 2 a 3 minutos antes de iniciar a indução anestésica. Nos casos de emergência, quatro incursões respiratórias profundas, atingindo toda a capacidade vital, com inalação de oxigênio a 100% via circuito respiratório sob pressão, proporcionam benefício semelhante (Norris, 1985).

### ■ Indução anestésica

O tiopental administrado por via intravenosa era amplamente usado e proporcionava indução fácil e rápida, recuperação imediata e risco mínimo de vômitos. Infelizmente, esse tiobarbitúrico não está mais disponível nos Estados Unidos, pois seu único fabricante europeu interrompeu a produção porque a substância também vinha sendo usada para aplicação de pena de morte (American Society of Anesthesiologists, 2011). Afir-mou-se que “é uma infeliz ironia que muitas vidas serão perdidas ou colocadas em risco porque não temos mais o tiopental disponível para seu uso médico legítimo”. Os agentes atualmente sendo usados em substituição ao tiopental são o propofol e o etomidato. O propofol tem a hipotensão como efeito colateral indesejável.

A quetamina também pode ser usada para induzir inconsciência na paciente. Doses de 1 mg/kg induzem à anestesia geral. Como alternativa, a quetamina, administrada por via intravenosa em doses baixas de 0,2 a 0,3 mg/kg, também pode ser usada para analgesia e sedação imediatamente antes da expulsão por via vaginal. A quetamina também pode ser útil em gestantes com hemorragia aguda, pois não está associada à hipotensão. Por outro lado, costuma produzir aumento da pressão arterial, devendo, por isso, ser evitada nas mulheres que já se apresentem com hipertensão. *Delirium* e alucinações desagradáveis são comumente induzidos por esse fármaco.

### ■ Intubação

Imediatamente após a paciente ter sido levada à inconsciência, deve-se administrar um relaxante muscular para auxiliar na intubação. A *succinilcolina*, um agente com ação de início rápido e curta duração, é usada com frequência. Um assistente treinado deve realizar pressão sobre a cartilagem cricóidea – a *manobra de Sellick* – para obstruir o esôfago desde o início da indução até que se tenha completado a intubação. Antes do início da cirurgia, deve-se confirmar o posicionamento adequado do tubo endotraqueal.



## Intubação malsucedida

Embora incomum, a intubação malsucedida é uma das principais causas da mortalidade materna relacionada com anestesia. O histórico de dificuldade com intubação e a avaliação cuidadosa da anatomia das estruturas cervicais, maxilofaciais, faríngeas e laringeas ajudam a prever complicações com a intubação. Mesmo nos casos cujo exame inicial das vias aéreas tenha sido normal, é possível haver edema intraparto, que determina dificuldades consideráveis para a intubação. A obesidade mórbida também é um fator de risco importante para dificuldade ou insucesso na intubação. A Task Force on Obstetrical Anesthesia da American Society of Anesthesiologists (2007) enfatiza a importância de preparo pré-operatório apropriado. Aqui estão incluídos disponibilidade imediata de equipamento especializado, como laringoscópios de diversos tamanhos, máscara de vias aéreas, broncoscópio de fibra óptica e conjunto para ventilação transtraqueal, assim como possibilidade de emprego rápido de técnicas de intubação oral com paciente consciente.

**Condução.** Um princípio importante é dar início ao procedimento cirúrgico somente após ter se certificado de que a intubação endotraqueal foi bem-sucedida e que a paciente está ventilada de modo adequado. Mesmo nos casos com alteração no padrão de frequência cardíaca fetal, o início da cesariana servirá apenas para complicar a situação caso a intubação tenha sido malsucedida. Com frequência, há necessidade de despertar a paciente e utilizar outra técnica, como intubação com a paciente desperta ou analgesia regional.

Identificado o insucesso na intubação, a paciente deve ser ventilada com máscara e ter sua cartilagem cricóidea pressionada para reduzir o risco de aspiração. A cirurgia pode prosseguir com ventilação feita com máscara, ou a paciente deve ser despertada. Nos casos em que a paciente tenha sido paralisada e a ventilação não possa ser restabelecida com a cânula oral, a utilização de máscara laríngea ou o uso de laringoscópio de fibra óptica para intubação da traqueia, estaremos diante de uma emergência potencialmente letal. Para restaurar a ventilação, deve-se proceder à cricotirotomia percutânea ou a céu aberto, com ventilação em jato. Tem-se recomendado a prática de exercício para intubação malsucedida a fim de otimizar a resposta a esse tipo de emergência.

## Gás anestésico

Uma vez que o tubo endotraqueal tenha sido fixado, administra-se uma mistura 50:50 de óxido nitroso e oxigênio para prover analgesia. Em geral, é preciso adicionar um agente halogenado volátil para que se obtenha amnésia e analgesia adicional. O mecanismo de ação dos anestésicos inalatórios foi revisto por Campagna e colaboradores (2003).

Os anestésicos voláteis mais usados nos Estados Unidos são o *isoflurano* e dois derivados, *desflurano* e *sevoflurano*. Em geral, eles são adicionados em baixa concentração à mistura de óxido nitroso e oxigênio para obter amnésia. Esses agentes são potentes e não explosivos, produzindo grande relaxamento do útero quando administrados em alta concentração. São utilizados quando há necessidade de relaxamento, como em caso de manobra de versão podálica interna de segundo feto, resolução de apresentação pélvica ou reposicionamento de útero agudamente invertido.

## Extubação

O tubo endotraqueal poderá ser removido com segurança apenas se a paciente estiver suficientemente consciente para responder a comandos e for capaz de manter saturação de oxigênio adequada com respiração espontânea. Deve-se considerar a possibilidade de proceder ao esvaziamento do estômago via tubo nasogástrico antes da extubação. À medida que a indução tornou-se mais segura, a extubação passou a ser relativamente mais perigosa. Das 15 mortes de gestantes relacionadas com anestesia entre 1985 e 2003, no estado norte-americano do Michigan, nenhuma ocorreu durante a fase de indução, enquanto cinco resultaram de hipoventilação ou obstrução das vias aéreas durante emergência, extubação ou recuperação (Mhyre, 2007).

## Aspiração

A aspiração massiva de conteúdo ácido do estômago pode causar insuficiência respiratória por pneumonite. No passado, essa pneumonite foi a causa mais comum de morte relacionada com anestesia em obstetrícia e, por isso, merece atenção especial. Para reduzir a ocorrência dessa complicação, devem ser administrados antiácidos rotineiramente, o procedimento de intubação deve ser acompanhado por pressão sobre a cartilagem cricóidea, e a analgesia regional deve ser empregada sempre que possível.

## Jejum

De acordo com a Task Force on Obstetrical Anesthesia da American Society of Anesthesiologists (2007) e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a), não existem dados suficientes sobre o período de jejum de líquidos e o risco de aspiração pulmonar durante o trabalho de parto. Recomenda-se que seja permitido o consumo de pequenos volumes de líquidos, como água, chá claro, café preto, bebidas gaseificadas e sucos de frutas sem polpa, para as parturientes que não apresentem complicações. Evidentemente, os alimentos sólidos devem ser evitados. Recomenda-se período de jejum de 6 a 8 horas, dependendo do tipo de alimento ingerido, para as parturientes sem complicações que venham a ser submetidas à cesariana eletiva ou à laqueadura tubária puerperal.

O'Sullivan (2009) randomizou 2.426 nulíparas de baixo risco para consumo apenas de água e gelo picado ou pequenas quantidades de pão, biscoitos, vegetais, frutas, iogurte, sopa e suco de fruta. Cerca de 30% das mulheres nesse braço do estudo foram submetidas a cesariana. Não houve casos de aspiração, embora cerca de 33% das mulheres em ambos os braços do estudo tenham vomitado durante o trabalho de parto ou no período expulsivo. Nesse estudo foi utilizada analgesia peridural durante o trabalho de parto, embora os autores não tenham relatado o tipo de anestesia usada para as cesarianas. Presume-se que se tenha usado analgesia neuraxial para as cesarianas, o que reduz bastante o risco de aspiração pulmonar associado à anestesia geral. Dada a baixa prevalência de aspiração, esse ensaio, embora vasto, não teve força estatística para avaliar se a alimentação durante o trabalho de parto é segura. A política no Hospital Parkland é proibir a ingestão oral durante todo o trabalho de parto.

## Fisiopatologia

Em 1952, Teabeaut demonstrou experimentalmente que se o pH do líquido aspirado for inferior a 2,5 ocorrerá pneumoni-



te química grave. Mais tarde, demonstrou-se que o pH do suco gástrico de quase 50% das mulheres testadas intraparto ficava abaixo de 2,5 (Taylor, 1966). O brônquio fonte direito em geral é a via mais simples de acesso do material aspirado ao parênquima pulmonar, sendo por esse motivo o lobo inferior direito o mais frequentemente envolvido. Nos casos graves, há envolvimento bilateral.

A paciente que sofre broncoaspiração pode manifestar sinais de desconforto respiratório imediatamente ou até várias horas após o episódio, dependendo, em parte, do material aspirado e da intensidade da reação. A aspiração de grande quantidade de material sólido causa sinais óbvios de obstrução das vias respiratórias. Partículas menores sem líquido ácido podem provocar atelectasia desigual e, mais tarde, broncopneumonia.

Quando um líquido altamente ácido for inspirado, é provável que a paciente irá manifestar diminuição da saturação de oxigênio junto com taquipneia, broncospasmo, roncos, estertores, atelectasia, cianose, taquicardia e hipotensão. Nos pontos de lesão, ocorre extravasamento dos capilares pulmonares e exsudação de líquido rico em proteínas contendo inúmeros eritrócitos para o interstício pulmonar e os alvéolos. Com isso, observa-se redução da complacência pulmonar, *shunting* sanguíneo e intensa hipoxemia. As alterações radiográficas podem não ser imediatamente evidentes, podendo variar, ainda que o pulmão direito seja o atingido com mais frequência. Por isso, não se deve afastar a possibilidade de aspiração apenas com radiografias de tórax.

## Tratamento

Os métodos recomendados para o tratamento dos casos de aspiração foram substancialmente modificados nos últimos anos, indicando que a terapia antes recomendada não havia se mostrado bem-sucedida. A suspeita de aspiração do conteúdo gástrico implica monitoramento próximo buscando por evidências de lesão pulmonar. A frequência respiratória e a saturação de oxigênio medida por oxímetro de pulso são os indicadores mais sensíveis e precoces de lesão pulmonar.

O líquido inalado deve ser imediata e totalmente retirado da boca e removido da faringe e da traqueia por sucção. A lavagem com soro fisiológico pode disseminar ainda mais o ácido pelo pulmão, não sendo recomendada. Se partículas grandes tiverem sido inspiradas, haverá indicação de broncoscopia para desobstrução das vias aéreas. Não há evidências clínicas ou experimentais convincentes de que a terapia com corticosteroides ou a antibioticoterapia profilática sejam benéficas (Marik, 2001). Contudo, se surgirem evidências clínicas de infecção, deverá ser iniciado tratamento agressivo. Nos casos com síndrome de angústia respiratória aguda, a ventilação mecânica com pressão expiratória final positiva pode salvar a vida da paciente (Capítulo 47).

## REFERÊNCIAS

- Abrão KC, Francisco RP, Miyadahira S, et al: Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 113(10):41, 2009
- Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, et al: Epidural analgesia lengthens the Friedman active phase of labor. *Obstet Gynecol* 100:46, 2002
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Washington, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Oral intake during labor. Committee Opinion No. 441, September 2009, Reaffirmed 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric analgesia and anesthesia. Practice Bulletin 36, July 2002, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Society of Anesthesiologists: Pain relief during labor. Committee Opinion No. 295, July 2004, Reaffirmed 2008
- American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Society of Anesthesiologists: Optimal goals for anesthesia care in obstetrics. Committee Opinion No.433, May 2009
- American Society of Anesthesiologists: ASA Statement on Sodium thiopental's removal from the market, January 21, 2011. Available at: <http://www.asahq.org/For-the-Public-and-Media/Press-Room/ASA-News/ASA-Statement-on-Thiopental-Removal-from-the-Market.aspx>. Accessed August 1, 2013
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia: Practice guidelines for obstetrical anesthesia. *Anesthesiology* 106:843, 2007
- Arkoosh V, Palmer C, Yun E, et al: A randomized, double-masked, multicenter comparison of the safety of continuous intrathecal labor analgesia using a 28-gauge catheter versus continuous epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 108(2):286, 2008
- Atkinson BD, Truitt LJ, Rayburn WF, et al: Double-blind comparison of intravenous butorphanol (Stadol) and fentanyl (Sublimaze) for analgesia during labor. *Am J Obstet Gynecol* 171:993, 1994
- Beamon C, Stuebe A, Edwards L, et al: Effect of mode of regional anesthesia on neonatal outcomes in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 210:S173, 2014
- Bell ED, Penning DH, Cousineau EF, et al: How much labor is in a labor epidural? Manpower cost and reimbursement for an obstetric analgesia service in a teaching institution. *Anesthesiology* 92:851, 2000
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116:1302, 2010
- Bloom SL, Spong CY, Weiner SJ, et al: Complications of anesthesia for cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 106:281, 2005
- Bricker L, Lavender T: Parenteral opioids for labor pain relief: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 186:S94, 2002
- Brookfield K, Osmundson S, Jaqvi M, et al: General anesthesia at cesarean delivery portends worse maternal and neonatal outcomes. Abstract No. 672. *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S28, 2013
- Butler R, Fuller J: Back pain following epidural anaesthesia in labour. *Can J Anaesth* 45:724, 1998
- Butwick A, Blumenfeld Y, Brookfield K, et al: Ethnic disparities among patients undergoing general anesthesia for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 210:S259, 2014
- Camann WR, Murray RS, Mushlin PS, et al: Effects of oral caffeine on postdural puncture headache: a double-blinded, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 70:181, 1990
- Campagna JA, Miller KW, Forman SA: Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 348:2110, 2003
- Centers for Disease Control and Prevention: Bacterial meningitis after intrapartum anesthesia—New York and Ohio, 2008–2009. *MMWR* 59(3):65, 2010
- Chan BO, Paech MJ: Persistent cerebrospinal fluid leak: a complication of the combined spinal-epidural technique. *Anesth Analg* 98:828, 2004
- Chestnut DH: Effect on the progress of labor and method of delivery. In Chestnut DH (ed): *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year Book, 1999, p 408
- Chestnut DH, McGrath JM, Vincent RD Jr, et al: Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are in spontaneous labor? *Anesthesiology* 80:1201, 1994a
- Chestnut DH, Owen CL, Bates JN, et al: Continuous infusion epidural analgesia during labor: a randomized, double-blind comparison of 0.625% bupivacaine/0.0002% fentanyl versus 0.125% bupivacaine. *Anesthesiology* 68:754, 1988
- Chestnut DH, Vincent RD Jr, McGrath JM, et al: Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are receiving intravenous oxytocin? *Anesthesiology* 80:1193, 1994b
- Chisholm ME, Campbell DC: Postpartum postural headache due to superior sagittal sinus thrombosis mistaken for spontaneous intracranial hypotension. *Can J Anaesth* 48:302, 2001
- Craig MG, Tao W, McIntire DD, et al: A randomized trial of bupivacaine plus fentanyl versus only fentanyl for epidural analgesia during the second stage of labor. *Anesth Analg* 2014 In press
- Crawford JS: Some maternal complications of epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 40:1219, 1985
- Crawford JS, Burton M, Davies P: Time and lateral tilt at caesarean section. *Br J Anaesth* 44:477, 1972



- Danilenko-Dixon DR, Tefft L, Haydon B, et al: The effect of maternal position on cardiac output with epidural analgesia in labor [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 174:332, 1996
- Darouiche RO: Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 355:2012, 2006
- Dashe JS, Rogers BB, McIntire DD, et al: Epidural analgesia and intrapartum fever: placental findings. *Obstet Gynecol* 93:341, 1999
- Dawley B, Hendrix A: Intracranial subdural hematoma after spinal anesthesia in a parturient. *Obstet Gynecol* 113(2):570, 2009
- Dresner M, Brocklesby J, Bamber J: Audit of the influence of body mass index on the performance of epidural analgesia in labour and the subsequent mode of delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 113:1178, 2006
- Friedman EA: Primigravid labor: a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol* 6:567, 1955
- Fusi L, Steer PJ, Maresh MJA, et al: Maternal pyrexia associated with the use of epidural analgesia in labour. *Lancet* 1:1250, 1989
- Gambling DR, Sharma SK, Ramin SM, et al: A randomized study of combined spinal-epidural analgesia versus intravenous meperidine during labor: impact on cesarean delivery rate. *Anesthesiology* 89(6):1336, 1998
- Glosten B: Local anesthetic techniques. In Chestnut DH (ed): *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 2nd ed. St Louis, Mosby-Year Book, 1999, p 363
- Grant GJ: Safely giving regional anesthesia to gravidas with clotting disorders. *Contemp OB Gyn* August, 2007
- Halpern SH, Carvalho B: Patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesth Analg* 108(3):921, 2009
- Hants Y, Kabiri D, Gat R, et al: Neuraxial analgesia may reduce the risk for cesarean delivery during induced labor. Abstract No. 339. *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S151, 2013
- Hatjis CG, Meis PJ: Sinusoidal fetal heart rate pattern associated with butorphanol administration. *Obstet Gynecol* 67:377, 1986
- Hawkins JL: Epidural analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med* 362:1503, 2010
- Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, et al: Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979–2002. *Obstet Gynecol* 117:69, 2011
- Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, et al: Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979–1990. *Anesthesiology* 86:277, 1997
- Heller PJ, Scheider EP, Marx GF: Pharyngolaryngeal edema as a presenting symptom in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 62:523, 1983
- Hess PE, Pratt SD, Lucas TP, et al: Predictors of breakthrough pain during labor epidural analgesia. *Anesth Analg* 93:414, 2001
- Hill JB, Alexander JM, Sharma SK, et al: A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate. *Obstet Gynecol* 102:333, 2003
- Hinebaugh M, Lang W: Continuous spinal anesthesia for labor and delivery: a preliminary report. *Ann Surg* 120(2):143, 1944
- Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, et al: Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol* 181:1096, 1999
- Introna RPS, Blair JR, Neeld JB: What is the incidence of inadvertent dural puncture during epidural anesthesia in obstetrics? *Anesthesiology* 117(3):686, 2012
- Katircioglu K, Hasegeli L, Ibrahimhakkioglu HF, et al: A retrospective review of 34,109 epidural anesthetics for obstetric and gynecologic procedures at a single private hospital in Turkey. *Anesth Analg* 107:1742, 2008
- Kennedy WF Jr, Bonica JJ, Akamatsu TJ, et al: Cardiovascular and respiratory effects of subarachnoid block in the presence of acute blood loss. *Anesthesiology* 29:29, 1968
- Krivak TC, Zorn KK: Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 109(3):761, 2007
- Lee A, Ngan Kee WD, Gin T: A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 94:920, 2002a
- Lee A, Ngan Kee WD, Gin T: Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. *Can J Anaesth* 49:588, 2002b
- Lee LA, Posner KL, Domino KB, et al: Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 101:143, 2004
- Leighton BL, Halpern SH: The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 186:569, 2002
- Lewis G (ed): *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CE-MACH). Saving Mothers' Lives*. London, CEMACH, 2007
- Li G, Warner M, Lang BH et al: Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999–2005. *Anesthesiology* 110(4):759, 2009
- Lieberman E, Lang JM, Cohen A, et al: Association of epidural analgesia with cesarean delivery in nulliparas. *Obstet Gynecol* 88:993, 1996
- Lieberman E, O'Donoghue C: Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 186:531, 2002
- Liu SS, Lin Y: Local anesthetics. In Barash P, Cullen B, Stoeling R, et al (eds): *Clinical Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p 541
- Liu WH, Lin JH, Lin JC, et al: Severe intracranial and intraspinal subarachnoid hemorrhage after lumbar puncture: a rare case report. *Am J Emerg Med* 26:633, 2008
- Lucas MJ, Sharma SK, McIntire DD, et al: A randomized trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 185:970, 2001
- Luxman D, Wholman I, Groutz A, et al: The effect of early epidural block administration on the progression and outcome of labor. *Int J Obstet Anesth* 7:161, 1998
- Manninen T, Aantaa R, Salonen M, et al: A comparison of the hemodynamic effects of paracervical block and epidural anesthesia for labor analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 44:441, 2000
- Marik PE: Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 344:665, 2001
- McClelland SH, Bogod DG, Hardman JG: Pre-oxygenation and apnoea in pregnancy: changes during labour and with obstetric morbidity in a computational simulation. *Anaesthesia* 64(4):371, 2009
- Mhyre JM, Riesner MN, Polley LS, et al: A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan, 1985–2003. *Anesthesiology* 106:1096, 2007
- Miller N, Cypher R, Thomas S, et al: Admission pulse pressure is a novel predictor of fetal heart rate abnormalities following initial dosing of a labour epidural: a retrospective cohort study. Abstract No. 333. *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S149, 2013
- Millet L, Shaha S, Bartholomew ML: Rates of bacteriuria in laboring with epidural analgesia: continuous vs intermittent bladder catheterization. *Am J Obstet Gynecol* 206:316, 2012
- Miro M, Guasch E, Gilsanz F: Comparison of epidural analgesia with combined spinal-epidural for labor: a retrospective study of 6497 cases. *Int J Obstet Anesth* 17:15, 2008
- Mulroy MF: Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 27:556, 2002
- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, et al: Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 98:815, 2004
- Noblett K, McKinney A, Kim R: Sheared epidural catheter during an elective procedure. *Obstet Gynecol* 109:566, 2007
- Norris MC, Dewan DM: Preoxygenation for cesarean section: A comparison of two techniques. *Anesthesiology* 62:827, 1985
- Ohel G, Gonen R, Vaida S, et al: Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: does it increase the risk of cesarean section? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 194:600, 2006
- Osterman MJK, Martin JA: Epidural and spinal anesthesia use during labor, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 59(5):1, 2011a
- Osterman MJK, Martin JA, Mathews TJ, et al: Expanded data from the new birth certificate, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 59(7):1, 2011b
- O'Sullivan G, Liu B, Hart D, et al: Effect of food intake during labour on obstetric outcome: randomised controlled trial. *BMJ* 338:b784, 2009
- Quilligan EJ, Keegan KA, Donahue MJ: Double-blind comparison of intravenously injected butorphanol and meperidine in parturients. *Int J Gynaecol Obstet* 18:363, 1980
- Quinn AC, Milne D, Columb M, et al: Failed tracheal intubation in obstetric anaesthesia: 2 yr national case-control study in the UK. *Br J Anaesth* 110(1):74, 2013
- Ramin SM, Gambling DR, Lucas MJ, et al: Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labor. *Obstet Gynecol* 86(5):783, 1995
- Reynolds F, Sharma SK, Seed PT: Analgesia in labour and fetal acid-base balance: a meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. *Br J Obstet Gynaecol* 109:1344, 2002
- Rogers R, Gilson G, Kammerer-Doak D: Epidural analgesia and active management of labor: effects on length of labor and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 93:995, 1999
- Rosen MA: Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 186:S110, 2002a
- Rosen MA: Paracervical block for labor analgesia: a brief historic review. *Am J Obstet Gynecol* 186:S127, 2002b



- Ruppen W, Derry S, McQuay H, et al: Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 105:394, 2006
- Scavone BM, Wong CA, Sullivan JT, et al: Efficacy of a prophylactic epidural blood patch in preventing post dural puncture headache in parturients after inadvertent dural puncture. *Anesthesiology* 101:1422, 2004
- Setayesh AR, Kholdebarin AR, Moghadam MS, et al: The Trendelenburg position increases the spread and accelerates the onset of epidural anesthesia for cesarean section. *Can J Anaesth* 48:890, 2001
- Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, et al: Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 94:600, 1999
- Sharma SK, Alexander JM, Messick G, et al: Cesarean delivery: a randomized trial of epidural analgesia versus intravenous meperidine analgesia during labor in nulliparous women. *Anesthesiology* 96(3):546, 2002
- Sharma SK, Leveno KJ: Regional analgesia and progress of labor. *Clin Obstet Gynecol* 46:633, 2003
- Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, et al: Labor analgesia and cesarean delivery. An individual patient meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology* 100:142, 2004
- Sharma SK, Rogers BB, Alexander JM, et al: A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural related fever in labor. *Anesth Analg* 2014 In press
- Sharma SK, Sidawi JE, Ramin SM, et al: Cesarean delivery: a randomized trial of epidural versus patient-controlled meperidine analgesia during labor. *Anesthesiology* 87:487, 1997
- Shearer VE, Jhaveri HS, Cunningham FG: Puerperal seizures after post-dural puncture headache. *Obstet Gynecol* 85:255, 1995
- Smarskusky L, DeCarvalho H, Bermudez A, et al: Acute onset headache complicating labor epidural caused by intrapartum pneumocephalus. *Obstet Gynecol* 108:795, 2006
- Sprigge JS, Harper SJ: Accidental dural puncture and post dural puncture headache in obstetric anaesthesia: presentation and management: a 23-year survey in a district general hospital. *Anaesthesia* 63:36, 2008
- Svancarek W, Chirino O, Schaefer G Jr, et al: Retropsoas and subgluteal abscesses following paracervical and pudendal anesthesia. *JAMA* 237:892, 1977
- Taylor G, Pryse-Davies J: The prophylactic use of antacids in the prevention of the acid pulmonary aspiration syndrome (Mendelson's syndrome). *Lancet* 1:288, 1966
- Teabeaut JR II: Aspiration of gastric contents: an experimental study. *Am J Pathol* 28:51, 1952
- Tsui MHY, Kee WDN, Ng FF, et al: A double blinded randomized placebo controlled study of intramuscular pethidine for pain relief in the first stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 111:648, 2004
- Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, et al: Postdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth Analg* 91:916, 2000
- Vricella LK, Louis JM, Mercer BM, et al: Impact of morbid obesity on epidural anesthesia complications in labor. *Am J Obstet Gynecol* 205:307, 2011
- Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, et al: Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 86:193, 1995
- Wong CA, McCarthy RJ, Sullivan JT, et al: Early compared with late neuraxial analgesia in nulliparous labor induction. *Obstet Gynecol* 113(5):1066, 2009
- Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, et al: The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med* 352:655, 2005
- Yancey MK, Pierce B, Schweitzer D, et al: Observations on labor epidural analgesia and operative delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 180:353, 1999
- Yancey MK, Zhang J, Schweitzer DL, et al: Epidural analgesia and fetal head malposition at vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 97:608, 2001
- Young MJ, Gorlin AW, Modes VE, et al: Clinical implications of the transversus abdominis plane block in adults. *Anesthesiol Res Pract* 2012:731645, 2012
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Preg* 28(2):127, 2009
- Zhang J, Yancey MK, Klebanoff MA, et al: Does epidural analgesia prolong labor and increase risk of cesarean delivery? A natural experiment. *Am J Obstet Gynecol* 185:128, 2001



# Indução e Aceleração do Trabalho de Parto

INDUÇÃO DO PARTO .....	523
MATURAÇÃO DO COLO PRÉ-INDUÇÃO .....	525
“FAVORABILIDADE” DO COLO UTERINO.....	525
TÉCNICAS FARMACOLÓGICAS .....	526
TÉCNICAS MECÂNICAS.....	528
MÉTODOS PARA INDUÇÃO E ACELERAÇÃO .....	529
PROSTAGLANDINA E <sub>1</sub> .....	529
OCITOCINA.....	529
AMNIOTOMIA PARA INDUÇÃO E ACELERAÇÃO .....	531

*Indução* implica estimulação das contrações antes do início espontâneo do trabalho de parto, com ou sem ruptura de membranas. Quando o colo está fechado e não apagado, a indução do parto costuma ser iniciada com a *maturação do colo*, um processo no qual se empregam prostaglandinas para amolecer e abrir o colo.

O termo *aceleração* refere-se à estimulação de contrações espontâneas consideradas inadequadas em razão de não produzirem dilatação do colo e descida do feto. Nos Estados Unidos, a incidência de indução do trabalho de parto mais que dobrou, passando de 9,5% em 1991 para 23,2% em 2011 (Martin, 2013). A incidência varia entre as instituições. Por exemplo, no Parkland Hospital, cerca de 35% dos trabalhos de parto são induzidos ou acelerados. Para comparação, na University of Alabama, no Birmingham Hospital, o parto é induzido em cerca de 20% dos casos, e outras 35% parturientes são tratadas com ocitocina para aceleração das contrações – perfazendo 55%. Este capítulo apresenta uma visão geral sobre as indicações para a indução e a aceleração do trabalho de parto, assim como a descrição de várias técnicas para a maturação do colo pré-indução.

## INDUÇÃO DO PARTO

### Indicações

Indica-se a indução quando os benefícios para mãe ou feto ultrapassam os relacionados com a continuidade da gravidez. As indicações mais comuns são ruptura de membranas sem trabalho de parto ativo, hipertensão gravídica, oligoidrâmnio, frequência cardíaca fetal com padrão não tranquilizador, gestação pós-termo e diversos quadros clínicos maternos, como hipertensão arterial crônica e diabetes melito (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b).

### Contraindicações

Os métodos para induzir ou acelerar o trabalho de parto são contraindicados na maioria dos quadros que impossibilitam o parto espontâneo. As poucas contraindicações maternas estão relacionadas com o tipo de incisão uterina anterior, vício pélvico, placentação anormal e patologias incomuns como herpes genital em atividade ou câncer de colo uterino. Entre os fatores fetais, encontram-se macrossomia significativa, hidrocefalia grave, apresentação viciosa ou estado fetal não tranquilizador.

### Técnicas

A ocitocina é usada há décadas para indução ou aceleração do trabalho de parto. Outros métodos efetivos são prostaglandinas, como misoprostol e dinoprostona, e métodos mecânicos que englobam descolamento de membranas, ruptura artificial das membranas, infusão salina extra-amniótica, balões transcervicais e dilatadores higroscópicos do colo. É importante assinalar que, como recomendado pelas *Guidelines for Perinatal Care*, cada serviço de obstetrícia deve ter seus protocolos registrados por escrito, descrevendo a administração desses métodos para indução e aceleração do trabalho de parto (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).



## Riscos

Entre as complicações maternas associadas à indução do trabalho de parto estão cesariana, corioamnionite, ruptura de cicatriz uterina e hemorragia pós-parto por atonia uterina.

### Taxa de cesariana

Essa taxa aumenta especialmente nas nulíparas submetidas à indução (Luthy, 2004; Yeast, 1999). De fato, vários pesquisadores relataram aumento de 2 a 3 vezes no risco (Hoffman, 2003; Maslow, 2000; Smith, 2003). Além disso, as referidas taxas são inversamente proporcionais à favorabilidade do colo no momento da indução, ou seja, ao índice de Bishop (Vahra-tian, 2005; Vrouenraets, 2005). O risco aumentado de cesariana associado à indução do trabalho de parto não parece ser reduzido com o apagamento do colo pré-indução em nulíparas com colo desfavorável (Mercer, 2005). De fato, a taxa de cesariana seguindo-se à indução eletiva aumentou significativamente, mesmo nas gestantes com escore de Bishop igual ou superior a 7, quando comparada com a taxa de trabalho de parto espontâneo (Hamar, 2001). A altura da apresentação e a posição do vértice fetal também podem afetar a taxa de sucesso. Por exemplo, em nulíparas com > 41 semanas de gestação e cabeça não insinuada, a taxa de cesariana aumentou 12 vezes em comparação com as gestantes com cabeça fetal insinuada (Shin, 2004).

A premissa de que a indução eletiva do trabalho de parto aumentaria o risco de cesariana foi questionada (Macones, 2009). Em muitos trabalhos, a comparação foi feita entre gestantes submetidas a indução e outras cujo trabalho de parto evoluiu espontaneamente. Entretanto, na comparação com gestantes com conduta expectante, Osmundson e colaboradores (2010, 2011) relataram taxas de cesariana semelhantes em mais de 4.000 mulheres submetidas a indução eletiva entre 39 e 41 semanas de gestação com ou sem colo favorável. Atualmente, essa questão permanece indefinida.

### Corioamnionite

A amniotomia é uma medida muito utilizada para aceleração do parto. As mulheres cujo parto é tratado com amniotomia apresentam maior incidência de corioamnionite em comparação àquelas cujo parto é espontâneo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a).

### Ruptura de incisão uterina anterior

A ruptura uterina durante o trabalho de parto em mulheres com história de cirurgia uterina é um evento potencialmente catastrófico ([Capítulo 31](#)). Alguns desses riscos foram quantificados por Lydon-Rochelle e colaboradores (2001), que relataram aumento de três vezes no risco de ruptura uterina nas mulheres com trabalho de parto espontâneo e cicatriz uterina. Com indução com ocitocina sem uso de prostaglandina, o risco aumentou cinco vezes; com prostaglandina, o aumento foi de impressionantes 15,6 vezes. A Maternal-Fetal Medicine Units Network relatou aumento de três vezes no risco de ruptura uterina com ocitocina, e esse risco também aumentou com o uso concomitante de prostaglandina (Landon, 2004). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d) desaconselhou o uso de misoprostol para apagamento do colo antes de indução em gestantes com cicatriz uterina ([Capítulo 31](#)).

## Atonia uterina

A atonia uterina com hemorragia pós-parto é mais comum em mulheres submetidas à indução ou à aceleração do trabalho de parto. A atonia com hemorragia intratável, em especial durante cesariana, é uma indicação frequente de histerotomia periparto (Shellhaas, 2009). Em um trabalho realizado no Parkland Hospital, observou-se que a indução do parto esteve relacionada com 17% das 553 histerotomias de emergência realizadas no periparto (Hernandez, 2013). Nos Estados Unidos, Bateman e colaboradores (2012) relataram que a taxa de histerotomias periparto aumentou 15% entre 1994 e 2007. Esse aumento foi, em grande parte, atribuído ao aumento na taxa de atonia associado ao aumento no número de induções medicamentosas e no número de cesarianas primárias e sucessivas. Finalmente, a indução eletiva foi associada a aumento de mais de três vezes na taxa de histerotomia na análise feita por Bailit e colaboradores (2010).

## Indução eletiva

Não há dúvida sobre o aumento na prevalência de indução eletiva por conveniência. Nos Estados Unidos, entre 1991 e 2006, as taxas de indução precoce em gestações a termo aumentaram significativamente em todas as raças e grupos étnicos (Murthy, 2011). O maior aumento ocorreu entre as brancas não hispânicas em 2006. Nesse grupo, a taxa chegou a 20,5% nos casos com diabetes melito ou hipertensão arterial e 9% para as gestantes sem essas indicações. Clark e colaboradores (2009) publicaram os dados obtidos com 14.995 nascimentos de gestações com 37 semanas ou mais. Os autores observaram que 32% foram partos eletivos e 19% tiveram indução eletiva do trabalho de parto.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) não endossa essa prática tão disseminada. Exceções ocasionais seriam de ordem logística e outras razões, como risco de parto acelerado sem supervisão, paciente com moradia distante do hospital, ou indicações psicossociais. Nós concordamos que não se justifica a indução eletiva rotineira de gestações a termo, em razão do risco de resultados adversos para a mãe. O parto eletivo antes de completadas 39 semanas de gestação também está associado a morbidade neonatal significativa e notável (Chiossi, 2013; Clark, 2009; Tita, 2009). Quando se estiver cogitando a indução eletiva a termo, os riscos inerentes devem ser discutidos, deve-se obter consentimento informado e devem ser observados os protocolos publicados pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b), que se encontram detalhados no [Capítulo 31](#).

Diretrizes para desestimular o uso de indução eletiva foram publicadas por Fisch (2009) e Oshiro (2013) e colaboradores. Ambos os grupos relataram redução significativa nas taxas de nascimentos eletivos após a implantação das diretrizes. Tanne (2013) pesquisou mais de 800 hospitais nos Estados Unidos e relatou que os esforços para reduzir o número de partos precoces a termo têm sido bem-sucedidos.

## Fatores que afetam o sucesso da indução

Diversos fatores aumentam ou reduzem a capacidade de, com a indução do trabalho de parto, obter-se parto vaginal. Entre os fatores favoráveis estão multiparidade, índice de massa corporal (IMC) < 30, colo favorável e peso ao nascer < 3.500 g (Peregrine, 2006; Pevzner, 2009). Em nulíparas e múltiparas, Kominiarek e colaboradores (2011) observaram que a duração



do trabalho de parto até a fase ativa e até a dilatação total foi adversamente afetada por IMC crescente.

Em muitos casos, o útero se mostra simplesmente mal preparado para o parto. Um exemplo é o colo “não apagado”. De fato, pesquisadores do *Consortium on Safe Labor* relataram que a indução eletiva resultou em parto vaginal em 97% das multíparas e em 76% das nulíparas, mas a indução foi mais bem-sucedida quando o colo estava apagado (Laughon, 2012a). É provável que o aumento no risco de cesariana associado à indução também seja fortemente influenciado pela duração da tentativa de indução, em especial com colo desfavorável (Spong, 2012). Simon e Grobman (2005) concluíram que uma fase latente com duração de 18 horas no curso de indução levou a maioria das gestantes a parto vaginal sem aumento significativo nos riscos de morbidade materna ou neonatal. Rouse e colaboradores (2000) recomendam o mínimo de 12 horas de estimulação uterina com ocitocina após a ruptura das membranas.

MATURAÇÃO DO COLO PRÉ-INDUÇÃO

Como assinalado, a condição do colo – descrita como “maturação” ou “favorabilidade do colo” – é importante para o sucesso da indução do trabalho de parto. Isso posto, ao menos em parte as estimativas de favorabilidade são altamente subjetivas. De qualquer forma, há métodos farmacológicos e mecânicos capazes de aumentar a favorabilidade do colo – no que é conhecido como *maturação do colo pré-indução*.

Algumas das técnicas descritas podem produzir benefícios em comparação ao uso isolado de indução com ocitocina (Tabela 26-1). Algumas também são bem-sucedidas para iniciar o trabalho de parto. Assim, há poucos dados para corroborar a premissa de que qualquer das referidas técnicas é capaz de reduzir o índice de cesariana ou a morbidade materna ou neonatal nas comparações feitas com mulheres nas quais essas técnicas não tenham sido utilizadas.

“Favorabilidade” do colo uterino

Um método quantitativo utilizado para predição do resultado da indução do parto é o índice descrito por Bishop (1964) e apresentado na Tabela 26-2. À medida que a favorabilidade ou o índice de Bishop diminuem, a taxa de indução até parto vaginal também diminui. Um índice de Bishop de 9 implica alta probabilidade de sucesso na indução. Dito de outra forma, a maioria dos obstetras considera que uma mulher cujo colo esteja com dilatação de 2 cm, 80% apagado, amolecido e centralizado com cabeça fetal fletida no plano –1 seria bem-sucedida com a indução do trabalho de parto. Para fins de pesquisa, um índice de Bishop 4 ou menor identifica colos uterinos desfavoráveis, podendo representar uma indicação para maturação do colo.

Laughon e colaboradores (2011) tentaram simplificar o índice de Bishop realizando uma análise regressiva de 5.610 partos não complicados de fetos únicos em nulíparas entre as semanas 37<sup>0/7</sup> e 41<sup>6/7</sup>. Apenas dilatação do colo, estação da apresentação e grau de apagamento estiveram significativamente associados

TABELA 26-1 Alguns esquemas comumente utilizados para maturação do colo pré-indução e/ou para indução do trabalho de parto

Técnicas	Agente	Via/Dose	Comentários
<b>Farmacológicas</b>			
Prostaglandina E <sub>2</sub>	Gel de dinoprostona, 0,5 mg	Endocervical, 0,5 mg; repetir em 6 h; máximo de três doses	1. I-N menor quando associada à infusão de ocitocina do que usando apenas ocitocina
	Pessário de dinoprostona, 10 mg	Fundo de saco posterior, 10 mg	1. A I-N com o uso do pessário é menor do que com o gel 2. Intervalo de 6 a 12 h entre o último pessário e a infusão de ocitocina
Prostaglandina E <sub>1</sub> <sup>a</sup>	Comprimido de misoprostol, 100 ou 200 µg <sup>b</sup>	Vaginal, 25 µg; repetir em 3 a 6 h prn Oral, 50 a 100 µg; repetir em 3 a 6 h prn	1. Contrações no prazo de 30 a 60 min 2. Sucesso comparável ao da ocitocina para membranas rotas a termo e/ou colo favorável 3. Taquissístolia comum com doses vaginais > 25 µg
<b>Mecânicas</b>			
Cateter Foley 36F transcervical	Balão de 30 mL		1. Rápida melhora dos índices de Bishop 2. O balão de 80 mL é mais efetivo 3. Combinado com infusão de ocitocina é superior ao uso vaginal de prostaglandina E <sub>1</sub> 4. Melhores resultados com IEAS, possivelmente com redução da taxa de infecção
Dilatadores higroscópicos		Laminária, sulfato de magnésio	1. Rápida melhora do índice de Bishop 2. Talvez não reduza o período de I-N quando usados com ocitocina 3. Uso desconfortável, necessidade de espéculo e posicionamento em mesa de exame

<sup>a</sup>Uso sem indicação formal.  
<sup>b</sup>Os comprimidos devem ser divididos para doses de 25 e 50 µg, mas a substância é uniformemente dispersa.  
IEAS, infusão extra-amniótica de soro fisiológico à taxa de 30 a 40 mL/h; I-N, indução até o nascimento.



TABELA 26-2 Sistema de pontuação de Bishop para avaliação pré-indução

Pontuação	Fator cervical				Posição
	Dilatação (cm)	Apagamento (%)	Estação <sup>a</sup> (–3 a +2)	Consistência	
0	Fechado	0-30	–3	Firme	Posterior
1	1-2	40-50	–2	Médio	Intermediário
2	3-4	60-70	–1	Amolecido	Centralizado
3	≥ 5	≥ 80	+1, +2	—	—

De Bishop, 1964.  
<sup>a</sup>Altura da apresentação ou plano.

a parto vaginal bem-sucedido. Assim, com um índice de Bishop simplificado contendo apenas esses três parâmetros, obtiveram-se valores preditivos positivos e negativos iguais ou superiores em comparação aos obtidos com o índice de Bishop original.

A medição ultrassonográfica transvaginal do comprimento do colo foi avaliada como alternativa ao índice de Bishop. Hatfield e colaboradores (2007) realizaram uma metanálise de 20 ensaios nos quais o comprimento do colo foi usado para prever indução bem-sucedida. Considerando a heterogeneidade dos critérios de estudo – incluindo a definição de “sucesso na indução” –, os autores concluíram que a questão permanecia sem resposta. Tanto nesse trabalho quanto no de Uzun e colaboradores (2013), concluiu-se que a determinação ultrassonográfica do comprimento do colo não é superior ao índice de Bishop para predição do sucesso da indução.

■ Técnicas farmacológicas

Infelizmente, é muito frequente que as parturientes tenham indicação para indução, mas também tenham colo uterino desfavorável. Assim, têm-se direcionado pesquisas para diversas técnicas para “maturação” do colo antes de iniciar a estimulação das contrações uterinas. É importante ressaltar que, na maioria dos casos, as técnicas usadas para aumentar a favorabilidade do colo também estimulam as contrações e, como consequência, ajudam na indução e na aceleração do trabalho de parto. Entre as técnicas mais comumente usadas para maturação cervical pré-indução e para indução está o uso de diversos análogos da prostaglandina.

Prostaglandina E<sub>2</sub>

A dinoprostona é um análogo sintético da prostaglandina E<sub>2</sub>. Ela encontra-se disponível em três formas: gel, implante vaginal de liberação gradual e supositório de 10 mg. O gel e o implante de liberação gradual são indicados apenas para maturação do colo antes da indução. Entretanto, o supositório de 10 mg está indicado para interrupção da gestação entre 12 e 20 semanas e para esvaziamento do útero após morte fetal até 28 semanas.

A aplicação local de dinoprostona é usada com frequência para maturação do colo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Sua forma em gel está disponível em ampolas de 2,5 mL para aplicação intracervical de 0,5 mg de dinoprostona. Com a gestante em posição supina, a ponta da seringa contendo a substância deve ser posicionada dentro do colo uterino, e o gel deve ser depositado imediatamente abaixo do orifício interno do colo. Após a aplicação, a paciente deve se manter reclinada por pelo menos 30 minutos. As aplicações podem ser repetidas a cada 6 horas, até o máximo de três doses em 24 horas.

Há uma preparação para uso vaginal, contendo 10 mg de dinoprostona, também aprovada para a maturação do colo uterino. Trata-se de uma fita fina, achatada, retangular polimérica contida em um pequeno invólucro branco em malha de poliéster (Figura 26-1). O invólucro tem uma extensão longa fixada a ele para posterior remoção pela vagina. Tal preparado provê liberação mais lenta do medicamento – 0,3 mg/h – do que a forma em gel. O pessário de dinoprostona é utilizado em aplicação única, posicionado transversalmente no fundo de saco posterior da vagina. Caso se opte por lubrificante, seu uso deve ser reduzido, já que ele pode cobrir o dispositivo e impedir a liberação na dinoprostona. Após a inserção, a parturiente deve se manter em decúbito pelo período mínimo de 2 horas. O pessário é removido após 12 horas ou com o início do trabalho de parto e no mínimo 30 minutos antes da administração de ocitocina.

A maioria das metanálises sobre a eficácia da dinoprostona concluiu haver redução do tempo até o nascimento no prazo de 24 horas. Entretanto, as análises não demonstraram redução consistente na taxa de cesariana. Kelly e colaboradores (2009) realizaram uma revisão Cochrane de 63 ensaios e 10.441 gestantes tratadas com prostaglandina vaginal, placebo ou nenhum tratamento. Os pesquisadores relataram aumento na taxa de nascimentos em 24 horas quando foi utilizada prostaglandina. Eles também concluíram que as taxas de cesariana não foram modificadas. Boulvain e colaboradores (2008) relataram resultados semelhantes a partir de outra revisão Cochrane para uso de gel intracervical de dinoprostona. Comparado com placebo ou nenhum tratamento, observou-se risco reduzido de

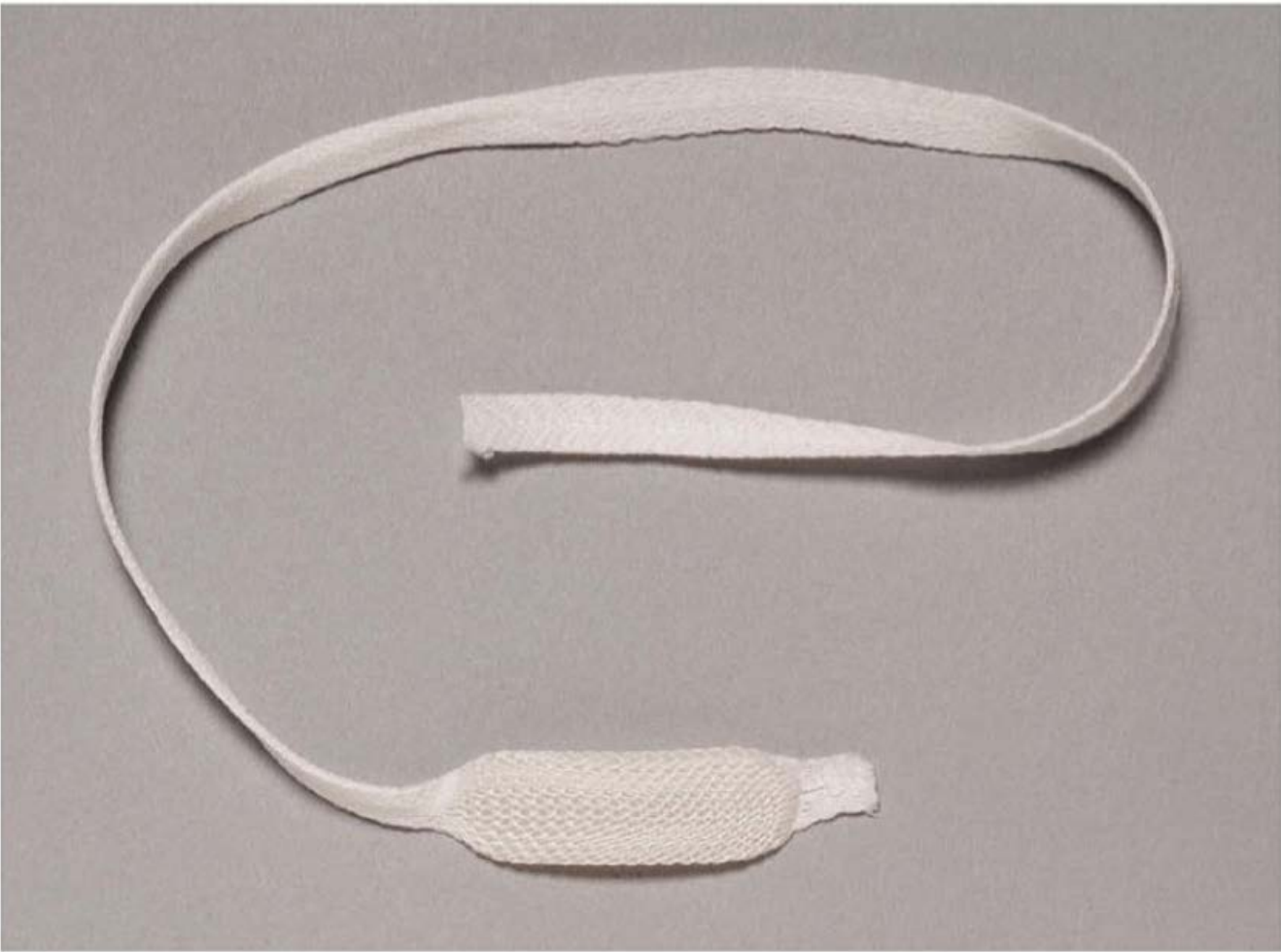


FIGURA 26-1 Este pessário vaginal contém 10 mg de dinoprostona para a liberação de cerca de 0,3 mg/h ao longo de 10 horas.



cesarianas apenas no subgrupo de mulheres com colo desfavorável e membranas intactas. Finalmente, os ensaios comparando o uso de cateter de Foley e gel de prostaglandina E<sub>2</sub> para indução do parto a termo (PROBAAT trials) foram randomizados e não cegos (Jozwiak, 2011, 2013a, 2014). Não houve diferença nas taxas de cesariana, um achado consistente com as metanálises acompanhantes.

**Efeitos colaterais.** Há relatos de taquissistolia uterina após a administração vaginal de prostaglandina E<sub>2</sub> em 1 a 5% das gestantes (Hawkins, 2012). Embora as definições de atividade uterina variem entre os estudos, a maioria utiliza a definição recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c):

1. Define-se que há *taquissistolia uterina* quando se observam mais de cinco contrações em 10 minutos. O quadro deve sempre ser qualificado pela presença ou não de anormalidades nos batimentos cardíacos fetais.
2. *Hipertonia, hiperestimulação e hipercontratilidade uterinas* são expressões que não são mais definidas, e seu uso não é recomendado.

Considerando que, quando se utilizam prostaglandinas nos casos de trabalho de parto espontâneo em curso, é possível haver taquissistolia uterina capaz de comprometer a saúde do feto, esta conduta não é recomendada. Se houver taquissistolia com o uso do pessário de 10 mg, sua retirada, puxando a extremidade do invólucro, em geral reverterá o efeito. A irrigação da região para a retirada do preparado em gel não se mostrou eficaz.

Os fabricantes recomendam cautela quando se usam essas apresentações em mulheres com ruptura de membranas. Também se recomenda cautela quando são usadas em mulheres com glaucoma ou asma. Entretanto, em uma revisão feita com 189 gestantes com asma, o uso de dinoprostona não esteve associado a agravamento ou exacerbação da asma (Towers, 2004). Outras contra-indicações listadas pelos fabricantes são história de hipersensibilidade à dinoprostona, suspeita de comprometimento fetal ou de desproporção cefalopélvica, sangramento vaginal sem explicação, mulheres que já estejam sendo tratadas com ocitocina e aquelas com seis ou mais gestações a termo ou que possam correr riscos com contrações uterinas prolongadas, por exemplo, aquelas com histórico de cirurgia uterina ou parto cesariano.

**Administração.** As preparações de prostaglandina E<sub>2</sub> só devem ser administradas na sala de parto ou próximo a ela. Além disso, deve-se manter a atividade uterina e os batimentos cardíacos fetais monitorados (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Essas diretrizes se justificam pelo risco de taquissistolia uterina. Quando as contrações iniciam, em geral são aparentes na primeira hora, atingindo atividade máxima em 4 horas. De acordo com as diretrizes do fabricante, a indução com ocitocina após o uso de prostaglandina para maturação do colo deve ser atrasada em 6 a 12 horas seguindo-se à administração do gel de prostaglandina E<sub>2</sub>, ou no mínimo por 30 minutos após a retirada do implante vaginal.

### Prostaglandina E<sub>1</sub>

O misoprostol\* é uma prostaglandina E<sub>1</sub> sintética aprovada em apresentação de comprimidos com 100 ou 200 µg para

prevenção de úlcera péptica. O medicamento tem sido usado “sem indicação formal” (*off-label*) para maturação do colo pré-indução, podendo ser administrado pelas vias oral ou vaginal. Os comprimidos são estáveis a temperatura ambiente. Embora comum, o uso sem indicação formal do misoprostol é controverso (Wagner, 2005; Weeks, 2005). Especificamente, a G. D. Searle & Company (Cullen, 2000) notificou os médicos de que o misoprostol não estava aprovado para indução do parto ou para provocar aborto. Entretanto, ao mesmo tempo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) reafirmou sua recomendação para o uso desse fármaco em razão de sua segurança e sua eficácia comprovadas. Atualmente é a prostaglandina preferencialmente usada para maturação do colo no Parkland Hospital.

**Administração vaginal.** Diversos trabalhos relataram eficácia equivalente ou superior para maturação do colo ou indução do trabalho de parto com o uso intravaginal do misoprostol em comparação com a prostaglandina E<sub>2</sub> intracervical ou intravaginal. Em uma metanálise de 121 ensaios também foram confirmadas essas conclusões (Hofmeyr, 2010). Comparado com a ocitocina ou com a dinoprostona intravaginal ou intracervical, o misoprostol aumentou a taxa de parto vaginal em 24 horas. Além disso, embora a taxa de taquissistolia uterina tenha aumentado, isso não afetou as taxas de cesariana. Comparado com a dinoprostona, o misoprostol reduziu a necessidade de indução com ocitocina, mas aumentou a frequência de líquido amniótico com mecônio. Doses mais altas de misoprostol foram associadas com redução na necessidade de ocitocina, mas com mais taquissistolia uterina, com ou sem alteração nos batimentos cardíacos fetais. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomenda dose vaginal de 25 µg – um quarto de comprimido de 100 µg. O medicamento é uniformemente distribuído nas quatro partes dos comprimidos.

Wing e colaboradores (2013) descreveram recentemente o uso de um polímero vaginal contendo 200 µg de prostaglandina E<sub>1</sub>. Esses autores compararam sua eficácia com a dos implantes vaginais contendo 10 mg de dinoprostona, e as observações preliminares foram favoráveis.

**Administração oral.** Os comprimidos de prostaglandina E<sub>1</sub> também são efetivos quando administrados por via oral. Ho e colaboradores (2010) conduziram um ensaio randomizado controlado comparando misoprostol oral titulado com ocitocina. Eles encontraram taxas semelhantes de parto vaginal e efeitos colaterais comparáveis. Contudo, em uma metanálise de nove ensaios incluindo quase 3.000 gestantes, observaram-se melhoras em diversos desfechos com o uso de misoprostol oral (Kundodyiwa, 2009). Particularmente, houve redução significativa na taxa de cesariana nos cinco ensaios em que foram comparados misoprostol oral e dinoprostona – risco relativo de 0,82. Nos dois ensaios em que foram comparados misoprostol oral e misoprostol vaginal, a apresentação de uso oral foi associada a menores taxas de taquissistolia uterina com alterações nos batimentos cardíacos fetais, mas não houve diferenças significativas no que se refere às taxas de parto cesariano ou outros desfechos.

### Doadores de óxido nítrico

Diversos achados levaram à busca de agentes clínicos que pudessem estimular a produção local de óxido nítrico (NO, de *nitric oxide*) (Chanrachakul, 2000a). Isto porque o NO é um

\* N. de R.T. No Brasil, Prostokos, com apresentação de 25 e 200 mg.



provável mediador da maturação do colo (**Capítulo 21**). Além disso, há aumento das concentrações dos metabólitos do NO no colo no início das contrações uterinas. Finalmente, a produção de NO no colo uterino é muito baixa nas gestações pós-termo (Väisänen-Tommiska, 2003, 2004).

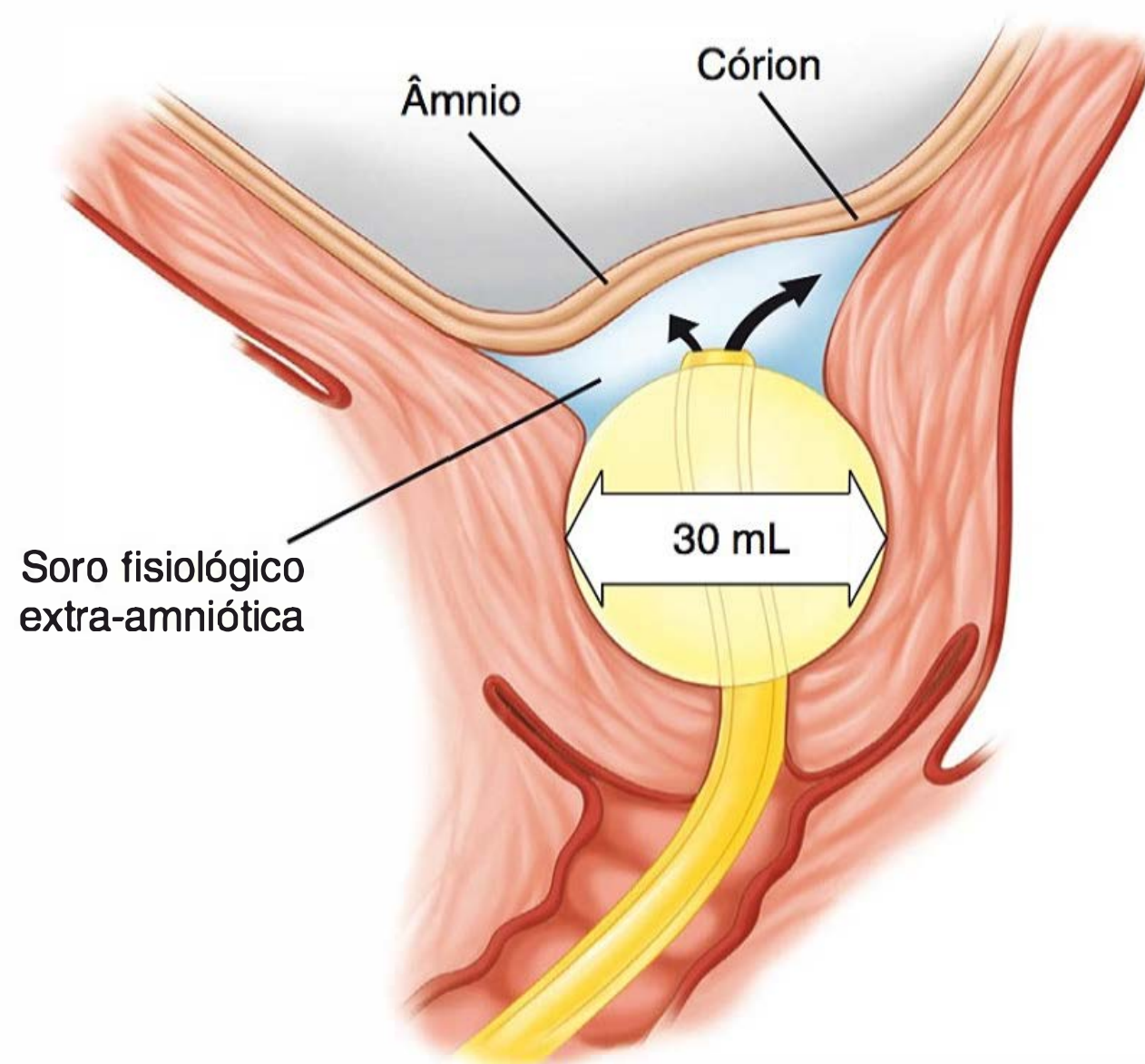
Bullarbo e colaboradores (2007) revisaram recentemente os fundamentos e o uso dos dois doadores de NO, *mononitrato de isossorbida* e *trinitrato de glicerila*. O mononitrato de isossorbida induz a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) no colo, e também estimula rearranjos ultraestruturais no colo semelhantes aos encontrados na maturação espontânea (Ekerhovd, 2002, 2003). Contudo, nos ensaios clínicos, não se demonstrou que os doadores de NO fossem tão efetivos quanto a prostaglandina E<sub>2</sub> para maturação do colo (Chanrachakul, 2000b; Osman, 2006). Além disso, a adição de mononitrato de isossorbida à dinoprostona ou ao misoprostol não produziu efeitos positivos sobre a maturação do colo uterino no início da gestação ou na gestação a termo, bem como não reduziu o tempo do parto vaginal (Collingham, 2010; Ledingham, 2001; Wölfler, 2006). Em uma metanálise de 10 ensaios incluindo 1.889 gestantes concluiu-se que os doadores de NO não parecem ser úteis para maturação do colo uterino durante a indução do trabalho de parto (Kelly, 2011).

### ■ Técnicas mecânicas

Entre essas técnicas estão posicionamento transcervical de cateter de Foley com ou sem infusão salina extra-amniótica, dilatadores higroscópicos do colo e descolamento de membranas. Em uma metanálise recente de 71 ensaios randomizados incluindo 9.722 gestantes, Jozwiak e colaboradores (2012) relataram que as técnicas mecânicas reduziram o risco de taquissistolia uterina em comparação com as prostaglandinas, embora as taxas de cesariana não tenham se alterado. Nos ensaios que compararam as técnicas mecânicas com a ocitocina, foram encontradas menores taxas de cesariana com os métodos mecânicos. Já nos ensaios que compararam as técnicas mecânicas com a dinoprostona, foram encontradas taxas maiores de múltiparas que não pariram após 24 horas com o uso de técnicas mecânicas. Em outra metanálise realizada para comparar a instalação do cateter de Foley com a inserção intravaginal de dinoprostona, também foram encontradas taxas semelhantes de cesariana e menor frequência de taquissistolia (Jozwiak, 2013a).

#### Cateter transcervical

Em geral, essas técnicas são usadas somente quando o colo é desfavorável, pois o cateter tende a sair quando o colo dilata. Na maioria dos casos, o cateter de Foley é posicionado no interior do orifício interno do colo, e aplica-se tensão para baixo fixando o cateter na coxa (Mei-Dan, 2014). Uma modificação desse procedimento, a *infusão extra-amniótica de soro fisiológico (IEAS)*, consiste na infusão constante de soro fisiológico através do cateter posicionado no espaço entre o orifício interno do colo e as membranas placentárias (**Figura 26-2**). Karjane e colaboradores (2006) relataram que a corioamnionite foi menos frequente quando se utilizou infusão do que quando não se utilizou – 6 *versus* 16%. Em uma revisão sistemática com metanálise de 30 ensaios, observou-se que a indução com cateter de Foley usada isoladamente comparada com o uso de prostaglandinas resultou em taxas mais altas de infecção quando não foi feita a infusão sorológica (Heinemann, 2008).



**FIGURA 26-2** Um cateter de Foley 26F é posicionado dentro do colo uterino para infusão extra-amniótica de soro fisiológico (IEAS). O balão de 30 mL é inflado com soro fisiológico e tracionado suavemente contra o orifício interno do colo, sendo o cateter fixado à coxa da paciente com fita. A seguir, procede-se à infusão de soro fisiológico à temperatura ambiente pelo cateter de Foley na velocidade de 30 a 40 mL/h com uma bomba infusora.

A maioria dos estudos com cateteres transcervicais não demonstrou redução na taxa de cesariana em comparação com o uso de prostaglandinas. Cromi e colaboradores (2012) compararam o uso de cateter de Foley duplo e implante vaginal de dinoprostona. Os autores observaram taxas maiores de parto em 24 horas com a técnica mecânica, mas nenhuma diferença nas taxas de cesariana. No ensaio PROBAAT, no qual a maturação do colo com cateter de Foley foi comparada com gel de dinoprostona, implante de dinoprostona vaginal e misoprostol vaginal, foram relatados resultados semelhantes entre a técnica mecânica e os agentes prostaglandínicos. Além disso, foram observados menos casos em geral de alterações cardiotocográficas no grupo tratado com a técnica mecânica (Jozwiak, 2011, 2013a, 2014; Wang, 2014).

#### Dilatadores higroscópicos do canal endocervical

Pode-se obter a dilatação do colo uterino utilizando dilatadores higroscópicos osmóticos, conforme descrito para a terminação precoce da gestação (**Capítulo 18**). Esses dilatadores mecânicos têm sido usados com sucesso há mais de 40 anos quando inseridos antes da interrupção da gestação. Também têm sido usados para maturação do colo antes da indução do trabalho de parto. As preocupações intuitivas com possíveis infecções ascendentes não se confirmaram. Assim, seu uso parece ser seguro, embora raramente tenha ocorrido anafilaxia após a introdução da laminária (Lichtenberg, 2004). O uso de dilatadores é atraente em razão de seu baixo custo. Entretanto, a instalação geralmente requer a aplicação de espéculo e o posicionamento da gestante em mesa de exame, o que pode ser desagradável e desconfortável. Diversos estudos realizados nos anos de 1990 compararam os dilatadores higroscópicos da cérvix com as prostaglandinas. Poucos foram os benefícios dessa técnica mecânica além do baixo custo.



## MÉTODOS PARA INDUÇÃO E ACELERAÇÃO

A indução do trabalho de parto é realizada com o uso de amniotomia, prostaglandinas e ocitocina, isoladamente ou em combinação. Como a maturação do colo pré-indução com frequência termina em parto normal, os trabalhos para determinar a eficácia da indução por alguns desses agentes produziram resultados algumas vezes confusos. O uso de prostaglandinas para aceleração do trabalho de parto em geral é considerado experimental.

### ■ Prostaglandina E<sub>1</sub>

Como discutido anteriormente, o misoprostol, por via vaginal ou oral, é usado para maturação do colo ou para indução do parto. Hofmeyr e colaboradores (2010) realizaram uma revisão sistemática Cochrane sobre os agentes para indução do parto. Esses autores relataram que, comparado com o uso isolado de ocitocina, o misoprostol vaginal, seguido por ocitocina, se necessário, resultou em menos insucessos em 24 horas. Conforme esperado, o uso de prostaglandina levou a maior incidência de taquissistolia uterina, mas as taxas de cesariana foram semelhantes.

Aparentemente, as eficácias de 100 µg por via oral ou 25 µg por via vaginal de misoprostol são muito semelhantes comparadas com ocitocina intravenosa para indução do parto em mulheres a termo ou próximas do termo com ruptura prematura de membranas ou colo favorável (Lin, 2005; Lo, 2003). O misoprostol pode estar associado a aumento na taxa de taquissistolia uterina, em particular quando usado em dose alta. Ademais, a indução com prostaglandina E<sub>1</sub> pode se mostrar ineficaz, com necessidade de indução ou aceleração subsequentes com ocitocina. Assim, há prós e contras relacionados com os riscos, os custos e a facilidade de administração dos dois fármacos, mas ambos são adequados à indução do parto.

Para *aceleração do parto*, os resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados demonstram segurança e efetividade na administração por via oral de 75 µg de misoprostol com intervalo de 4 horas e máximo de duas doses (Bleich, 2011). A dose de 75 µg teve como base um estudo anterior para definição de dose (Villano, 2011). Embora tenha havido mais taquissistolia uterina em gestantes com aceleração do parto com misoprostol, não foram observadas diferenças significativas na frequência de estado fetal não tranquilizador ou de cesarianas.

### ■ Ocitocina

Como já discutido, na maioria dos casos, a maturação do colo uterino pré-indução e a indução do trabalho de parto são partes de um *continuum*. Assim, a “maturação” sempre irá estimular o trabalho de parto. Entretanto, caso isso não ocorra, pode-se proceder à indução ou à aceleração do trabalho de parto administrando soluções de ocitocina por meio de bomba infusora. A ocitocina sintética é um dos medicamentos mais utilizados nos Estados Unidos. Foi o primeiro polipeptídeo hormonal sintetizado, um feito laureado com o Prêmio Nobel de química de 1955 (du Vigneaud, 1953). A ocitocina pode ser usada para indução ou para aceleração do trabalho de parto. Para a utilização da ocitocina, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomenda que os batimentos cardíacos fetais e as contrações uterinas sejam monitorados de forma semelhante à preconizada para as gestações de alto risco. As contrações

podem ser monitoradas por palpação ou por meios eletrônicos (Capítulo 24).

### Administração de ocitocina intravenosa

O objetivo da indução ou da aceleração é obter atividade uterina suficiente para produzir as devidas alterações no colo uterino e a descida do feto e, ao mesmo tempo, evitar que se instale o estado fetal não tranquilizador. De forma geral, a ocitocina deverá ser suspensa se o número de contrações se mantiver com frequência superior a cinco em 10 minutos ou sete em 15 minutos, ou caso os batimentos cardíacos fetais apresentem padrão não tranquilizador. A suspensão da ocitocina quase sempre reduz rapidamente a frequência de contrações. Quando a administração de ocitocina é interrompida, sua concentração plasmática diminui rapidamente, uma vez que sua vida meia-vida é de cerca de 3 a 5 minutos. Seitchik e colaboradores (1984) concluíram que o útero se contrai no prazo de 3 a 5 minutos após o início da infusão de ocitocina e que o estado de equilíbrio plasmático é atingido em 40 minutos. A resposta varia muito e depende de atividade uterina anterior, estado do colo uterino, tempo de gestação e características biológicas individuais. Caldeyro-Barcia e Poseiro (1960) relataram que a resposta uterina à ocitocina cresce a partir de 20 a 30 semanas de gravidez e aumenta rapidamente na gestação a termo (ver Capítulo 24).

**Dose de ocitocina.** Normalmente, dilui-se uma ampola de 1 mL contendo 10 unidades de ocitocina em 1.000 mL de solução cristalóide para administração via bomba infusora. A solução para infusão consiste em 10 ou 20 unidades, ou 10.000 ou 20.000 mU ou, ainda, um ou dois frascos de 1 mL diluídos em 1.000 mL de solução de Ringer lactato. Com isso, obtêm-se soluções de ocitocina, respectivamente, com 10 e 20 mU/mL. Para evitar que haja administração em *bolus*, a infusão deve ser inserida na linha intravenosa principal, próxima ao ponto de punção da veia.

A ocitocina costuma ser muito bem-sucedida quando usada para estimular o trabalho de parto. Em uma metanálise Cochrane de 12 ensaios envolvendo 12.819 gestantes, comparando ocitocina com condutas expectantes, concluiu-se que menos parturientes – 8 *versus* 54% – deixaram de dar à luz por via vaginal no prazo de 24 horas quando foi usada ocitocina (Alfirevic, 2009). Nessa metanálise foram estudados diversos regimes de administração de ocitocina. Em uma metanálise menor na qual foram incluídos quatro ensaios envolvendo 660 mulheres e comparando regimes com doses altas e baixas de ocitocina, concluiu-se que os esquemas com doses altas estiveram associados a durações menores do trabalho de parto e a menores taxas de cesariana, além de aumento na taxa de parto vaginal espontâneo (Mori, 2011).

### Regimes para administração de ocitocina

Como resultado de numerosos estudos, atualmente vários esquemas para estimulação do trabalho de parto são recomendados pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a). Estes e outros são apresentados na Tabela 26-3. Inicialmente, apenas variações dos protocolos com doses baixas foram usadas nos Estados Unidos. Então, O'Driscoll e colaboradores (1984) descreveram seu protocolo de Dublin para condução ativa de trabalho de parto que previa o uso de ocitocina com dosagem inicial de 6 mU/min e manutenção com acréscimos de 6 mU/min. Durante a década de 1990, foram realizados en-



**TABELA 26-3** Esquemas que usam doses baixas e altas de ocitocina para indução do trabalho de parto

Regime	Dose inicial (mU/min)	Dose adicional (mU/min)	Intervalo (min)
Dose baixa	0,5-1,5	1	15-40
	2	4, 8, 12, 16, 20, 25, 30	15
Dose alta	4	4	15
	4,5	4,5	15-30
	6	6 <sup>a</sup>	20-40 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Nos casos com taquissistolia uterina, após suspender a ocitocina, reinicia-se a administração com a dose anterior, aumentando com doses progressivas à ordem de 3 mU/min.  
<sup>b</sup>A taquissistolia uterina ocorre mais comumente com intervalos menores. Dados de Merrill, 1999; Satin, 1992, 1994; Xenakis, 1995.

saio comparando as doses altas – 4 a 6 mU/min – com as doses baixas convencionais – 0,5 a 1,5 mU/min – tanto para indução quanto para aceleração.

Satin e colaboradores (1992), do Parkland Hospital, avaliaram um esquema de ocitocina usando doses iniciais e progressivas de 6 mU/min, comparando-o com outro usando 1 mU/min. Aumentos a cada 20 minutos eram administrados de acordo com a necessidade. Entre 1.112 gestantes submetidas à indução, o esquema de 6 mU/min resultou em encurtamento do tempo admissão-nascimento, menor quantidade de induções malsucedidas e nenhum caso de sepse neonatal. Entre as 1.676 gestantes submetidas à aceleração do trabalho de parto, as que receberam o esquema com 6 mU/min tiveram tempo menor até o nascimento, menor índice de parto a fórceps, menos cesarianas indicadas por distocia, bem como redução nas taxas de corioamnionite intraparto e de sepse neonatal. Nesse protocolo, a taquissistolia uterina é controlada com suspensão da ocitocina, seguida por retomada, quando indicado, com metade da dose usada no momento da interrupção. Daí em diante, a dose é aumentada em 3 mU/min, quando necessário, e não mais com os 6 mU/min usuais nas mulheres que não evoluíram com taquissistolia. Não foram observados efeitos adversos neonatais.

Xenakis e colaboradores (1995) relataram benefícios usando esquema com doses crescentes de ocitocina iniciando com 4 mU/min. Em um estudo comparativo com 1.307 mulheres realizado por Merrill e Zlatnik (1999), 816 gestantes foram randomizadas para indução do parto e 816 para aceleração com ocitocina em doses crescentes administradas na ordem de 1,5 ou 4,5 mU/min. Aquelas no grupo tratado com dose de 4,5 mU/min tiveram redução significativa na duração do período indução-segundo estágio e indução-nascimento. As nulíparas randomizadas para a dose de 4,5 mU/min tiveram taxa de cesarianas indicadas por distocia significativamente menor em comparação com as que receberam 1,5 mU/min – 5,9 *versus* 11,9%.

Portanto, há benefícios favoráveis aos regimes com doses maiores entre 4,5 e 6 mU/min comparados aos com doses menores entre 0,5 e 1,5 mU/min. No Parkland Hospital, a partir de 1990, o uso de ocitocina, com doses iniciais e incrementais de 6 mU/min, foi incorporado à rotina, o que se mantém até a atualidade. Em outros serviços obstétricos, dá-se preferência às doses iniciais e incrementais de 2 mU/min de ocitocina. Em ambos os regimes, tais dosagens são usadas tanto para indução quanto para aceleração do trabalho de parto.

**Intervalo entre doses incrementais**

Os intervalos para incremento da dose variam entre 15 e 40 minutos, como mostra a **Tabela 26-3**. Satin e colaboradores (1994) abordaram essa questão com um regime de 6 mU/min com doses adicionais com intervalos de 20 ou 40 minutos. As gestantes no grupo com esquema usando intervalo de 20 minutos para a aceleração do trabalho de parto tiveram redução significativa na taxa de cesariana indicada por distocia em comparação àquelas no grupo tratado com intervalo de 40 minutos – 8 *versus* 12%. Como seria esperado, a taquissistolia uterina foi significativamente mais frequente nas gestantes que receberam o esquema com intervalo de 20 minutos.

Outros pesquisadores relataram intervalos ainda menos frequentes para a progressão de dose. Frigoletto e colaboradores (1995) e Xenakis e colaboradores (1995) iniciaram com ocitocina a 4 mU/min e acréscimos a cada 15 minutos de acordo com a necessidade. Merrill e Zlatnik (1999) iniciaram com 4,5 mU/min e acréscimos a cada 30 minutos. López-Zeno e colaboradores (1992) iniciaram com 6 mU/min e acréscimos a cada 15 minutos. Assim, há diversos protocolos aceitos para o uso da ocitocina que parecem diferentes. Contudo, uma comparação entre os protocolos de duas instituições indicou que não é bem assim:

1. O protocolo do Parkland Hospital determina uma dose inicial de 6 mU/min com acréscimos de 6 mU/min a cada 40 minutos, mas emprega doses flexíveis em função da ocorrência de taquissistolia uterina.
2. De acordo com o protocolo do Birmingham Hospital, da University of Alabama, a ocitocina deve ser iniciada com dose de 2 mU/min e acréscimos, de acordo com a necessidade, a cada 15 minutos, de 4, 8, 12, 16, 20, 25 e 30 mU/min.

Assim, conquanto os esquemas possam parecer diferentes à primeira vista, se não houver atividade uterina adequada, em ambos se estarão administrando 12 mU/min de ocitocina ao final de 45 minutos.

**Dose máxima**

A dose *máxima* efetiva de ocitocina, para que se obtenham contrações adequadas, é diferente para cada gestante. Wen e colaboradores (2001) estudaram 1.151 nulíparas consecutivas, concluindo que a probabilidade de evolução para parto vaginal se reduz com doses de ocitocina de 36 mU/min ou mais. Ainda assim, com doses de 72 mU/min, metade das nulíparas teve parto por via vaginal. Por isso, se as contrações não forem adequadas – inferiores a 200 unidades Montevideu –, e se o estado do feto for tranquilizador e o trabalho de parto estiver parado, o aumento da dose de ocitocina acima de 48 mU/min não implica riscos evidentes.

**Riscos *versus* benefícios**

Raramente, ocorre ruptura uterina associada à infusão de ocitocina, a não ser que o útero tenha cicatrizes, mesmo nas mulheres que tenham tido gestação anterior (**Capítulo 41**). Flannelly e colaboradores (1993) relataram não ter havido ruptura uterina, com ou sem ocitocina, em 27.829 nulíparas. Houve oito episódios de ruptura uterina franca durante o trabalho de parto entre 48.718 mulheres com gestação anterior. Em apenas um desses episódios a ocitocina esteve envolvida.

A ocitocina possui grau elevado de homologia de aminoácidos com a arginina vasopressina. Assim, ela tem ação antidiurética.



tica significativa e, quando infundida em doses de 20 mU/min ou mais, reduz muito a depuração renal de água livre. Se forem infundidos líquidos com alto teor hídrico em grande quantidade, a *intoxicação por água* poderá provocar convulsões, coma e até morte. Em geral, se a ocitocina tiver de ser administrada em doses elevadas por períodos consideráveis, sua concentração deverá ser aumentada, e não a taxa de infusão de uma solução mais diluída. Nessas circunstâncias, também deverá ser considerado o uso de cristaloides – soro fisiológico ou Ringer lactato.

### Pressão exercida pela contração uterina

A força contrátil no trabalho de parto espontâneo varia de 90 a 390 unidades Montevideu. Conforme discutido no [Capítulo 24](#), essas unidades são calculadas subtraindo-se a pressão uterina basal da pressão contrátil máxima a cada contração em uma janela de 10 minutos. Em seguida, as pressões geradas a cada contração são somadas. Caldeyro-Barcia e colaboradores (1950) e Seitchik e colaboradores (1984) observaram que a média ou mediana das contrações uterinas espontâneas que resultaram em parto vaginal foi de 140 a 150 unidades Montevideu.

Na condução dos casos com parada da fase ativa, e não havendo contra-indicações ao uso intravenoso de ocitocina, as decisões devem ser tomadas com conhecimento acerca do limite superior de segurança para a atividade uterina. Hauth e colaboradores (1986) publicaram um protocolo seguro e efetivo para aceleração com ocitocina em caso de parada da fase ativa. Seguindo esse protocolo, mais de 90% das gestantes obtiveram em média no mínimo 200 a 225 unidades Montevideu. Posteriormente, Hauth e colaboradores (1991) relataram que quase todas as parturientes nas quais a parada da fase ativa persistiu a despeito do uso de ocitocina produziram mais de 200 unidades Montevideu. É importante ressaltar que, embora não tenha havido evolução no trabalho de parto, não se observaram efeitos adversos maternos ou perinatais nas pacientes que necessitaram de cesariana. Não há dados relativos à segurança e à eficácia dos padrões de contração em mulheres que tenham tido cesariana anterior, com gestação de gêmeos ou hiperdistensão uterina.

### Parada da fase ativa

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) definiu parada da fase ativa do trabalho de parto como a ocorrência, após o final da fase latente, de contrações com mais de 200 unidades Montevideu por mais de 2 horas sem produzir alterações no colo uterino. Alguns pesquisadores tentaram definir uma duração mais precisa em relação à parada da fase ativa (Spong, 2012). Arulkumaran e colaboradores (1987) estenderam o limite de 2 para 4 horas e relataram taxa de cesariana de 1,3% nas mulheres que mantiveram contrações adequadas e dilatação progressiva do colo na velocidade de pelo menos 1 cm/h. Das mulheres sem dilatação progressiva às quais foram permitidas mais 4 horas de trabalho de parto, 50% necessitaram de cesariana.

Rouse e colaboradores (1999) observaram prospectivamente 542 gestantes a termo com parada da fase ativa do parto e nenhuma outra complicação. Seu protocolo previa a obtenção e a manutenção de um padrão de contrações com pelo menos 200 unidades Montevideu pelo período *mínimo* de 4 horas. Esse intervalo era estendido para 6 horas nos casos em que não se observasse atividade com 200 unidades Montevideu ou mais. Quase 92% dessas gestantes evoluíram com parto vaginal. Con-

forme discutido no [Capítulo 23](#), esses e outros trabalhos corroboram a prática de permitir a parada da fase ativa por 4 horas (Rouse, 2001; Solheim, 2009).

Zhang e colaboradores (2002) analisaram a duração do trabalho de parto entre dilatação de 4 cm e dilatação total em 1.329 nulíparas a termo. Eles observaram que, antes que se alcançassem 7 cm de dilatação, não foi incomum haver parada da evolução por mais de 2 horas entre aquelas que lograram parto vaginal. Alexander e colaboradores (2002) relataram que a analgesia peridural prolongou em 1 hora a fase ativa do trabalho de parto em comparação com a duração da fase ativa conforme definida por Friedman (1955). A consideração de tais alterações durante o acompanhamento do trabalho de parto, em especial nas nulíparas, pode ajudar a reduzir a taxa de cesariana com segurança.

À medida que os dados foram se acumulando, os pesquisadores passaram a questionar os limites para a definição de parada do trabalho de parto estabelecidos por Friedman e outros nos anos de 1960. Em particular, os pesquisadores do *Consortium on Safe Labor* relataram que metade dos casos de distocia após indução do trabalho de parto ocorreu antes de 6 cm de dilatação (Boyle, 2013; Zhang, 2010c). Mesmo para as mulheres com parto espontâneo, esses pesquisadores observaram que a fase ativa do trabalho de parto teve maior chance de ocorrer a partir de 6 cm de dilatação, e após progressão lenta entre 4 e 6 cm (Zhang, 2010a). Adicionalmente, os autores relataram que o limiar de 2 horas para o diagnóstico de parada do trabalho de parto talvez seja muito curto quando o colo está dilatado < 6 cm (Zhang, 2010b). Também foi revelado que a duração do primeiro estágio do trabalho de parto foi mais de 2 horas superior à relatada usando dados do Collaborative Perinatal Project (Laughon, 2012b).

### Amniotomia para indução e aceleração

Uma indicação frequente para proceder à ruptura artificial das membranas – *amniotomia cirúrgica* – é a necessidade de monitorar diretamente os batimentos cardíacos fetais, as contrações uterinas, ou ambos. Na amniotomia, para reduzir o risco de prolapso de cordão, evita-se o deslocamento da cabeça do feto. Com esse objetivo, a pressão sobre o fundo, sobre o púbis, ou sobre ambos pode ser útil. Alguns obstetras preferem romper a bolsa durante uma contração. Não estando o vértice da cabeça bem ajustado no segmento inferior do útero, pode-se tentar que a saída do líquido amniótico seja gradual, realizando diversas punções na membrana com uma agulha calibre 26, segura com pinça em anel, e com visualização direta usando espéculo vaginal. Entretanto, em muitos desses casos, as membranas se rompem e o líquido amniótico se perde rapidamente. Em razão do risco de prolapso de cordão ou, raramente, de descolamento, os batimentos cardíacos fetais devem ser avaliados antes e imediatamente após a amniotomia.

### Amniotomia eletiva

A ruptura da membrana com a intenção de acelerar o trabalho de parto costuma ser realizada. Nas pesquisas apresentadas na [Tabela 26-4](#), a amniotomia realizada com cerca de 5 cm de dilatação acelerou o parto espontâneo em 1 a 1 ½ hora. É importante ressaltar que não houve aumento do uso de ocitocina nem da taxa global de cesariana. Conquanto tenham sido observados aumentos nos padrões de compressão leve e moderada do cordão umbilical após amniotomia, não ocorreu aumento no



TABELA 26-4 Ensaios clínicos randomizados para amniotomia eletiva no início do trabalho de parto espontâneo em gestações a termo

Estudo	Número	Efeitos da amniotomia					
		Dilatação média à amniotomia	Encurtamento médio do trabalho de parto	Necessidade de oxigênio	Taxa de cesariana	Traçados anormais	Efeitos neonatais
Fraser (1993)	925	< 5 cm	125 min	Nenhuma	Nenhuma <sup>a</sup>	Nenhum	Nenhum
Garite (1993)	459	5,5 cm	81 min	Reduzida	Nenhuma	Aumentado <sup>b</sup>	Nenhum
UK Amniotomy Group (1994)	1.463	5,1 cm	60 min	Nenhuma	Nenhuma	NA	Nenhum

<sup>a</sup>Nenhum efeito sobre a taxa global; houve aumento significativo nas cesarianas por sofrimento fetal.

<sup>b</sup>Aumento nos padrões de compressão leve e moderada do cordão.

NA, não avaliado.

número de cesarianas indicadas por sofrimento fetal. E, mais importante, não houve efeitos adversos perinatais.

Indução com amniotomia

A ruptura artificial das membranas – algumas vezes chamada *indução cirúrgica* – pode ser usada para indução do trabalho de parto, e sempre implica comprometimento com o nascimento. A principal desvantagem da amniotomia usada isoladamente para indução do trabalho de parto é a imprevisibilidade do intervalo, às vezes longo, até o início do trabalho de parto. Isso posto, em um ensaio randomizado, Bakos e Bäckström (1987) observaram que a amniotomia, usada isoladamente ou combinada com ocitocina, foi superior ao uso isolado de ocitocina. Mercer e colaboradores (1995) randomizaram 209 parturientes submetidas à indução com ocitocina para amniotomia precoce, com 1 a 2 cm, ou tardia, com 5 cm. A amniotomia precoce esteve associada à redução significativa de 4 horas no trabalho de parto. Entretanto, com a amniotomia precoce, observou-se maior incidência de corioamnionite.

Aceleração com amniotomia

É prática corrente proceder à amniotomia quando o trabalho de parto evolui de modo anormalmente lento. Rouse e colaboradores (1994) observaram que, nos casos com parada da fase ativa, a aceleração do trabalho de parto com amniotomia associada à ocitocina reduziu o tempo até o nascimento em 44 minutos em comparação com o uso isolado de ocitocina. Conquanto a amniotomia não tenha influenciado a via do parto, um problema identificado foi o aumento significativo na incidência de corioamnionite. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) recomenda o uso de amniotomia para acelerar a evolução do trabalho de parto ativo, mas adverte que o procedimento aumenta os riscos de infecção e de febre maternas.

Descolamento de membranas para a indução do parto

A indução do trabalho de parto por “descolamento” de membranas é uma prática frequente. Diversos estudos sugeriram que o descolamento é uma prática segura e que reduz a incidência de gestação pós-termo sem aumentar de forma consistente as incidências de ruptura de membranas, infecção ou sangramento. Os autores de uma metanálise de 22 ensaios incluindo 2.797 gestantes relataram que o descolamento de membranas reduziu

o número de gestantes que não pariram após 41 semanas, sem aumentar o risco de infecção. Eles concluíram que oito mulheres teriam que ser submetidas a descolamento de membranas para evitar uma indução de parto. Os problemas são desconforto e sangramento associado (Boulvain, 2005).

CONDUÇÃO ATIVA DO TRABALHO DE PARTO

Essa expressão descreve uma abordagem codificada à condução do trabalho de parto, discutida em detalhes no Capítulo 22.

REFERÊNCIAS

Alexander JM, Sharma SK, McIntire D, et al: Epidural analgesia lengthens the Friedman active phase of labor. *Obstet Gynecol* 100:46, 2002

Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T: Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003246, 2009

American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists: Dystocia and augmentation of labor. Practice Bulletin No. 49, December 2003, Reaffirmed 2013a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Induction of labor. Practice Bulletin No. 107, August 2009, Reaffirmed 2013b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Practice Bulletin No. 106, July 2009, Reaffirmed 2013c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin 115, August 2010, Reaffirmed 2013d

Arulkumaran S, Koh CH, Ingemarsson I, et al: Augmentation of labour—mode of delivery related to cervimetric progress. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 27:304, 1987

Bakos O, Bäckström T: Induction of labor: a prospective, randomized study into amniotomy and oxytocin as induction methods in a total unselected population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:537, 1987

Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, et al: Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 202(3):245.e1, 2010

Bateman BT, Mhyre JM, Callaghan WM, et al: Peripartum hysterectomy in the United States: nationwide 14 year experience. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):63.e1, 2012

Bishop EH: Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 24:266, 1964

Bleich AT, Villano KS, Lo JY, et al: Oral misoprostol for labor augmentation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 118(6):1255, 2011

Boulvain M, Kelly A, Irion O: Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006971, 2008

Boulvain M, Stan C, Irion O: Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000451, 2005



- Boyle A, Reddy UM, Landy HJ, et al: Primary cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol* 122(1):33, 2013
- Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, et al: Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 196:50.e1, 2007
- Caldeyro-Barcia R, Alvarez H, Reynolds SRM: A better understanding of uterine contractility through simultaneous recording with an internal and a seven channel external method. *Surg Obstet Gynecol* 91:641, 1950
- Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ: Physiology of the uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol* 3:386, 1960
- Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P: Potential efficacy of nitric oxide for cervical ripening in pregnancy at term. *Int J Gynaecol Obstet* 71(3):217, 2000a
- Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P: Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E<sub>2</sub> for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol* 96:549, 2000b
- Chiossi G, Lai Y, Landon MB, et al: Timing of delivery and adverse outcomes in term singleton repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 121(3):561, 2013
- Clark SL, Miller DD, Belfort MA, et al: Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):156.e1, 2009
- Collingham J, Fuh K, Caughey A, et al: Oral misoprostol and vaginal isosorbide mononitrate for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 116(1):121, 2010
- Cromi A, Ghezzi F, Uccella S, et al: A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):125.e1, 2012
- Cullen M: Important drug warning concerning unapproved use of intravaginal or oral misoprostol in pregnant women for induction of labor or abortion. August 23, 2000. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/00/Nov00/111500/cp0001.pdf>. Accessed September 14, 2013
- du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, et al: The synthesis of oxytocin. *J Am Chem Soc* 75:4879, 1953
- Ekerhovd E, Bullarbo M, Andersch B, et al: Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 189:1692, 2003
- Ekerhovd E, Weijdegård B, Brännström I, et al: Nitric oxide induced cervical ripening in the human: involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F<sub>2</sub>α, and prostaglandin E<sub>2</sub>. *Am J Obstet Gynecol* 186:745, 2002
- Fisch JM, English D, Pedaline S, et al: Labor induction process improvement: a patient quality-of-care initiative. *Obstet Gynecol* 113(4):797, 2009
- Flannelly GM, Turner MJ, Rassmussen MJ, et al: Rupture of the uterus in Dublin: an update. *J Obstet Gynaecol* 13:440, 1993
- Fraser W, Marcoux S, Moutquin JM, et al: Effect of early amniotomy on the risk of dystocia in nulliparous women. *N Engl J Med* 328:1145, 1993
- Friedman EA: Primigravid labor: a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol* 6:567, 1955
- Frigoletto FD, Lieberman E, Lang JM, et al: A clinical trial of active management of labor. *N Engl J Med* 333:745, 1995
- Garite TJ, Porto M, Carlson NJ, et al: The influence of elective amniotomy on fetal heart rate patterns and the course of labor in term patients: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 168:1827, 1993
- Hamar B, Mann S, Greenberg P, et al: Low-risk inductions of labor and cesarean delivery for nulliparous and parous women at term. *Am J Obstet Gynecol* 185:S215, 2001
- Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM: Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 197:186, 2007
- Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC III: Uterine contraction pressures achieved in parturients with active phase arrest. *Obstet Gynecol* 78:344, 1991
- Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC III: Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 68:305, 1986
- Hawkins JS, Wing DA: Current pharmacotherapy options for labor induction. *Expert Opin Pharmacother* 13(14):2005, 2012
- Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, et al: Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 199(2):177, 2008
- Hernandez JS, Wendel GD Jr, Sheffield JS: Trends in emergency peripartum hysterectomy at a single institution: 1988–2009. *Am J Perinatol* 30(5):365, 2013
- Ho M, Cheng SY, Li TC: Titrated oral misoprostol solution compared with intravenous oxytocin for labor augmentation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 116(3):612, 2010
- Hoffman MK, Sciscione AC: Elective induction with cervical ripening increases the risk of cesarean delivery in multiparous women. *Obstet Gynecol* 101:7S, 2003
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C: Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD000941, 2010
- Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, et al: Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001233, 2012
- Jozwiak M, Oude Rengerink K, Benthem M, et al: Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 378(9809):2095, 2011
- Jozwiak M, Oude Rengerink K, Ten Eikelder ML, et al: Foley catheter or prostaglandin E2 inserts for induction of labour at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170(1):137, 2013a
- Jozwiak M, Ten Eikelder M, Rengerink KO, et al: Foley catheter versus vaginal misoprostol: randomized controlled trial (PROBAAT-M Study) and systematic review and meta-analysis of literature. *Am J Perinatol* 31:145, 2014
- Karjane NW, Brock EL, Walsh SW: Induction of labor using a Foley balloon, with and without extra-amniotic saline infusion. *Obstet Gynecol* 107:234, 2006
- Kelly AJ, Alfirevic Z, Dowswell T: Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007372, 2009
- Kelly AJ, Munson C, Minden L: Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD006901, 2011
- Kominiarek MA, Zhang J, Vanveldhuisen P, et al: Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 205(3):244.e1, 2011
- Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD: Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 1):374, 2009
- Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al: Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 351(25):2581, 2004
- Laughon SK, Branch DW, Beaver J, et al: Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol* 206(5):419.e1, 2012a
- Laughon SK, Zhang J, Grewal J, et al: Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):486.e1, 2012b
- Laughon SK, Zhang J, Troendle J, et al: Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 117(4):805, 2011
- Ledingham MA, Thomson AJ, Lunan CB, et al: A comparison of isosorbide mononitrate, misoprostol and combination therapy for first trimester pre-operative cervical ripening: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 108:276, 2001
- Lichtenberg ES: Complications of osmotic dilators. *Obstet Gynecol Surv* 59(7):528, 2004
- Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, et al: Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 106:593, 2005
- Lo JY, Alexander JM, McIntire DD, et al: Ruptured membranes at term: randomized, double-blind trial of oral misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 101:685, 2003
- López-Zeno JA, Peaceman AM, Adashek JA, et al: A controlled trial of a program for the active management of labor. *N Engl J Med* 326:450, 1992
- Luthy DA, Malmgren JA, Zingheim RW: Cesarean delivery after elective induction in nulliparous women: the physician effect. *Am J Obstet Gynecol* 191:1511, 2004
- Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, et al: Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 345(1):3, 2001
- Macones GA: Elective induction of labor: waking the sleeping dogma? *Ann Intern Med* 151(4):281, 2009
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 62(1), 1, 2013
- Maslow AS, Sweeny AL: Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term. *Obstet Gynecol* 95:917, 2000
- Mei-Dan E, Walfisch A, Valencia C, et al: Making cervical ripening EASI: a prospective controlled comparison of single versus double balloon catheters. *J Matern Fetal Neonatal Med* January 8, 2014 [Epub ahead of print]
- Mercer BM: Induction of labor in the nulliparous gravida with an unfavorable cervix. *Obstet Gynecol* 105:688, 2005
- Mercer BM, McNanley T, O'Brien JM, et al: Early versus late amniotomy for labor induction: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 173:1371, 1995



- Merrill DC, Zlatnik FJ: Randomized, double-masked comparison of oxytocin dosage in induction and augmentation of labor. *Obstet Gynecol* 94:455, 1999
- Mori R, Tokumasu H, Pledge D, et al: High dose versus low dose oxytocin for augmentation of delayed labour. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD007201, 2011
- Murthy K, Grobman WA, Lee TA, et al: Trends in induction of labor at early-term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 204(5):435.e1, 2011
- O'Driscoll K, Foley M, MacDonald D: Active management of labor as an alternative to cesarean section for dystocia. *Obstet Gynecol* 63:485, 1984
- Oshiro BT, Kowalewski L, Sappenfield W, et al: A multistate quality improvement program to decrease elective deliveries before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 121(5):1025, 2013
- Osman I, MacKenzie F, Norrie J, et al: The "PRIM" study: a randomized comparison of prostaglandin E<sub>2</sub> gel with the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 194:1012, 2006
- Osmundson S, Ou-Yang RJ, Grobman WA: Elective induction compared with expectant management in nulliparous women with an unfavorable cervix. *Obstet Gynecol* 117(3):583, 2011
- Osmundson SS, Ou-Yang RJ, Grobman WA: Elective induction compared with expectant management in nulliparous women with a favorable cervix. *Obstet Gynecol* 116(3):601, 2010
- Peregrine E, O'Brien P, Omar R, et al: Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstet Gynecol* 107(2 Pt 1):227, 2006
- Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, et al: Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol* 114(2 Pt 1):261, 2009
- Rouse DJ, McCullough C, Wren AL, et al: Active-phase labor arrest: a randomized trial of chorioamniion management. *Obstet Gynecol* 83:937, 1994
- Rouse DJ, Owen J, Hauth JC: Active-phase labor arrest: oxytocin augmentation for at least 4 hours. *Obstet Gynecol* 93:323, 1999
- Rouse DJ, Owen J, Hauth JC: Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol* 96:671, 2000
- Rouse DJ, Owen J, Savage KG, et al: Active phase labor arrest: revisiting the 2-hour minimum. *Obstet Gynecol* 98:550, 2001
- Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, et al: High- versus low-dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol* 80:111, 1992
- Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, et al: High-dose oxytocin: 20- versus 40-minute dosage interval. *Obstet Gynecol* 83:234, 1994
- Seitchik J, Amico J, Robinson AG, et al: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 150:225, 1984
- Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, et al: The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 114(2 Pt 1):224, 2009
- Shin KS, Brubaker KL, Ackerson LM: Risk of cesarean delivery in nulliparous women at greater than 41 weeks' gestational age with an unengaged vertex. *Am J Obstet Gynecol* 190:129, 2004
- Simon CE, Grobman WA: When has an induction failed? *Obstet Gynecol* 105: 705, 2005
- Smith KM, Hoffman MK, Sciscione A: Elective induction of labor in nulliparous women increases the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 101:45S, 2003
- Solheim K, Myers D, Sparks T, et al: Continuing a trial of labor after 2 hours of active-phase labor arrest: a cost-effectiveness analysis. Abstract No 205. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. 26–31 January 2009
- Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, et al: Preventing the first cesarean delivery. Summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol* 120(5):1181, 2012
- Tanne JH: US hospitals are reducing early elective deliveries. *BMJ* 346:f1417, 2013
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al: Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 360(2):111, 2009
- Towers CV, Briggs GG, Rojas JA: The use of prostaglandin E<sub>2</sub> in pregnant patients with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 190(6):1777, 2004
- UK Amniotomy Group: A multicentre randomised trial of amniotomy in spontaneous first labour at term. *Br J Obstet Gynaecol* 101:307, 1994
- Uzun I, Sik A, Sevkett O, et al: Bishop score versus ultrasound of the cervix before induction of labor for prolonged pregnancy: which one is better for prediction of cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(14):1450, 2013
- Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, et al: Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol* 105: 698, 2005
- Väisänen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomäki K, et al: Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 188:779, 2003
- Väisänen-Tommiska M, Nuutila M, Ylikorkala O: Cervical nitric oxide release in women postterm. *Obstet Gynecol* 103:657, 2004
- Villano KS, Lo JY, Alexander JM: A dose-finding study of oral misoprostol for labor augmentation. *Am J Obstet Gynecol* 204(6):560.e1, 2011
- Vrouenraets FPJM, Roumen FJME, Dehing CJG, et al: Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 105: 690, 2005
- Wagner M: Off-label use of misoprostol in obstetrics: a cautionary tale. *BJOG* 112: 266, 2005
- Wang W, Zheng J, Fu J, et al: Which is the safer method of labor induction for oligohydramnios women? Transcervical double balloon catheter or dinoprostone vaginal insert. *J Matern Fetal Neonatal Med* January 8, 2014 [Epub ahead of print]
- Weeks AD, Fiala C, Safar P: Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG* 112: 269, 2005
- Wen T, Beceir A, Xenakis E, et al: Is there a maximum effective dose of Pitocin? *Am J Obstet Gynecol* 185:S212, 2001
- Wing DA, Brown R, Plante LA, et al: Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 122(2 pt 1):201, 2013
- Wölfler MM, Facchinetti F, Venturini P, et al: Induction of labor at term using isosorbide mononitrate simultaneously with dinoprostone compared to dinoprostone treatment alone: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 195:1617, 2006
- Xenakis EMJ, Langer O, Piper JM, et al: Low-dose versus high-dose oxytocin augmentation of labor—a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 173: 1874, 1995
- Yeast JD, Jones A, Poskin M: Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: a review of 7001 consecutive inductions. *Am J Obstet Gynecol* 180:628, 1999
- Zhang J, Landy HJ, Branch DW, et al: Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 116(6): 1281, 2010a
- Zhang J, Troendle J, Mikolajczyk R, et al: The natural history of the normal first stage of labor. *Obstet Gynecol* 115(4):705, 2010b
- Zhang J, Troendle J, Reddy UM, et al: Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):326.e1, 2010c
- Zhang J, Troendle JF, Yancey MK: Reassessing the labor curve in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 187:824, 2002



SEÇÃO 8

# PARTO





# Parto Vaginal

VIA DO PARTO ..... 536

PREPARAÇÃO PARA O PARTO ..... 536

APRESENTAÇÃO OCCIPTOPÚBICA ..... 537

APRESENTAÇÃO OCCIPTOSSACRA PERSISTENTE ..... 539

APRESENTAÇÃO OCCIPTOTRANSVERSA ..... 540

DISTOCIA DE OMBRO ..... 541

POPULAÇÕES ESPECIAIS ..... 545

TERCEIRO ESTÁGIO DO TRABALHO DE PARTO ..... 546

“QUARTO ESTÁGIO” DO TRABALHO DE PARTO ..... 548

EPISIOTOMIA ..... 550

O final natural do segundo estágio do trabalho de parto é o desprendimento controlado por via vaginal de neonato saudável com trauma mínimo à gestante. O parto vaginal é a via preferencial para a maioria dos fetos, embora alguns cenários clínicos favoreçam a cesariana. O mais comum é haver parto vaginal espontâneo, embora complicações maternas ou fetais possam indicar parto vaginal instrumental, conforme será descrito no [Capítulo 29](#). Finalmente, fetos com apresentação viciosa ou gestação multifetal muitas vezes nascem por via vaginal, mas há necessidade de técnicas especiais. Essas técnicas serão descritas nos [Capítulos 28](#) (parto pélvico) e [45](#) (gestação multifetal).

## VIA DO PARTO

Em geral, o nascimento espontâneo por via vaginal de feto em apresentação cefálica é o associado ao menor risco de comorbidade fetal e materna. **Em comparação com a cesariana, o parto vaginal espontâneo tem menos risco de infecção materna, hemorragia, complicações anestésicas e histerotomia periparto,** entre outros. Por outro lado, as mulheres que dão à

luz com parto vaginal espontâneo apresentam mais distúrbios do soalho pélvico do que aquelas submetidas a cesariana (Handa, 2011; Rortveit, 2003). Entretanto, estudos longitudinais sugerem que as vantagens de proteção do soalho pélvico obtidas com a cesariana se perdem com o passar do tempo (Dolan, 2010; Glazener, 2013; Rortveit, 2001). Durante sua conferência sobre o Estado da Ciência, o painel do National Institutes of Health (2006) resumiu que as taxas de incontinência urinária de esforço após cesariana eletiva são menores do que as que se seguem ao parto vaginal. Contudo, a duração dessa proteção é incerta, em particular nas populações de idade mais avançada e de múltiparas. Na mesma conferência, considerou-se que as evidências relacionando o parto vaginal com outros distúrbios do soalho pélvico são fracas e não favorecem qualquer das vias do parto.

## PREPARAÇÃO PARA O PARTO

O fim do segundo estágio do trabalho de parto é anunciado pelo início da distensão do períneo, pelo estiramento da pele sobrejacente e pela visualização do couro cabeludo do feto no canal vaginal. O aumento da pressão no períneo produzido pela cabeça do feto estimula puxos reflexos, que devem ser estimulados quando apropriados. Nesse momento, devem ser feitos os preparativos para o desprendimento. Algumas considerações sobre o trabalho de parto, que também foram discutidas no [Capítulo 22](#), são aqui reiteradas. Por exemplo, a bexiga deve ser palpada e, quando distendida, talvez haja necessidade de cateterização. Também se deve dar atenção permanente ao monitoramento dos batimentos cardíacos fetais. Como exemplo, uma circular de cordão frequentemente aperta com a descida do feto, o que pode causar aprofundamento das desacelerações variáveis. Na maioria dos casos de gestantes com quadros cardíacos e parto vaginal, **não se recomenda profilaxia contra endocardite infecciosa com antibióticos. As exceções são mulheres com cardiopatia cianótica, prótese valvar ou ambas.** Para essas gestantes, a profilaxia recomendada é apresentada na [Tabela 49-10](#) e deve ser administrada 30 a 60 minutos antes do procedimento (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011).



Durante o segundo estágio, as posições da parturiente podem variar. Contudo, para o nascimento, a posição de litotomia dorsal é a mais usada. Para melhor exposição, são usados estribos ou sustentadores de perna. Corton e colaboradores (2012) não observaram diferença nas taxas de laceração perineal com ou sem o uso de estribos. Nessa posição, as pernas não devem ficar excessivamente separadas nem localizadas uma mais alta do que a outra. No apoio de perna, a região poplíteia deve repousar confortavelmente na porção proximal, e o calcanhar, na porção distal. As pernas não devem ser amarradas no estribo, permitindo, assim, a rápida flexão das coxas para trás sobre o abdome, caso ocorra distocia de ombro. É possível que haja câibras nas pernas durante o segundo estágio, o que, em parte, pode ser explicado pela pressão produzida pela cabeça do feto sobre os nervos pélvicos. As câibras podem ser aliviadas reposicionando-se a perna afetada ou com massagem breve.

A preparação para o parto deve incluir limpeza vulvar e perineal. Quando desejado, campos estéreis podem ser colocados de maneira que apenas a área imediata ao redor da vulva seja exposta. No passado, utilizavam-se higiene com fricção, gorro, luvas, máscara e protetores para os olhos para proteger a parturiente de agentes infecciosos. Contudo, embora essas considerações permaneçam válidas, a atual preocupação com a exposição a doenças infecciosas também deve ser estendida aos profissionais de saúde.

## APRESENTAÇÃO OCCIPTOPÚBICA

Quando da distensão do períneo, a posição da apresentação cefálica em geral é conhecida. Em alguns casos, entretanto, a moldagem e a formação de *caput* impedem a identificação precisa. Nesse momento, deve-se realizar avaliação cuidadosa, como descrito no [Capítulo 22](#). Na maioria dos casos, a apresentação será occiptopúbica ou com ligeira rotação oblíqua. Contudo, em talvez 5% dos casos, identifica-se apresentação occiptossacra persistente. Raramente o vértice se apresentará em posição occiptotransversa quando a cabeça pressiona o períneo.

### Desprendimento da cabeça

A cada contração, a abertura vulvovaginal é dilatada pela cabeça fetal até que gradualmente se forme uma abertura ovoide e, por fim, quase circular ([Figura 27-1](#)). Este envolvimento do maior diâmetro da cabeça pelo anel vulvar é conhecido como *coroação*. A menos que episiotomia tenha sido feita, conforme descrito adiante, o períneo afina-se e, principalmente em nulíparas, pode sofrer laceração espontânea. O ânus torna-se cada vez mais estirado, podendo a parede anterior do reto ser facilmente observada através dele.

Já houve muita controvérsia acerca do uso rotineiro de episiotomia. Atualmente está claro que **a episiotomia aumenta o risco de laceração para o esfíncter anal externo, para o reto ou para ambos. Em contrapartida, as lacerações anteriores envolvendo a uretra e os grandes lábios são mais comuns nas mulheres que não são submetidas à episiotomia.** Muitos, inclusive nós, defendem a individualização, e não a realização rotineira da episiotomia.

Para reduzir as lacerações vaginais espontâneas, alguns realizam massagem perineal intraparto para aumentar o introito para a passagem da cabeça. Com isso, o períneo é segurado



**FIGURA 27-1** Desprendimento da cabeça. O occípito é mantido próximo da sínfise aplicando-se pressão moderada sobre o mento fetal na ponta do cóccix materno.

na linha média com as duas mãos usando o polegar em oposição aos dedos. A seguir, aplicam-se estiramentos repetidos do períneo para fora e para o lado. As evidências para essa técnica são limitadas, e os resultados são ambíguos quanto a sua eficácia para proteção perineal quando aplicada anteparto ou intraparto (Geranmayeh, 2012; Mei-dan, 2008; Stamp, 2001).

Quando a cabeça distende a vulva e o períneo suficientemente para abrir o introito vaginal até um diâmetro de 5 cm ou mais, pode-se usar uma mão enluvada para dar suporte ao períneo ([Figura 27-2](#)). A outra mão é usada para direcionar e controlar a cabeça do feto e evitar nascimento expulsivo. A liberação lenta da cabeça talvez reduza lacerações (Laine, 2008). Como alternativa, se o esforço expulsivo se mostrar inadequado ou houver necessidade de acelerar o processo, pode-se empregar a *manobra de Ritgen modificada*. Nessa manobra, dedos enluva-



**FIGURA 27-2** Liberação da cabeça. A boca aparece sobre o períneo.





**FIGURA 27-3** Manobra de Ritgen modificada. Com a mão em posição posterior coberta por toalha estéril, aplica-se pressão moderada para cima no mento fetal, enquanto a região suboccipital da cabeça do feto é mantida contra a sínfise.

dos sob uma toalha dobrada fazem pressão para frente sobre o mento fetal através do períneo, imediatamente em frente ao cóccix. Concomitantemente, a outra mão faz pressão no plano superior contra o occípito (**Figura 27-3**). Originalmente descrita em 1855, a manobra de Ritgen permite controlar a liberação da cabeça (Cunningham, 2008). Também favorece a extensão do pescoço de modo que a cabeça passe pelo introito e sobre o períneo com seu menor diâmetro. Comparando a manobra de Ritgen com o apoio simples do períneo em 1.623 parturientes, Jönsson e colaboradores (2008) observaram incidência semelhante de lacerações de terceiro e quarto grau – 5,5% com a manobra e 4,4% com o apoio simples. Finalmente, alguns defendem um método com “mãos em repouso”, no qual o atendente não toca no períneo durante a liberação da cabeça (Mayerhofer, 2002; McCandlish, 1998). Comparada com o tradicional apoio do períneo, essa conduta expectante não parece oferecer maior proteção contra laceração de terceiro grau (Aasheim, 2011).

### ■ Liberação dos ombros

Após a liberação da cabeça fetal, o obstetra deve passar um dedo pelo pescoço do feto para determinar se há uma ou mais circulares de cordão (**Figura 27-4**). Uma circular de cordão é encontrada em cerca de 25% dos partos e comumente não provoca dano. Quando uma circular é percebida, deve ser deslizada sobre a cabeça, caso esteja frouxa o suficiente. Se estiver demasiadamente apertada, deve ser seccionada entre duas pinças. Essas circulares apertadas complicam cerca de 6% dos nascimentos, mas não estão associadas a piores resultados neonatais em comparação com fetos sem circulares (Henry, 2013).

Depois de sua liberação, a cabeça fetal cai posteriormente, trazendo a face para que fique quase em contato com o ânus materno. O occípito rapidamente gira na direção de uma das coxas da mãe, e a cabeça assume a posição transversa (**Figura 27-5**). Essa rotação externa indica que o diâmetro biacromial,



**FIGURA 27-4** Quando identificado ao redor do pescoço, o cordão umbilical deve ser rapidamente deslizado sobre a cabeça.

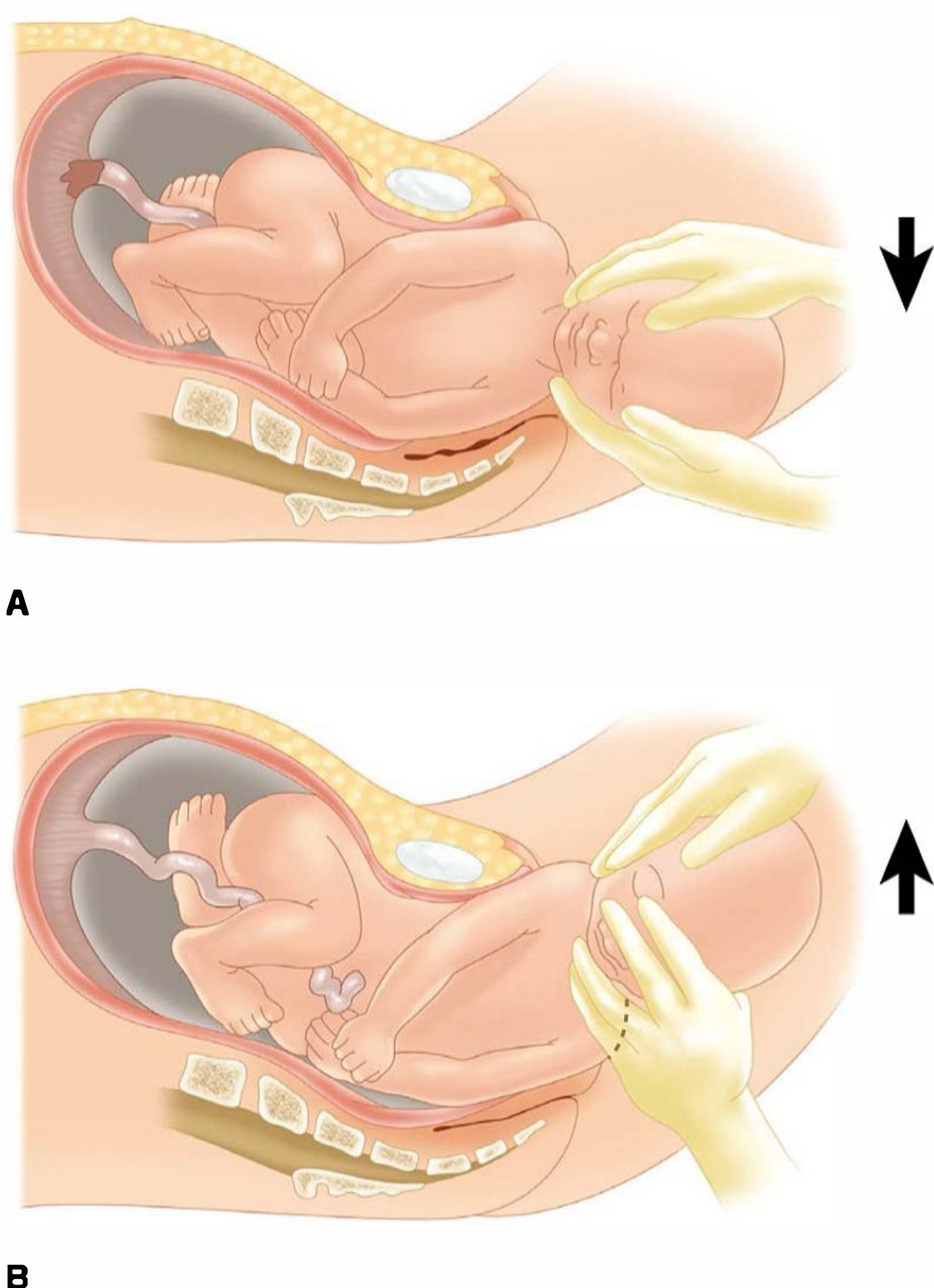
que é o diâmetro transversal do tórax, girou para o plano anteroposterior da pelve.

Com frequência, os ombros aparecem na vulva exatamente depois da rotação externa e nascem de maneira espontânea. Se houver atraso, sua extração ajuda a controlar o nascimento. Os lados da cabeça devem ser segurados com as duas mãos, sendo aplicada tração gentil para baixo até que o ombro anterior apareça sob o arco púbico. A seguir, com um movimento em direção superior, o ombro posterior é liberado. Durante o nascimento, deve-se evitar força intensa ou abrupta a fim de prevenir a ocorrência de lesão do plexo braquial.

O restante do corpo quase sempre segue os ombros sem dificuldade. No entanto, se houver prolongamento excessivo, seu nascimento pode ser acelerado com tração suave na cabeça e pressão moderada sobre o fundo do útero. Deve-se evitar puxar o feto pelas axilas com os dedos. Essa manobra pode causar lesão de nervos dos membros superiores, levando a paralisia transitória ou, possivelmente, permanente. Além disso, qualquer tração deve ser exercida apenas na direção do eixo longitudinal do neonato. Se aplicada obliquamente, causa dobramento do pescoço e estiramento excessivo do plexo braquial. Logo após a liberação do neonato, costuma ocorrer uma golfada de líquido amniótico, com frequência tinto de sangue, mas não francamente sanguíneo.

Antigamente, a aspiração com bomba da nasofaringe do neonato era rotineira com o objetivo de remover secreções. Descobriu-se, no entanto, que a aspiração da nasofaringe pode causar bradicardia neonatal (Gungor, 2006). As recomendações para reanimação neonatal da American Heart Association atualmente evitam aspiração logo após o nascimento – mesmo na presença de mecônio. Aqui está incluída a aspiração com seringa. A aspiração deve ser reservada aos neonatos que apresentem obstrução evidente impedindo a ventilação espontânea ou àqueles que necessitem de ventilação com pressão positiva (Kattwinkel, 2010). De forma semelhante, se houver mecônio e o neonato estiver deprimido, recomenda-se intubação e aspiração traqueal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Essas questões serão discutidas em detalhes no **Capítulo 33**.





**FIGURA 27-5** Desprendimento dos ombros. **A.** Tração suave para baixo a fim de produzir a descida do ombro anterior. **B.** Completada a liberação do ombro anterior. Tração suave para cima para liberar o ombro posterior.

### ■ Clampeamento do cordão

O cordão umbilical deve ser cortado entre duas pinças aplicadas a 6 ou 8 cm do abdome fetal; mais tarde, aplica-se um clampe de cordão umbilical a 2 a 3 cm de sua inserção no abdome fetal. No Parkland Hospital, utiliza-se um clampe de plástico que é seguro, eficiente e de baixo custo, como o Double Grip Umbilical Clamp (Hollister).

Para neonatos a termo, o melhor momento para o clampeamento do cordão permanece sendo tema de debates. O atraso em 60 segundos do clampeamento pode aumentar as reservas totais de ferro no organismo, expandir o volume sanguíneo e reduzir a incidência de anemia no neonato (Andersson, 2011; Yao, 1974). Esse procedimento pode ser especialmente útil em populações em que a deficiência de ferro é prevalente (Abalos, 2009). Por outro lado, conforme será discutido no **Capítulo 33**, o aumento na concentração de hemoglobina aumenta os riscos de hiperbilirrubinemia e de extensão do período de internação hospitalar para fototerapia neonatal (McDonald, 2008). O atraso no clampeamento do cordão também pode impedir que se proceda à reanimação neonatal oportuna e necessária. Felizmente, comparado com o clampeamento precoce, o tardio em geral não piora o índice de Apgar, o pH do cordão umbilical ou o desconforto respiratório causado por policitemia. No que se refere à evolução materna, as taxas de hemorragia pós-parto são semelhantes quando se comparam os grupos com clampeamento tardio ou precoce (Andersson,

2013). Há menos dados disponíveis sobre a prática de “ordenha” do cordão, na qual se empurra sangue do cordão umbilical para o neonato. Essa manobra parece segura e talvez seja vantajosa se houver indicação clínica de clampeamento rápido (Upadhyay, 2013).

Para o neonato prematuro, o atraso no clampeamento do cordão tem vários benefícios. Entre eles estão aumento do volume de glóbulos vermelhos, redução da necessidade de transfusão sanguínea, maior estabilidade circulatória e taxas menores de hemorragia intraventricular e de enterocolite necrosante (Rabe, 2012; Raju, 2013; Sommers, 2012).

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012c) concluiu que as evidências disponíveis são insuficientes para corroborar ou refutar benefícios produzidos por atraso no clampeamento do cordão umbilical de neonatos a termo em ambientes com muitos recursos. Contudo, nos casos de bebês prematuros, as evidências corroboram a prática de atrasar o clampeamento do cordão em 30 a 60 segundos após o nascimento. Essa opinião é endossada pela American Academy of Pediatrics (2013). Nossa política é clampear o cordão após avaliar a necessidade de liberar as vias aéreas, o que em geral requer cerca de 30 segundos. O neonato não é elevado acima do introito vaginal em caso de parto vaginal ou muito acima da parede abdominal em caso de cesariana.

### APRESENTAÇÃO OCCIPTOSSACRA PERSISTENTE

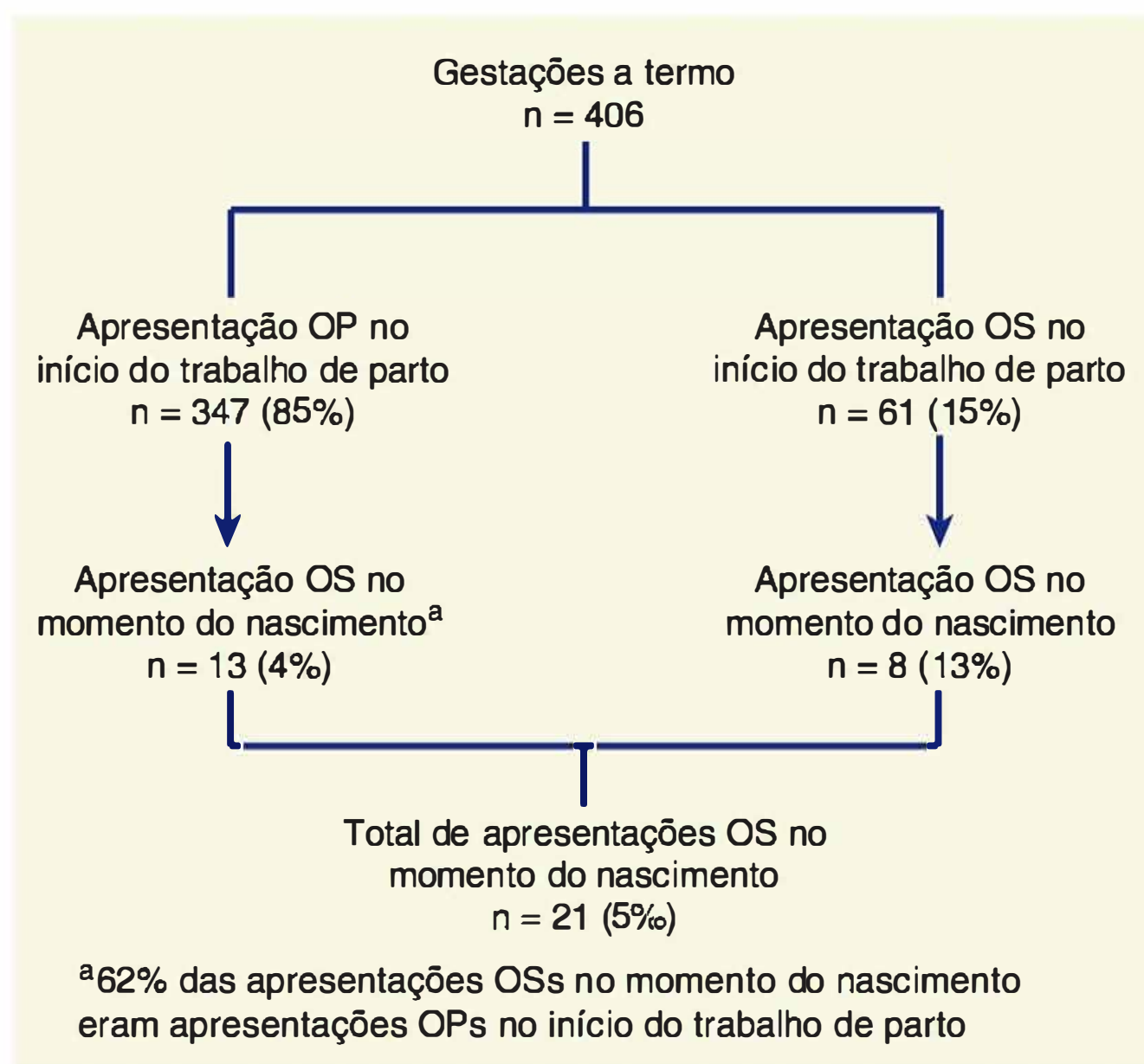
Cerca de 2 a 10% dos fetos únicos a termo com apresentação cefálica se apresentam em posição occiptossacra (OS) (Cheng, 2010). Como mostra a **Figura 27-6**, muitos fetos nascidos em apresentação OS estavam em apresentação occiptopúbica (OP) no início do trabalho de parto, o que reflete má rotação durante o parto. Entre os fatores de risco predisponentes estão analgesia peridural, nuliparidade, feto de maior peso e parto anterior em apresentação OS (Cheng, 2006a; Gardberg, 2004; Lieberman, 2005).

### ■ Morbidade

As parturientes com apresentação OS persistente têm maiores taxas de prolongamento do segundo estágio, cesariana e parto vaginal instrumental. Para as mulheres com parto vaginal, as taxas de perda de sangue e de lacerações de terceiro e quarto graus, as chamadas lacerações vaginais de maior ordem, estão aumentadas (Senécal, 2005).

Os fetos nascidos em apresentação OS têm muito mais complicações do que os nascidos em apresentação OP. Cheng e colaboradores (2006b) compararam os resultados de 2.591 mulheres com bebês nascidos em apresentação OS persistente com os de 28.801 mulheres cujos filhos nasceram em apresentação OP. Quase todas as possíveis complicações do parto foram mais frequentes entre as com apresentação OS persistente. Apenas 46% tiveram parto espontâneo, e as demais gestantes representaram 9% das cesarianas realizadas. Esses pesquisadores também observaram que a apresentação OS na hora do parto foi associada a aumento nos resultados neonatais em curto prazo adversos, inclusive acidemia na gasometria do sangue do cordão, traumatismo de parto, índices de Apgar < 7 e admissão em unidade de terapia intensiva, entre outros. Ponkey (2003) e Fitzpatrick (2001) e colaboradores relataram resultados semelhantes.





**FIGURA 27-6** Apresentação occipitossacra (OS) no início do trabalho de parto comparada com a apresentação na fase expulsiva. Utilizou-se ultrassonografia para determinar a posição da cabeça fetal no início do trabalho de parto. OP, occipitopúbica. (Dados de Gardberg, 1998.)

Os métodos para prevenir a persistência da apresentação OS e a morbidade associada foram investigados. Primeiro, o toque vaginal para identificação da posição da cabeça fetal pode ser impreciso, e a ultrassonografia pode ser usada para aumentar a acurácia (Dupuis, 2005; Souka, 2003; Zahalka, 2005). Essa informação pode ser uma explicação para o prolongamento do segundo estágio do trabalho de parto ou para identificar candidatas à rotação manual. Por outro lado, a variação da posição da gestante antes ou durante o trabalho de parto não parece reduzir as taxas de apresentação OS persistente (Desbriere, 2013; Kariminia, 2004).

### Parto em caso de apresentação occipitossacra persistente

O parto de feto em apresentação OS persistente pode ser realizado espontaneamente ou com instrumentação vaginal. Primeiro, se o estreito inferior for espaçoso e a saída vaginal e o períneo estiverem relaxados por partos anteriores, em geral o parto em apresentação OS será espontâneo e rápido. Por outro lado, se a saída vaginal for resistente a estiramento e o períneo for firme, o segundo estágio pode ser bastante prolongado. A cada esforço expulsivo, a cabeça é pressionada contra o períneo com força muito superior a quando a cabeça está em apresentação OP. Isso acarreta taxas maiores de lacerações perineais de maior ordem (Groutz, 2011; Melamed, 2013).

Em alguns casos, o parto vaginal espontâneo em apresentação OS não parece viável ou há necessidade de acelerar o nascimento. Nesses casos, pode-se optar por fazer rotação manual com nascimento espontâneo em apresentação OP. Essa técnica será discutida em detalhes no [Capítulo 29](#). As taxas de sucesso da manobra de rotação variam de 47 a 90%. E, como seria esperado, há redução nas taxas de cesariana, laceração vaginal e perda de sangue pela mãe após rotação para apresentação OP e parto vaginal (Le Ray, 2005; Sen, 2013; Shaffer, 2006, 2011).

Como desvantagem, a rotação manual está associada a taxas mais altas de laceração alta do colo. Assim, é prudente proceder à inspeção meticulosa do colo em caso de manobra de rotação.

Para a dificuldade de nascer, pode-se aplicar fórceps ou dispositivo a vácuo em caso de apresentação OS persistente. Esses procedimentos costumam ser realizados em conjunto com episiotomia. Se a cabeça estiver insinuada, o colo estiver totalmente dilatado, e a pelve for adequada, poderá ser tentada rotação com o auxílio de fórceps. Tais circunstâncias, na maioria das vezes, ocorrem quando os esforços expulsivos da mãe durante o segundo estágio são ineficazes. Ambas as técnicas de parto vaginal operatório serão descritas em detalhes no [Capítulo 29](#).

Raramente, ocorre protrusão do escalpo fetal pelo introito vaginal como consequência do alongamento intenso da cabeça fetal produzido pela moldagem combinada à formação de uma grande bossa serossanguínea. Em alguns casos, é possível que a cabeça ainda não esteja insinuada – ou seja, o diâmetro biparietal pode ainda não ter passado pelo estreito superior da pelve. Nesses casos, o parto pode ser caracteristicamente longo, e a descida da cabeça, lenta. A meticulosa palpação acima da sínfise púbica pode revelar que a cabeça do feto está acima do estreito superior da pelve. Nesses casos, há indicação de cesariana imediata.

No Parkland Hospital, a preferência é por parto espontâneo ou rotação manual na condução dos casos com apresentação OS persistente. Em outras situações, utilizamos rotação manual para apresentação OP seguida por parto a fórceps ou parto a fórceps com o feto em apresentação OS. Se nenhuma delas puder ser realizada com facilidade, indica-se a cesariana.

### APRESENTAÇÃO OCCIPTOTRANSVERSA

Se não houver anormalidades na estrutura pélvica ou assinclitismo, a apresentação occiptotransversa em geral será transitória. Assim, a não ser que as contrações uterinas sejam hipotônicas, a cabeça em geral sofrerá rotação espontânea para a apresentação OP. Se houver suspeita de hipotonia uterina e não houver desproporção cefalopélvica, pode-se indicar infusão de ocitocina para estimular o trabalho de parto.

Se a rotação cessar em razão de insuficiência das forças expulsivas, o parto vaginal pode ser feito rapidamente de diversas formas. A mais simples é a rotação manual do occípito para a apresentação OP ou, com menos frequência, para a apresentação OS. Le Ray e colaboradores (2007) relataram que, em caso de sucesso de qualquer uma dessas duas manobras, a taxa de cesariana foi de 4%, comparados com os 60% observados naquelas mulheres em que a rotação não foi bem-sucedida. Alguns autores recomendam rotação com fórceps Kielland em caso de persistência da apresentação occiptotransversa, conforme descrito no [Capítulo 29](#). Esse tipo de fórceps é usado para girar o occípito para a posição anterior, e o parto é realizado com o mesmo fórceps ou substituindo-o por outro do tipo Simpson ou do tipo Tucker-McLane.

Em alguns casos, é possível que haja uma causa subjacente levando à persistência da apresentação occiptotransversa e que talvez não seja fácil de vencer. Por exemplo, uma pelve de tipo platipeloide é achatada no plano anteroposterior, enquanto uma pelve androide tem forma de coração. Nesses casos, é possível que não haja espaço suficiente para a rotação occipital para a apresentação OP ou OS ([Figura 2-20](#)). Em razão desses



problemas, deve-se evitar aplicar força indevida quando se tenta o parto a fórceps.

## DISTOCIA DE OMBRO

Após a saída total da cabeça fetal no parto vaginal, o restante do corpo tende a sair rapidamente. O ombro anterior do feto pode ficar preso atrás da sínfise púbica, com dificuldade para sair com a tração normal para baixo e os puxos maternos. Como o cordão umbilical fica comprimido no interior do canal do parto, esse tipo de distocia é uma emergência. Diversas manobras, além da tração para baixo sobre a cabeça do feto, podem ser realizadas para liberar o ombro. Há necessidade de trabalho em equipe, no qual comunicação efetiva e liderança são essenciais.

Não há consenso quanto a uma definição específica de distocia de ombro. Alguns pesquisadores se concentram na necessidade de manobras para liberar o ombro, enquanto outros utilizam o tempo decorrido entre a liberação da cabeça e do restante do corpo como fator definidor (Beall, 1998). Spong e colaboradores (1995) relataram que o período médio entre o desprendimento da cabeça e o do corpo em nascimentos normais foi de 24 segundos, em comparação ao período de 79 segundos nos casos com distocia de ombro. Esses pesquisadores propuseram que fosse usado o período de > 60 segundos entre o desprendimento da cabeça e o do corpo como limite para definir distocia de ombro. Não obstante, atualmente o diagnóstico continua a depender da percepção clínica de ineficácia da pressão normal para baixo para a liberação do ombro.

Em razão dessas diferenças de definição, a incidência de distocia de ombro varia. As publicações atuais citam incidências entre 0,6 e 1,4% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Há evidências de que a incidência tenha crescido nas últimas décadas, provavelmente em razão do aumento no peso fetal ao nascer (MacKenzie, 2007). Como alternativa, esse aumento pode ter sido causado por mais atenção dada à documentação apropriada de distocia (Nocon, 1993).

## Consequências maternas e neonatais

Em geral, a distocia de ombro impõe mais riscos ao feto do que à mãe. O principal risco materno é hemorragia pós-parto, geralmente por atonia uterina, mas também por lacerações vaginais (Jangö, 2012; Rahman, 2009). Por outro lado, há risco significativo de lesão neuromusculoesquelética e, até mesmo, de morte para o feto. MacKenzie e colaboradores (2007) revisaram 514 casos de distocia de ombro, observando que em 11% dos casos houve associação com lesões neonatais graves. Lesão do plexo braquial foi diagnosticada em 8%, e 2% sofreram fratura de clavícula, úmero ou costela. Em 7% houve evidência de acidose ao nascer, e 1,5% necessitaram de reanimação cardíaca ou evoluíram com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Mehta e colaboradores (2007) observaram um número semelhante de lesões na análise de 205 casos de distocia de ombro, entre os quais 17% tiveram lesão. Novamente, a estrutura mais envolvida foi o plexo braquial. Essas lesões específicas serão discutidas em mais detalhes no [Capítulo 33](#). Dos preditores, peso fetal, índice de massa corporal materna, aumento da duração do segundo estágio e distocia de ombro em gestação anterior parecem aumentar o risco de lesão neonatal com distocia de ombro (Bingham, 2010; Mehta, 2006).

## Predição e prevenção

Houve uma evolução considerável na teoria obstétrica sobre a possibilidade de prevenção da distocia de ombro. Embora haja diversos fatores de risco claramente associados a essa complicação, a identificação de casos antes de sua ocorrência mostrou-se impossível. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) revisou os trabalhos publicados, concluindo que:

1. A maioria dos casos de distocia de ombro não pode ser predita com precisão nem prevenida.
2. Não há indicação de indução eletiva do parto ou de cesariana eletiva para todas as mulheres sob suspeita de gestarem feto macrossômico.
3. Pode-se considerar indicar cesariana eletiva para as mulheres não diabéticas cujo peso fetal estimado seja superior a 5.000 g ou para as diabéticas com peso fetal estimado superior a 4.500 g.

## Peso ao nascer

As características maternas mais citadas em associação a aumento do peso fetal ao nascer são obesidade, gestação pós-termo, multiparidade, diabetes melito e diabetes gestacional. Há concordância geral que, quanto maior o peso do feto ao nascer, maior a incidência de distocia de ombro. Em um trabalho publicado com quase 2 milhões de partos vaginais, Overland e colaboradores (2012) observaram que, em 75% dos casos de distocia de ombro, os neonatos pesavam > 4.000 g. Isto posto, o conceito de que há indicação de cesariana para fetos maiores, mesmo para aqueles cujo peso estimado seja de 4.500 g, deve ser moderado. Rouse e Owen (1999) concluíram que uma política de realizar cesariana profilática indicada por macrossomia fetal levaria a mais de 1.000 cesarianas com a morbidade associada e o custo de milhões de dólares para evitar uma única lesão de plexo braquial permanente.

## Fatores intraparto

Algumas características do trabalho de parto foram associadas a aumento do risco de distocia de ombro, incluindo prolongamento do segundo estágio, parto vaginal instrumental e distocia de ombro prévia (Mehta, 2004; Moragianni, 2012; Overland, 2009). Destes, o risco de recorrência de distocia de ombro varia entre 1 e 13% (Bingham, 2010; Moore, 2008; Ouzounian, 2013). Para muitas mulheres com distocia de ombro prévia, justifica-se a tentativa de parto normal. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) recomenda que sejam ponderados com qualquer mulher que tenha histórico de distocia de ombro em partos anteriores: peso fetal estimado, idade gestacional, intolerância à glicose materna e gravidade de lesões neonatais anteriores em função dos riscos e dos benefícios da cesariana. Após essa ponderação, ambas as formas de parto são consideradas apropriadas.

## Condução

Considerando que a distocia não pode ser predita com exatidão, os obstetras devem conhecer bem os princípios da condução desses casos. Em razão da compressão do cordão que ocorre com essa distocia, um dos objetivos é reduzir o tempo entre o desprendimento da cabeça e o do corpo. Esse objetivo deve ser ponderado contra o segundo, que é evitar que haja lesão no feto



ou na mãe causada por manipulação agressiva. Como consequência, recomenda-se uma tentativa inicial com tração suave, auxiliada pelos puxos expulsivos da mãe. Certamente uma analgesia adequada é ideal. Alguns médicos defendem episiotomia ampla para obter mais campo de manipulação. Paris (2011) e Gurewitsch (2004) e colaboradores relataram não ter havido alteração na taxa de lesão do plexo braquial nos grupos em que não foi realizada episiotomia na condução de partos com distocia de ombro.

Após a tração suave, diversas técnicas podem ser usadas para liberar o ombro anterior de sua posição impactada atrás da sínfise púbica. Destas, pode-se utilizar a aplicação de *pressão suprapúbica* moderada por um assistente, ao mesmo tempo em que a cabeça fetal é tracionada para baixo. A pressão com a palma próxima do punho do assistente é aplicada ao ombro anterior que está preso acima e atrás da sínfise púbica. Dessa forma, o ombro anterior é rebaixado, girado, ou ambos, para que os dois ombros passem a ocupar o plano oblíquo da pelve e o anterior seja liberado.

A *manobra de McRoberts* foi descrita por Gonik e colaboradores (1983) e nomeada em homenagem a William McRoberts, Jr., que popularizou seu uso na Universidade do Texas, em Houston. A manobra consiste em retirar as pernas da mãe do apoio e flexioná-las agudamente contra o abdome (**Figura 27-7**). Gherman e colaboradores (2000) analisaram a manobra de McRoberts usando pelvimetria radiográfica. Eles observaram que o procedimento causa retificação do sacro em relação à coluna lombar, rotação da sínfise púbica na direção da cabeça materna, e redução no ângulo de inclinação da pelve. Embora isso não aumente as dimensões da pelve, a rotação da pelve no sentido cefálico tende a liberar o ombro anterior. Gonik e colaboradores (1989) testaram objetivamente a posição de McRoberts em modelos laboratoriais, verificando que a manobra reduziu as forças necessárias para liberar o ombro fetal.

Outra manobra, *desprendimento do ombro posterior*, consiste em cruzar cuidadosamente o braço posterior do feto sobre seu tórax, seguido por desprendimento do braço pelo canal vaginal. A espinha escapular é girada para um dos diâ-



**FIGURA 27-7** Manobra de McRoberts. Essa manobra consiste na retirada das pernas da mãe do apoio e em sua flexão em ângulo agudo sobre o abdome. O assistente também aplica simultaneamente pressão suprapúbica (*seta*).





A

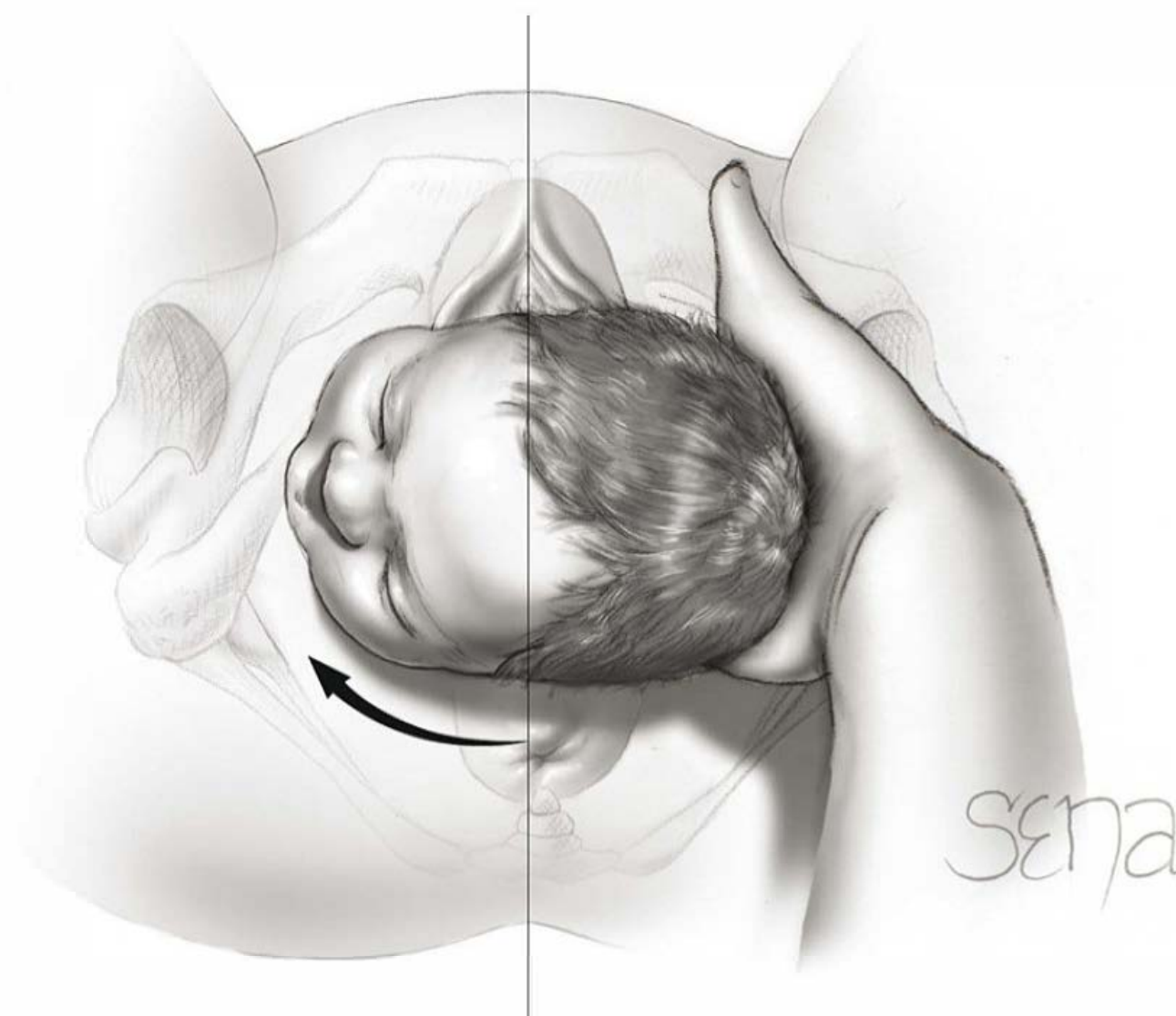


B



C

**FIGURA 27-8** Desprendimento do ombro posterior para alívio de distócia de ombro. **A.** A mão do obstetra é introduzida na vagina acompanhando o úmero posterior do feto. **B.** O braço do feto é segurado e cruzado sobre o tórax flexionado na altura do cotovelo. **C.** A mão do feto é segurada e o braço é estendido ao longo da lateral da face. O braço posterior é retirado pela vagina.



**FIGURA 27-9** Manobra de Woods. A mão é posicionada atrás do ombro posterior do feto. O ombro é então progressivamente girado 180 graus em forma de saca-rolha, de modo que o ombro anterior impactado seja liberado.

metros oblíquos da pelve, com subsequente liberação do ombro anterior (**Figura 27-8**).

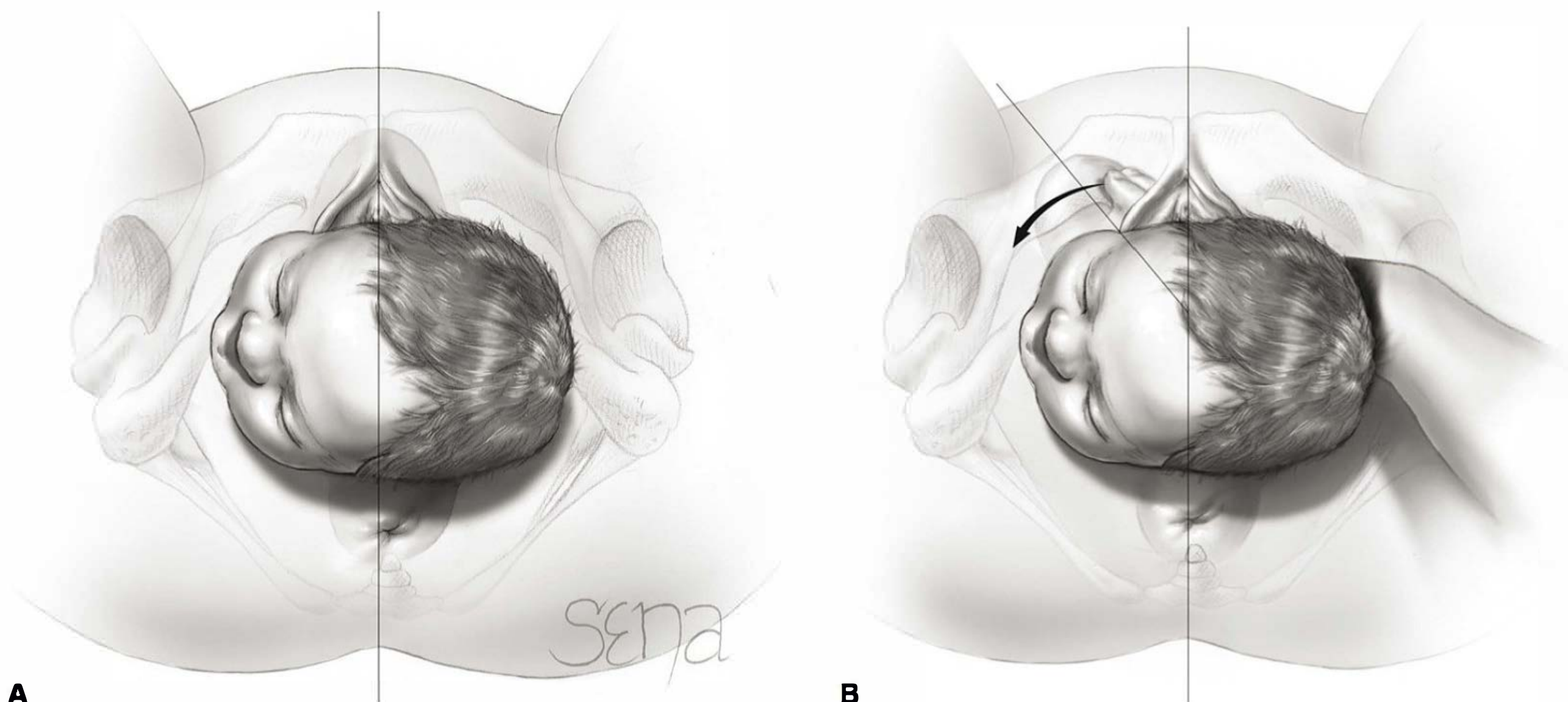
Woods (1943) relatou que, com a rotação progressiva em 180 graus do ombro posterior em forma de saca-rolha, seria possível liberar o ombro impactado. Essa manobra costuma ser referida como *manobra de saca-rolha de Woods* (**Figura 27-9**). Rubin (1964) recomendava duas manobras. A primeira, balançar os ombros do feto de lado a lado aplicando pressão ao abdome materno. Em caso de insucesso, o obstetra introduz uma das mãos na pelve para alcançar o ombro fetal mais acessível, que é então empurrado na direção da superfície anterior do tórax. Com essa manobra, com frequência se consegue abduzir os dois ombros, o que, por sua vez, reduz o diâmetro de ombro a ombro. Isso permite o deslocamento do ombro anterior de trás da sínfise (**Figura 27-10**).

É importante ressaltar que a progressão de uma manobra para outra deve ser organizada e metódica. Como observado, a urgência no desprendimento da distócia deve ser ponderada contra as possíveis lesões produzidas pelas forças de tração e pelas manipulações. Lerner e colaboradores (2011), na avaliação que fizeram de 127 casos de distócia de ombro, relataram que, em todos os neonatos que nasceram sem sequelas, o desprendimento ocorreu no prazo de até 4 minutos. O percentual de neonatos deprimidos aumenta agudamente após 3 minutos.

A *fratura deliberada da clavícula anterior* usando o polegar para pressioná-la contra o ramo púbico pode ser uma tentativa de liberar o ombro impactado. Entretanto, na prática, a fratura deliberada da clavícula de um neonato grande é difícil. Se for bem-sucedida, a fratura terá consolidação rápida e costuma ser trivial comparada com lesão do nervo braquial, asfixia ou morte.

Hibbard (1982) recomendou que fosse aplicada pressão sobre a mandíbula e o pescoço fetais na direção do reto materno, e que um assistente exercesse pressão intensa sobre o fundo uterino à medida que o ombro anterior fosse liberado. Contudo,





**FIGURA 27-10** Segunda manobra de Rubin. **A.** O diâmetro de ombro a ombro é alinhado verticalmente. **B.** O ombro mais facilmente acessível do feto (na figura, o anterior) é empurrado na direção da parede anterior do tórax fetal (*seta*). Na maioria das vezes, esse movimento resulta em abdução de ambos os ombros, reduzindo, assim, o diâmetro entre eles e liberando o ombro anterior impactado.

a intensa pressão sobre o fundo uterino aplicada no momento errado pode resultar em maior impactação do ombro anterior. Gross e colaboradores (1987) relataram que, na ausência de outras manobras, a pressão sobre o fundo uterino “resultou em taxa de complicações de 77% e esteve fortemente associada a danos (fetais) ortopédicos e neurológicos”.

Sandberg (1985) relatou a *manobra de Zavanelli* para recolocar a cabeça fetal dentro da pelve e, em seguida, proceder à cesariana. A primeira parte da manobra consiste em retornar a cabeça do feto à posição occiptopúbica ou occiptossacra. Administram-se 0,25 mg de terbutalina por via subcutânea para produzir relaxamento do útero. O obstetra flexiona a cabeça do feto e lentamente a empurra de volta pelo canal vaginal. A cesariana é realizada a seguir. Sandberg (1999) revisou 103 casos relatados nos quais foi utilizada a manobra de Zavanelli. A manobra foi bem-sucedida em 91% dos casos cefálicos e em todos os casos de apresentação pélvica com cabeça derradeira. Apesar do reposicionamento da cabeça, lesões fetais foram comuns, mas podem ter resultado das diversas manipulações tentadas antes da manobra de Zavanelli (Sandberg, 2007). Foram descritos 6 natimortos, 8 mortes neonatais e 10 neonatos que sofreram lesão cerebral; também foi relatada ruptura uterina.

A *sinfisiotomia*, na qual a cartilagem sínfiseal interveniente e boa parte de seus ligamentos de suporte são seccionadas para abertura da sínfise púbica, será descrita no **Capítulo 28**. Essa manobra tem sido bem-sucedida em casos de distocia de ombro (Hartfield, 1986). Goodwin e colaboradores (1997) relataram três casos nos quais a sinfisiotomia foi realizada após a manobra de Zavanelli ter fracassado. Os três fetos morreram, tendo a morbidade materna sido significativa em razão de lesão ao trato urinário. A *cleidotomia* consiste no corte da clavícula com tesoura ou outro instrumento cortante e em geral é realizada em casos de fetos mortos (Schramm, 1983).

Hernandez e Wendel (1990) sugeriram a utilização de uma *rotina para a distocia de ombro* a fim de organizar melhor a conduta de emergência:

1. Pedir ajuda – mobilizar assistentes, anestesiolista e pediatra. Inicialmente, tentar tração suave. Proceder à drenagem da bexiga, caso esteja distendida.
2. Uma episiotomia generosa pode ser útil para obter espaço posteriormente.
3. A maioria dos obstetras utiliza pressão suprapúbica inicialmente, uma vez que tal procedimento tem a vantagem da simplicidade. Só há necessidade de um assistente para prover pressão suprapúbica, enquanto se aplica tração normal para baixo à cabeça fetal.
4. A manobra de McRoberts requer dois assistentes. Cada um deve segurar uma perna materna e flexioná-la em ângulo agudo contra o abdome.

Essas manobras resolvem a maioria dos casos de distocia de ombro.

Se as etapas listadas fracassarem, os seguintes passos podem ser tentados, e qualquer das manobras pode ser repetida:

5. Tentativa de liberar o braço posterior. Contudo, nos casos com braço totalmente estendido, essa manobra é difícil de realizar.
6. Manobra de saca-rolha de Woods.
7. Manobra de Rubin.

As outras técnicas costumam ficar reservadas para os casos em que as demais manobras tenham fracassado. Entre essas técnicas, estão a fratura intencional da clavícula em posição anterior e a manobra de Zavanelli. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) declarou que não há evidências de superioridade para qualquer dessas manobras para a liberação de ombro impactado ou para a redução da probabilidade de lesão. Contudo, a realização da manobra de McRoberts é considerada uma boa abordagem inicial. O College (2012a) criou também uma Lista de Checagem de Segurança da Paciente para orientar a documentação do processo em caso de distocia de ombro.



O treinamento e os protocolos para distocia de ombro com base em educação usando simuladores e exercícios têm apoio baseado em evidências. Essas ferramentas aprimoram o desempenho e permitem a retenção das técnicas exercitadas (Buerkle, 2012; Crofts, 2008; Grobman, 2011). Seu uso foi traduzido em melhores resultados para os neonatos em alguns dos trabalhos publicados, mas não em todos (Draycott, 2008; Inglis, 2011; Walsh, 2011).

POPULAÇÕES ESPECIAIS

O parto vaginal normal pode ser difícil em mulheres com limitações perineais ou com feto grande e anômalo. Nesta seção, descreveremos o parto em mulheres com cirurgia reconstrutiva da pelve prévia e naquelas com cicatriz por mutilação genital. As necessidades específicas das mulheres com septos vaginais congênitos, condiloma gigante, doença de Crohn ou doença do tecido conectivo serão discutidas nos capítulos que abordam esses tópicos.

Mutilação genital feminina

Erroneamente chamada de circuncisão feminina, a mutilação refere-se à modificação vulvar e perineal clinicamente desnecessária. Nos Estados Unidos, é crime federal realizar cirurgia genital desnecessária em indivíduo do sexo feminino com menos de 18 anos. Isto posto, há formas de mutilação genital feminina praticadas em países da África, do Oriente Médio e da Ásia. Até 130 milhões de mulheres ao redor do mundo sofreram um desses procedimentos, e cerca de 230.000 delas vivem nos Estados Unidos (Nour, 2006). A sensibilidade do profissional de saúde à questão cultural é primordial, pois muitas mulheres podem se sentir agredidas pela sugestão de que foram mutiladas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007).

A Organização Mundial da Saúde (1997) classifica as mutilações genitais em quatro tipos (Tabela 27-1). Entre as complicações estão infertilidade, dismenorrea, perda de qualidade da vida sexual e propensão a infecções vulvovaginais (Almroth, 2005; Andersson, 2012; Nour, 2006). Em geral, as mulheres com sintomas significativos após procedimentos do tipo III são candidatas à cirurgia corretiva. Especificamente, a divisão de cicatriz de linha média para reabertura da vulva é denominada desfibulação ou desinfibulação.

A mutilação genital feminina foi associada a alguns efeitos adversos e complicações maternas e neonatais. A Organização

TABELA 27-1 Classificação da Organização Mundial da Saúde de mutilação genital feminina

Tipo I	Excisão do prepúcio com ou sem excisão do clitóris
Tipo II	Excisão do clitóris com ou sem excisão parcial ou total dos pequenos lábios
Tipo III	Excisão parcial ou total dos pequenos lábios e/ou excisão dos grandes lábios com ou sem clitoridectomia e fusão da ferida, a denominada infibulação
Tipo IV	Não classificada, consistindo em perfuração, penetração, incisão, estiramento e introdução de substâncias corrosivas na vagina

Adaptada da Organização Mundial da Saúde, 1997.



FIGURA 27-11 Processo de desfibulação. Embora a figura não mostre, primeiro o plano de incisão é infiltrado com lidocaína. Para proteção, dois dedos são insinuados por trás do ressalto criado pelos lábios fusionados, mas na frente da uretra e da cabeça coroando. O ressalto é então incisado na linha média. Após o parto, as bordas da ferida são suturadas com fio de absorção rápida para assegurar hemostasia. (De Rouzi, 2012, com autorização.)

Mundial da Saúde (2006) estimou que esses procedimentos tenham aumentado as taxas de morbidade perinatal em 10 a 20 por 1.000. Alguns autores observaram pequeno aumento nos riscos de trabalho de parto prolongado, cesariana, hemorragia pós-parto e morte neonatal precoce (Chibber, 2011; Rouzi, 2012; Wuest, 2009). É importante ressaltar que as consequências psiquiátricas podem ser profundas.

Para as mulheres que não desejam a desfibulação até que fiquem grávidas, o procedimento pode ser feito na metade da gestação, usando raquianalgia (Nour, 2006). Ou, como ilustra a Figura 27-11, outra opção é esperar até o momento do parto. Nas mulheres não submetidas à desfibulação, há aumento nas taxas de laceração do esfíncter anal com o parto vaginal (Berggren, 2013; Wuest, 2009). Em nossa experiência, em muitos casos a desfibulação intraparto permite o parto vaginal bem-sucedido sem complicações importantes.

Cirurgia prévia de reconstrução da pelve

Essas cirurgias vêm sendo realizadas com frequência crescente em mulheres em idade fértil e, assim, não é raro haver gravidez após esses procedimentos. Logicamente, há preocupação com a possibilidade de recidiva de sintomas após parto vaginal, e são limitados os dados de alta qualidade para auxiliar nas decisões com base em evidências. Para mulheres com cirurgia prévia para incontinência urinária de esforço, obtém-se uma proteção ligeiramente maior contra incontinência pós-parto optando por cesariana eletiva (Pollard, 2012; Pradhan, 2013). Dito de outra forma, a maioria das mulheres com cirurgia anti-incontinência prévia pode parir por via vaginal sem recidiva do sintoma. Além disso, a cesariana nem sempre garante proteção. Obviamente, a



possibilidade de recidiva do sintoma com necessidade de nova cirurgia vaginal deve ser ponderada contra o risco cirúrgico da cesariana (Groenen, 2008). Naquelas pacientes com cirurgia prévia para incontinência anal ou prolapso de órgão pélvico, há pouca informação acerca dos resultados. Esses casos devem ser tratados individualmente.

### Fetos anômalos

Raramente, o parto pode ser obstaculizado por macrocefalia extrema secundária a hidrocefalia ou aumento massivo do abdome fetal por bexiga extremamente distendida, ascite ou aumento dos rins ou do fígado. Nas formas mais leves de hidrocefalia, se o diâmetro biparietal for  $< 10$  cm ou se o perímetro cefálico for  $< 36$  cm, pode-se permitir parto por via vaginal (Anteby, 2003).

Nos raros casos em que tenha ocorrido morte neonatal ou esta seja certa em razão das anomalias associadas, é razoável que o parto seja vaginal, mas a cabeça ou o abdome talvez tenham que ter seu tamanho reduzido. A remoção de líquido por cefalocentese ou paracentese com direcionamento ultrassonográfico pode ser realizada intraparto. Para fetos com hidrocefalia e apresentação pélvica, a cefalocentese pode ser realizada por via suprapúbica quando a cabeça entra na pelve. Para os casos com indicação de cesariana, a retirada de líquido antes da histerotomia evita a necessidade de estender a incisão horizontal baixa ou alongar a incisão vertical.

## TERCEIRO ESTÁGIO DO TRABALHO DE PARTO

### Expulsão da placenta

O terceiro estágio inicia-se logo após o nascimento do feto e termina com a expulsão da placenta. Os objetivos são expulsão de placenta intacta e prevenção de inversão uterina ou de hemorragia pós-parto. As duas últimas são complicações graves do parto e constituem quadros de emergência, descritos no [Capítulo 41](#).

Logo após a saída do recém-nato, examinam-se o tamanho e a consistência do fundo do útero. Quando o útero permanece firme e não há sangramento incomum, a prática corrente é aguardar até que a placenta se desprenda. Massagem não é empregada, mas o fundo do útero deve ser palpado frequentemente para ter certeza de que não se torne atônico e cheio de sangue pela separação placentária. A fim de evitar a inversão do útero, não se deve tracionar o cordão umbilical para puxar a placenta para fora do útero. Além disso, a expressão da placenta não deve ser forçada antes de sua dequitação. Entre os sinais de dequitação estão golfada súbita de sangue na vagina, fundo de útero globoso e mais firme, alongamento do cordão umbilical à medida que a placenta desce pela vagina, e elevação do útero no interior do abdome. Com esse último sinal, a placenta, estando separada, desce ao segmento inferior do útero e à vagina. Aqui, seu volume empurra o útero para cima.

Por vezes, esses sinais aparecem **1 minuto depois do nascimento do neonato e, em geral, no prazo de 5 minutos**. Uma vez que a placenta tenha se separado da parede uterina, será preciso verificar se o útero está firmemente contraído. Pode-se solicitar à parturiente que faça força para baixo e, com a pressão intra-abdominal, a placenta costuma ser expelida para a vagina. Esses esforços podem não ser suficientes ou podem ser impossíveis



**FIGURA 27-12** Expressão da placenta. Observe que a mão *não* tenta empurrar o fundo de útero pelo canal de parto. À medida que a placenta deixa o útero e penetra na vagina, o útero é elevado pela mão sobre o abdome, enquanto o cordão é mantido na posição. A mãe pode ajudar na liberação da placenta fazendo força para baixo. Quando a placenta alcança o períneo, o cordão é levantado, o que, por sua vez, leva a placenta para fora da vagina.

em razão da analgesia. Depois de ter assegurado que o útero está firmemente contraído, pode-se aplicar pressão com a mão espalmada sobre o fundo do útero para empurrar a placenta separada para a vagina ([Figura 27-12](#)). O cordão umbilical é mantido ligeiramente tensionado, mas não deve ser tracionado. Concomitantemente, a palma próxima do punho exerce pressão para baixo entre a sínfise púbica e o fundo do útero. Essa manobra também ajuda a prevenir que haja inversão. Quando a placenta atravessa o introito, a pressão sobre o útero deve ser interrompida. A placenta pode, então, ser removida ([Figura 27-13](#)). Deve-se ter cuidado para evitar que haja laceração das membranas e que elas permaneçam no útero. Se as membranas começarem a lacerar, devem ser seguradas com uma pinça e removidas por movimentos repetidos de cardação ([Figura 27-14](#)).

### Extração manual da placenta

Às vezes, a placenta não se separa rapidamente. Isso é especialmente comum nos partos prematuros (Dombrowski, 1995). Quando há sangramento súbito e a placenta não pode ser liberada com a técnica apresentada anteriormente, há indicação de extração manual da placenta, usando as salvaguardas descritas no [Capítulo 41](#). Não está definido quanto tempo se deve esperar na ausência de sangramento antes de proceder à extração manual (Deneux-Tharaux, 2009). Se a analgesia do parto ainda tiver efeito, alguns obstetras praticam a extração manual rotineira de qualquer placenta que não tenha se separado espontaneamente quando os procedimentos do parto e os cuidados com o cordão umbilical tiverem sido finalizados. No entanto, não foram comprovados os benefícios dessa prática, e a maio-





**FIGURA 27-13** Com a elevação do cordão umbilical, a placenta é removida da vagina.

ria dos obstetras aguarda a separação placentária espontânea, a menos que haja sangramento excessivo. Quando é realizada a extração manual, alguns autores preconizam a administração de uma dose única intravenosa de antibiótico de forma semelhante à profilaxia usada em caso de cesariana (**Capítulo 30**). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) concluiu que não há evidências suficientes para dar suporte ou refutar essa prática.

### ■ Conduta no terceiro estágio

As práticas durante o terceiro estágio do trabalho de parto podem ser amplamente classificadas em fisiológica ou ativa. A

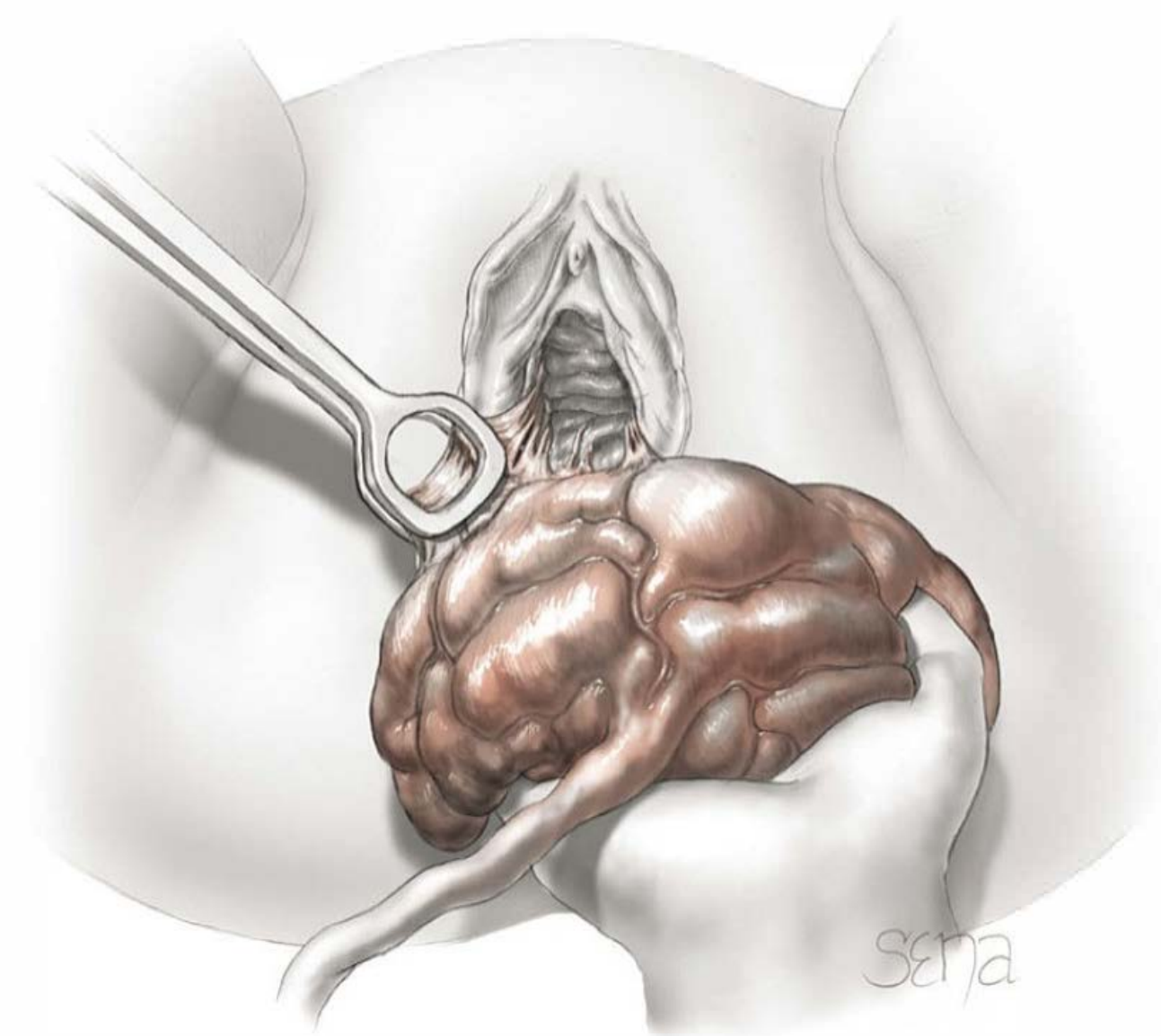
condução fisiológica ou expectante envolve aguardar que haja sinais de separação da placenta e permitir que seja expulsa de modo espontâneo ou com o auxílio da estimulação mamilar ou da gravidade (Organização Mundial da Saúde, 2012). Por outro lado, a condução ativa do terceiro estágio do trabalho de parto consiste em **clampeamento precoce do cordão, tração controlada durante a expulsão da placenta, e administração imediata de uterotônicos profiláticos**. O objetivo dessa tríade é reduzir a hemorragia pós-parto (Begley, 2011; Jangsten, 2011; Prendiville, 1988). Além disso, **a massagem uterina após a liberação da placenta não é consensual, mas é recomendada por muitos para evitar a hemorragia pós-parto. Nós apoiamos essa prática com a ressalva de que as evidências favoráveis não são muito fortes** (Abdel-Aleem, 2010). Como observado anteriormente, **o clampeamento imediato do cordão umbilical não reduz a taxa de hemorragia pós-parto e, portanto, é o componente menos importante desse trio**. De forma semelhante, a tração do cordão talvez não seja tão importante (Gülmezoglu, 2012).

Portanto, os uterotônicos parecem ser o fator mais importante para reduzir a perda sanguínea pós-parto. As opções são ocitocina, misoprostol, carboprost e os derivados do ergot, ergonovina e metilergonovina. Além disso, fora dos Estados Unidos utiliza-se a associação de ocitocina e ergonovina. Também em outros países, utiliza-se a carbetocina, um análogo da ocitocina de ação prolongada, efetivo para a prevenção de hemorragia durante cesariana (Attilakos, 2010; Su, 2012). Destes, a Organização Mundial da Saúde (2012) recomenda a ocitocina como agente de primeira linha. Os derivados do ergot e o misoprostol são alternativas em ambientes em que não haja disponibilidade de ocitocina.

Os uterotônicos podem ser administrados antes ou após a expulsão da placenta sem aumentar a taxa de hemorragia pós-parto, a retenção placentária ou a duração do terceiro estágio (Soltani, 2010). No entanto, **quando os medicamentos são administrados antes da liberação da placenta, podem aprisionar um segundo feto não diagnosticado e não nascido**. Assim, deve-se usar palpação abdominal para confirmar que não há feto adicional.

### Dose alta de ocitocina

A **ocitocina** sintética é idêntica à produzida pela hipófise posterior. Sua ação é observada em cerca de 1 minuto, e sua meia-vida é de 3 a 5 minutos. Quando administrada em **bolus**, a ocitocina pode causar hipotensão grave. Secher e colaboradores (1978) relataram que **a injeção intravenosa em bolus de 10 unidades de ocitocina causou queda acentuada e transitória da pressão arterial com aumento abrupto do débito cardíaco**. Svanström e colaboradores (2008) confirmaram tais achados em 10 mulheres saudáveis após cesariana. A frequência de pulso média aumentou 28 batimentos por minuto, a pressão arterial média caiu 33 mmHg, e foram observadas alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia miocárdica, assim como dor torácica e desconforto subjetivo. Essas alterações hemodinâmicas podem ser perigosas para as mulheres hipovolêmicas, em decorrência da hemorragia, ou para aquelas com doença cardíaca. Dessa maneira, **a ocitocina não deve ser administrada por via intravenosa em bolus de grande dose**. O medicamento deve ser administrado em solução diluída por infusão intravenosa contínua ou injeção intramuscular.



**FIGURA 27-14** As membranas que estavam um pouco aderidas ao revestimento uterino são separadas por tração suave com uma pinça em anel.



É possível haver **intoxicação por água em razão da ação antidiurética produzida por dose alta de ocitocina** administrada com grande volume de solução de dextrose sem eletrólitos (Whalley, 1963). Em um relato de caso, Schwartz e Jones (1978) descreveram convulsões na mãe e no neonato após a administração de 6,5 L de solução de glicose a 5% e 36 unidades de ocitocina antes do parto. A concentração plasmática de sódio no sangue do cordão era de 114 mEq/L. Como consequência, **se houver necessidade de administrar ocitocina em dose alta por período considerável, deve-se aumentar sua concentração na solução, e não sua velocidade de infusão** (Capítulo 26).

Apesar do uso rotineiro da ocitocina, não se definiu uma dose profilática padrão para seu uso após parto vaginal ou cesariano. Em uma análise sobre os estudos que compararam as doses de ocitocina, os pesquisadores observaram que doses maiores em infusão foram mais efetivas do que doses menores ou do que uma dose fixa administrada lentamente (Roach, 2013; Tita, 2012). Nossa rotina prática é o uso de infusão intravenosa com adição de **20 unidades (2 mL) de ocitocina por litro de infusato. Essa solução começa a ser administrada após o desprendimento da placenta na velocidade de 10 a 20 mL/min (200 a 400 mU/min) durante poucos minutos até que o útero esteja firmemente contraído e o sangramento tenha sido controlado. Em seguida, a velocidade de infusão deve ser reduzida para 1 a 2 mL/min** até que a mãe esteja pronta para a transferência da sala de recuperação para a unidade pós-parto. A infusão, então, em geral é suspensa. Para a **parturiente sem acesso venoso, podem ser aplicadas 10 unidades de ocitocina por via intramuscular.**

### Ergonovina e metilergonovina

Esses alcaloides do ergot têm atividade semelhante no miométrio e, atualmente, apenas a metilergonovina é fabricada nos Estados Unidos. Esses agentes necessitam de condições de armazenamento muito específicas, uma vez que sofrem deterioração rápida com exposição à luz, ao calor e à umidade.

Quando administrados pelas vias intramuscular ou oral, esses dois agentes são estimulantes potentes da contração do miométrio, exercendo um efeito que pode persistir por horas. Nas gestantes, **uma dose intramuscular ou oral de 0,2 mg resulta em contrações tetânicas do útero.** Os efeitos ocorrem alguns minutos após a administração intramuscular ou oral. Além disso, a resposta é prolongada com pouca tendência ao relaxamento. **Os derivados do ergot são perigosos para o feto e para a gestante quando administrados antes do parto.** Ademais, foram relatados casos de lesões graves em neonatos que receberam metilergonovina acidentalmente na sala de parto no lugar de vitamina K, vacina anti-hepatite B ou naloxona (Aeby, 2003; American Regent, 2012a; Bangh, 2005). A Food and Drug Administration (2012) incluiu um aviso na bula do medicamento recomendando intervalo de 12 horas entre a última dose de metilergonovina e o início do aleitamento materno. Contudo, não há relatos de efeitos adversos atribuíveis a esse medicamento relacionados com aleitamento materno (Briggs, 2011).

Além dos problemas para o neonato, a administração parenteral de alcaloides do ergot, em especial por via intravenosa, **pode induzir hipertensão arterial transitória na parturiente.** Outros efeitos colaterais relatados são náusea, vômitos, tinido, cefaleia e contrações uterinas dolorosas. A hipertensão tem maior probabilidade de ser grave nas mulheres com hiper-

tensão gestacional. Esses medicamentos são **contraindicados em pacientes com hipertensão arterial, cardiopatia ou doença vascular oclusiva, doença hepática ou renal grave e sepse** (Novartis, 2012; Sanders-Bush, 2011). Além disso, eles não devem ser rotineiramente administrados por via intravenosa, a fim de evitar hipertensão súbita e acidentes vasculares encefálicos. Contudo, se considerada uma medida heroica para salvar a vida da paciente, a **metilergonovina intravenosa deve ser administrada lentamente ao longo de não menos que 60 segundos com monitoramento cuidadoso da pressão arterial** (American Regent, 2012b).

Os alcaloides do ergot não proporcionam proteção superior contra hemorragia pós-parto quando comparados com a ocitocina. Além disso, a segurança e a tolerância são maiores com a ocitocina (Liabsuetrakul, 2007). Por tais motivos, os alcaloides do ergot são considerados medicamentos de segunda linha para prevenção de hemorragia no terceiro estágio do trabalho de parto.

### Misoprostol

Esse análogo da prostaglandina E<sub>1</sub> mostrou-se **inferior à ocitocina para prevenção de hemorragia pós-parto** (Tunçalp, 2012). Embora se dê preferência à ocitocina, em ambientes com escassez de recursos em que não haja ocitocina disponível, o misoprostol pode ser usado para profilaxia de hemorragia e é administrado em uma **dose única de 600 µg por via oral** (Mobeen, 2011; Organização Mundial da Saúde, 2012). Entre os efeitos colaterais estão tremores em 30% e febre em 5% dos casos. Diferentemente de outras prostaglandinas, náusea e diarreia não são frequentes (Derman, 2006; Lumbiganon, 1999; Walraven, 2005).

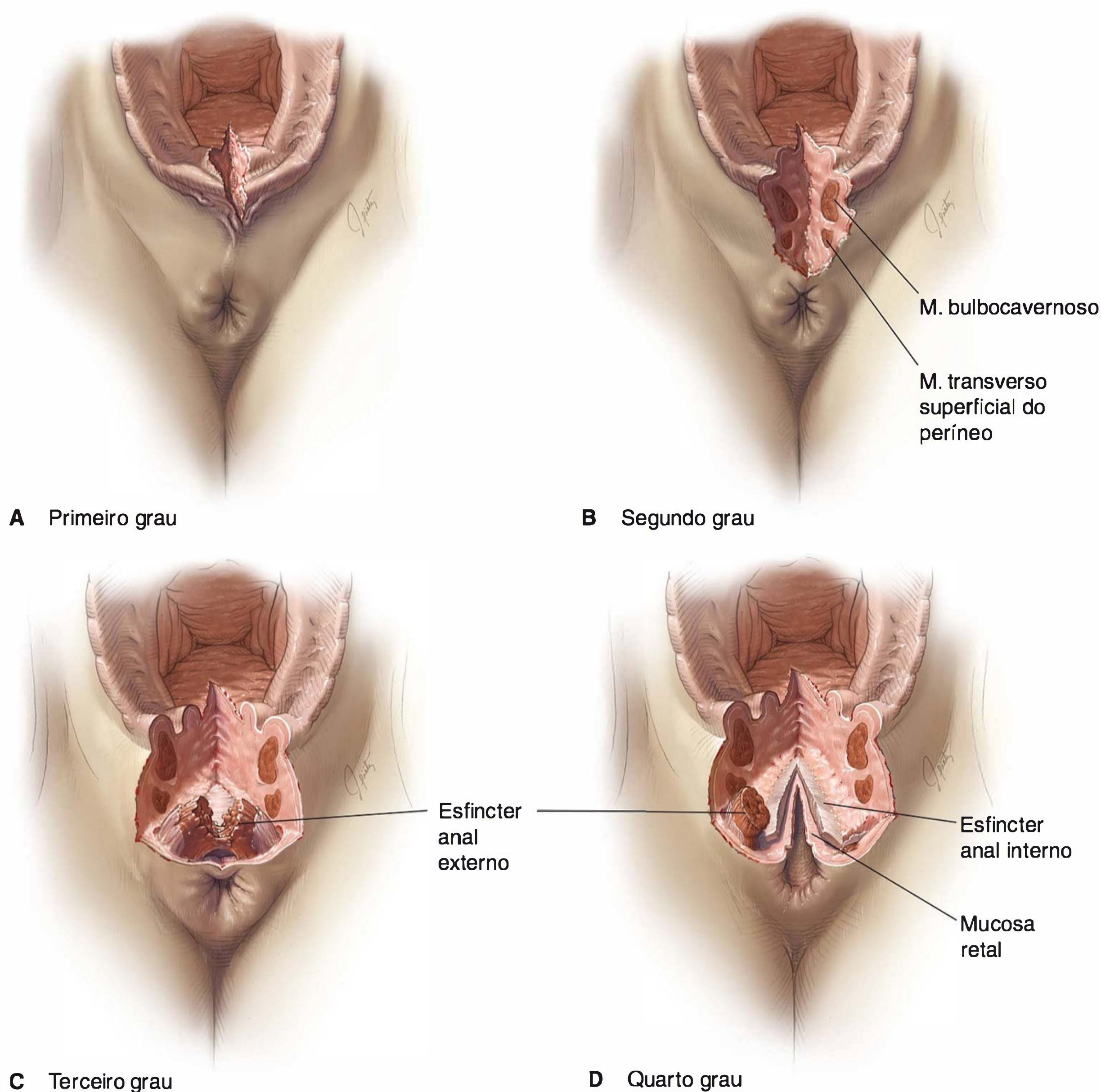
## "QUARTO ESTÁGIO" DO TRABALHO DE PARTO

A hora logo após o desprendimento da placenta é crítica, tendo sido designada por alguns como quarto estágio do trabalho de parto. Nesse período, são feitos os reparos das lacerações. Não obstante a administração de uterotônicos, a hemorragia pós-parto em consequência de atonia uterina é mais provável nesse período. Eventuais hematomas podem aumentar de tamanho. Por conseguinte, útero e períneo devem ser frequentemente avaliados. A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) **recomendam que a pressão arterial e o pulso maternos sejam registrados logo após o parto e a cada 15 minutos durante as duas primeiras horas.** Placenta, membranas e cordão umbilical devem ser examinados para avaliar se estão completos e se há anomalias, conforme descrito no Capítulo 6.

### Lacerações no canal do parto

As lacerações no trato genital inferior podem envolver o colo, a vagina ou o períneo. Aquelas no colo e na vagina serão descritas no Capítulo 41. As lacerações perineais podem ocorrer em qualquer parto vaginal e são classificadas em função de sua profundidade. Na Figura 27-15 encontram-se definições completas e exemplos visuais. Como já assinalado, as lacerações de terceiro e quarto graus são consideradas de maior ordem. Em curto prazo, estão associadas a maior perda de sangue, dor puerperal e deiscência de sutura ou risco de infecção. Em longo





**FIGURA 27-15** Classificação das lacerações perineais. **A.** As lacerações de primeiro grau envolvem os frênulos dos pequenos lábios, a pele do períneo e a mucosa vaginal, mas não as camadas fascial e muscular subjacentes. Aqui estão incluídas as lacerações periuretrais, que podem sangrar profusamente. **B.** As lacerações de segundo grau envolvem, além disso, a fáscia e os músculos do corpo perineal, mas não o esfíncter anal. Podem ocorrer na linha média, mas frequentemente se estendem para cima em um ou em ambos os lados da vagina, formando um triângulo irregular. **C.** As lacerações de terceiro grau estendem-se além para envolver o esfíncter anal externo. **D.** As lacerações de quarto grau atravessam toda a mucosa retal com exposição da luz e, portanto, implicam ruptura dos esfíncteres anais externo e interno. (Utilizada, com autorização, das Dras. Marlene Corton e Shayzreen Roshanravan.)

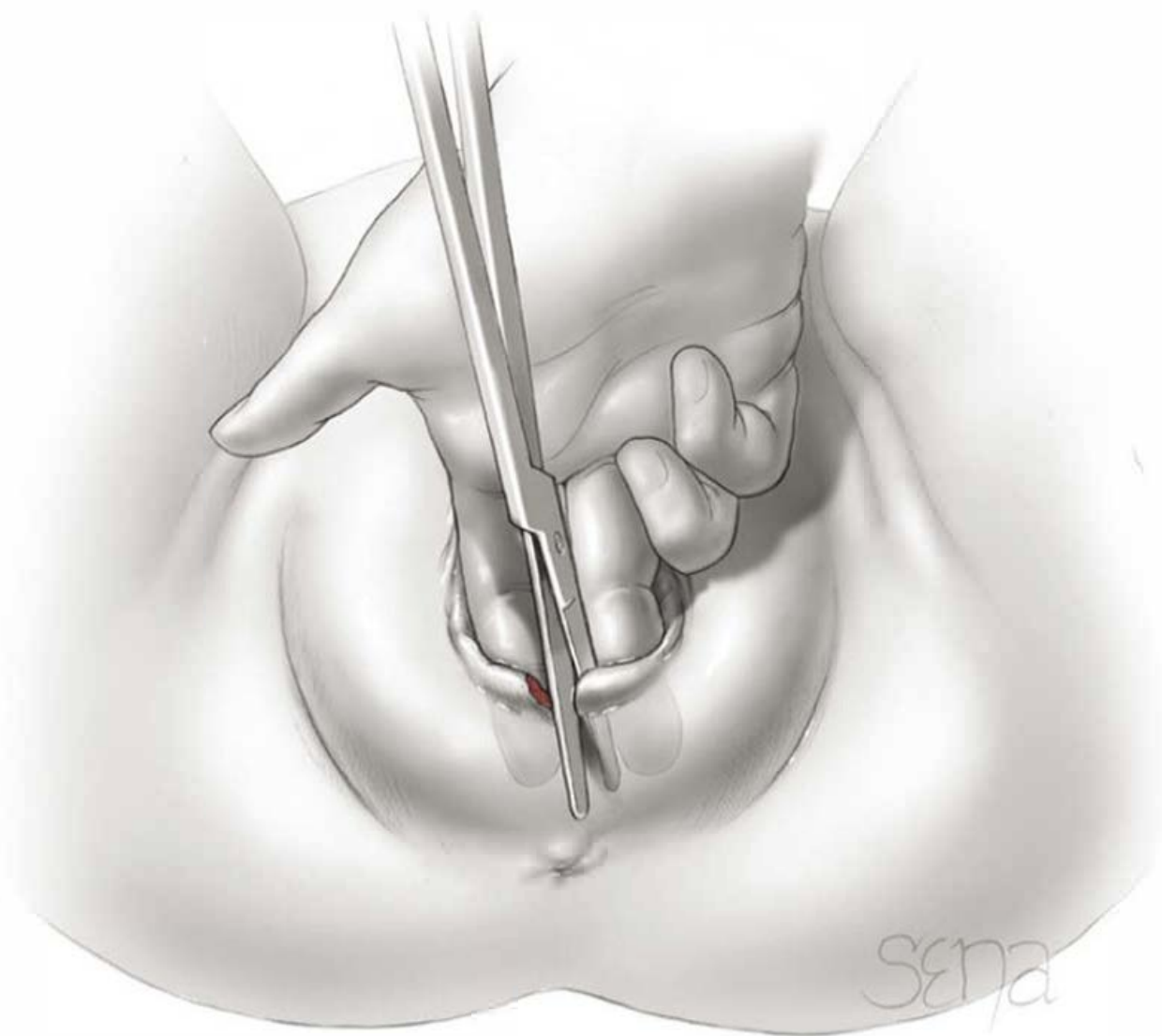
prazo, estão ligadas a maiores taxas de incontinência anal e dispareunia. A incidência de lacerações de maior ordem varia entre 0,25 e 6% (Garrett, 2014; Groutz, 2011; Melamed, 2013; Stock, 2013). Entre os fatores de risco para essas lacerações mais complexas estão episiotomia de linha média, nuliparidade, segundo estágio prolongado, parto acelerado, apresentação OS persistente, parto vaginal com instrumentos, raça asiática e maior peso fetal ao nascer (Landy, 2011; Melamed, 2013). A **analgesia epidural mostrou-se protetiva** (Jango, 2014).

As taxas de morbidade aumentam em função da maior gravidade da laceração. Stock e colaboradores (2013) publicaram que cerca de 7% de 909 lacerações de maior ordem tiveram

complicações. Williams e Chames (2006) mostraram que a episiotomia mediolateral foi o mais poderoso preditor de deiscência da ferida. Goldaber e colaboradores (1993) revelaram que 21 de 390, ou 5,4%, das mulheres com lacerações de quarto grau apresentaram morbidade significativa. Em 1,8% houve deiscência, em 2,8% houve infecção mais deiscência, e em 0,8% houve infecção isolada.

O reparo das lacerações perineais é essencialmente o mesmo para as incisões de episiotomia, embora às vezes menos satisfatório em razão de sua irregularidade. Assim, a técnica de sutura das lacerações será discutida quando tratarmos do reparo de episiotomia.





**FIGURA 27-16** Episiotomia de linha média. Dois dedos são insinuados entre o períneo e a cabeça do feto e, em seguida, procede-se à episiotomia vertical no sentido inferior.

## Episiotomia

O termo episiotomia tem origem no grego *episton*, que significa região púbica, mais *tomia*, que significa cortar. No sentido estrito, a episiotomia é a incisão dos pudendos – os órgãos genitais externos. Perineotomia é a incisão do períneo. No entanto, em linguagem comum, o termo episiotomia costuma ser utilizado como sinônimo de perineotomia, prática que seguiremos neste texto. A incisão pode ser feita na linha média, criando uma episiotomia mediana ou de linha média (**Figura 27-16**). Também pode começar na linha média, mas com direção lateral e inferior, afastando-se do reto, a denominada episiotomia mediolateral.

## Indicações e consequências da episiotomia

Embora a episiotomia ainda seja um procedimento obstétrico comum, seu uso foi acentuadamente reduzido nos últimos 30 anos. Oliphant e colaboradores (2010) utilizaram o National Hospital Discharge Survey para analisar o uso da episiotomia entre 1979 e 2006 nos Estados Unidos. Os autores observaram redução de 75% na taxa de episiotomia ajustada à idade. Contudo, na década de 1970, a episiotomia era prática comum em quase todas as gestantes passando por seu primeiro parto. Entre os motivos para sua popularidade estava a possibilidade de trocar uma eventual laceração aleatória por uma incisão cirúrgica reta e mais fácil de suturar. No entanto, o pressuposto há muito mantido de que a dor pós-operatória seria menor e de que a cicatrização seria melhor com a episiotomia do que com a laceração parece falso (Larsson, 1991).

Outro benefício frequentemente citado, mas não comprovado, da episiotomia rotineira era a prevenção de distúrbios do soalho pélvico. No entanto, **alguns estudos observacionais e ensaios randomizados mostraram que a episiotomia rotineira está associada a aumento na incidência de lacerações retais e do esfíncter anal** (Angioli, 2000; Nager, 2001; Rodriguez, 2008).

Carroli e Mignini (2009) revisaram os registros dos ensaios Cochrane Pregnancy e Childbirth Group. Verificaram-se taxas menores de traumatismo perineal posterior, reparação cirúrgica e complicações na cicatrização no grupo com uso restrito de episiotomia. Por outro lado, a incidência do traumatismo perineal anterior foi menor no grupo com uso rotineiro de episiotomia.

Com esses achados, concluiu-se que a episiotomia não protegeria o corpo perineal e contribuiria para a incontinência do esfíncter anal por aumentar o risco de lacerações de terceiro e quarto graus. Signorello e colaboradores (2000) reportaram que as incontinências fecal e de flato aumentaram 4 a 6 vezes nas mulheres com episiotomia em comparação com um grupo de mulheres que deram à luz com o períneo intacto. Mesmo comparada com lacerações espontâneas, a episiotomia triplicou o risco de incontinência fecal e duplicou o de incontinência de flato. A episiotomia sem extensão não diminuiu esse risco. Apesar do reparo da extensão de terceiro grau, 30 a 40% das mulheres apresentaram incontinência anal em longo prazo (Gjessing, 1998; Poen, 1998). Finalmente, Alperin e colaboradores (2008) relataram que a episiotomia realizada para o primeiro parto esteve associada a risco cinco vezes maior de lacerações de segundo grau ou de maior ordem no segundo parto.

**O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) concluiu que o uso restrito da episiotomia é melhor do que o uso rotineiro.** Em nossa opinião, o procedimento deve ser realizado seletivamente com indicação apropriada. Assim, a episiotomia deve ser *considerada* para indicações como distocia de ombro, apresentação pélvica, feto macrossômico, parto vaginal com instrumentos, apresentação OS persistente e outras situações nas quais sua não realização possa resultar em ruptura perineal significativa. A regra definitiva é que não existe substituto para o julgamento cirúrgico e o senso comum.

## Tipo e momento da episiotomia

Antes de realizar a episiotomia, é possível que a analgesia já tenha sido obtida com a analgesia epidural, ou terá que ser feita por **bloqueio bilateral do nervo pudendo ou com infiltração de lidocaína a 1%.** Quando realizada muito precocemente, o sangramento pela episiotomia pode ser considerável no intervalo entre a incisão e o parto. Quando realizada muito tardiamente, as lacerações não são evitadas. Em geral, **a episiotomia é realizada quando a cabeça está visível e durante uma contração até um diâmetro de 4 cm, ou seja, quando o feto está corando.** Quando usada em conjunto com o parto a fórceps, a maioria realiza a episiotomia após a aplicação dos ramos (**Capítulo 29**).

## Técnica

Para a episiotomia de linha média, o operador coloca os dedos entre a cabeça do feto e o períneo. A tesoura é colocada na posição de 6 horas no introito vaginal e direcionada no sentido posterior (ver **Figura 27-16**). O comprimento da incisão varia entre 2 e 3 cm, dependendo da extensão do períneo e do grau de adelgaçamento do tecido. A incisão deve ser feita de acordo com as necessidades específicas do parto, mas deve ser interrompida bem antes de alcançar o esfíncter anal externo. Com a episiotomia mediolateral, a tesoura é colocada em posição de 7 ou 5 horas, e a incisão é estendida por 3 a 4 cm na direção da tuberosidade isquiática do mesmo lado.



TABELA 27-2 Episiotomia de linha média versus mediolateral

Característica	Tipo de episiotomia	
	Linha média	Mediolateral
Reparo cirúrgico	Fácil	Mais difícil
Cicatrização difícil	Rara	Mais comum
Dor pós-operatória	Mínima	Comum
Resultados anatômicos	Excelentes	Ocasionalmente defeituosos
Perda sanguínea	Menor	Maior
Dispareunia	Rara	Ocasional
Extensões	Comuns	Incomuns

As diferenças entre os dois tipos de episiotomia estão resumidas na Tabela 27-2. Exceto pela questão importante das extensões de terceiro e quarto graus, a episiotomia de linha média é superior. Anthony e colaboradores (1994) apresentaram dados do Dutch National Obstetric Database de mais de 43.000 partos. Eles observaram redução de quase quatro vezes nas lacerações graves de períneo após episiotomia mediolateral em comparação com as incisões de linha média. Com a seleção apropriada dos casos, é possível minimizar esta única desvantagem. Por exemplo, se houver necessidade de episiotomia durante parto vaginal operatório, diversos estudos relataram efeito protetor da episiotomia mediolateral contra la-

cerações perineais de maior ordem (de Leeuw, 2008; de Vogel, 2012; Hirsch, 2008).

Reparo de episiotomia ou de laceração perineal

Normalmente, o reparo da episiotomia deve ser adiado até que a placenta tenha sido expulsa. Essa conduta permite atenção estrita aos sinais de separação e expulsão da placenta. Outra vantagem é que o reparo da episiotomia não é interrompido nem rompido pela necessidade evidente de expulsar a placenta, em especial quando há indicação de extração manual que pode romper a episiotomia reparada. A principal desvantagem é a perda sanguínea continuada até que se complete a sutura. A pressão direta com gaze ajuda a reduzir essa perda.

Para um reparo adequado, há necessidade de conhecer a estrutura de suporte e a anatomia do períneo, temas discutidos no Capítulo 2. A analgesia adequada é imperativa, tendo Sanders e colaboradores (2002) enfatizado que as mulheres sem analgesia regional podem experimentar níveis elevados de dor durante a sutura perineal. Novamente, pode-se usar apenas lidocaína local ou suplementada por bloqueio bilateral do nervo pudendo. Nas pacientes com analgesia epidural, talvez haja necessidade de dose adicional.

Há muitas formas de reparo das episiotomias, mas é essencial que haja hemostasia e restauração da anatomia sem excesso de pontos de sutura. Uma técnica geralmente empregada para o reparo de linha média é a representada na Figura 27-17.

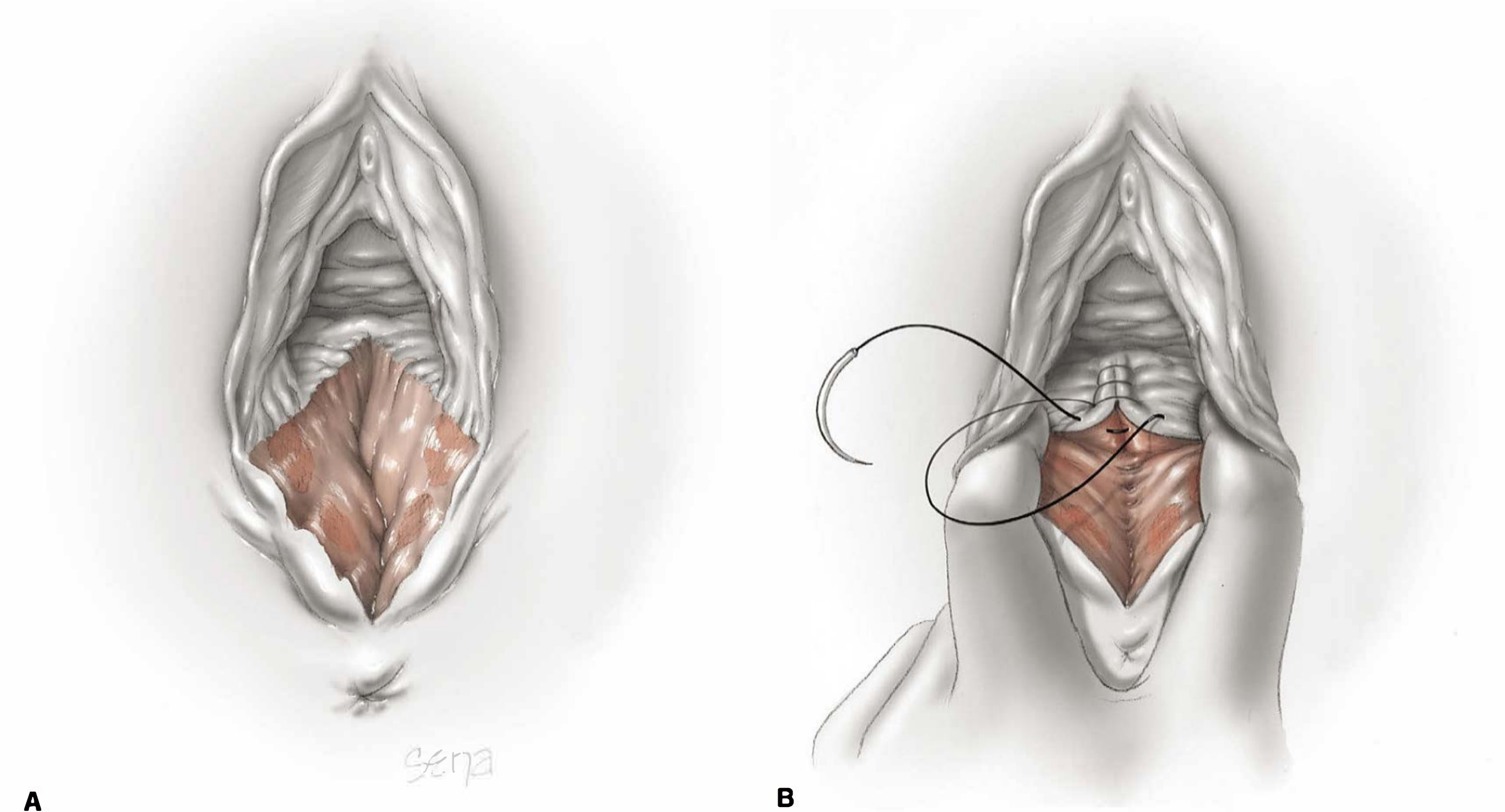
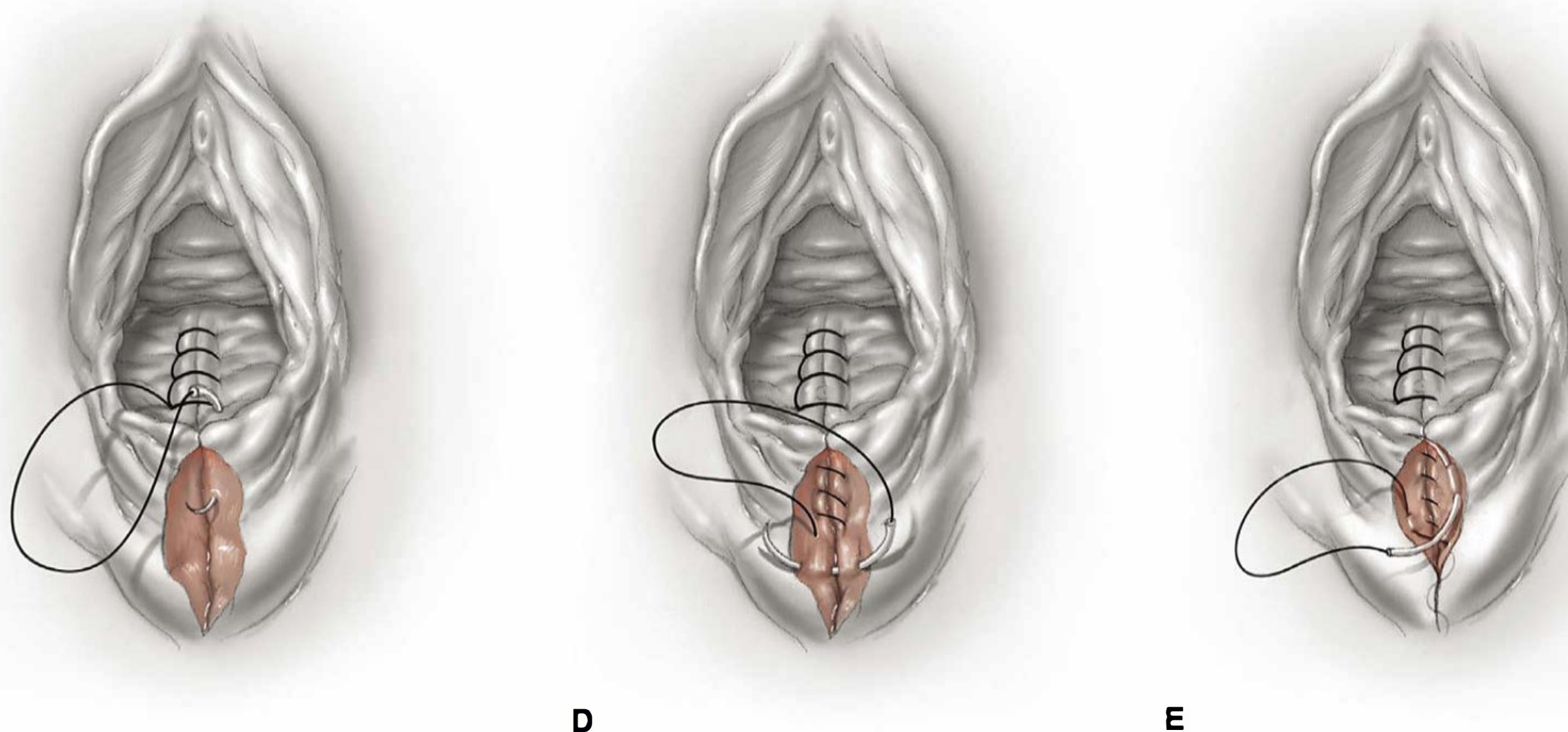
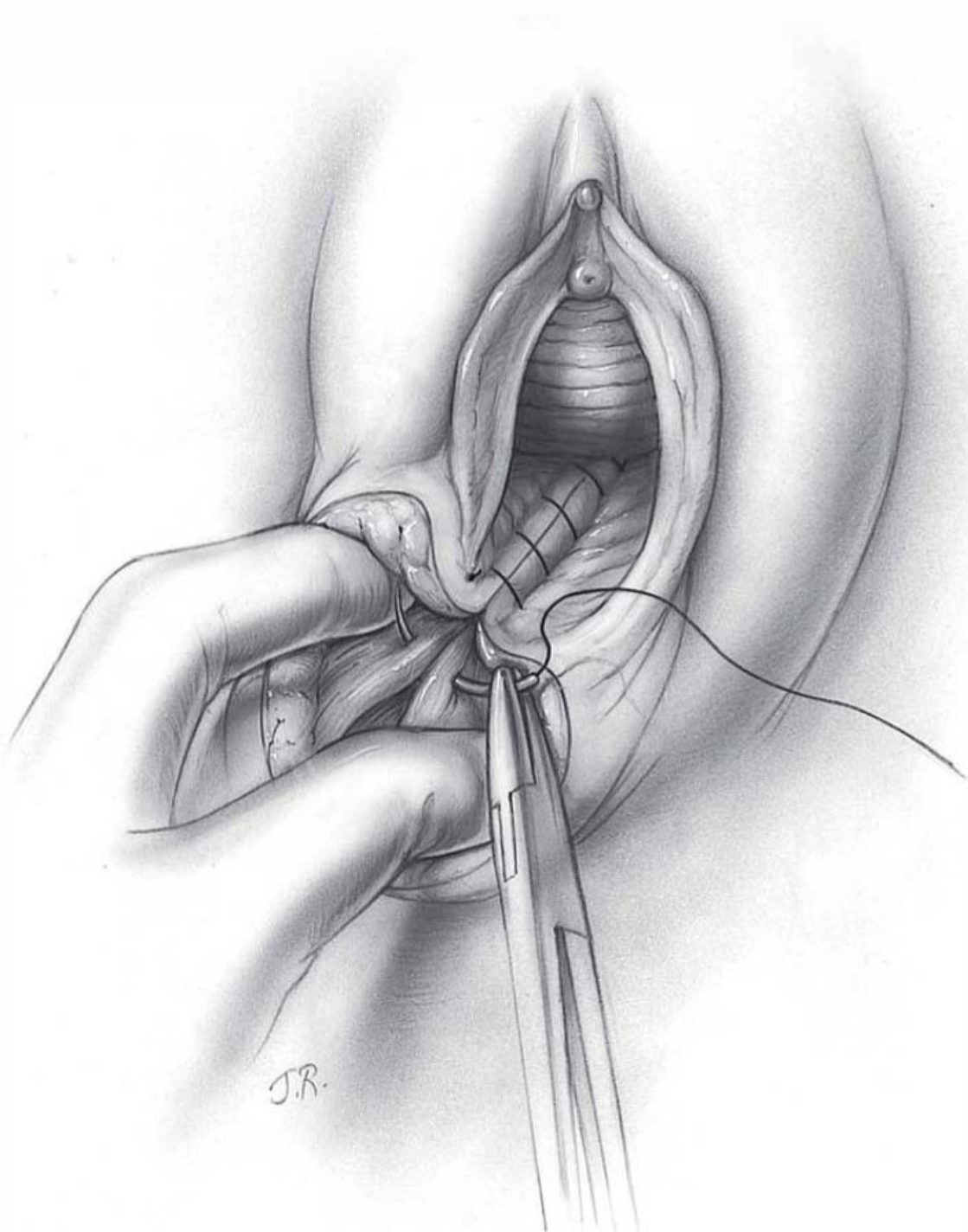


FIGURA 27-17 Reparo de episiotomia de linha média. A. Observa-se ruptura do anel himenal e dos músculos bulbocavernoso e transversal superficial do períneo no interior da incisão de episiotomia em forma de diamante. B. Aplica-se um ponto de sutura de apoio acima do vértice da ferida para iniciar a sutura contínua. Utiliza-se fio absorvível 2-0 ou 3-0 para fechamento contínuo de mucosa e submucosa vaginais com pontos de sutura de bloqueio. (continua)





**FIGURA 27-17** (continuação) **C.** Após o fechamento da incisão vaginal e a reaproximação das bordas da ferida do anel himenal, agulha e fio são posicionados para o fechamento da incisão perineal. **D.** Utiliza-se sutura contínua com fio absorvível 2-0 ou 3-0 para fechamento de fáscia e músculos do períneo. Isso ajuda na restauração do corpo perineal para suporte em longo prazo. **E.** A sutura contínua prossegue, então, superficialmente com pontos intradérmicos. O último ponto é fixado proximal ao anel himenal.



**FIGURA 27-18** Reparo de episiotomia mediolateral. A mucosa vaginal é representada com fechamento quase completo usando fio absorvível 2-0 com sutura contínua de bloqueio, de forma semelhante à descrita no reparo de linha média. Como mostra a ilustração, a reaproximação do períneo é iniciada com a reunião dos músculos bulbocavernoso e transverso superficial do períneo. Distal a esses músculos, incorpora-se bastante tecido gorduroso na fossa isquiorretal no mesmo fechamento com sutura contínua. Talvez haja necessidade de uma segunda camada de sutura acima da primeira para fechamento adequado do espaço morto. A pele é então fechada com sutura intradérmica, como descrito no fechamento de linha média.

Em alguns trabalhos, foram encontrados escores de dor pós-operatória similares usando sutura contínua ou com pontos interrompidos (Kindberg, 2008; Valenzuela, 2009). Outros autores observaram menos dor com sutura contínua (Kettle, 2012). Além disso, a sutura contínua é mais rápida e utiliza menos material. Mornar e Perlow (2008) ressaltaram que as agulhas não cortantes são adequadas e, provavelmente, diminuem a incidência de lesões por punção de agulha. O material de sutura comumente utilizado é o categut cromado 2-0. Os fios com material derivado do ácido poliglicólico também são empregados com frequência. A redução na dor pós-cirúrgica é citada como a principal vantagem dos materiais sintéticos. No entanto, os fechamentos com esses materiais às vezes requerem remoção dos pontos da sutura em razão de dor ou dispareunia. De acordo com Kettle e colaboradores (2002), essa desvantagem pode ser minimizada utilizando fio de poliglatina 910 de absorção rápida.

A sutura da episiotomia mediolateral é semelhante à da episiotomia de linha média. A [Figura 27-18](#) mostra a técnica empregada.

### Reparo de laceração de quarto grau

Dois métodos são usados para reparo de laceração envolvendo o esfíncter anal e a mucosa retal. O primeiro é a técnica término-terminal, que é a que adotamos, e o segundo é a técnica de sobreposição.

A *técnica término-terminal* está ilustrada na [Figura 27-19](#). Em todas as técnicas já descritas, é essencial aproximar as bordas laceradas da mucosa retal com pontos de sutura posicionados na muscular do reto, com distância entre eles de cerca de 0,5 cm. Uma opção adequada é o categut cromado 2-0 ou 3-0. Essa camada muscular é, então, coberta com reaproximação do esfíncter anal interno.



Por fim, as extremidades cortadas do esfíncter anal externo devem ser isoladas, aproximadas e suturadas com três ou quatro pontos interrompidos. O restante da reparação é idêntico ao da episiotomia de linha média.

A *técnica de sobreposição* é um método alternativo para aproximar o esfíncter anal externo. Os dados obtidos em ensaios randomizados controlados não confirmaram que com esse método se obtenham resultados funcionais ou anatômicos superiores àqueles observados com o método término-terminal convencional (Farrell, 2012; Fitzpatrick, 2000).

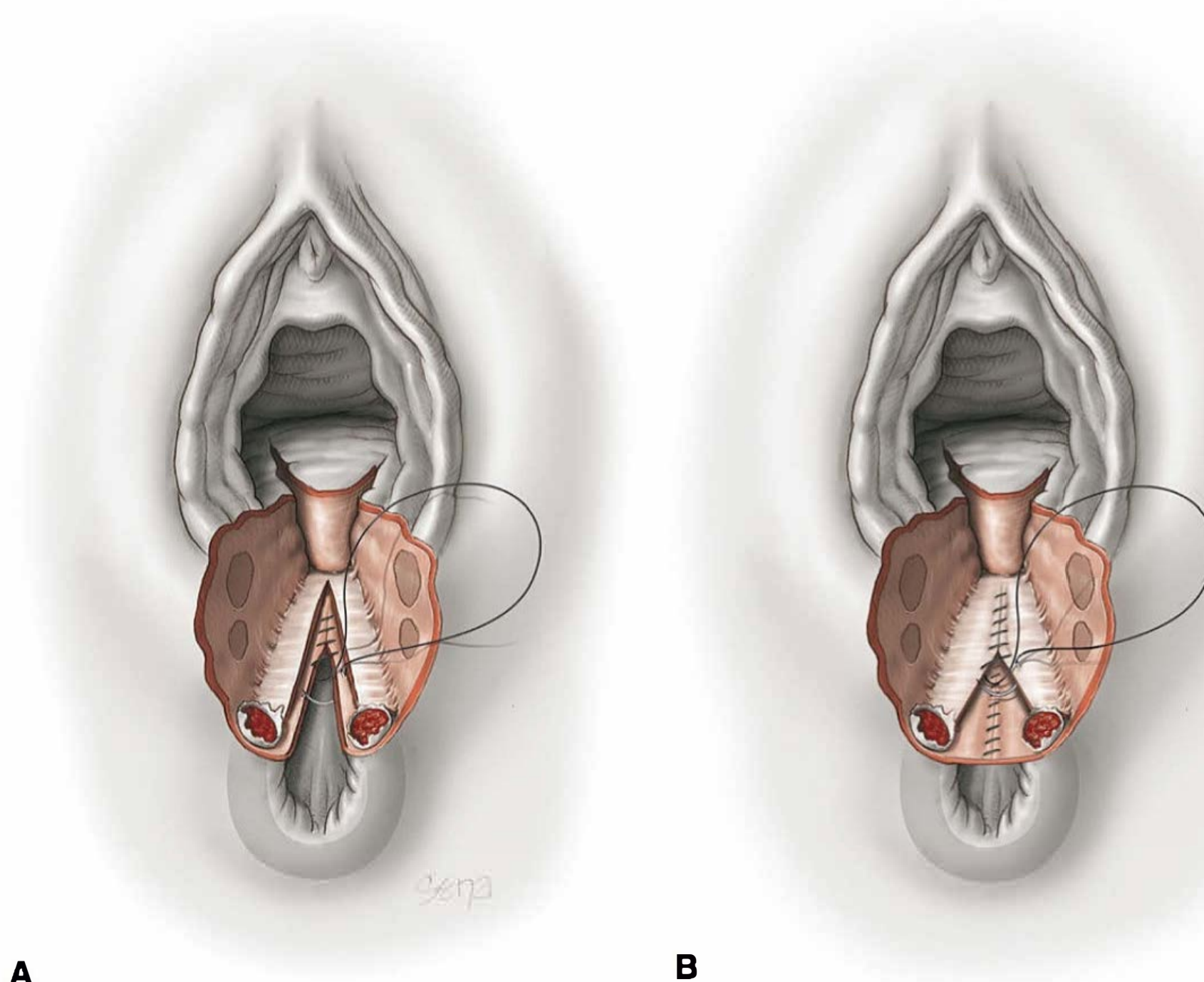
Nós, e outros autores, recomendamos antibioticoterapia profilática perioperatória para reduzir a morbidade infecciosa associada ao reparo das lesões perineais de maior ordem (Goldaber, 1993; Stock, 2013). Uma dose única de uma cefalosporina de segunda geração é suficiente, ou clindamicina para as pacientes alérgicas à penicilina. Embora essa profilaxia tenha alguma base de suporte em evidências, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) concluiu que essa conduta não foi extensivamente estudada (Duggal, 2008; Stock, 2013). Após o reparo, há indicação de prescrever emolientes fecais por uma semana, devendo-se evitar enemas e supositórios.

Infelizmente, a função normal nem sempre é garantida, mesmo com reparo cirúrgico correto e completo. Algumas mulheres podem experimentar incontinência fecal continuada, provocada por lesão da inervação da musculatura do soalho da pelve (Roberts, 1990).

### Dor pós-episiotomia

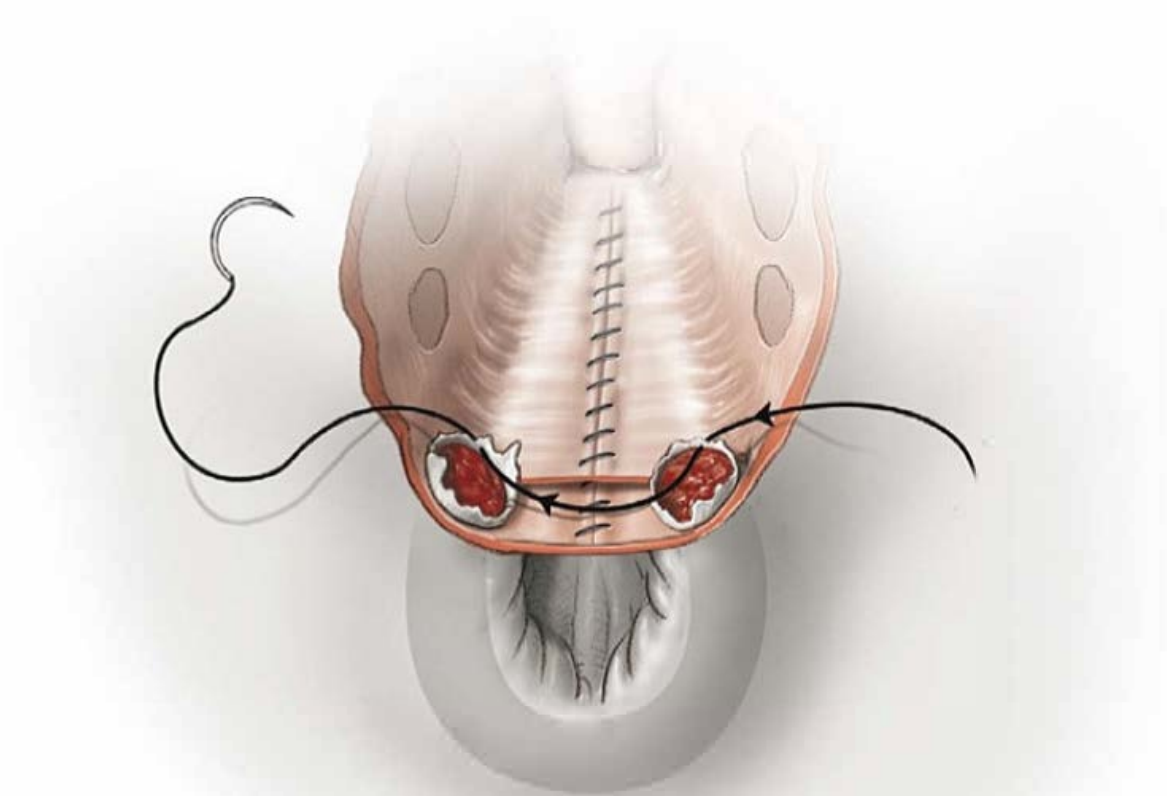
O bloqueio do nervo pudendo pode ajudar a aliviar a dor perineal pós-operatória (Aissaoui, 2008). A aplicação local de bolsas de gelo contribui para diminuir o inchaço e aliviar o desconforto. A aplicação tópica de pomada de lidocaína a 5% não foi efetiva para alívio do desconforto causado por episiotomia ou por laceração perineal em um ensaio randomizado (Minasian, 2002). Analgésicos, como a codeína, propiciam considerável alívio. Como a dor pode ser sinal de hematoma volumoso vulvar, paravaginal ou da fossa isquiorretal, ou de celulite perineal, esses locais devem ser cuidadosamente examinados se a dor for intensa ou persistente. A condução das pacientes com tais complicações será discutida nos **Capítulos 37 e 41**. Além da dor, a retenção urinária pode complicar a recuperação de episiotomia (Mulder, 2012). O tratamento será descrito no **Capítulo 36**.

Para aquelas com lacerações de segundo grau ou superior, as relações sexuais com penetração em geral ficam proibidas até a primeira consulta puerperal com 4 a 6 semanas. Signorello e colaboradores (2001) entrevistaram 615 mulheres com seis meses de pós-parto, reportando que as que deram à luz com períneo intacto relataram melhor função sexual em comparação com as que haviam sofrido traumatismo perineal. Em outro estudo de seguimento com 2.490 mulheres, Radestad e colaboradores (2008) relataram postergação de relação sexual aos 3 e 6 meses, mas não com um ano, em mulheres com e sem traumatismo perineal.

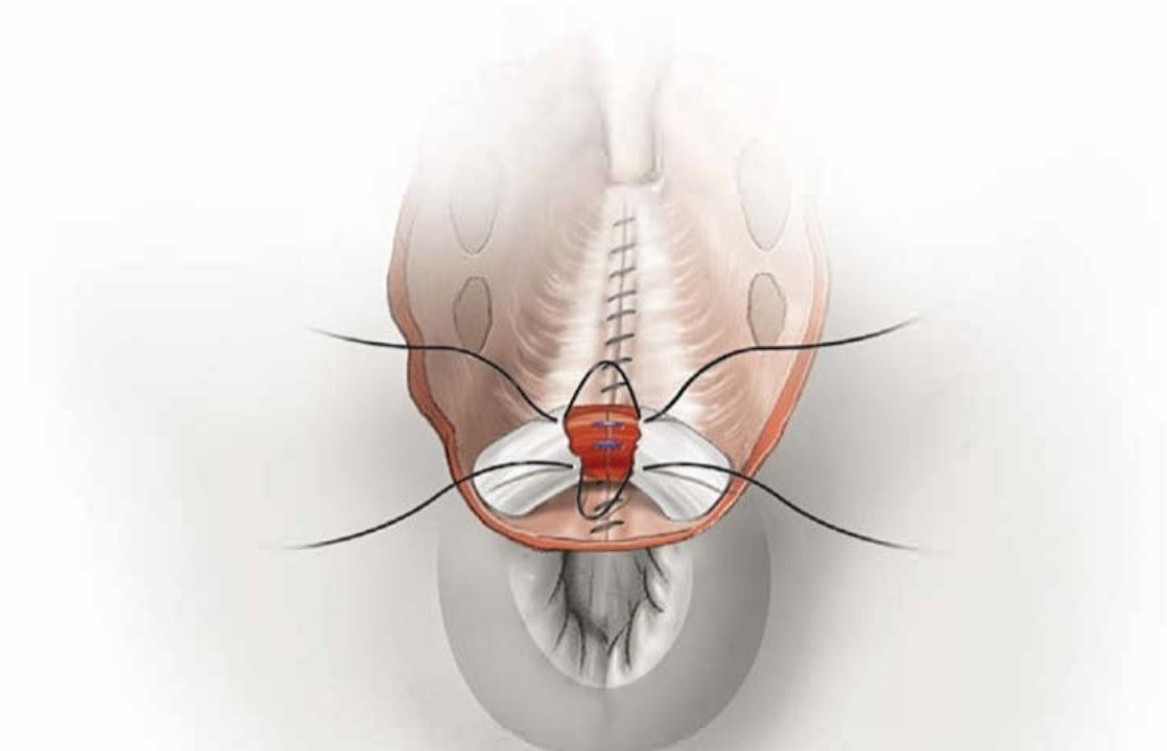


**FIGURA 27-19** Sutura em camadas de laceração perineal de quarto grau. **A.** Aproximação de mucosa e submucosa anorretais com sutura contínua ou com pontos interrompidos usando fio cromado ou de poliglatina 910 de absorção rápida 3-0 ou 4-0. Durante essa sutura, identifica-se o limite superior da laceração anal anterior, e os pontos de sutura devem ser posicionados de forma a atravessar a submucosa anorretal a cerca de 0,5 cm da borda anal. **B.** Uma segunda camada de sutura é feita na muscular retal usando fio de poliglatina 910 de absorção rápida 3-0 com pontos contínuos ou interrompidos. Essa “camada de reforço” deve incorporar as extremidades laceradas do esfíncter anal interno, identificado como o espessamento da camada muscular lisa circular nos 2 a 3 cm distais do canal anal. Também pode ser identificada como a estrutura fibrosa branca brilhante entre a submucosa do canal anal e as fibras do esfíncter anal externo (EAE). Em muitos casos, o esfíncter anal interno sofre retração lateral e deve ser procurado e resgatado para o reparo. (*continua*)

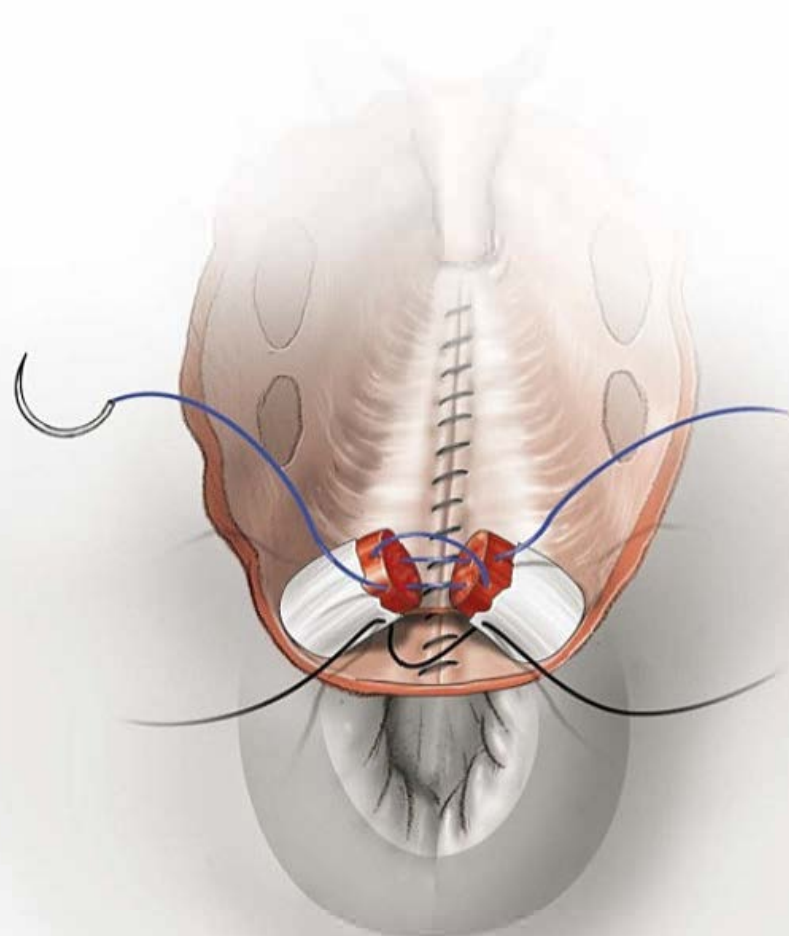




C



E



D

**FIGURA 27-19** (continuação) **C.** Em visão geral, na aproximação término-terminal tradicional do EAE, um fio de sutura é passado através do músculo do EAE, sendo aplicados 4 a 6 pontos de poliglatina 910 de absorção rápida 2-0 ou 3-0 interrompidos simples nas posições de 3, 6, 9 e 12 h, através da cápsula de tecido conectivo do esfíncter. As suturas através das porções inferior e posterior do esfíncter devem ser aplicadas primeiro para ajudar nesta parte do reparo. Para iniciar essa parte do fechamento, as extremidades rotas do músculo estriado do EAE e a cápsula são identificadas e seguradas com pinça de Allis. A sutura é feita passando pela parede posterior da cápsula do EAE. **D.** Sutures atravessando o EAE (fio azul) e a parede da cápsula inferior. **E.** Pontos de sutura para reaproximar as paredes anterior e superior da cápsula do EAE. O restante do reparo é similar ao descrito para episiotomia de linha média na Figura 27-17.

## REFERÊNCIAS

- Aasheim V, Nilsen AB, Lukasse M, et al: Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD006672, 2011
- Abalos E: Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes: RHL commentary. *World Health Organization*. 2009. Available at: [http://apps.who.int/rhl/pregnancy\\_childbirth/childbirth/3rd\\_stage/cd004074\\_abalose\\_com/en/](http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/3rd_stage/cd004074_abalose_com/en/). Accessed April 25, 2013
- Abdel-Aleem H, Singata M, Abdel-Aleem M, et al: Uterine massage to reduce postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 111(1):32, 2010
- Aeby A, Johansson AB, De Schuiteneer B, Blum D: Methylergonometrine poisoning in children: review of 34 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 41(3):249, 2003
- Aissaoui Y, Bruyère R, Mustapha H, et al: A randomized controlled trial of pudendal nerve block for pain relief after episiotomy. *Anesth Analg* 107:625, 2008
- Almroth L, Elmusharaf S, El Hadi N, et al: Primary infertility after genital mutilation in girlhood in Sudan: a case-control study. *Lancet* 366:385, 2005
- Alperin M, Krohn MA, Parviainen K: Episiotomy and increase in the risk of obstetric laceration in a subsequent vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 111:1274, 2008
- American Academy of Pediatrics: Timing of umbilical cord clamping after birth. *Pediatrics* 131(4):e1323, 2013
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Washington, AAP and ACOG, 2012, p 195

- American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Women's Health Care, 3rd ed. Washington, 2007, p 243
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Practice Bulletin No. 120*, June 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Documenting shoulder dystocia. *Patient Safety Checklist No. 6*, August 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Shoulder dystocia. *Practice Bulletin No. 40*, November 2002, Reaffirmed 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Timing of umbilical cord clamping after birth. *Committee Opinion No. 543*, December 2012c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Episiotomy. *Practice Bulletin No. 71*, April 2006, Reaffirmed 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of delivery of a newborn with meconium-stained amniotic fluid. *Committee Opinion No. 379*, September 2007, Reaffirmed 2013b
- American Regent: Methylergonovine maleate injection, USP. 2012a. *Healthcare Professional Correspondence*. Available at: <http://www.american-regent.com/documents/news/6tuNxatD2c=.pdf>. Accessed April 29, 2013
- American Regent: Methylergonovine maleate injection, USP. *Prescribing Information*. 2012b. Available at: <http://www.americanregent.com/documents/Product77PrescribingInformation.pdf>. Accessed May 13, 2013
- Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, et al: Effects of delayed compared with early umbilical cord clamping on maternal postpartum hemorrhage and cord blood gas sampling: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(5):567, 2013
- Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, et al: Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ* 343:d7157, 2011



- Andersson SH, Rymer J, Joyce DW, et al: Sexual quality of life in women who have undergone female genital mutilation: a case-control study. *BJOG* 119(13):1606, 2012
- Angioli R, Gomez-Marin O, Cantuaria G, et al: Severe perineal lacerations during vaginal delivery: the University of Miami experience. *Am J Obstet Gynecol* 182:1083, 2000
- Anteby EY, Yagel S: Route of delivery of fetuses with structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106(1):5, 2003
- Anthony S, Buitendijk SE, Zondervan KT, et al: Episiotomies and the occurrence of severe perineal lacerations. *Br J Obstet Gynaecol* 101:1064, 1994
- Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, et al: Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 117(8):929, 2010
- Bangh SA, Hughes KA, Roberts DJ, et al: Neonatal ergot poisoning: a persistent iatrogenic illness. *Am J Perinatol* 22(5):239, 2005
- Beall MH, Spong C, McKay J, et al: Objective definition of shoulder dystocia: a prospective evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 179:934, 1998
- Begley CM, Gyte GM, Devane D, et al: Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD007412, 2011
- Berggren V, Gottvall K, Isman E, et al: Infibulated women have an increased risk of anal sphincter tears at delivery: a population-based Swedish register study of 250 000 births. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(1):101, 2013
- Bingham J, Chauhan SP, Hayes E, et al: Recurrent shoulder dystocia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 65(3):183, 2010
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p 939
- Buerkle B, Pueth J, Hefler LA, et al: Objective structured assessment of technical skills evaluation of theoretical compared with hands-on training of shoulder dystocia management: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120(4):809, 2012
- Carroli G, Mignini L: Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000081, 2009
- Cheng YW, Hubbard A, Caughey AB, et al: The association between persistent fetal occiput posterior position and perinatal outcomes: an example of propensity score and covariate distance matching. *Am J Epidemiol* 171(6):656, 2010
- Cheng YW, Shaffer BL, Caughey AB: Associated factors and outcomes of persistent occiput posterior position: a retrospective cohort study from 1976 to 2001. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19(9):563, 2006a
- Cheng YW, Shaffer BL, Caughey AB: The association between persistent occiput posterior position and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 107(4):837, 2006b
- Chibber R, El-Saleh E, El Harmi J: Female circumcision: obstetrical and psychological sequelae continues unabated in the 21st century. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(6):833, 2011
- Corton MM, Lankford JC, Ames R, et al: A randomized trial of birthing with and without stirrups. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):133.e1, 2012
- Crofts JF, Fox R, Ellis D, et al: Observations from 450 shoulder dystocia simulations: lessons for skills training. *Obstet Gynecol* 112(4):906, 2008
- Cunningham FG: The Ritgen maneuver: another sacred cow questioned. *Obstet Gynecol* 112:210, 2008
- de Leeuw JW, de Wit C, Kuijken JP, et al: Mediolateral episiotomy reduces the risk for anal sphincter injury during operative vaginal delivery. *BJOG* 115:104, 2008
- Deneux-Tharaux C, Macfarlane A, Winter C, et al: Policies for manual removal of placenta at vaginal delivery: variations in timing within Europe. *BJOG* 116(1):119, 2009
- Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, et al: Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet* 368:1248, 2006
- Desbriere R, Blanc J, Le Dû R, et al: Is maternal posturing during labor efficient in preventing persistent occiput posterior position? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):60.e1, 2013
- de Vogel J, van der Leeuw-van Beek A, Gietelink D, et al: The effect of a mediolateral episiotomy during operative vaginal delivery on the risk of developing obstetrical anal sphincter injuries. *Am J Obstet Gynecol* 206(5):404, 2012
- Dolan LM, Hilton P: Obstetric risk factors and pelvic floor dysfunction 20 years after first delivery. *Int Urogynecol* 21(5):535, 2010
- Dombrowski MP, Bottoms SF, Saleh AAA, et al: Third stage of labor: analysis of duration and clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 172:1279, 1995
- Draycott TJ, Crofts JF, Ash JP, et al: Improving neonatal outcome through practical shoulder dystocia training. *Obstet Gynecol* 112:12, 2008
- Duggal N, Mercado C, Daniels K, et al: Antibiotic prophylaxis for prevention of postpartum perineal wound complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 111(6):1268, 2008
- Dupuis O, Ruimark S, Corinne D, et al: Fetal head position during the second stage of labor: comparison of digital vaginal examination and transabdominal ultrasonographic examination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 123(2):193, 2005
- Farrell SA, Flowerdew G, Gilmour D, et al: Overlapping compared with end-to-end repair of complete third-degree or fourth-degree obstetric tears: three-year follow-up of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120(4):803, 2012
- Fitzpatrick M, Behan M, O'Connell PR, et al: A randomized clinical trial comparing primary overlap with approximation repair of third-degree obstetric tears. *Am J Obstet Gynecol* 183:1220, 2000
- Fitzpatrick M, McQuillan K, O'Herlihy C: Influence of persistent occiput posterior position on delivery outcome. *Obstet Gynecol* 98(6):1027, 2001
- Food and Drug Administration: Methergine (methylergonovine maleate) tablet and injection. 2012. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm310728.htm>. Accessed April 29, 2013
- Gardberg M, Laakkonen E, Sälevaara M: Intrapartum sonography and persistent occiput posterior position: a study of 408 deliveries. *Obstet Gynecol* 91(5 Pt 1):746, 1998
- Gardberg M, Stenwall O, Laakkonen E: Recurrent persistent occipito-posterior position in subsequent deliveries. *BJOG* 111(2):170, 2004
- Garrett A, El-Nashar S, Famuyide A: Prediction of third and fourth degree perineal lacerations in primiparas: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 210:S271, 2014
- Geranmayeh M, Rezaei Habibabadi Z, et al: Reducing perineal trauma through perineal massage with Vaseline in second stage of labor. *Arch Gynecol Obstet* 285(1):77, 2012
- Gherman RB, Tramont J, Muffley P, et al: Analysis of McRoberts' maneuver by x-ray pelvimetry. *Obstet Gynecol* 95:43, 2000
- Gjessing H, Backe B, Sahlin Y: Third degree obstetric tears; outcome after primary repair. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:736, 1998
- Glazener C, Elders A, Macarthur C, et al: Childbirth and prolapse: long-term associations with the symptoms and objective measurement of pelvic organ prolapse. *BJOG* 120(2):161, 2013
- Goldaber KG, Wendel PJ, McIntire DD, et al: Postpartum perineal morbidity after fourth-degree perineal repair. *Am J Obstet Gynecol* 168:489, 1993
- Gonik B, Allen R, Sorab J: Objective evaluation of the shoulder dystocia phenomenon: effect of maternal pelvic orientation on force reduction. *Obstet Gynecol* 74:44, 1989
- Gonik B, Stringer CA, Held B: An alternate maneuver for management of shoulder dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 145(7):882, 1983
- Goodwin TM, Banks E, Millar LK, et al: Catastrophic shoulder dystocia and emergency symphysiotomy. *Am J Obstet Gynecol* 177:463, 1997
- Grobman WA, Miller D, Burke C, et al: Outcomes associated with introduction of a shoulder dystocia protocol. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):513, 2011
- Groenen R, Vos MC, Willekes C, et al: Pregnancy and delivery after mid-urethral sling procedures for stress urinary incontinence: case reports and a review of literature. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19(3):441, 2008
- Gross SJ, Shime J, Farine D: Shoulder dystocia: predictors and outcome: a five-year review. *Am J Obstet Gynecol* 156:334, 1987
- Groutz A, Hasson J, Wengier A, et al: Third- and fourth-degree perineal tears: prevalence and risk factors in the third millennium. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):347.e1, 2011
- Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, et al: Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 379(9827):1721, 2012
- Gungor S, Kurt E, Teksoz E, et al: Oronasopharyngeal suction versus no suction in normal and term infants delivered by elective cesarean section: a prospective randomized controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 61(1):9, 2006
- Gurewitsch ED, Donithan M, Stallings SP, et al: Episiotomy versus fetal manipulation in managing severe shoulder dystocia: a comparison of outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 191(3):911, 2004
- Handa VL, Blomquist JL, Knoepf LR, et al: Pelvic floor disorders 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth. *Obstet Gynecol* 118(4):777, 2011
- Hartfield VJ: Symphysiotomy for shoulder dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 155:228, 1986
- Henry E, Andres RL, Christensen RD: Neonatal outcomes following a tight nuchal cord. *J Perinatol* 33(3):231, 2013
- Hernandez C, Wendel GD: Shoulder dystocia. In Pitkin RM (ed): *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Vol XXXIII. Hagerstown, Lippincott, 1990, p 526



- Hibbard LT: Coping with shoulder dystocia. *Contemp Ob/Gyn* 20:229, 1982
- Hirsch E, Haney EI, Gordon TE, et al: Reducing high-order perineal laceration during operative vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 198(6):668.e1, 2008
- Inglis SR, Feier N, Chetiyaar JB, et al: Effects of shoulder dystocia training on the incidence of brachial plexus injury. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):322.e1, 2011
- Jangö H, Langhoff-Roos J, Rosthoj S, et al: Modifiable risk factors of obstetric anal sphincter injury in primiparous women: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 210:59, 2014
- Jangö H, Langhoff-Roos J, Rosthøj S, et al: Risk factors of recurrent anal sphincter ruptures: a population-based cohort study. *BJOG* 119(13):1640, 2012
- Jangsten E, Mattsson LÅ, Lyckestam I, et al: A comparison of active management and expectant management of the third stage of labour: a Swedish randomised controlled trial. *BJOG* 118(3):362, 2011
- Jönsson ER, Elfaghi I, Rydhström, et al: Modified Ritgen's maneuver for anal sphincter injury at delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 112:212, 2008
- Kariminia A, Chamberlain ME, Keogh J, et al: Randomised controlled trial of effect of hands and knees posturing on incidence of occiput posterior position at birth. *328(7438):490*, 2004
- Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al: Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 122(18 Suppl 3):S909, 2010
- Kettle C, Dowswell T, Ismail KM: Continuous and interrupted suturing techniques for repair of episiotomy or second-degree tears. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD000947, 2012
- Kettle C, Hills RK, Jones P, et al: Continuous versus interrupted perineal repair with standard or rapidly absorbed sutures after spontaneous vaginal birth: a randomized controlled trial. *Lancet* 359:2217, 2002
- Kindberg S, Stehouwer M, Hvidman L, et al: Postpartum perineal repair performed by midwives: a randomized trial comparing two suture techniques leaving the skin unsutured. *BJOG* 115:472, 2008
- Laine K, Pirhonen T, Rolland R, et al: Decreasing the incidence of anal sphincter tears during delivery. *Obstet Gynecol* 111:1053, 2008
- Landy HJ, Laughon SK, Bailit JL, et al: Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 117(3):627, 2011
- Larsson P, Platz-Christensen J, Bergman B, et al: Advantage or disadvantage of episiotomy compared with spontaneous perineal laceration. *Gynecol Obstet Invest* 31:213, 1991
- Le Ray C, Carayol M, Jaquemin S, et al: Is epidural analgesia a risk factor for occiput posterior or transverse positions during labour? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 123(1):22, 2005
- Le Ray C, Serres P, Schmitz T, et al: Manual rotation in occiput posterior or transverse positions: risk factors and consequences on the cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* 110(4):873, 2007
- Lerner H, Durlacher K, Smith S, et al: Relationship between head-to-body delivery interval in shoulder dystocia and neonatal depression. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 1):318, 2011
- Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, et al: Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005456, 2007
- Lieberman E, Davidson K, Lee-Parritz A, et al: Changes in fetal position during labor and their association with epidural analgesia. *Obstet Gynecol* 105(5 Pt 1):974, 2005
- Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gülmezoglu AM, et al: Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. *WHO Collaborative Trial of Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour*. *Br J Obstet Gynaecol* 106(4):304, 1999
- MacKenzie IZ, Shah M, Lean K, et al: Management of shoulder dystocia: trends in incidence and maternal and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol* 110:1059, 2007
- Mayerhofer K, Bodner-Adler B, Bodner K, et al: Traditional care of the perineum during birth: a prospective, randomized, multicenter study of 1,076 women. *J Reprod Med* 47:477, 2002
- McCandlish R, Bowler U, Van Asten H, et al: A randomised controlled trial of care of the perineum during second stage of normal labour. *Br J Obstet Gynaecol* 105(12):1262, 1998
- McDonald SJ, Middleton P: Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 16:CD004074, 2008
- Mehta SH, Blackwell SC, Bujold E, et al: What factors are associated with neonatal injury following shoulder dystocia? *J Perinatol* 26(2):85, 2006
- Mehta SH, Blackwell SC, Chadha R, et al: Shoulder dystocia and the next delivery: outcomes and management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20(10):729, 2007
- Mehta SH, Bujold E, Blackwell SC, et al: Is abnormal labor associated with shoulder dystocia in nulliparous women? *Am J Obstet Gynecol* 190(6):1604, 2004
- Mei-dan E, Walfisch A, Raz I, et al: Perineal massage during pregnancy: a prospective controlled trial. *Isr Med Assoc J* 10(7):499, 2008
- Melamed N, Gavish O, Eisner M, et al: Third- and fourth-degree perineal tears—incidence and risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(7):660, 2013
- Minassian VA, Jazayeri A, Prien SD, et al: Randomized trial of lidocaine ointment versus placebo for the treatment of postpartum perineal pain. *Obstet Gynecol* 100:1239, 2002
- Mobeen N, Durocher J, Zuberi N, et al: Administration of misoprostol by trained traditional birth attendants to prevent postpartum haemorrhage in homebirths in Pakistan: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 118(3):353, 2011
- Moore HM, Reed SD, Batra M, et al: Risk factors for recurrent shoulder dystocia, Washington state, 1987–2004. *Am J Obstet Gynecol* 198:e16, 2008
- Moragianni VA, Hacker MR, Craparo FJ: The impact of length of second stage of labor on shoulder dystocia outcomes: a retrospective cohort study. *J Perinat Med* 40(4):463, 2012
- Mornar SJ, Perlow JH: Blunt suture needle use in laceration and episiotomy repair at vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 198:e14, 2008
- Mulder FE, Schoffemeer MA, Hakvoort RA, et al: Risk factors for postpartum urinary retention: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 119(12):1440, 2012
- Nager CW, Helliwell JP: Episiotomy increases perineal laceration length in primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 185:444, 2001
- National Institutes of Health: NIH state-of-the-science conference: cesarean delivery on maternal request. 2006. Available at: <http://consensus.nih.gov/2006/cesareanstatement.htm>. Accessed April 23, 2013
- Nocon JJ, McKenzie DK, Thomas LJ, et al: Shoulder dystocia: an analysis of risks and obstetric maneuvers. *Am J Obstet Gynecol* 168:1732, 1993
- Nour NM, Michels KB, Bryant AE: Defibulation to treat female genital cutting: effect on symptoms and sexual function. *Obstet Gynecol* 108:55, 2006
- Novartis: Syntometrine (synthetic oxytocin/ergometrine maleate). 2012. Available at: [http://www.google.com/search?q=novartis+syntometrine+prescribing+information&rls=com.microsoft:en-us:IE-SearchBox&ie=UTF-8&oe=UTF-8&sourceid=ie7&rlz=117ADRA\\_enUS425](http://www.google.com/search?q=novartis+syntometrine+prescribing+information&rls=com.microsoft:en-us:IE-SearchBox&ie=UTF-8&oe=UTF-8&sourceid=ie7&rlz=117ADRA_enUS425). Accessed April 29, 2013
- Oliphant SS, Jones KA, Wang L, et al: Trends over time with commonly performed obstetric and gynecologic inpatient procedures. *Obstet Gynecol* 116(4):926, 2010
- Ouzounian JG, Korst LM, Miller DA, et al: Brachial plexus palsy and shoulder dystocia: obstetric risk factors remain elusive. *Am J Perinatol* 30(4):303, 2013
- Overland EA, Spydsaug A, Nielsen CS, et al: Risk of shoulder dystocia in second delivery: does a history of shoulder dystocia matter? *Am J Obstet Gynecol* 200(5):506.e1, 2009
- Overland EA, Vatten LJ, Eskild A: Risk of shoulder dystocia: associations with parity and offspring birthweight. A population study of 1 914 544 deliveries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(4):483, 2012
- Paris AE, Greenberg JA, Ecker JL, et al: Is an episiotomy necessary with a shoulder dystocia? *Am J Obstet Gynecol* 205(3):217.e1, 2011
- Poen AC, Felt-Bersma RJ, Strijers RL, et al: Third-degree obstetric perineal tear: long-term clinical and functional results after primary repair. *Br J Surg* 85:1433, 1998
- Pollard ME, Morrisroe S, Anger JT: Outcomes of pregnancy following surgery for stress urinary incontinence: a systematic review. *J Urol* 187(6):1966, 2012
- Ponkey SE, Cohen AP, Heffner LJ, et al: Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 101(5 Pt 1):915, 2003
- Pradhan A, Tincello DG, Kearney R: Childbirth after pelvic floor surgery: analysis of Hospital Episode Statistics in England, 2002–2008. *BJOG* 120(2):200, 2013
- Prendiville WJ, Harding JE, Elbourne DR, et al: The Bristol third stage trial: active versus physiological management of third stage of labour. *Br Med J* 297:1295, 1988
- Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, et al: Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD003248, 2012



- Rådestad I, Olsson A, Nissen E, et al: Tears in the vagina, perineum, sphincter ani, and rectum and first sexual intercourse after childbirth: a nationwide follow-up. *Birth* 35:98, 2008
- Rahman J, Bhattee G, Rahman MS: Shoulder dystocia in a 16-year experience in a teaching hospital. *J Reprod Med* 54(6):378, 2009
- Raju TN: Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr* 25(2):180, 2013
- Ritgen G: Concerning his method for protection of the perineum. *Monatschrift für Geburtskunde* 6:21, 1855. See English translation, Wynn RM: *Am J Obstet Gynecol* 93:421, 1965
- Roach MK, Abramovici A, Tita AT: Dose and duration of oxytocin to prevent postpartum hemorrhage: a review. *Am J Perinatol* 30(7):523, 2013
- Roberts PL, Collier JA, Schoetz DJ, et al: Manometric assessment of patients with obstetric injuries and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 33:16, 1990
- Rodriguez A, Arenas EA, Osorio AL, et al: Selective vs routine midline episiotomy for the prevention of third- or fourth-degree lacerations in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 198:285.e1, 2008
- Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, et al: Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *N Engl J Med* 348:9000, 2003
- Rortveit G, Hannestad YS, Daltveit AK, et al: Age- and type-dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Obstet Gynecol* 98(6):1004, 2001
- Rouse DJ, Owen J: Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography—a Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol* 181:332, 1999
- Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Mansouri NM, et al: Defibulation during vaginal delivery for women with type III female genital mutilation. *Obstet Gynecol* 120(1):98, 2012
- Rubin A: Management of shoulder dystocia. *JAMA* 189:835, 1964
- Sandberg EC: Shoulder dystocia: associated with versus caused by the Zavanelli maneuver. *Am J Obstet Gynecol* 197(1):115, 2007
- Sandberg EC: The Zavanelli maneuver: 12 years of recorded experience. *Obstet Gynecol* 93:312, 1999
- Sandberg EC: The Zavanelli maneuver: a potentially revolutionary method for the resolution of shoulder dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 152:479, 1985
- Sanders J, Campbell R, Peters TJ: Effectiveness of pain relief during perineal suturing. *Br J Obstet Gynaecol* 109:1066, 2002
- Sanders-Bush E, Hazelwood L: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine. In Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. New York, McGraw-Hill, 2011
- Schramm M: Impacted shoulders—a personal experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 23:28, 1983
- Schwartz RH, Jones RWA: Transplacental hyponatremia due to oxytocin. *Br Med J* 1:152, 1978
- Secher NJ, Arnso P, Wallin L: Haemodynamic effects of oxytocin (Syntocinon) and methylergometrine (Methergin) on the systemic and pulmonary circulations of pregnant anaesthetized women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 57:97, 1978
- Sen K, Sakamoto H, Nakabayashi Y, et al: Management of the occiput posterior presentation: a single institute experience. *J Obstet Gynaecol Res* 39(1):160, 2013
- Senécal J, Xiong X, Fraser WD, et al: Effect of fetal position on second-stage duration and labor outcome. *Obstet Gynecol* 105(4):763, 2005
- Shaffer BL, Cheng YW, Vargas JE, et al: Manual rotation of the fetal occiput: predictors of success and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 194(5):e7, 2006
- Shaffer BL, Cheng YW, Vargas JE, et al: Manual rotation to reduce caesarean delivery in persistent occiput posterior or transverse position. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(1):65, 2011
- Signorello LB, Harlow BL, Chekos AK, et al: Midline episiotomy and anal incontinence: retrospective cohort study. *Br Med J* 320:86, 2000
- Signorello LB, Harlow BL, Chekos AK, et al: Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma: a retrospective cohort study of primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 184:881, 2001
- Soltani H, Hutchon DR, Poulouse TA: Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD006173, 2010
- Sommers R, Stonestreet BS, Oh W, et al: Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants. *Pediatrics* 129(3):e667, 2012
- Souka AP, Haritos T, Basayiannis K, et al: Intrapartum ultrasound for the examination of the fetal head position in normal and obstructed labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 13(1):59, 2003
- Spong CY, Beall M, Rodrigues D, et al: An objective definition of shoulder dystocia: prolonged head-to-body delivery intervals and/or the use of ancillary obstetric maneuvers. *Obstet Gynecol* 86:433, 1995
- Stamp G, Kruzins G, Crowther C: Perineal massage in labour and prevention of perineal trauma: randomised controlled trial. *BMJ* 322(7297):1277, 2001
- Stock L, Basham E, Gossett DR, et al: Factors associated with wound complications in women with obstetric anal sphincter injuries (OASIS). *Am J Obstet Gynecol* 208(4):327.e1, 2013
- Su LL, Chong YS, Samuel M: Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005457, 2012
- Svanström MC, Biber B, Hanes M, et al: Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth* 100:683, 2008
- Tita AT, Szychowski JM, Rouse DJ, et al: Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1):293, 2012
- Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM: Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD000494, 2012
- Upadhyay A, Gothwal S, Parihar R, et al: Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol* 208(2):120.e1, 2013
- Valenzuela P, Saiz Puente MS, Valero JL, et al: Continuous versus interrupted sutures for repair of episiotomy or second-degree perineal tears: a randomised controlled trial. *BJOG* 116(3):436, 2009
- Walraven G, Blum J, Dampha Y, et al: Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia: a randomised controlled trial. *BJOG* 112:1277, 2005
- Walsh JM, Kandamany N, Ni Shuibhne N, et al: Neonatal brachial plexus injury: comparison of incidence and antecedents between 2 decades. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):324.e1, 2011
- Whalley PJ, Pritchard JA: Oxytocin and water intoxication. *JAMA* 186:601, 1963
- Williams MK, Chames MC: Risk factors for the breakdown of perineal laceration repair after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 195:755, 2006
- Woods CE: A principle of physics is applicable to shoulder delivery. *Am J Obstet Gynecol* 45:796, 1943
- World Health Organization: Female genital mutilation: a joint WHO/UNICEF/UNFPA statement. Geneva: World Health Organization, 1997
- World Health Organization: Female genital mutilation and obstetric outcome: WHO collaborative prospective study in six African countries. *Lancet* 367:1835, 2006
- World Health Organization: WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva, World Health Organization, 2012, p 4
- Wuest S, Raio L, Wyssmueller D, et al: Effects of female genital mutilation on birth outcomes in Switzerland. *BJOG* 116(9):1204, 2009
- Yao AC, Lind J: Placental transfusion. *Am J Dis Child* 127:128, 1974
- Zahalka N, Sadan O, Malingier G, et al: Comparison of transvaginal sonography with digital examination and transabdominal sonography for the determination of fetal head position in the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 193:381, 2005



# Parto Pélvico

**CLASSIFICAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES PÉLVICAS** . . . . . 559

**DIAGNÓSTICO** . . . . . 559

**VIA DE PARTO** . . . . . 560

**FETOS PREMATUROS E A TERMO EM APRESENTAÇÃO PÉLVICA** . . . . . 560

**COMPLICAÇÕES DO PARTO** . . . . . 561

**TÉCNICAS DE IMAGEM** . . . . . 561

**RESUMO DO PROCESSO DE DECISÃO** . . . . . 562

**CONDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO E NASCIMENTO** . . . . 562

**EXTRAÇÃO PÉLVICA PARCIAL** . . . . . 563

**EXTRAÇÃO PÉLVICA TOTAL** . . . . . 567

**ANALGESIA E ANESTESIA** . . . . . 570

**VERSÃO CEFÁLICA EXTERNA** . . . . . 570

**VERSÃO PODÁLICA INTERNA** . . . . . 571

Pouco antes do término da gestação, o feto em geral vira espontaneamente para a apresentação cefálica à medida que o volume crescente das nádegas busca o fundo uterino mais espaçoso. Contudo, quando as nádegas ou as pernas do feto entram na pelve antes da cabeça, a apresentação é pélvica. Essa situação fetal é mais comum quando a gestação ainda está longe do termo, pois os polos fetais têm volumes comparáveis no início da gravidez (**Figura 28-1**). Apesar disso, a apresentação pélvica persiste em 3 a 4% das gestações unifetais a termo. O índice anual de apresentação pélvica por ocasião do nascimento em cerca de 270.000 gestações unifetais atendidas no Parkland Hospital variou de apenas 3,3 a 3,9% durante os últimos 30 anos.

A abordagem obstétrica atual ao parto vaginal dos fetos em apresentação pélvica tem sido profundamente influenciada pelos resultados publicados pelo Term Breech Trial Collaborative Group (Hannah, 2000). Esse estudo incluiu 1.041 mulheres

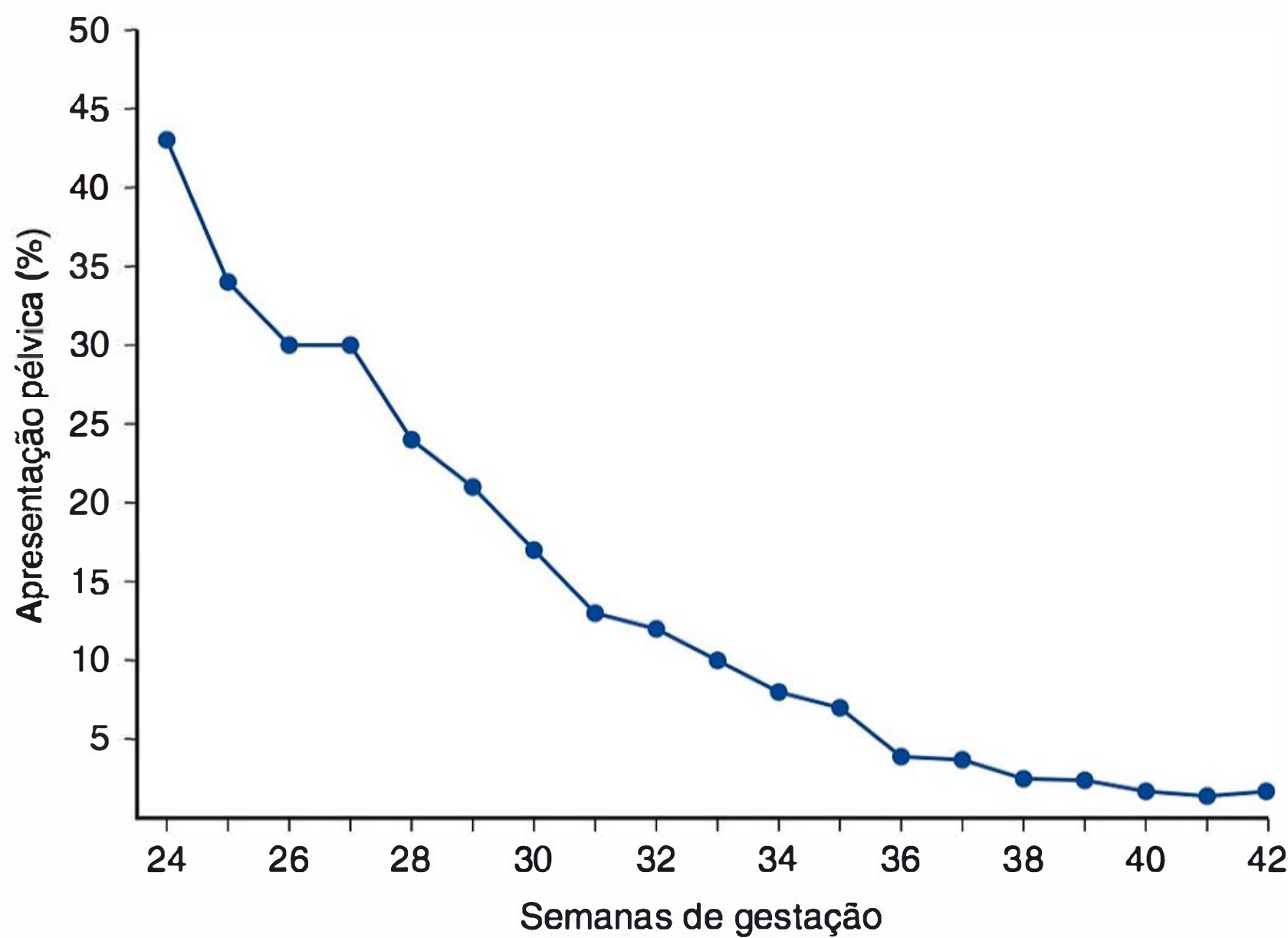
distribuídas randomicamente para cesariana planejada e 1.042 para parto vaginal planejado. No grupo do parto vaginal planejado, 57% realmente deram à luz por parto vaginal. A cesariana planejada estava associada a um risco mais baixo de mortalidade perinatal, em comparação com o parto vaginal planejado – 3 por 1.000 *versus* 13 por 1.000. A cesariana também estava associada a um risco mais baixo de morbidade neonatal “grave” – 1,4 *versus* 3,8%.

A reação do American College of Obstetricians and Gynecologists (2001) a esses resultados culminou no declínio súbito do índice de tentativas de parto vaginal em apresentação pélvica. Entretanto, desde então começou a ser adotada uma abordagem mais moderada à condução do parto pélvico.

Os críticos do Term Breech Trial enfatizaram que a maioria dos desfechos incluídos no grupo de morbidade neonatal “grave” na verdade não acarretava incapacidade de longa duração. Além disso, à medida que foram disponibilizados os dados de outros países com coeficientes de mortalidade perinatal baixos, eles mostravam poucas mortes perinatais, e os índices não eram significativamente diferentes entre os dois grupos separados por tipo de parto. Além disso, apenas nulíparas foram incluídas no Term Breech Trial, e menos de 10% fizeram pelvimetria radiográfica. Por fim, a análise dos prognósticos em dois anos das crianças nascidas durante o estudo multicêntrico original demonstrou que a cesariana planejada não estava associada à redução da taxa de mortalidade ou de atraso do desenvolvimento (Whyte, 2004). Alguns dos estudos de grande porte que descreveram a segurança e os riscos do parto vaginal de bebês a termo em apresentação pélvica estão descritos com mais detalhes adiante.

Essas observações levaram o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) a modificar sua posição quanto à apresentação pélvica, e hoje é recomendado que “a decisão quanto ao tipo de parto deva se basear na experiência do médico” e que “a cesariana planejada de um feto único em apresentação pélvica possa ser uma opção razoável, de acordo com as diretrizes do protocolo de cada hospital”. Essa conduta foi apoiada por outras organizações de obstetrícia (Carbonne, 2001; Kotaska, 2009; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2009).





**FIGURA 28-1** Prevalência da apresentação pélvica por idade gestacional em 58.842 gestações unifetais atendidas nos hospitais da University of Alabama, em Birmingham, entre 1991 e 2006. (Dados cedidos por cortesia do Dr. John Hauth e da Sra. Sue Cliver.)

## CLASSIFICAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES PÉLVICAS

As relações variáveis entre os membros inferiores e as nádegas dos fetos em apresentações pélvicas definem as categorias de apresentação pélvica franca, completa e incompleta. Com a apresentação pélvica franca, os membros inferiores estão flexionados nos quadris e estendidos nos joelhos e, por essa razão, os pés estão muito próximos da cabeça (**Figura 28-2**). A apresentação pélvica completa difere pelo fato de que um ou am-

bos os joelhos estão flexionados (**Figura 28-3**). Com a apresentação pélvica incompleta, um ou ambos os quadris não estão flexionados, e um ou os dois pés ou joelhos estão situados abaixo da nádega, de modo que um pé ou joelho está em posição mais baixa no canal de parto (**Figura 28-4**). A apresentação podálica é uma pélvica incompleta com um ou ambos os pés abaixo da nádega.

Em cerca de 5% das apresentações pélvicas a termo, a cabeça fetal pode estar em hiperextensão extrema. Essas apresentações têm sido referidas como “*feto sonhador*” e, na Grã-Bretanha, como “*feto voador*”. Com essa hiperextensão, o parto vaginal pode resultar em lesão da coluna cervical. Assim, quando está presente depois de iniciado o trabalho de parto, esta é uma indicação para cesariana (Svenningsen, 1985).

## DIAGNÓSTICO

### Fatores de risco

A compreensão das condições clínicas que pre-dispõem à apresentação pélvica pode facilitar seu diagnóstico precoce. Além de idade gestacional baixa, outros fatores de risco são volume anormal de líquido amniótico, gestação multifetal, hidrocefalia, anencefalia, anomalias uterinas, placenta prévia, implantação placentária no fundo do útero, tumores pélvicos, multiparidade com relaxamento uterino e parto pélvico no passado. Em termos mais específicos, depois de um parto pélvico, o índice de recidiva dessa apresentação pélvica em uma gestação subsequente foi de quase 10%, enquanto o índice da mesma apresentação na terceira gestação foi



**FIGURA 28-2** Apresentação pélvica franca.



**FIGURA 28-3** Apresentação pélvica completa.





**FIGURA 28-4** Apresentação pélvica incompleta.

de 27% (Ford, 2010). De acordo com alguns autores, cesariana no passado também aumenta em duas vezes a incidência de apresentação pélvica (Kalogiannidis, 2010; Vendittelli, 2008). Por fim, tabagismo pode ser um fator de risco modificável dessa apresentação (Rayl, 1996; Witkop, 2008).

### Exame físico

As manobras de Leopold realizadas para determinar a apresentação fetal estão descritas no [Capítulo 22](#). Com a primeira manobra, pode-se demonstrar que a cabeça fetal – dura, arredondada e facilmente rechacável – ocupa o fundo de útero. A segunda manobra indica que o dorso está em um dos lados do abdome e as pequenas partes estão no outro lado. Com a terceira manobra, quando não está encaixada, a pelve é móvel acima da entrada pélvica. Depois da insinuação, a quarta manobra mostra que a pelve firme está abaixo da sínfise. A precisão dessa palpação é variável (Lydon-Rochelle, 1993; Nassar, 2006). Dessa maneira, com a suspeita da apresentação pélvica – ou qualquer apresentação diferente da cefálica –, é indicada avaliação ultrassonográfica.

Com uma apresentação pélvica franca ao exame vaginal, os pés não são percebidos, mas as tuberosidades isquiáticas, o sacro e o ânus do feto em geral são palpáveis. Depois que o feto desce mais, a genitália externa também pode ser detectada. Em especial quando o trabalho de parto é prolongado, as nádegas fetais podem se tornar marcadamente inchadas, tornando difícil fazer a diferenciação entre a face e a pelve. Em alguns casos, o ânus pode ser confundido com a boca, e as tuberosidades isquiáticas, com as eminências malares. No entanto, com o exame cuidadoso, o dedo encontra resistência muscular no ânus, e as mandíbulas mais firmes e menos flexíveis são sentidas através da boca. Depois de ser retirado do ânus, o dedo pode estar tinto de mecônio. A boca e a eminência malar perfazem

um formato triangular, enquanto as tuberosidades isquiáticas e o ânus se localizam em linha reta. Com a apresentação pélvica completa, os pés podem ser palpados ao longo da lateral das nádegas. Com as apresentações podálicas, um ou ambos os pés estão abaixo das nádegas.

O sacro do feto e seus processos espinhosos também devem ser palpados para determinar sua posição. Da mesma forma que nas apresentações cefálicas descritas no [Capítulo 22](#), as posições fetais são designadas como sacro anterior esquerdo (SAE), sacro anterior direito (SAD), sacro posterior esquerdo (SPE), sacro posterior direito (SPD) ou sacro transversal (ST) para descrever as relações entre o sacro fetal e a pelve materna.

## VIA DE PARTO

Vários fatores ajudam a definir a melhor via de parto para determinada gestante e seu feto. Isso inclui características fetais, dimensões pélvicas, complicações gestacionais coexistentes, experiência do cirurgião, preferência da paciente e recursos do hospital.

### Fetos prematuros e a termo em apresentação pélvica

Embora compartilhem semelhanças de apresentação, os fetos prematuros em apresentação pélvica têm riscos próprios relacionados com a imaturidade, quando são comparados com os bebês a termo na mesma apresentação. Por essa razão, a separação dos fetos prematuros e a termo no que se refere à descrição subsequente permite uma avaliação mais precisa das informações.

### Feto a termo em apresentação pélvica

Os dados relativos aos prognósticos perinatais mais favoráveis com a cesariana planejada de feto único a termo em apresentação pélvica são conflitantes. Como foi mencionado antes, o Term Breech Trial relatou índices mais baixos de morbidade e mortalidade neonatais com a cesariana planejada para os fetos em apresentação pélvica. Dados adicionais favoráveis à cesariana foram fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (Lumbiganon, 2010). Com base em sua avaliação de mais de 100.000 nascimentos ocorridos em nove países asiáticos participantes, os autores demonstraram prognósticos perinatais mais favoráveis com a cesariana planejada, em comparação com o parto vaginal planejado dos fetos a termo em apresentação pélvica. Outros estudos avaliaram o prognóstico neonatal com cesariana e também demonstraram índices mais baixos de morbidade e mortalidade neonatais (Hartnack Tharin, 2011; Mailàth-Pokorny, 2009; Rietberg, 2005; Swedish Collaborative Breech Study Group, 2005).

Por outro lado, o estudo Apresentação e via de Parto (Premoda, de *Presentation et Mode d'Accouchement*) não detectou diferenças nos índices de mortalidade neonatal corrigidos e nos desfechos neonatais de acordo com o tipo de parto (Goffinet, 2006). Esse estudo observacional prospectivo francês incluiu mais de 8.000 gestantes com fetos únicos em apresentação pélvica. Critérios estritos foram usados para selecionar 2.526 dessas gestantes para serem submetidas a partos vaginais planejados, e 71% desse grupo deram à luz por parto vaginal. Do mesmo modo, os resultados do Lille Breech Study Group da França não mostraram morbidade excessiva entre os fetos a termo em apresentação pélvica que nasceram por parto va-



ginal, contanto que fossem aplicados parâmetros rigorosos de biometria fetal e pelvimetria materna (Michel, 2011). Outros estudos menores também apoiam esses resultados, desde que diretrizes façam parte do processo de seleção (Alarab, 2004; Albrechtsen, 1997; Giuliani, 2002; Toivonen, 2012). Evidência de longa duração a favor do parto vaginal dos fetos em apresentação pélvica provém de Eide e colaboradores (2005). Esses pesquisadores analisaram os quocientes de inteligência de mais de 8.000 homens nascidos em apresentação pélvica e não detectaram quaisquer diferenças de desempenho intelectual entre os que tinham nascido por parto normal ou por cesariana.

Apesar das evidências a favor dos dois lados dessa controvérsia, pelo menos nos Estados Unidos os índices de tentativas de parto vaginal planejado continuam a diminuir (Hehir, 2012). E, como seria previsível, o número de operadores habilitados com capacidade de selecionar e realizar partos vaginais com segurança dos fetos em apresentação pélvica também continua a diminuir (Chinnock, 2007). Além disso, preocupações médicas e legais evidentes dificultam o treinamento dos médicos para realizar esse tipo de parto. Em resposta a isso, algumas instituições desenvolveram simuladores de parto para aumentar a competência dos cirurgiões na realização de partos vaginais de fetos em apresentação pélvica (Deering, 2006; Maslovitz, 2007).

### Feto prematuro em apresentação pélvica

Embora não existam estudos randomizados sobre nascimento de fetos prematuros em apresentação pélvica, a cesariana planejada parece conferir alguma vantagem de sobrevivência. Reddy e colaboradores (2012) publicaram os resultados de um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo dos National Institutes of Health envolvendo 208.695 nascimentos de fetos com 24 a 32 semanas de gestação. Com os fetos em apresentação pélvica nessa faixa de idade gestacional, as tentativas de realizar partos vaginais foram associadas a um índice baixo de finalização e, além disto, as tentativas concluídas foram associadas a índices de mortalidade neonatal mais altos, em comparação com a cesariana planejada. Outros estudos relataram resultados semelhantes (Demirci, 2012; Lee, 1998; Muhuri, 2006). Entretanto, também existem alguns estudos menores descrevendo que não houve aumento do índice de sobrevivência entre os fetos com idades gestacionais menores – 24 a 29 semanas – que nasceram por cesariana planejada (Kayem, 2008; Stohl, 2011).

Existem poucos dados relativos a qualquer tipo de parto preferível para fetos prematuros em apresentação pélvica com 32 a 37 semanas de gestação. Nesses casos, é provável que o mais importante seja o peso fetal, em vez da idade gestacional. O Comitê de Medicina Materno-fetal da Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) recomendou que o parto vaginal seja uma opção razoável quando o peso fetal estimado é  $> 2.500$  g (Kotaska, 2009).

## Complicações do parto

### Morbidade e mortalidade maternas

Índices mais altos de morbidade materna e perinatal podem ser esperados com as apresentações pélvicas. No que se refere à gestante, com cesariana ou parto vaginal, as lacerações do trato genital podem ser problemáticas. No caso da cesariana, o estiramento adicional do segmento uterino inferior pelo fórceps ou por uma cabeça fetal malformada pode estender as incisões

de histerotomia. Com o parto vaginal, em especial quando o segmento uterino inferior está afilado, o nascimento da cabeça derradeira por um colo parcialmente dilatado, ou a aplicação do fórceps, pode causar lacerações da parede vaginal ou do colo uterino. As manipulações também podem ampliar a episiotomia, causar lacerações perineais profundas e aumentar os riscos de infecção. Anestesia suficiente para induzir relaxamento uterino apreciável durante parto vaginal pode provocar atonia uterina e hemorragia pós-parto. Morte é uma complicação rara, mas os coeficientes de mortalidade são mais altos entre as gestantes que são submetidas a cesariana por apresentação pélvica – coeficiente de casos fatais de 0,47 mortes maternas por 1.000 nascimentos (Schutte, 2007). Por fim, conforme está descrito no **Capítulo 30**, os riscos associados ao parto vaginal são equiparados aos riscos da cesariana em geral, que incluem os que estão associados ao parto vaginal após cesariana (VBAC) ou à histerotomia por cesarianas repetidas.

### Morbidade e mortalidade perinatais

Nascimento prematuro é uma associação comum, e o índice de anomalias congênitas também é maior. Além disso, o traumatismo obstétrico, embora não seja comum, pode contribuir para a morte do feto em apresentação pélvica. É importante salientar que essas complicações estão associadas aos partos vaginais e às cesarianas. Algumas das lesões mais comuns são fraturas de úmero, clavícula e fêmur (Canpolat, 2010; Matsubara, 2008). Em alguns casos, a tração pode separar as epífises escapulares, umerais ou femorais.

Lesões traumáticas raras podem afetar ossos ou tecidos moles. As lacerações perineais do recém-nascido foram associadas à utilização de eletrodos no couro cabeludo fetal (Freud, 1993). Paralisia dos membros superiores – paralisia de Erb ou Duchenne – pode ocorrer depois do estiramento do plexo braquial (Al-Qattan, 2010). Quando o feto é extraído da pelve contraída, podem ocorrer depressões em forma de colher ou fraturas reais de crânio. A coluna vertebral pode ser lesada ou vértebras podem ser fraturadas quando se aplica muita força (Vialle, 2007). Os hematomas dos músculos esternocleidomastoídeos às vezes se desenvolvem depois do parto, embora em geral desapareçam de maneira espontânea. Por fim, lesões dos testículos podem ocorrer depois do parto pélvico (Mathews, 1999). Essas complicações estão descritas com mais detalhes no **Capítulo 33**.

Em comparação com a apresentação cefálica, o prolapso do cordão umbilical é mais comum nos fetos em apresentação pélvica. Huang e colaboradores (2012) analisaram 40 casos de prolapso e relataram que 50% estavam associados a algum problema de apresentação ou ao nascimento vaginal de um segundo gêmeo.

Alguns desfechos perinatais podem ser intrínsecos à apresentação pélvica, em vez de à via de parto. Por exemplo, a ocorrência de displasia do quadril é mais comum nas apresentações pélvicas, em comparação com a apresentação cefálica, mas não é afetada pela via de parto (de Hundt, 2012; Fox, 2010; Ortiz-Neira, 2012).

### Técnicas de imagem

Em alguns fetos – em especial nos prematuros – a pelve é menor que a cabeça derradeira. Além disso, ao contrário das apresentações cefálicas, a cabeça de um feto em apresentação pélvica não passa por moldagem considerável durante o trabalho de



parto. Desse modo, para evitar retenção da cabeça fetal depois da saída da pelve, as dimensões pélvicas devem ser determinadas antes do parto vaginal. Além disso, também é importante definir o tamanho do feto, o tipo de apresentação pélvica e o grau de flexão ou extensão. Para avaliar isso, várias técnicas de imageamento podem ser usadas.

Ultrassonografia

Na maioria dos casos, o exame ultrassonográfico do feto é realizado como parte do cuidado pré-natal. Caso não tenha sido realizado, anomalias fetais grosseiras (p. ex., hidrocefalia ou anencefalia) podem ser rapidamente demonstradas à ultrassonografia. Essa técnica de exame detecta alguns fetos que não estão aptos para nascimento vaginal e ajuda a assegurar que a cesariana não seja realizada em condições de emergência quando os fetos anômalos não têm qualquer chance de sobreviver.

Em geral, a flexão da cabeça também pode ser determinada por ultrassonografia, e, no caso do parto vaginal, a cabeça fetal não deve estar estendida (Fontenot, 1997; Rojansky, 1994). Quando os resultados do exame são inconclusivos, radiografias simples em duas incidências do abdome ajudam a definir a inclinação da cabeça. A precisão da ultrassonografia para estimar o peso fetal não parece ser reduzida pela apresentação pélvica (McNamara, 2012). Embora existam variações, alguns protocolos utilizam pesos fetais < 2.500 g e > 3.800 a 4.000 g, ou indícios de restrição do crescimento uterino, como critérios de exclusão para nascimento vaginal planejado (Azria, 2012; Kostaska, 2009). Do mesmo modo, um diâmetro biparietal (DBP) > 90 a 100 mm em geral é utilizado como critério de exclusão (Giuliani, 2002; Roman, 2008).

Pelvimetria

Essa avaliação da pelve óssea antes do parto vaginal pode ser realizada por tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética ou radiografias simples em uma única incidência. Embora não existam dados comparativos das diferentes modalidades de pelvimetria, a TC é preferida em razão de sua precisão, dose baixa de radiação e disponibilidade ampla (Thomas, 1998). No Parkland Hospital, usamos a pelvimetria por TC quando possível, a fim de avaliar as dimensões críticas da pelve (Capítulo 2). Embora existam variações, alguns autores sugerem medidas específicas para permitir um parto vaginal planejado: diâmetro anteroposterior de entrada ≥ 105 mm; diâmetro transversal de entrada ≥ 120 mm; e diâmetro interespinal pélvico médio ≥ 100 mm (Azria, 2012; Vendittelli, 2006). Outros utilizam a correlação da biometria materno-fetal. Os valores apropriados são: soma do conjugado obstétrico de entrada menos DBP fetal ≥ 15 mm, diâmetro transversal de entrada menos DBP ≥ 25 mm, e diâmetro interespinal pélvico médio menos DBP ≥ 0 mm (Michel, 2011).

Resumo do processo de decisão

De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b), os riscos e os benefícios devem ser contrapostos e discutidos com a paciente. Se for possível, esse diálogo deve ocorrer antes da internação hospitalar. Também é importante realizar uma pesquisa detalhada de quaisquer outras complicações – reais ou esperadas – que possam justificar cesariana. As condições comuns estão descritas na Tabela 28-1. Para um resultado favorável com qualquer parto pélvico, no mínimo o canal de parto deve ser grande o suficiente para per-

TABELA 28-1 Fatores que favorecem o nascimento por cesariana do feto em apresentação pélvica

Falta de experiência do médico
Solicitação de cesariana pela paciente
Feto grande: > 3.800 a 4.000 g
Feto prematuro aparentemente saudável e viável, com gestante em trabalho de parto ativo ou indicação de cesariana
Grave restrição do crescimento fetal
Anomalia fetal incompatível com nascimento vaginal
História de morte perinatal ou traumatismo obstétrico perinatal
Apresentação pélvica incompleta ou podálica
Cabeça hiperestendida
Contração pélvica ou formato pélvico desfavorável, determinado ao exame clínico ou por pelvimetria
Parto anterior por cesariana

mitir a passagem do feto sem traumatismo. O colo deve estar totalmente dilatado, e, quando não estiver, a cesariana quase sempre é o método mais apropriado de parto quando se suspeita de sofrimento fetal.

CONDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO E NASCIMENTO

Métodos de parto vaginal

Existem importantes diferenças fundamentais entre o trabalho de parto e o nascimento com as apresentações cefálica e pélvica. Com a apresentação cefálica, quando a cabeça é liberada, o restante do corpo comumente segue sem dificuldade. No entanto, com a apresentação pélvica, partes sucessivamente maiores e muito menos compressíveis são liberadas. A expulsão espontânea e completa do feto que se apresenta com a região pélvica, conforme descrito a seguir, raramente é feita com sucesso. Por isso, como regra, o parto vaginal exige a participação de um profissional habilitado para que o resultado seja favorável.

Há três métodos gerais para o nascimento vaginal em apresentação pélvica:

- 1. Parto pélvico espontâneo. O feto é totalmente expulso de maneira espontânea, sem qualquer tração ou manipulação, além de sustentar o corpo do feto.
- 2. Extração pélvica parcial. O feto é expulso espontaneamente até o umbigo, mas o restante do corpo é extraído ou retirado por tração e manobras assistidas por parte do operador, com ou sem esforços expulsivos maternos.
- 3. Extração pélvica total. Todo o corpo do feto é extraído pelo obstetra.

Indução e aceleração do trabalho de parto

A indução ou a aceleração do trabalho de parto nas mulheres com fetos em apresentação pélvica é controversa e os dados são limitados. Marzouk e colaboradores (2011) demonstraram desfechos neonatais perinatais semelhantes com parto espontâneo ou preparação cervical e parto induzido. Em alguns estudos, os índices mais altos de nascimento vaginal bem-sucedido e desfechos neonatais favoráveis estavam associados à progressão ordenada do trabalho de parto. Desse modo, alguns



protocolos evitam a aceleração do trabalho de parto, enquanto outros a recomendam apenas quando as contrações são hipotônicas (Alarab, 2004; Kotaska, 2009). Nas mulheres com fetos viáveis atendidas no Parkland Hospital, tentamos a indução por amniotomia, mas preferimos a cesariana em vez da indução ou aceleração com ocitocina.

### ■ Condução do trabalho de parto

No momento da admissão, deve ser realizada uma avaliação rápida para estabelecer o estado das membranas, o estágio do trabalho de parto e a condição fetal. A monitoração da frequência cardíaca fetal (FCF) e das contrações uterinas começa no momento da internação, e o recrutamento imediato da equipe necessária deve incluir: (1) um obstetra com experiência em extração de fetos em apresentação pélvica; (2) um assistente para ajudar no nascimento; (3) uma equipe de anestesia capaz de administrar analgesia ou anestesia adequada, se for necessário; e (4) um profissional treinado em reanimação neonatal.

No caso da gestante, deve-se instalar um cateter intravenoso e iniciar a infusão de cristalóide. A indução da anestesia de emergência ou a reanimação materna depois de hemorragia por lacerações ou atonia uterina são dois entre os muitos motivos que justificam o acesso intravenoso imediato.

A avaliação da dilatação e do apagamento do colo uterino, assim como da altura do segmento de apresentação, é essencial para o planejamento do tipo de parto. Quando o trabalho de parto está muito avançado, pode não haver tempo suficiente para realizar pelvimetria. No entanto, esse não deve ser o único fator a determinar a decisão de realizar uma cesariana. Em muitos casos, a progressão satisfatória do trabalho de parto é o melhor indicador de adequação pélvica (Biswas, 1993; Nwosu, 1993). A biometria fetal e a avaliação da flexão da cabeça fetal devem ser concluídas. Se ainda não tiver sido realizada como parte do cuidado pré-natal, a avaliação da anatomia fetal também precisa ser feita. Por fim, a opção entre parto abdominal ou vaginal baseia-se nos fatores descritos antes e relacionados na [Tabela 28-1](#).

É necessária ajuda adicional durante a condução do trabalho de parto e nascimento de um feto em apresentação pélvica. A enfermagem no esquema um para um é ideal durante o trabalho de parto, tendo em vista o risco de obstrução ou prolapso de cordão; além disso, os médicos devem estar prontamente disponíveis para tais emergências. As recomendações de monitoração do feto de alto risco são aplicadas conforme discutido no [Capítulo 24](#). Durante o primeiro estágio do trabalho de parto, a FCF deve ser registrada pelo menos a cada 15 minutos. A maioria dos médicos prefere monitoração eletrônica contínua. Quando ocorre um padrão preocupante de FCF, o médico deve tomar uma decisão quanto à necessidade de realizar cesariana.

Quando as membranas romperam espontânea ou artificialmente, o risco de prolapso do cordão é considerável e aumenta quando o feto é pequeno, ou quando a apresentação pélvica não é franca (Dilbaz, 2006; Erdemoglu, 2010). Por essa razão, o exame vaginal deve ser realizado depois da ruptura das membranas para excluir prolapso; além disso, deve-se dar atenção especial à FCF nos primeiros 5 a 10 minutos depois da ruptura.

### ■ Movimentos principais do parto pélvico

A insinuação e a descida do feto em apresentação pélvica em geral ocorrem com o diâmetro bitrocantérico em um dos diâme-

tros pélvicos oblíquos. Em geral, o quadril anterior desce mais rapidamente que o posterior e, quando é encontrada resistência do soalho pélvico, costuma se seguir a rotação interna de 45°, trazendo o quadril anterior no sentido do arco pubiano e permitindo que o diâmetro bitrocantérico ocupe o diâmetro anteroposterior da saída pélvica. No entanto, quando há prolapso de membro posterior, em vez do quadril anterior, ele roda até a sínfise pubiana.

Depois da rotação, a descida continua até que o períneo seja distendido pela pelve em progressão, e o quadril anterior aparece na vulva. Por meio da flexão lateral do corpo fetal, o quadril posterior é forçado contra o períneo, que se retrai sobre as nádegas, permitindo, assim, que o feto assuma uma posição reta quando o quadril anterior nasce. As pernas e os pés seguem a pelve e podem sair de maneira espontânea ou precisar de auxílio.

Depois da saída da pelve, há discreta rotação externa, virando o dorso anteriormente à medida que os ombros são colocados em relação com um dos diâmetros oblíquos da pelve. Em seguida, os ombros descem rapidamente e sofrem rotação interna, com o diâmetro biacromial ocupando o plano anteroposterior. Logo depois dos ombros, a cabeça, que em geral está acentuadamente flexionada sobre o tórax, entra na pelve em um dos diâmetros oblíquos e, em seguida, roda de maneira a colocar a porção posterior do pescoço sob a sínfise pubiana. Em seguida, a cabeça emerge em flexão.

A pelve fetal pode insinuar-se no diâmetro transversal da pelve materna, com o sacro direcionado anteriormente ou posteriormente. O mecanismo do trabalho de parto na posição transversa difere apenas pelo fato de que a rotação interna ocorre descrevendo um arco de 90°, em vez de 45°. É raro a rotação acontecer de maneira que a parte posterior do feto seja direcionada posteriormente em vez de anteriormente. Essa rotação deve ser evitada, quando possível. Embora a cabeça possa ser liberada ao permitir que o mento e a face passem abaixo da sínfise, a tração mais suave sobre o corpo pode causar a extensão da cabeça, o que aumenta o diâmetro da cabeça que precisa atravessar a pelve.

### ■ Extração pélvica parcial

Com todos os partos em apresentação pélvica, a menos que exista considerável relaxamento do períneo, deve ser realizada episiotomia, que é uma medida adjuvante importante para o parto. Em condições ideais, deve-se permitir que a pelve saia de maneira espontânea até o umbigo. O nascimento é mais fácil e, como consequência, os índices de morbidade e mortalidade são menores, ao menos intuitivamente. A saída da pelve fetal puxa o umbigo e o cordão acoplado para dentro da pelve materna, o que estende e comprime o cordão. Por conseguinte, quando a pelve passa além do introito vaginal, o abdome, o tórax, os braços e a cabeça devem ser liberados de imediato, seja de modo espontâneo ou assistido, conforme já descrito.

O quadril posterior emerge, em geral na posição de 6 horas e frequentemente com pressão suficiente para provocar a passagem de mecônio espesso ([Figura 28-5](#)). Em seguida, o quadril anterior deve ser liberado, seguido por rotação externa até uma posição de sacro anterior. É importante pedir à mãe que continue a fazer força para baixo. À medida que o feto continua a descer, as pernas são sequencialmente liberadas por imobilização da superfície medial de cada fêmur, com os dedos do operador posicionados em paralelo a cada um, exercendo pressão lateralmente a fim de afastar cada perna da linha média.





**FIGURA 28-5** Os quadris da apresentação pélvica franca começam a emergir do períneo. Em geral, o quadril anterior sai primeiro.

Depois da saída das pernas, a pelve óssea fetal deve ser agarrada com as duas mãos, usando uma compressa umedecida com água morna. Os dedos devem repousar sobre as cristas ilíacas anterossuperiores, e os polegares devem repousar sobre o sacro, minimizando a chance de lesão dos tecidos moles do abdome fetal (**Figura 28-6**). Os esforços expulsivos maternos são combinados com a tração do corpo para baixo de forma a facilitar o nascimento.

Uma regra essencial ao sucesso da extração pélvica consiste em exercer tração constante e suave para baixo, até que as metades inferiores das escápulas sejam liberadas, sem tentar liberar os ombros e os braços até que uma axila esteja visível. Quando as escápulas se tornam visíveis, o dorso do feto tende a virar de maneira espontânea no sentido do lado da mãe para o qual estava originalmente direcionado. O aparecimento de uma axila indica que chegou o momento de liberar os ombros. Faz pouca diferença qual ombro é liberado primeiro, existindo dois métodos para essa liberação. No primeiro método, com as escápulas visíveis, o tronco é rodado de tal maneira que o ombro e o braço anteriores apareçam na vulva e possam ser facilmente



**FIGURA 28-6** Saída do corpo. As mãos são aplicadas, mas não acima da cintura pélvica. Com os polegares sobre o sacro, deve-se exercer tração suave para baixo, até que as escápulas estejam visíveis.

liberados primeiro (**Figura 28-7**). Em seguida, o corpo do feto é rodado 180° na direção inversa para liberar o outro ombro e braço (**Figura 28-8**).

O segundo método é utilizado quando a rotação do tronco não é bem-sucedida. Com essa manobra, o ombro posterior é liberado primeiro. Para isso, os pés são segurados com uma das mãos e puxados para cima por sobre a parte interna da coxa da mãe, no sentido de qual superfície ventral do feto é direcionada (**Figura 28-9**). Dessa maneira, exerce-se uma alavanca no ombro posterior, que desliza sobre a margem perineal, geralmente seguida pelo braço e pelas mãos. Depois, ao abaixar o corpo do feto, o ombro anterior emerge abaixo do arco pubiano, e o braço e a mão em geral sucedem de maneira espontânea.

Essas manobras de rotação e tração para baixo diminuem a persistência dos braços na nuca, o que pode evitar a descida, resultando em parto traumático. Com frequência, essas manobras são mais facilmente efetuadas com o operador no nível da pelve materna e com um joelho no assoalho.

Depois de retirar os dois ombros, o dorso do feto tende a rodar espontaneamente na direção da sínfise púbica. Quando a rotação para cima não ocorre, ela deve ser concluída por rotação manual do corpo. Em seguida, a cabeça pode emergir.

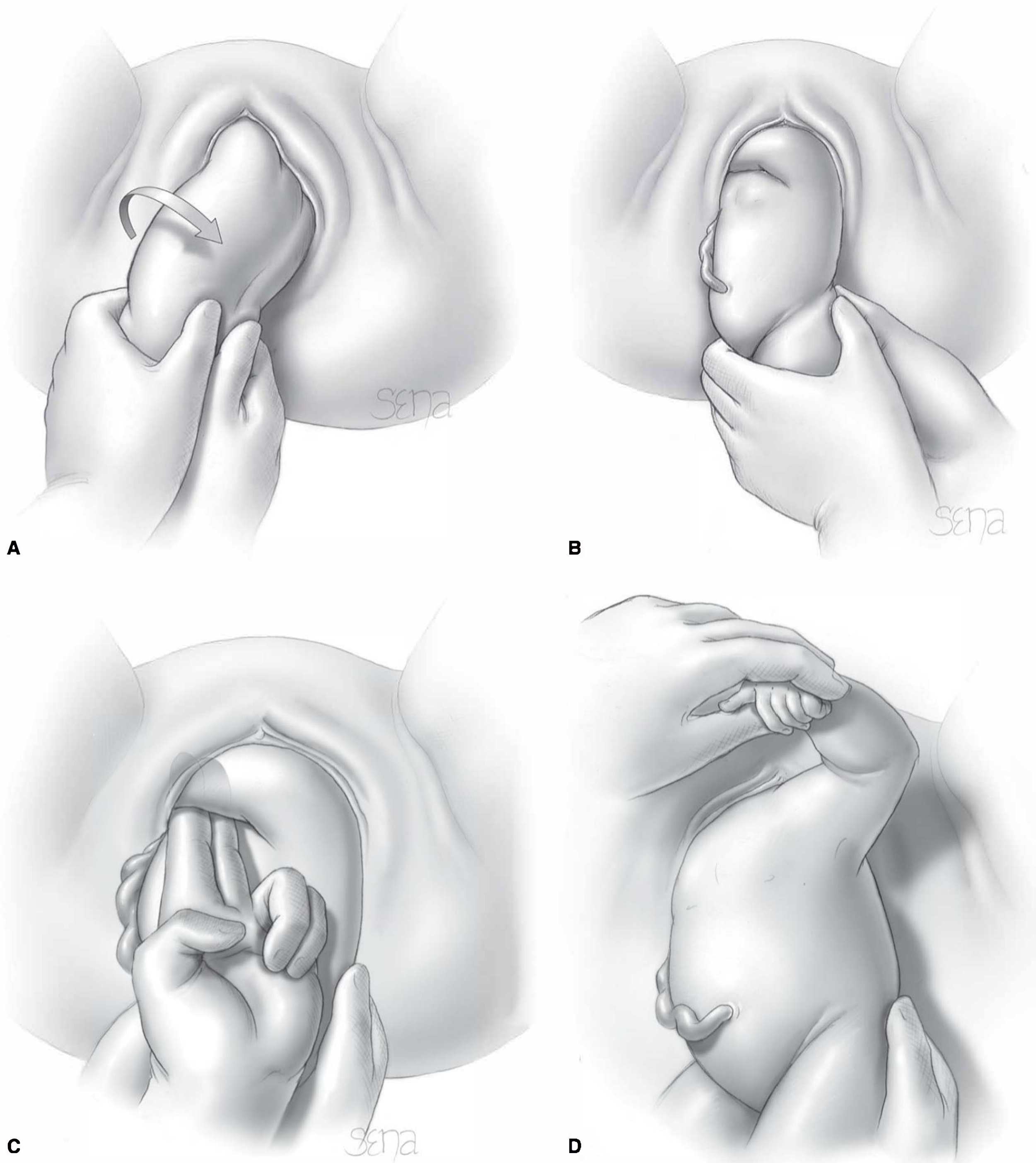
Infelizmente, o processo nem sempre é tão simples e, por vezes, é necessário ajudar a saída dos braços. Há mais espaço disponível nos segmentos posterior e lateral da pelve normal que em qualquer outro lugar. Por isso, nos casos difíceis, o braço posterior deve ser liberado primeiro. Como a axila correspondente já está visível, a tração dos pés para cima prossegue, e os dois dedos da outra mão devem ser passados ao longo do úmero até que se alcance o cotovelo (ver **Figura 28-9**). Os dedos devem ser colocados em paralelo com o úmero e usados para imobilizar o braço, que é puxado para baixo e passado pela vulva. Para liberar o braço anterior, a depressão do corpo do feto é, por vezes, tudo o que se faz necessário para permitir que esse braço deslize para fora espontaneamente. Em outros casos, o braço anterior pode ser puxado para baixo sobre o tórax usando-se dois dedos do operador como uma tala.

Em alguns casos, o corpo deve ser mantido com os polegares sobre as escápulas e rodado para trazer o ombro não liberado para perto da incisura sacroisquiática mais próxima. Em seguida, as pernas devem ser puxadas para cima a fim de colocar a superfície ventral do feto em oposição à parte interna da coxa da mãe. Subsequentemente, o braço pode ser liberado por trás, conforme já descrito. Quando os braços estão estendidos sobre a cabeça, embora seja mais difícil, sua saída em geral pode ser realizada pelas manobras anteriormente descritas. Ao fazer isso, o operador deve ter cuidado especial ao introduzir os dedos para cima até o cotovelo e utilizá-los como uma tala para evitar fratura do úmero fetal.

### Braço na nuca

Conforme foi mencionado antes, um ou ambos os braços do feto podem ser encontrados ao redor da parte posterior do pescoço – braço na nuca – e ficar presos na entrada pélvica. Nessa situação, o parto é mais difícil. Quando o braço na nuca não pode ser liberado da maneira descrita, a extração pode ser facilitada, em especial quando apenas um braço está na nuca, por rotação do feto em meio círculo na direção em que o atrito exercido pelo canal de parto sirva para puxar o cotovelo na direção da face (**Figura 28-10**). Quando a rotação do feto não consegue liberar o(s) braço(s) na nuca, pode ser preciso empurrar o feto





**FIGURA 28-7** A rotação horária da pelve e do abdome fetal em 90° traz o sacro da posição transversal de sacro anterior para a transversal de sacro esquerda. Ao mesmo tempo, a aplicação de tração suave para baixo facilita a saída da escápula **(A)** e do braço **(B-D)**.

para cima na tentativa de liberá-lo(s). Quando a rotação ainda é malsucedida, o braço na nuca com frequência pode ser extraído aplicando-se um dedo em forma de gancho sobre ele e forçando o braço sobre o ombro para baixo na superfície ventral, visando à liberação do braço. Nesse caso, a fratura do úmero ou da clavícula é comum.

### Manobra de prague modificada

Em casos raros, o dorso do feto não consegue rodar para a posição anterior. Nesses casos, a rotação do dorso para a posição

anterior pode ser conseguida exercendo-se tração mais forte nas pernas ou na pelve óssea do feto. Quando o dorso ainda permanece orientado posteriormente, a extração pode ser feita com a realização da manobra de Mauriceau (descrita a seguir), liberando o feto com o dorso para baixo. Se isso for impossível, o feto ainda poderá ser liberado por meio da manobra de Prague modificada, que, conforme praticada atualmente, consiste em dois dedos de uma das mãos segurando os ombros do feto com o dorso para baixo por debaixo, enquanto a outra mão mantém os pés para cima sobre o abdome materno (**Figura 28-11**).

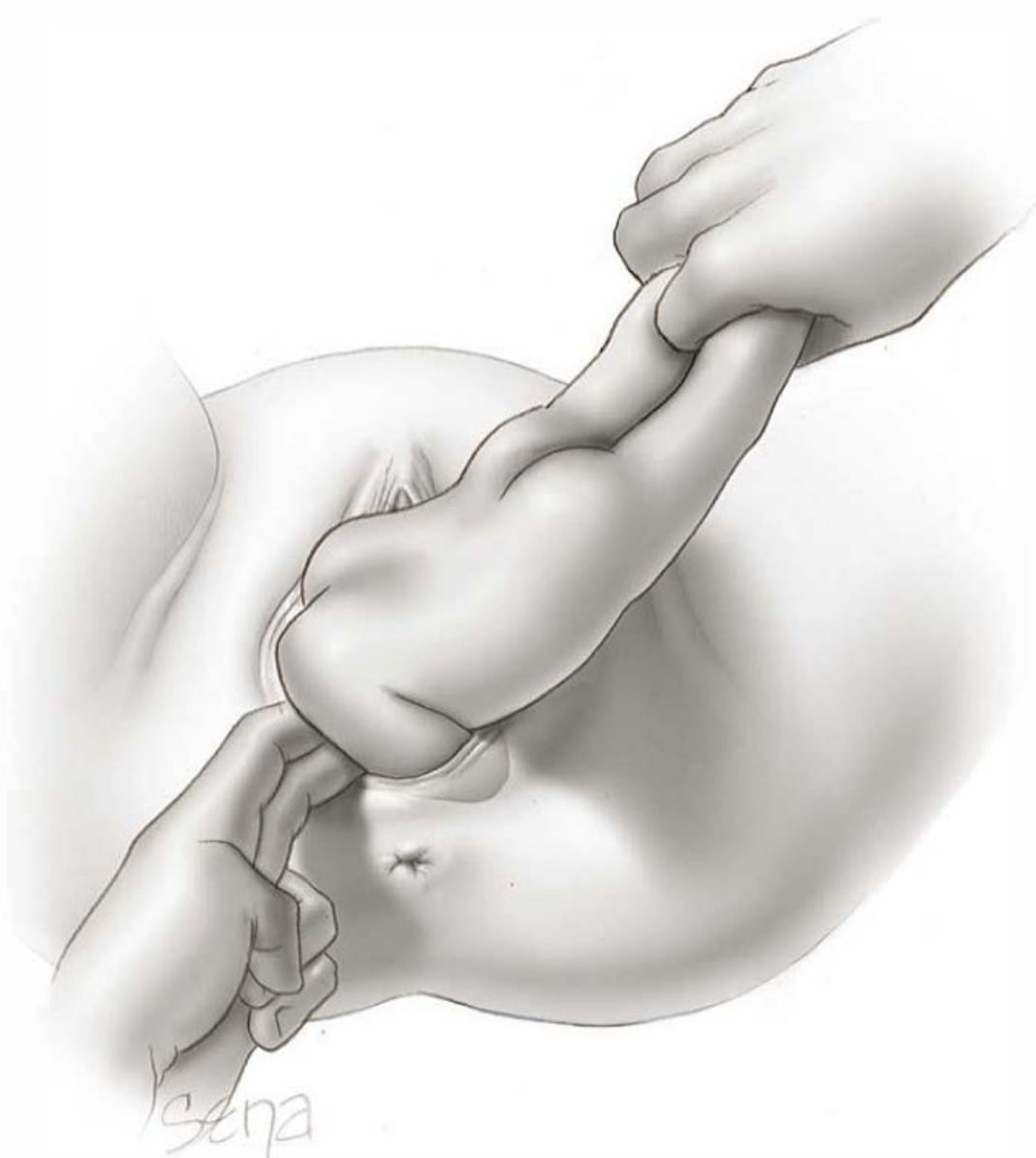




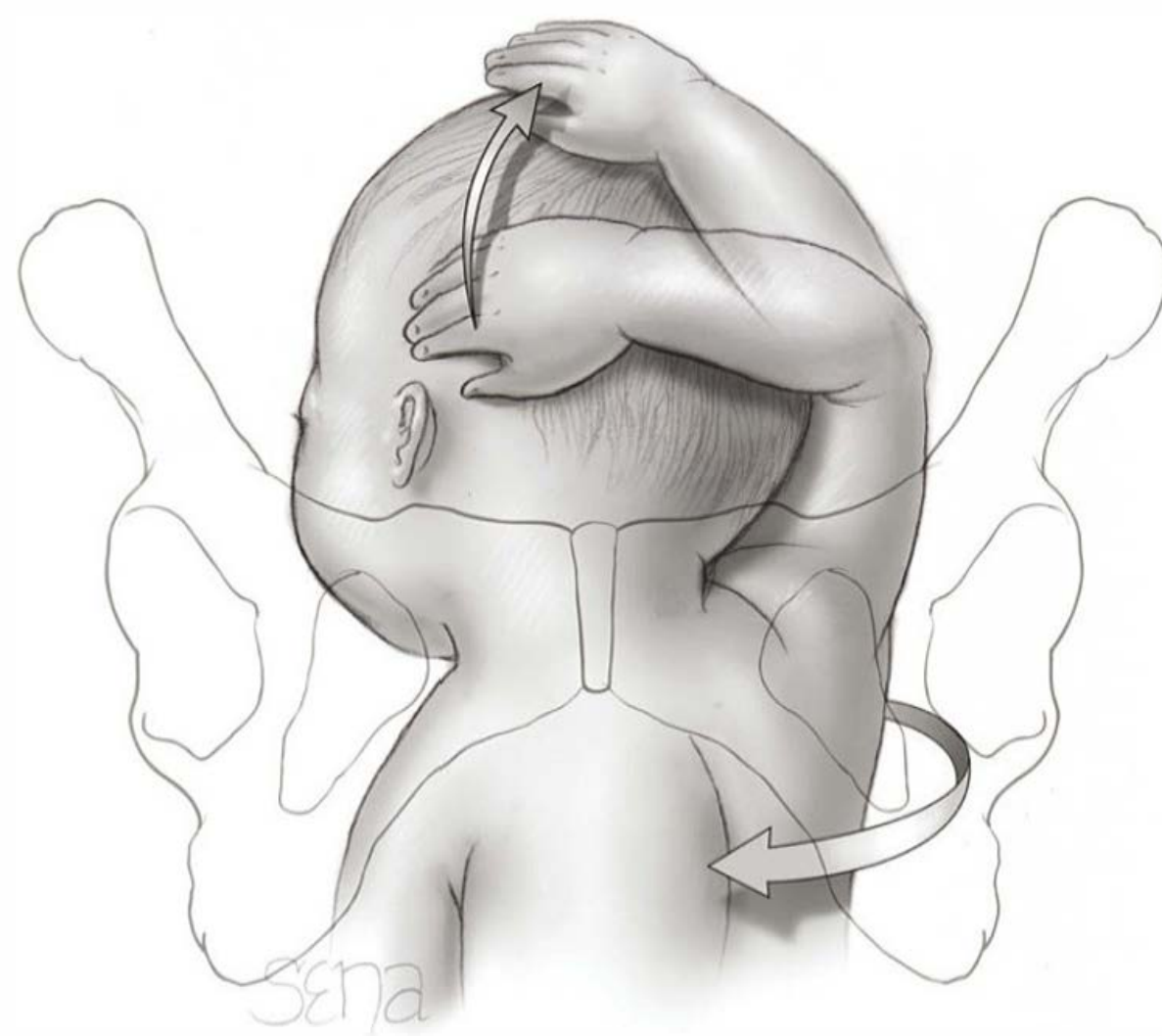
**FIGURA 28-8** A rotação anti-horária da posição sacro anterior direita (SAD) para sacro transversal direita (STD) por tração suave para baixo facilita a saída da escápula direita.

### Saída da cabeça derradeira

**Manobra de Mauriceau.** Normalmente, a cabeça fetal pode ser extraída com fórceps ou por uma de diversas manobras. Com a manobra de Mauriceau, os dedos indicador e médio de uma das mãos devem ser aplicados sobre o maxilar para flexionar a cabeça, enquanto o corpo fetal repousa sobre a região palmar da mão e do antebraço (**Figura 28-12**). O antebraço do

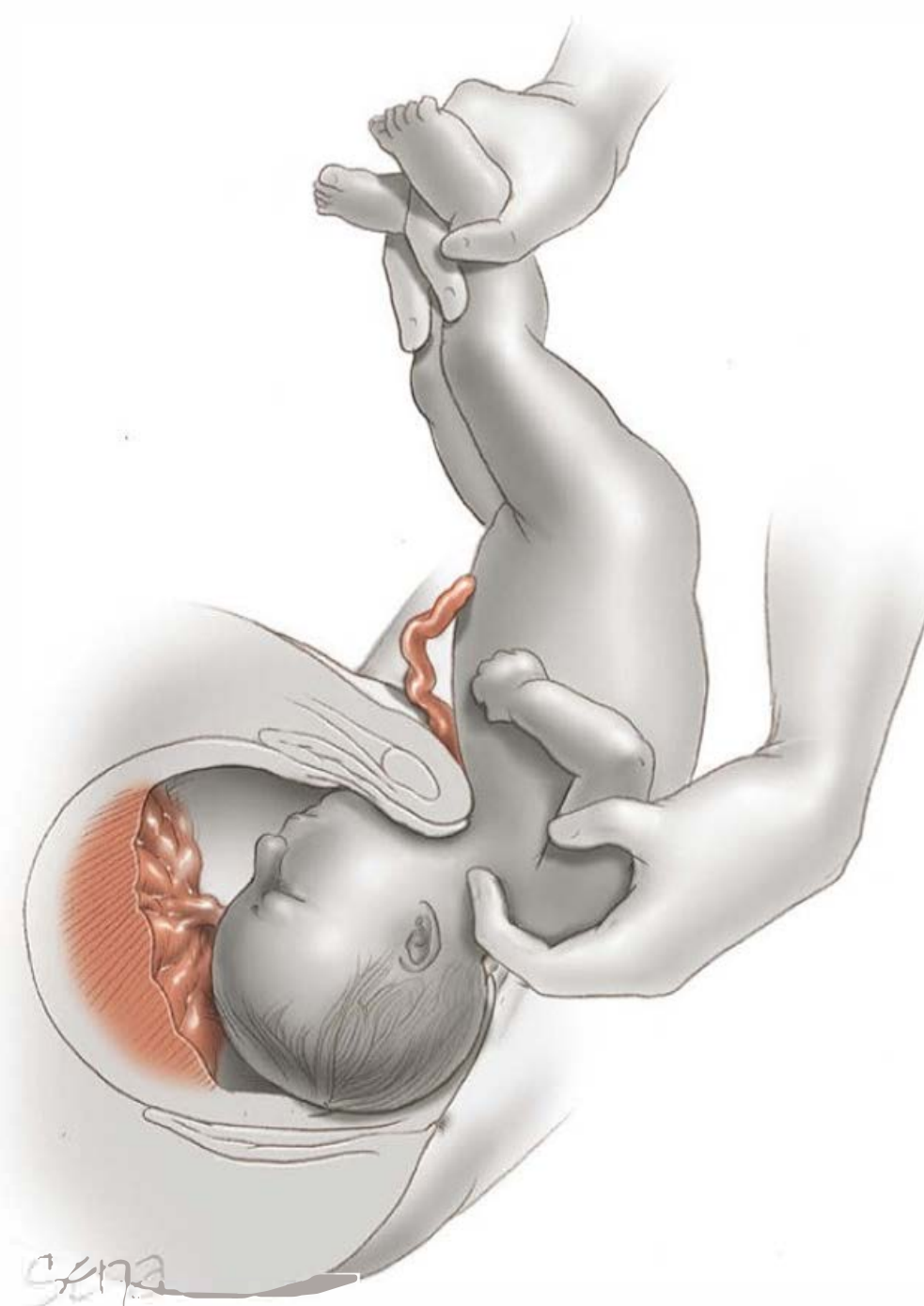


**FIGURA 28-9** À medida que a extração da pelve continua, o operador exerce tração para cima com o feto puxado para o lado interno da coxa esquerda, permitindo, assim, a saída do ombro posterior. Em seguida, o braço posterior é retirado. Por fim, o corpo do feto é rebaixado para permitir a saída do ombro anterior.



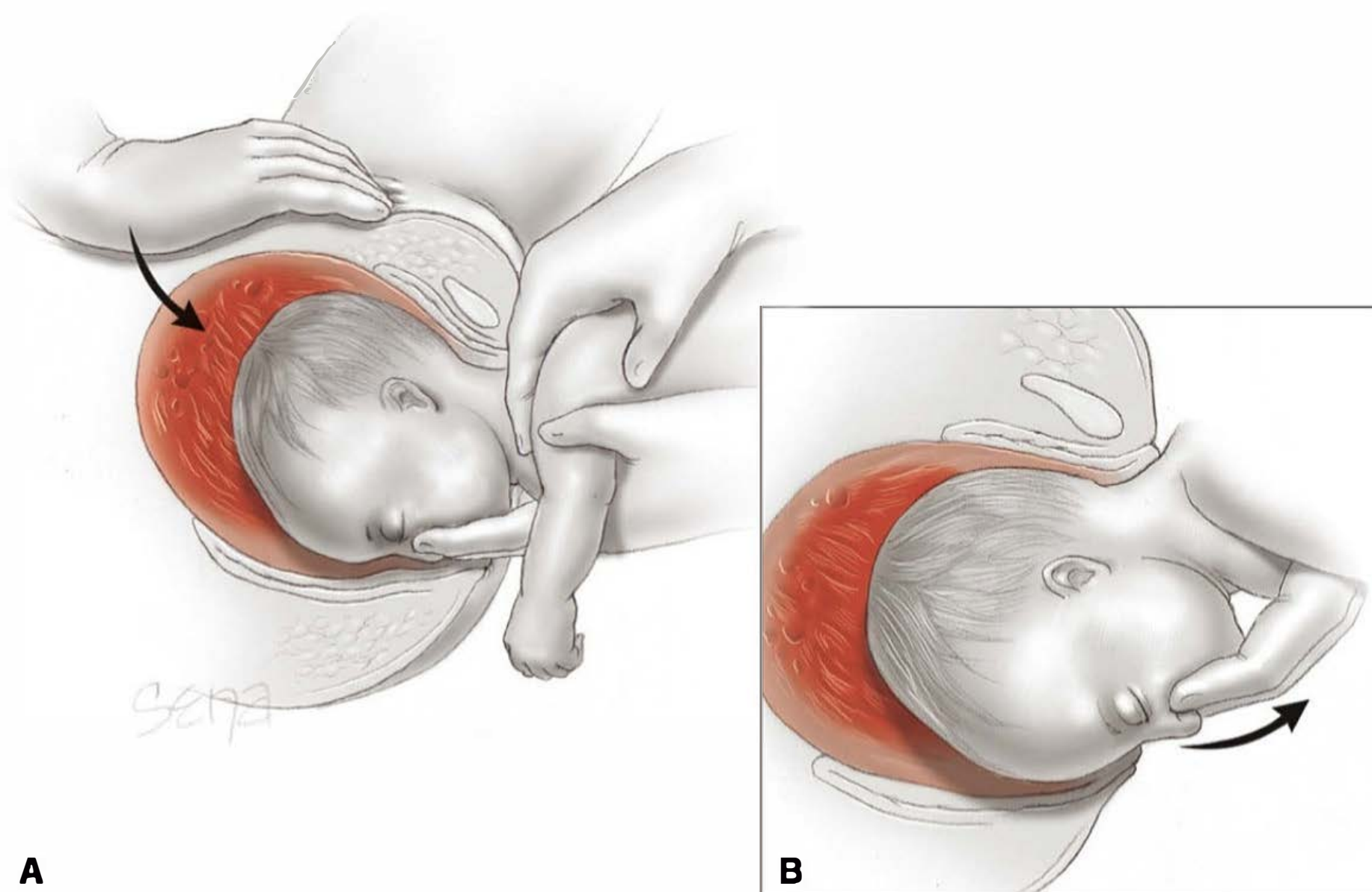
**FIGURA 28-10** A redução do braço na nuca é conseguida por rotação do feto a meio círculo em sentido anti-horário, de forma que o atrito exercido pelo canal de parto puxe o cotovelo em direção à face.

operador é cavalgado pelas pernas do feto. Em seguida, dois dedos da outra mão são colocados em gancho sobre o pescoço fetal e, segurando os ombros, a tração para baixo deve ser aplicada até que a região suboccipital apareça sob a sínfise. Pressão suprapúbica suave, aplicada simultaneamente por um assistente, ajuda a manter flexionada a cabeça. Em seguida, o corpo é elevado no sentido do abdome materno, emergindo sucessivamente a boca, o nariz, o supercílio e, por fim, o occipito sobre o períneo. Com essa manobra, o operador deve usar as duas mãos



**FIGURA 28-11** Liberação da cabeça derradeira usando a manobra de Prague modificada, que se tornou necessária em razão da impossibilidade de rodar o tronco do feto para frente.





**FIGURA 28-12 A.** Liberação da cabeça derradeira usando a manobra de Mauriceau. Observe que, à medida que a cabeça do feto é retirada, a flexão da cabeça é mantida por pressão suprapúbica aplicada por um assistente. **B.** A pressão no maxilar é aplicada simultaneamente pelo operador, conforme exerce tração para cima e para fora.

ao mesmo tempo e em série a fim de exercer tração contínua e suave para baixo sobre o pescoço fetal e o maxilar ao mesmo tempo. De modo simultâneo, um assistente deve aplicar pressão suprapúbica apropriada (ver [Figura 28-12](#)).

**Fórceps para cabeça derradeira.** Fórceps especiais também podem ser usados para liberar a cabeça derradeira. O fórceps de Piper, ilustrado na [Figura 28-13](#), ou o fórceps de Lauffer divergente pode ser aplicado eletivamente ou quando a manobra de Mauriceau não pode ser realizada com facilidade. As lâminas do fórceps não devem ser aplicadas na cabeça derradeira até que ela tenha sido trazida para dentro da pelve pela tração suave, combinada à pressão suprapúbica, e esteja insinuada. A suspensão do corpo fetal por uma toalha sustenta efetivamente o feto e ajuda a manter os braços e o cordão afastados à medida que as lâminas do fórceps são aplicadas.

Como as lâminas do fórceps são dirigidas para cima a partir do nível do períneo, alguns preferem aplicá-las de uma posição apoiada sobre um dos joelhos. O fórceps de Piper tem curvatura para baixo no cabo, de modo a acomodar a cabeça do feto, mas não tem uma curvatura pélvica. Esse formato permite a aplicação direta da curvatura cefálica da lâmina ao longo do comprimento da vagina materna e do osso parietal do feto. A lâmina a ser aplicada no lado esquerdo materno é mantida pela mão esquerda do operador. A mão direita desliza entre a cabeça do feto e a parede lateral da vagina materna, de modo a direcionar a lâmina para dentro e ao redor do osso parietal. A lâmina contralateral segue o mesmo padrão de aplicação. Quando estão aplicadas, as lâminas são articuladas, e o corpo do feto descansa sobre elas. A cabeça é retirada exercendo-se tração suave para fora e elevando-se simultaneamente o cabo do fórceps. Isso roda a face sobre o períneo e, ao mesmo tempo, o occipito permanece sob a sínfise até que o supercílio apareça. Em condições ideais, a cabeça e o corpo movimentam-se em uníssono, de modo a atenuar traumatismo.

### Retenção da cabeça derradeira.

Por vezes – em especial quando o feto é pequeno e prematuro –, o colo uterino parcialmente dilatado contrai ao redor do pescoço e impede a liberação da cabeça derradeira. Nesse ponto, deve-se supor que haja compressão significativa ou mesmo completa do cordão umbilical, razão pela qual o fator tempo se torna essencial. Com tração suave sobre o corpo do feto, o colo, por vezes, pode ser deslizado manualmente por sobre o occipito. Quando isso não é bem-sucedido, as incisões de Dührssen, ilustradas na [Figura 28-14](#), podem ser necessárias. Uma alternativa é administrar nitroglicerina intravenosa (em geral, 100 µg) para produzir relaxamento do colo (Dufour, 1997; Wessen, 1995). No entanto, não há evidência convincente de sua eficácia com essa finalidade. Outra opção é anestesia geral com anestésicos halogenados.

Como último recurso, o reposicionamento do feto em um plano mais alto dentro da vagina e do útero, seguido de cesariana, pode ser realizado para soltar o feto retido em posição pélvica que não conseguiu nascer por via vaginal. Essa manobra foi descrita para protrusão da cabeça com distocia de ombro irreversível e é conhecida como *manobra de Zavanelli*, conforme foi descrita por Sandberg (1988). Mais tarde, a manobra foi relatada por Steyn e Pieper (1994), que a realizaram para soltar a cabeça derradeira retida de um feto de 2.590 g em apresentação fetal. Sandberg (1999) revisou 11 partos pélvicos nos quais essa manobra foi utilizada.

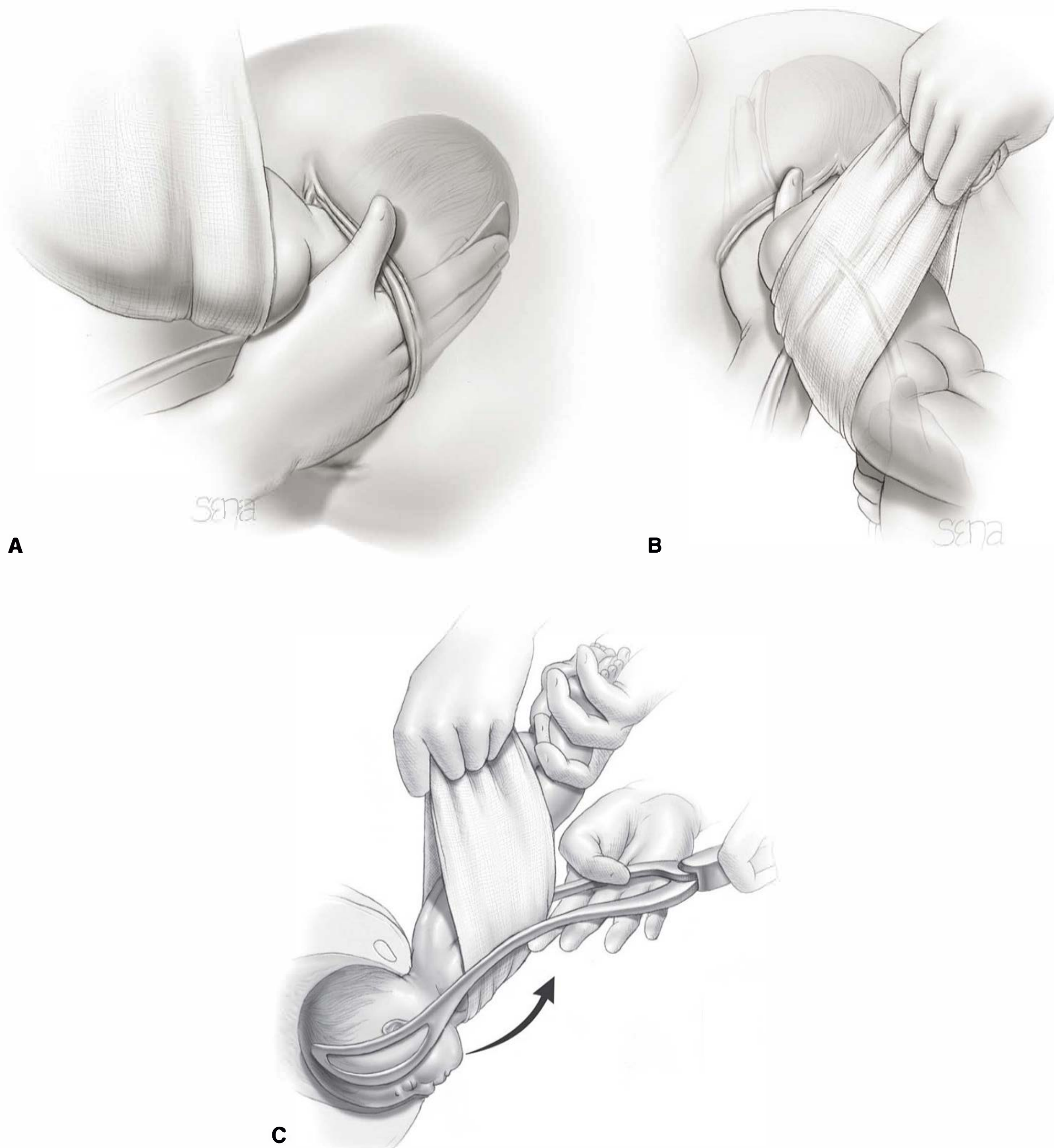
A sinfisiotomia também é realizada para facilitar a saída da cabeça derradeira retida. Utilizando analgesia local, essa operação divide cirurgicamente a cartilagem sínfiseal interveniente e grande parte de sua sustentação ligamentar, de modo a ampliar a sínfise púbica até 2,5 cm (Basak, 2011). A falta de experiência do operador e lesões graves da pelve ou do trato urinário materno explicam por que essa operação raramente é realizada nos EUA. Apesar disso, quando não é possível realizar cesariana ou este procedimento acarreta riscos maternos, a sinfisiotomia pode salvar a vida da mãe e de seu bebê (Hofmeyr, 2012).

## Extração pélvica total

### Apresentação pélvica completa ou parcial

Algumas vezes, pode ser necessária extração total de um feto em apresentação pélvica completa ou parcial. Uma mão é introduzida pela vagina, e os dois pés do feto são agarrados. Os tornozelos são mantidos com o segundo dedo entre os dois. Com tração suave, os pés são puxados pelo introito vaginal. Quando se encontra dificuldade para segurar os dois pés, um pé deve ser puxado para dentro da vagina em primeiro lugar, mas não através do introito, e, em seguida, outro pé deve ser avançado de maneira similar. Por fim, os dois pés devem ser agarrados e puxados através da vulva ao mesmo tempo ([Figura 28-15](#)).





**FIGURA 28-13** Fórceps de Piper para retirar cabeça derradeira. **A.** O corpo do feto é mantido elevado utilizando-se uma toalha aquecida, enquanto a lâmina esquerda do fórceps é aplicada sobre a cabeça derradeira. **B.** A lâmina direita é aplicada com o corpo ainda levantado. **C.** Retirada da cabeça derradeira com o fórceps. Observe a direção do movimento indicada pela seta.

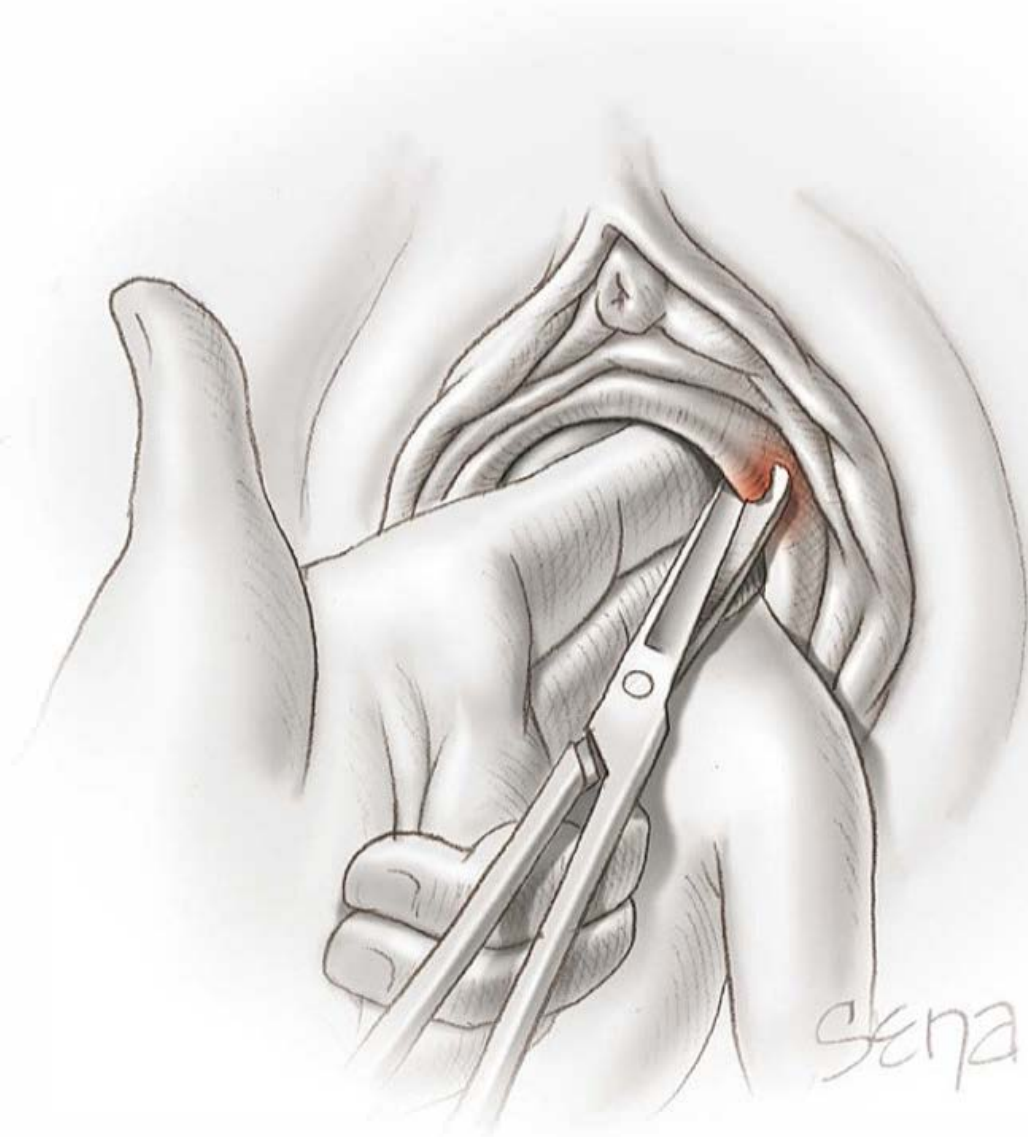
À medida que as pernas começam a emergir da vulva, continua-se a tração suave para baixo. Conforme as pernas aparecem, partes cada vez mais altas devem ser seguradas, primeiro as panturrilhas e depois as coxas. Quando a pelve aparece na saída da vagina, deve-se aplicar tração suave até que os quadris sejam liberados. Ao aparecerem as nádegas, o dorso do feto costuma rodar para a posição anterior. Depois, os polegares são colocados sobre o sacro, os dedos são colocados sobre os quadris, e a extração pélvica é completada, conforme descrito para extração pélvica parcial. Durante a cesariana, essas manobras também são realizadas para retirar um feto em apresentação pélvica completa, parcial ou podálica por meio da incisão de histerotomia.

### Apresentação pélvica franca

Durante a extração completa de um feto em apresentação pélvica franca, o operador exerce tração moderada com um dedo aplicado em cada virilha e facilitada por uma episiotomia ampla (**Figura 28-16**). Quando a pelve fetal é puxada pelo introito vaginal, as etapas descritas para a extração em apresentação pélvica parcial são então concluídas. Essas manobras também são realizadas durante a cesariana de um feto em apresentação pélvica franca pela incisão de histerotomia.

Quando tração moderada não consegue liberar o feto, o parto vaginal pode ser realizado apenas por decomposição pélvica. Esse procedimento consiste na manipulação dentro do canal de parto para converter a apresentação pélvica franca em





**FIGURA 28-14** Incisão de Dührssen realizada na posição de 2 horas, seguida de uma segunda incisão na posição de 10 horas. Raramente, uma incisão adicional é necessária na posição de 6 horas. As incisões são realizadas dessa forma para minimizar o sangramento proveniente dos ramos cervicais da artéria uterina localizados lateralmente. Depois do nascimento, as incisões são reparadas conforme está descrito no Capítulo 41.

podálica. Isso é conseguido mais facilmente quando as membranas romperam há pouco tempo, mas é extremamente difícil quando há pouco líquido amniótico. Nesses casos, o útero pode ter se tornado firmemente contraído ao redor do feto. O relaxamento farmacológico por anestesia geral, sulfato de magnésio intravenoso ou um fármaco betamimético (p. ex., terbutalina, 250 µg por via subcutânea) pode ser necessário.

A decomposição da apresentação pélvica é conseguida por uma manobra atribuída a Pinard (1889). Essa manobra ajuda a colocar os pés do feto ao alcance do operador. Conforme está



**FIGURA 28-15** A extração de um feto em apresentação pélvica completa começa com tração exercida nos pés e nos tornozelos.



**A**



**B**

**FIGURA 28-16 A.** Extração de um feto em apresentação pélvica franca utilizando os dedos aplicados na virilha. **B.** Quando os quadris são liberados, cada quadril e joelho é flexionado para desprendê-los da vagina.

ilustrado na [Figura 28-17](#), dois dedos são inseridos ao longo de um membro até o joelho, de modo a empurrá-lo para longe da linha média. Normalmente, há flexão espontânea e verifica-se que o pé do feto colide com o dorso da mão. Em seguida, o pé do bebê pode ser agarrado e puxado para baixo.



**FIGURA 28-17** Decomposição da apresentação pélvica franca usando a manobra de Pinard. Dois dedos são inseridos ao longo de um membro até o joelho, que então é empurrado para longe da linha média depois da flexão espontânea. A tração é usada para puxar um pé para dentro da vagina.



## ANALGESIA E ANESTESIA

A analgesia peridural contínua, conforme está descrito no **Capítulo 25**, é recomendada por alguns especialistas como técnica ideal para mulheres em trabalho de parto em apresentação pélvica. Esse tipo de analgesia pode aumentar a necessidade de acelerar o trabalho de parto e prolongar o segundo estágio (Chadha, 1992; Confino, 1985). Essas desvantagens potenciais devem ser contrapostas às vantagens advindas do controle mais adequado da dor e do relaxamento pélvico mais profundo, caso a manipulação extensiva seja necessária. A analgesia deve ser suficiente para a episiotomia, a extração em apresentação pélvica e a aplicação do fórceps de Piper. A inalação de óxido nitroso com oxigênio proporciona alívio adicional da dor. Se for necessária anestesia geral, ela deve ser induzida rapidamente.

A anestesia para decomposição e extração de um feto em apresentação pélvica deve prover relaxamento suficiente para permitir a manipulação intrauterina. Embora a decomposição bem-sucedida seja realizada usando analgesia peridural ou raquiana, a hipertonia uterina pode tornar mais difícil a operação. Nessas condições, pode ser necessário usar anestesia geral com um anestésico halogenado.

## VERSÃO

Com esse procedimento, a apresentação fetal é alterada pela manipulação física, quer substituindo um polo de apresentação longitudinal por outro, quer convertendo uma situação oblíqua ou transversal em apresentação longitudinal. Dependendo se o segmento de apresentação é a cabeça ou a pelve, a operação é designada versão cefálica ou podálica, respectivamente. Com a versão externa, a manipulação é realizada exclusivamente através da parede abdominal. Com a versão interna, as manobras são realizadas dentro da cavidade uterina.

### Versão cefálica externa

Para os fetos em apresentação pélvica próximo ao termo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a,b) recomenda que a versão seja oferecida e tentada sempre que possível. O índice de sucesso desse procedimento varia entre 35 e 86%, com média de 58%. Para as gestantes com fetos em situação transversal, o índice de sucesso global é expressivamente maior.

### Indicações

Em geral, a versão externa é tentada antes do trabalho de parto das mulheres que alcançaram 36 semanas de gestação e seus bebês continuam em apresentação pélvica. Antes disso, a apresentação pélvica ainda pode ser revertida de maneira espontânea. Se for realizada muito precocemente, o tempo decorrido pode permitir o retorno à apresentação pélvica (Bogner, 2012). Por fim, quando a versão resulta na necessidade de parto imediato, as complicações do parto prematuro iatrogênico em geral não são graves.

A versão está contraindicada quando o parto vaginal não é uma opção. Exemplos são placenta anterior ou condição fetal desfavorável. Outras contraindicações são ruptura das membranas, malformação uterina diagnosticada, gestação multifetal e sangramento uterino recente. Como está descrito no **Capítulo 31**, incisão uterina preexistente é uma contraindicação relativa.

Em alguns estudos de pequeno porte, a versão externa não foi associada à ruptura do útero (Abenhaim, 2009; Sela, 2009). No Parkland Hospital, a versão externa não é tentada nessas mulheres, mas é necessário realizar estudos mais amplos.

Vários fatores podem aumentar as chances de sucesso da tentativa de versão. Isso inclui multiparidade, líquido amniótico abundante, segmento de apresentação não encaixado, peso fetal entre 2.500 e 3.000 g, placenta posterior e paciente não obesa (Buhimschi, 2011; de Hundt, 2012; Kok, 2008, 2009, 2011).

### Complicações

As instruções transmitidas à paciente incluem os índices esperados de sucesso, a conversão de volta à apresentação pélvica e os riscos do próprio procedimento. Os riscos incluem descolamento da placenta, ruptura uterina, hemorragia feto-materna, aloimunização, trabalho de parto prematuro, sofrimento fetal e mesmo morte. Mais preocupante é o relato de Stine e colaboradores (1985) de morte materna devido à embolia de líquido amniótico. Apesar disso, as mortes fetais são raras, os índices de complicações graves em geral são muito baixos, e os índices de cesariana de emergência oscilam em torno de 0,5% ou menos (Collaris, 2004; Collins, 2007; Grootscholten, 2008).

É importante ressaltar que, mesmo depois da versão bem-sucedida, vários estudos sugerem que o índice de cesariana não retorne inteiramente aos níveis basais associados às apresentações de vértice. Em termos mais específicos, distocia, problemas de apresentação e padrões preocupantes de FCF podem ser mais comuns nesses fetos, apesar da versão bem-sucedida (Chan, 2004; Vézina, 2004).

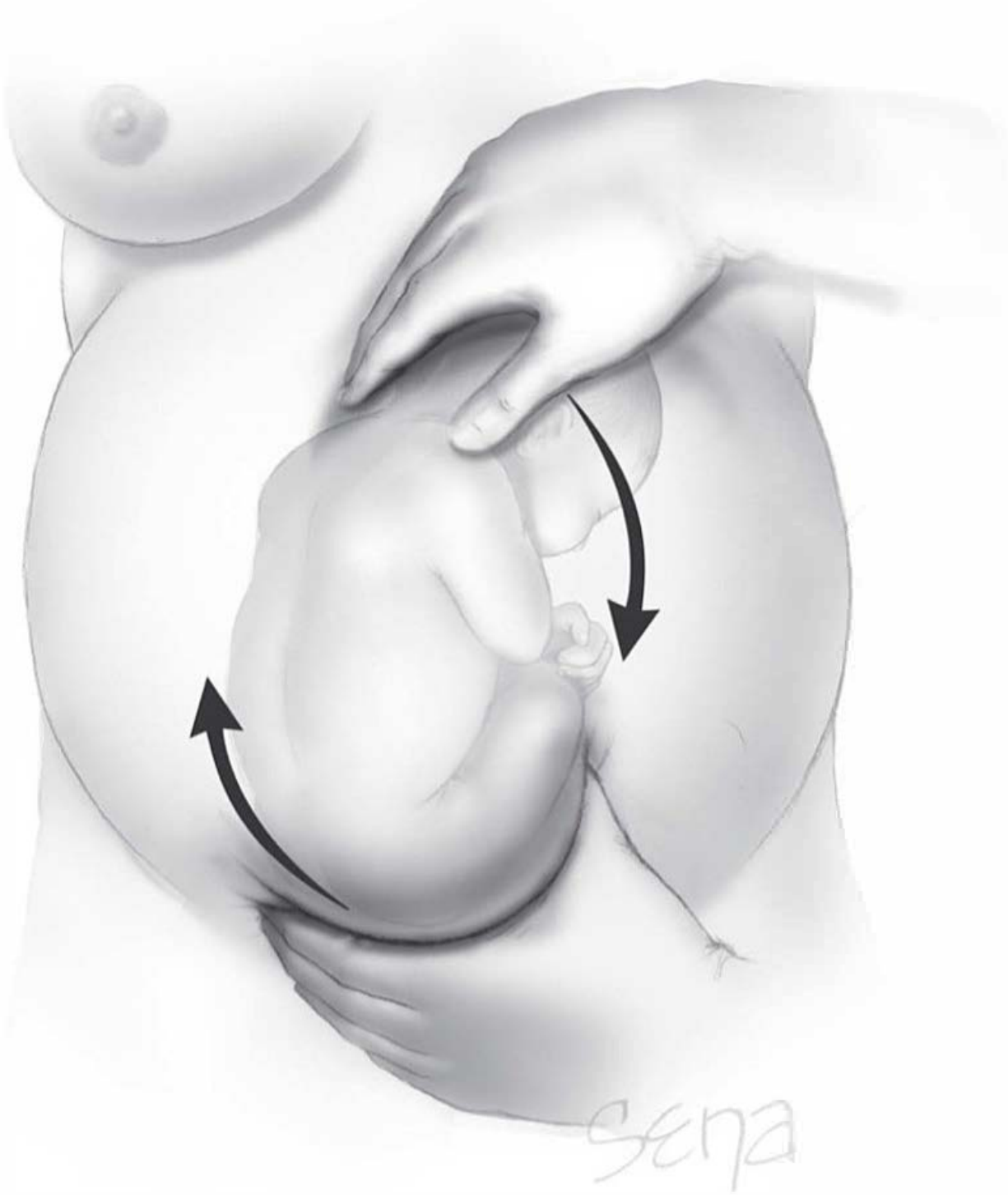
### Técnica

A versão cefálica externa deve ser realizada em um local que tenha acesso fácil a uma instituição equipada para realizar cesariana de emergência (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). O exame ultrassonográfico deve ser realizado para confirmar a apresentação não cefálica, documentar a adequação do volume de líquido amniótico, excluir anomalias fetais óbvias, quando o exame não tiver sido realizado antes, e identificar a localização da placenta. A monitoração externa deve ser realizada para avaliar a reatividade da FCF. A imunoglobulina anti-D é administrada às gestantes Rh D-negativo.

Em geral, uma rolagem do feto para frente é tentada em primeiro lugar. Cada mão segura um polo fetal, e as nádegas do bebê são levantadas da pelve materna e deslocadas lateralmente (**Figura 28-18**). Em seguida, as nádegas devem ser suavemente guiadas no sentido do fundo de útero, enquanto a cabeça é direcionada no sentido da pelve. Quando a rolagem anterior não é bem-sucedida, deve-se tentar um deslizamento para trás. As tentativas de versão devem ser interrompidas quando a gestante refere desconforto excessivo, a FCF é persistentemente anormal, ou depois de várias tentativas infrutíferas. O insucesso nem sempre é absoluto. Ben-Meir e colaboradores (2007) reportaram índice de versão espontânea de 7% depois de 226 versões fracassadas – 2% entre as mulheres nulíparas e 13% entre as múltiparas.

Quando a versão é bem-sucedida, o teste sem esforço é repetido até que se consiga um resultado normal. Quando a versão é concluída antes de 39 semanas de gestação, é preferível esperar pelo trabalho de parto espontâneo e pela maturidade fetal.





**FIGURA 28-18** Versão cefálica externa. Com a tentativa de rolagem para frente, o operador exerce pressão em sentido horário sobre os polos fetais.

### Tocólise

As evidências disponíveis podem favorecer o uso dos agentes tocolíticos durante as tentativas de versão externa (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). Entre os fármacos experimentados estão betamiméticos (p. ex., terbutalina, ritodrina ou salbutamol), bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., nifedipina) e doadores de óxido nítrico (p. ex., nitroglicerina). A maioria dos estudos randomizados avaliou fármacos betamiméticos. Em um desses estudos, Fernandez e colaboradores (1996) relataram que o índice de sucesso com terbutalina subcutânea (52%) foi muito maior que sem terbutalina (27%). Outros estudos com betamiméticos confirmaram sua eficácia, embora não em todos os casos (Marquette, 1996; Robertson, 1987; Vani, 2009). Existem menos evidências a favor do uso de nifedipina e nitroglicerina (Cluver, 2012; Wilcox, 2011). No Parkland Hospital, nossa prática é administrar 250 µg de terbutalina por via subcutânea à maioria das mulheres antes de tentar a versão. Quando se detecta taquicardia materna – um efeito colateral conhecido da terbutalina –, inicia-se a tentativa de versão.

### Analgesia de condução

De acordo com alguns estudos, a analgesia peridural aumenta os índices de sucesso da versão (Mancuso, 2000; Schorr, 1997). Contudo, Sullivan e colaboradores (2009) não demonstraram qualquer efeito benéfico com a analgesia raquí-peridural combinada. Em dois estudos randomizados de pequeno porte, Weiniger e colaboradores (2007, 2010) relataram que a raquianalgesia aumentou o índice de sucesso da versão. Nos estudos publicados por Dugoff (1999) e Delisle (2003) e colaboradores, a raquianalgesia não trouxe qualquer benefício. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a), não há evi-

dência suficientemente consistente para recomendar analgesia de condução como rotina para versão externa.

Com exceção das raras complicações graves, Collaris e Oei (2004) concluíram que a versão cefálica externa é segura. Uma advertência foi que as complicações eram mais comuns quando os autores usaram analgesia de condução. O uso de óxido nítrico ou analgesia de condução foi associado a um número duas vezes maior de traçados de FCF anormais. Além disso, sangramento vaginal e cesarianas de emergência relacionados com o procedimento aumentaram em 10 vezes. Os referidos autores concluíram que a dor diminuída nessas mulheres provavelmente incentivou a aplicação de força maior que a recomendada durante as tentativas de versão. Entretanto, em outro estudo de pequeno porte, Suen e colaboradores (2012) demonstraram que a força aplicada durante a versão com raquianalgesia na verdade foi menor.

### Outros métodos

Existem algumas intervenções não convencionais que têm sido usadas para ajudar a efetuar a versão. Moxabustão é uma técnica da medicina tradicional chinesa que queima um bastão em forma de charuto composto de *Artemisia vulgaris* – que também é conhecida como Artemísia ou *moxa* em japonês. No ponto de acupuntura BL 67, o bastão é aplicado diretamente na pele ou aquece indiretamente uma agulha de acupuntura aplicada ao lado para aumentar os movimentos fetais e promover a versão espontânea da apresentação pélvica. Em geral, esse procedimento é realizado entre 33 e 36 semanas de gestação para possibilitar uma tentativa de versão externa, caso não seja bem-sucedido. Os resultados dos estudos randomizados controlados são conflitantes. Contudo, uma revisão do banco de dados Cochrane encontrou algumas evidências a favor do uso do moxabustão combinado com acupuntura (Cardini, 1998, 2005; Coyle, 2012; Guittier, 2009; Neri, 2004).

### Versão podálica interna

Essa manobra é usada apenas para retirar o segundo feto de um par de gêmeos. Com as membranas ainda intactas, uma mão é introduzida dentro da cavidade uterina para virar manualmente o feto. O operador agarra um ou ambos os pés e os puxa através do colo totalmente dilatado, enquanto usa a outra mão por via transabdominal para empurrar a parte superior do corpo fetal na direção oposta, conforme está descrito no [Capítulo 45](#). Esse procedimento é seguido de extração em apresentação pélvica.

### REFERÊNCIAS

- Abenhaim HA, Varin J, Boucher M: External cephalic version among women with a previous cesarean delivery: report on 36 cases and review of the literature. *J Perinat Med* 37(2):156, 2009
- Alarab M, Regan C, O'Connell MP, et al: Singleton vaginal breech delivery at term: still a safe option. *Obstet Gynecol* 103:407, 2004
- Albrechtsen S, Rasmussen S, Reigstad H, et al: Evaluation of a protocol for selecting fetuses in breech presentation for vaginal delivery or cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 177:586, 1997
- Al-Qattan MM, El-Sayed AA, Al-Zahrani AY, et al: Obstetric brachial plexus palsy: a comparison of affected infants delivered vaginally by breech or cephalic presentation. *Hand Surg Eur* 35(5):366, 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Mode of term singleton breech delivery. Committee Opinion No. 265, December 2001
- American College of Obstetricians and Gynecologists: External cephalic version. Practice Bulletin No. 13, February 2000, Reaffirmed 2012a



- American College of Obstetricians and Gynecologists: Mode of term in singleton breech delivery. Committee Opinion No. 340, July 2006, Reaffirmed 2012b
- Azria E, Le Meaux JP, Khoshnood B, et al: Factors associated with adverse perinatal outcomes for term breech fetuses with planned vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 207(4):285.e1, 2012
- Basak S, Kanungo S, Majhi C: Symphysiotomy: is it obsolete? *J Obstet Gynaecol Res* 37(7):770, 2011
- Ben-Meir A, Elram T, Tsafrir A, et al: The incidence of spontaneous version after failed external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol* 196(2):157, 2007
- Biswas A, Johnstone MJ: Term breech delivery: does x-ray pelvimetry help? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 33:150, 1993
- Bogner G, Xu F, Simbrunner C, et al: Single-institute experience, management, success rate, and outcome after external cephalic version at term. *Int J Gynaecol Obstet* 116(2):134, 2012
- Buhimschi CS, Buhimschi IA, Wehrum MJ, et al: Ultrasonographic evaluation of myometrial thickness and prediction of a successful external cephalic version. *Obstet Gynecol* 118(4):913, 2011
- Canpolat FE, Köse A, Yurdakök M: Bilateral humerus fracture in a neonate after cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 281(5):967, 2010
- Carbonne B, Goffinet F, Breart G, et al: The debate on breech presentation: delivery of breech presentations: the position of the National College of French Gynecologists. [French] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 30:191, 2001
- Cardini F, Lombardo P, Regalia AL, et al: A randomized controlled trial of moxibustion for breech presentation. *Br J Obstet Gynaecol* 112(6):743, 2005
- Cardini F, Weixin H: Moxibustion for correction of breech presentation: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:1580, 1998
- Chadha YC, Mahmood TA, Dick MJ, et al: Breech delivery and epidural analgesia. *Br J Obstet Gynaecol* 99:96, 1992
- Chan LY, Tang JL, Tsoi KF, et al: Intrapartum cesarean delivery after successful external cephalic version: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 104:155, 2004
- Chinnock M, Robson S: Obstetric trainees' experience in vaginal breech delivery. *Obstet Gynecol* 110:900, 2007
- Cluver C, Hofmeyr GJ, Gyte GM, et al: Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000184, 2012
- Collaris RJ, Oei SG: External cephalic version: a safe procedure? A systematic review of version-related risks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:511, 2004
- Collins S, Ellaway P, Harrington D, et al: The complications of external cephalic version: results from 805 consecutive attempts. *Br J Obstet Gynaecol* 114(5):636, 2007
- Confino E, Ismajovich B, Rudick V, et al: Extradural analgesia in the management of singleton breech delivery. *Br J Anaesth* 57:892, 1985
- Coyle ME, Smith CA, Peat B: Cephalic version by moxibustion for breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD003928, 2012
- Deering S, Brown J, Hodor J, et al: Simulation training and resident performance of singleton vaginal breech delivery. *Obstet Gynecol* 107(1): 86, 2006
- de Hundt M, Vlemmix F, Bais JM, et al: Risk factors for developmental dysplasia of the hip: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 165(1):8, 2012
- Delisle MF, Kamani AA, Douglas MJ, et al: Antepartum external cephalic version under spinal anesthesia: a randomized controlled study [Abstract]. *J Obstet Gynaecol Can* 25:S13, 2003
- Demirci O, Tuğrul AS, Turgut A, et al: Pregnancy outcomes by mode of delivery among breech births. *Arch Gynecol Obstet* 285(2):297, 2012
- Dilbaz B, Ozturkoglu E, Dilbaz S, et al: Risk factors and perinatal outcomes associated with umbilical cord prolapse. *Arch Gynecol Obstet* 274(2):104, 2006
- Dufour PH, Vinatier D, Orazi G, et al: The use of intravenous nitroglycerin for emergency cervico-uterine relaxation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76:287, 1997
- Dugoff L, Stamm CA, Jones OW III, et al: The effect of spinal anesthesia on the success rate of external cephalic version: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 93:345, 1999
- Eide MG, Øyen N, Skjaerven R, et al: Breech delivery and intelligence: a population-based study of 8,738 breech infants. *Obstet Gynecol* 105(1):4, 2005
- Erdemoglu M, Kale A, Kuyumcuoglu U, et al: Umbilical cord prolapse in the southeast region of Turkey: evaluation of 79 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 37(2):141, 2010
- Fernandez CO, Bloom S, Wendel G: A prospective, randomized, blinded comparison of terbutaline versus placebo for singleton, term external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol* 174:326, 1996
- Fontenot T, Campbell B, Mitchell-Tutt E, et al: Radiographic evaluation of breech presentation: is it necessary? *Ultrasound Obstet Gynecol* 10:338, 1997
- Ford JB, Roberts CL, Nassar N, et al: Recurrence of breech presentation in consecutive pregnancies. *BJOG* 117(7):830, 2010
- Fox AE, Paton RW: The relationship between mode of delivery and developmental dysplasia of the hip in breech infants: a four-year prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 92(12):1695, 2010
- Freud E, Orvieto R, Merlob P: Neonatal labioperineal tear from fetal scalp electrode insertion, a case report. *J Reprod Med* 38:647, 1993
- Giuliani A, Scholl WMJ, Basver A, et al: Mode of delivery and outcome of 699 term singleton breech deliveries at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 187:1694, 2002
- Goffinet F, Carayol M, Foidart JM, et al: Is planned vaginal delivery for breech presentation at term still an option? Results of an observational prospective survey in France and Belgium. *Am J Obstet Gynecol* 194(4):1002, 2006
- Grootscholten K, Kok M, Oei SG, et al: External cephalic version-related risks: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 112(5):1143, 2008
- Guittier MJ, Pichon M, Dong H, et al: Moxibustion for breech version: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114(5):1034, 2009
- Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, et al: Planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. *Lancet* 356:1375, 2000
- Hartnack Tharin JE, Rasmussen S, Krebs L: Consequences of the Term Breech Trial in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90(7):767, 2011
- Hehir MP, O'Connor HD, Kent EM, et al: Changes in vaginal breech delivery rates in a single large metropolitan area. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):498.e1, 2012
- Hofmeyr GJ, Shweni PM: Symphysiotomy for feto-pelvic disproportion. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD005299, 2012
- Huang JP, Chen CP, Chen CP, et al: Term pregnancy with umbilical cord prolapse. *Taiwan J Obstet Gynecol* 51(3):375, 2012
- Kalogiannidis I, Masouridou N, Dagklis T, et al: Previous cesarean section increases the risk for breech presentation at term pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 37(1):29, 2010
- Kayem G, Baumann R, Goffinet F, et al: Early preterm breech delivery: is a policy of planned vaginal delivery associated with increased risk of neonatal death? *Am J Obstet Gynecol* 198(3):289.e1, 2008
- Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, et al: Clinical factors to predict the outcome of external cephalic version: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 199(6):630.e1, 2008
- Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, et al: Ultrasound factors to predict the outcome of external cephalic version: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(1):76, 2009
- Kok M, van der Steeg JW, van der Post JA, et al: Prediction of success of external cephalic version after 36 weeks. *Am J Perinatol* 28(2):103, 2011
- Kotaska A, Menticoglou S, Gagnon R: SOGC clinical practice guideline: vaginal delivery of breech presentation: no. 226, June 2009. *Int J Gynaecol Obstet* 107(2):169, 2009
- Lee KS, Khoshnood B, Sriram S, et al: Relationship of cesarean delivery to lower birth weight-specific neonatal mortality in singleton breech infants in the United States. *Obstet Gynecol* 92(5):769, 1998
- Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, et al: Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007–08. *Lancet* 375(9713):490, 2010
- Lydon-Rochelle M, Albers L, Gorwoda J, et al: Accuracy of Leopold maneuvers in screening for malpresentation: a prospective study. *Birth* 20:132, 1993
- Mailàth-Pokorny M, Preyer O, Dadak C, et al: Breech presentation: a retrospective analysis of 12-years' experience at a single center. *Wien Klin Wochenschr* 121(5–6):209, 2009
- Mancuso KM, Yancey MK, Murphy JA, et al: Epidural analgesia for cephalic version: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 95:648, 2000
- Marquette GP, Boucher M, Theriault D, et al: Does the use of a tocolytic agent affect the success rate of external cephalic version? *Am J Obstet Gynecology* 175:859, 1996
- Marzouk P, Arnaud E, Oury JF, et al: Induction of labour and breech presentation: experience of a French maternity ward. [French] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 40(7):668, 2011
- Maslovitz S, Barkai G, Lessing JB, et al: Recurrent obstetric management mistakes identified by simulation. *Obstet Gynecol* 109(6):1295, 2007



- Mathews R, Sheridan ME, Patil U: Neonatal testicular loss secondary to perinatal trauma in breech presentation. *BJU Int* 83(9):1069, 1999
- Matsubara S, Izumi A, Nagai T, et al: Femur fracture during abdominal breech delivery. *Arch Gynecol Obstet* 278(2):195, 2008
- McNamara JM, Odibo AO, Macones GA, et al: The effect of breech presentation on the accuracy of estimated fetal weight. *Am J Perinatol* 29(5):353, 2012
- Michel S, Drain A, Closset E, et al: Evaluation of a decision protocol for type of delivery of infants in breech presentation at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(2):194, 2011
- Muhuri PK, Macdorman MF, Menacker F: Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Matern Child Health J* 10:47, 2006
- Nassar N, Roberts CL, Cameron CA, et al: Diagnostic accuracy of clinical examination for detection of non-cephalic presentation in late pregnancy: cross sectional analytic study. *BMJ* 333:578, 2006
- Neri I, Airola G, Contu G, et al: Acupuncture plus moxibustion to resolve breech presentation: a randomized controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 15(4):247, 2004
- Nwosu EC, Walkinshaw S, Chia P: Undiagnosed breech. *Br J Obstet Gynaecol* 100:531, 1993
- Ortiz-Neira CL, Paolucci EO, Donnon T: A meta-analysis of common risk factors associated with the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. *Eur J Radiol* 81(3):e344, 2012
- Pinard A: On version by external maneuvers. In: *Traite du Palper Abdominal*. Paris, Lauwereyns, 1889
- Rayl J, Gibson PJ, Hickok DE: A population-based case-control study of risk factors for breech presentation. *Am J Obstet Gynecol* 174(1 Pt 1):28, 1996
- Reddy UM, Zhang J, Sun L, et al: Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):117.e1, 2012
- Rietberg CC, Elferink-Stinkens PM, Visser GH: The effect of the Term Breech Trial on medical intervention behaviour and neonatal outcome in The Netherlands: an analysis of 35,453 term breech infants. *Br J Obstet Gynaecol* 112(2):205, 2005
- Robertson AW, Kopelman JN, Read JA, et al: External cephalic version at term: is a tocolytic necessary? *Obstet Gynecol* 70:896, 1987
- Rojansky N, Tanos V, Lewin A, et al: Sonographic evaluation of fetal head extension and maternal pelvis in cases of breech presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:607, 1994
- Roman H, Carayol M, Watier L, et al: Planned vaginal delivery of fetuses in breech presentation at term: prenatal determinants predictive of elevated risk of cesarean delivery during labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 138(1):14, 2008
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The management of breech presentation. RCOG Green Top Guidelines, No. 20b. London, 2006
- Sandberg EC: The Zavanelli maneuver: 12 years of recorded experience. *Obstet Gynecol* 93:312, 1999
- Sandberg EC: The Zavanelli maneuver extended: progression of a revolutionary concept. *Am J Obstet Gynecol* 158(6 Pt 1):1347, 1988
- Schorr SJ, Speights SE, Ross EL, et al: A randomized trial of epidural anesthesia to improve external cephalic version success. *Am J Obstet Gynecol* 177:1133, 1997
- Schutte JM, Steegers EA, Santema JG, et al: Maternal deaths after elective cesarean section for breech presentation in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(2):240, 2007
- Sela HY, Fiegenberg T, Ben-Meir A, et al: Safety and efficacy of external cephalic version for women with a previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 142(2):111, 2009
- Steyn W, Pieper C: Favorable neonatal outcome after fetal entrapment and partially successful Zavanelli maneuver in a case of breech presentation. *Am J Perinatol* 11:348, 1994
- Stine LE, Phelan JP, Wallace R, et al: Update on external cephalic version performed at term. *Obstet Gynecol* 65:642, 1985
- Stohl HE, Szymanski LM, Althaus JJ: Vaginal breech delivery in very low birth weight (VLBW) neonates: experience of a single center. *J Perinat Med* 39(4):379, 2011
- Suen SS, Khaw KS, Law LW, et al: The force applied to successfully turn a foetus during reattempts of external cephalic version is substantially reduced when performed under spinal analgesia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(6):719, 2012
- Sullivan JT, Grobman WA, Bauchat JR, et al: A randomized controlled trial of the effect of combined spinal-epidural analgesia on the success of external cephalic version for breech presentation. *Int J Obstet Anesth* 18(4):328, 2009
- Svenningsen NW, Westgren M, Ingemarsson I: Modern strategy for the term breech delivery—a study with a 4-year follow-up of the infants. *J Perinat Med* 13:117, 1985
- Swedish Collaborative Breech Study Group: Term breech delivery in Sweden: mortality relative to fetal presentation and planned mode of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84(6):593, 2005
- Thomas SM, Bees NR, Adam EJ: Trends in the use of pelvimetry techniques. *Clin Radiol* 53(4):293, 1998
- Toivonen E, Palomäki O, Huhtala H, et al: Selective vaginal breech delivery at term—still an option. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(10):1177, 2012
- Vani S, Lau SY, Lim BK, et al: Intravenous salbutamol for external cephalic version. *Int J Gynecol Obstet* 104(1):28, 2009
- Vendittelli F, Pons JC, Lemery D, et al: The term breech presentation: neonatal results and obstetric practices in France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 125(2):176, 2006
- Vendittelli F, Riviére O, Creen-Hébert C, et al: Is a breech presentation at term more frequent in women with a history of cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 198(5):521.e1, 2008
- Vézina Y, Bujold E, Varin J, et al: Cesarean delivery after successful external cephalic version of breech presentation at term: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 190:763, 2004
- Vialle R, Piétin-Vialle C, Ilharreborde B, et al: Spinal cord injuries at birth: a multicenter review of nine cases. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20(6):435, 2007
- Weiniger CF, Ginosar Y, Elchalal U, et al: External cephalic version for breech presentation with or without spinal analgesia in nulliparous women at term. *Obstet Gynecol* 110:1343, 2007
- Weiniger CF, Ginosar Y, Elchalal U, et al: Randomized controlled trial of external cephalic version in term multiparae with or without spinal analgesia. *Br J Anaesth* 104(5):613, 2010
- Wessen A, Elowsson P, Axemo P, et al: The use of intravenous nitroglycerin for emergency cervico-uterine relaxation. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:847, 1995
- Wilcox CB, Nassar N, Roberts CL: Effectiveness of nifedipine tocolysis to facilitate external cephalic version: a systematic review. *BJOG* 118(4):423, 2011
- Witkop CT, Zhang J, Sun W, et al: Natural history of fetal position during pregnancy and risk of nonvertex delivery. *Obstet Gynecol* 111(4):875, 2008
- Whyte H, Hannah ME, Saigal S, et al: Outcomes of children at 2 years after planned cesarean birth versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the International Randomized Term Breech Trial. *Am J Obstet Gynecol* 191(3):864, 2004



# Parto Vaginal Instrumentado

INDICAÇÕES.....	574
CLASSIFICAÇÃO E PRÉ-REQUISITOS.....	574
MORBIDADE MATERNA.....	575
MORBIDADE PERINATAL.....	576
TENTATIVA DE PARTO VAGINAL INSTRUMENTADO .....	577
TREINAMENTO.....	577
PARTO A FÓRCEPS .....	578
EXTRAÇÃO A VÁCUO .....	583

Partos instrumentados são os partos vaginais realizados com a utilização de um dispositivo de vácuo ou fórceps. Quando é aplicada na cabeça fetal, a tração externa gera forças que potencializam o esforço materno de empurrar o feto para nascer por via vaginal. A função mais importante desses dois dispositivos é exercer tração. Contudo, além disso, os fórceps também podem ser usados para rodar o feto, principalmente quando está nas apresentações occipitotransversa e occipitossacra.

A incidência exata dos partos vaginais instrumentados nos Estados Unidos é desconhecida. De acordo com os dados obtidos dos registros de nascimento do National Vital Statistics Report, partos vaginais a vácuo ou a fórceps foram realizados em 3,6% dos nascimentos nos Estados Unidos em 2010. De acordo com Yeomans (2010), a razão entre partos a vácuo e a fórceps é de 4:1. A **Figura 29-1** ilustra o declínio das taxas desse tipo de parto a partir da década de 1990. Em geral, as tentativas de realizar partos vaginais instrumentados são bem-sucedidas. Em 2006, nos Estados Unidos, apenas 0,4% das tentativas de parto a fórceps e 0,8% das tentativas de extração a vácuo resultaram em insucesso do parto vaginal (Osterman, 2009).

INDICAÇÕES

Quando é tecnicamente exequível e pode ser realizada sem riscos, a finalização do segundo estágio do trabalho de parto pela

realização de parto vaginal instrumentado está indicada em qualquer condição que ameace o bem-estar materno ou fetal e que provavelmente possa ser revertida pelo nascimento do concepto. Algumas indicações fetais do parto vaginal instrumentado são padrões preocupantes de frequência cardíaca fetal e descolamento prematuro da placenta. No passado, acreditava-se que o parto a fórceps conferisse alguma proteção à cabeça frágil do feto prematuro. Contudo, estudos subsequentes não demonstraram quaisquer diferenças significativas nos prognósticos dos recém-nascidos que pesavam entre 500 e 1.500 g e tinham nascido espontaneamente ou com a ajuda do fórceps de alívio (Fairweather, 1981; Schwartz, 1983).

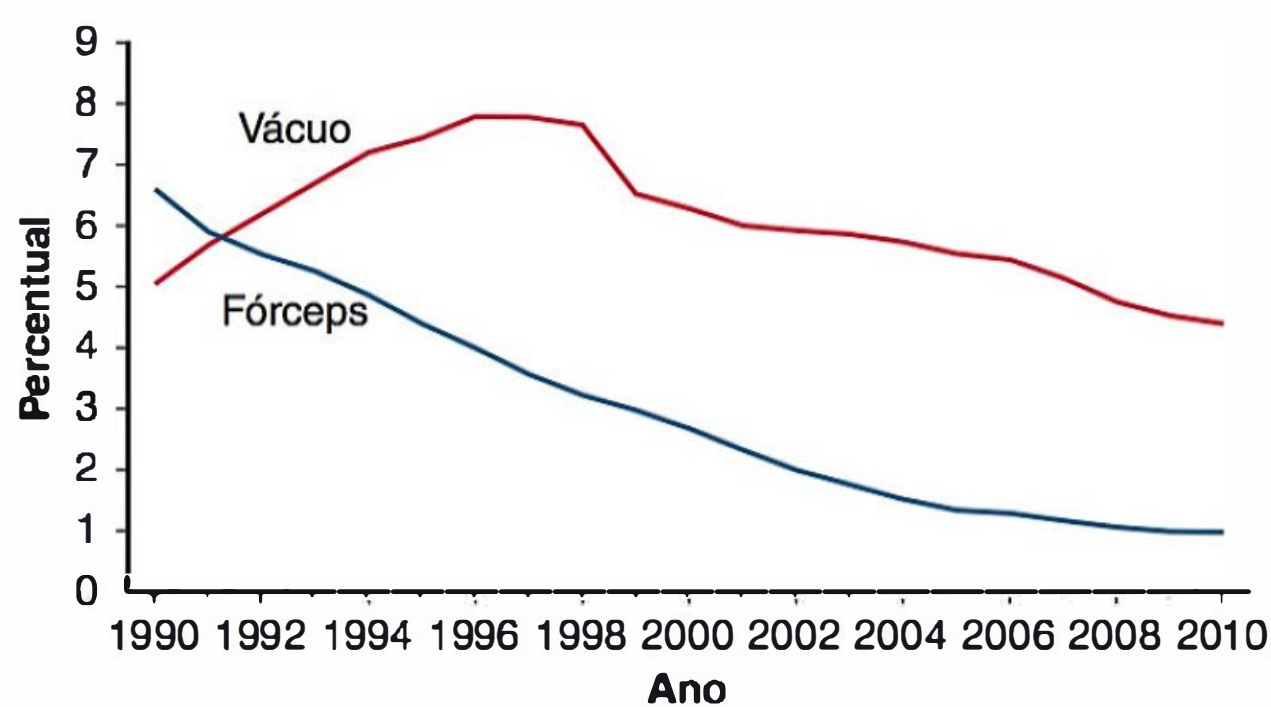
Algumas indicações maternas são cardiopatia, lesão ou disfunção pulmonar, infecção intraparto, e alguns distúrbios neurológicos. As indicações mais comuns são exaustão materna e segundo estágio do trabalho de parto prolongado. Nas nulíparas, essa última condição é definida por > 3 horas com ou > 2 horas sem analgesia regional (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Nas múltiparas, a definição é > 2 horas com e > 1 hora sem analgesia regional.

O parto vaginal instrumentado em geral deve ser realizado no plano de saída ou em planos bem baixos. Além disso, o parto a fórceps ou a vácuo em geral não deve ser realizado *eletivamente* até que os critérios de um parto no plano de saída estejam presentes. Nessas condições, o parto vaginal instrumentado é um procedimento simples e seguro, embora com algum risco de causar lesão das estruturas do trato reprodutivo inferior materno (Yancey, 1991). Além disso, não existem evidências de que o parto instrumentado profilático tenha efeitos benéficos durante o nascimento normal sob outros aspectos.

CLASSIFICAÇÃO E PRÉ-REQUISITOS

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) classifica os partos vaginais instrumentados como está demonstrado na **Tabela 29-1**. Essa classificação enfatiza que os dois discriminadores mais importantes do risco materno e fetal são o plano e a rotação. O plano é medido em centímetros (–5 a 0 a +5). O plano zero representa uma linha traçada entre as





**FIGURA 29-1** Declínio dos índices de partos vaginais instrumentados, de 1990 a 2010. (Segundo Martin, 2012.)

espinhas ciáticas. Os partos vaginais instrumentados são classificados em de alívio, baixo e médio. O parto a fórceps alto, no qual os instrumentos são aplicados acima do plano 0, não é mais realizado na obstetrícia moderna.

Depois de determinar o plano e a rotação, existem vários pré-requisitos à realização de um parto vaginal instrumentado (ver [Tabela 29-1](#)). No caso da extração a vácuo, o feto deve ter no mínimo 34 semanas de idade gestacional e, embora seja um procedimento realizado raramente nos Estados Unidos, a coleta de amostras de sangue do couro cabeludo fetal não deve ter sido realizada recentemente.

**TABELA 29-1** Classificação e pré-requisitos do parto instrumentado, de acordo com o plano e a rotação<sup>a</sup>

Procedimento	Critérios
Fórceps de alívio	<ul style="list-style-type: none"><li>• O couro cabeludo é visível no intróito, sem separação dos lábios vaginais</li><li>• Todo o crânio do feto está localizado no soalho pélvico</li><li>• A cabeça fetal está no períneo ou perto dele</li><li>• A sutura sagital está no diâmetro anteroposterior ou na apresentação occipitopúbica ou sacro direita ou esquerda, e</li><li>• A rotação não excede 45°</li></ul>
Fórceps baixo (dois tipos)	O ponto mais saliente do crânio fetal está em um plano ≥ +2 cm e não no soalho pélvico, e: a) A rotação é de 45° ou menos, ou b) A rotação é superior a 45°
Fórceps médio	O plano é entre 0 e +2 cm
Fórceps alto	Não é incluído na classificação
Pré-requisitos	
Cirurgião obstetra experiente	
Cabeça insinuada	
Ruptura de membranas	
Apresentação fletida <sup>b</sup>	
Colo totalmente dilatado	
Posição da cabeça fetal avaliada com precisão	
Nenhum indício de desproporção cefalopélvica	
Nenhuma coagulopatia ou distúrbio da desmineralização óssea fetal	

<sup>a</sup>A classificação para a utilização do sistema de extração a vácuo é a mesma do parto a fórceps, com exceção de que o vácuo é usado para tração, mas não para rotação.

<sup>b</sup>O fórceps (não o extrator a vácuo) pode ser usado para retirar um feto em apresentação de face com mento anterior.

Analgesia regional ou anestesia geral é preferível para os partos a fórceps baixo ou médio, embora o bloqueio do nervo pudendo possa ser suficiente quando se utilizam fórceps de alívio. Antes do parto vaginal instrumentado, a bexiga também deve ser esvaziada para abrir mais espaço e evitar traumatismo vesical.

MORBIDADE

Em geral, os planos mais altos e/ou os graus mais acentuados de rotação aumentam as chances de ocorrer lesão materna ou fetal. Na discussão do parto vaginal instrumentado, a morbidade é comparada mais diretamente com a morbidade do parto cesariano, não com a do parto vaginal espontâneo. Isso ocorre porque a cesariana constitui a alternativa ao parto vaginal instrumentado com indicações médicas. Como exemplos, infecções uterinas pós-parto e celulite pélvica são mais comuns (e em geral mais graves) nas mulheres que fizeram cesariana, quando comparadas com as gestantes que deram à luz por parto vaginal instrumentado (Robertson, 1990). Além disso, em um estudo de mais de 1 milhão de nascimentos, Spiliopoulos e colaboradores (2011) demonstraram que o parto cesariano, mas não o parto vaginal instrumentado, é um fator de risco para histerotomia periparto.

Morbidade materna

Lacerações

As próprias condições que levam à indicação do parto vaginal instrumentado também aumentam a necessidade de realizar episiotomias e as chances de ocorrerem lacerações (de Leeuw, 2008). Desse modo, o parto vaginal instrumentado está associado a índices mais altos de lacerações de terceiro e quarto graus, bem como de lacerações da parede vaginal e do colo (Hamilton, 2011; Hirayama, 2012; Landy, 2011). Aparentemente, essas lesões são mais frequentes quando se utilizam fórceps em vez de extrator a vácuo e, em especial, quando a episiotomia é realizada na linha mediana (Kudish, 2006; O'Mahony, 2010). Hagadorn-Freathy e colaboradores (1991) relataram índices de 13% de extensões de terceiro e quarto graus das episiotomias e das lacerações vaginais com os partos a fórceps de alívio; 22% com os partos a fórceps baixos e menos de 45° de rotação; 44% com os partos a fórceps baixos e mais de 45° de rotação, e 37% com os partos a fórceps médios.

Na tentativa de reduzir os índices de lacerações de terceiro e quarto graus e em combinação com os esforços gerais de reduzir a realização de episiotomia rotineira, alguns autores recomendam que a episiotomia seja realizada apenas quando indicada durante um parto vaginal instrumentado. Por exemplo, Ecker e colaboradores (1997) relataram redução significativa do índice de episiotomia com os partos a fórceps – 96 para 30% – e também com extrator a vácuo – 89 para 39% – durante o período de 1984 a 1994. Durante esse período, houve redução das lacerações de segundo grau, mas não das lacerações de terceiro grau. Quando a episiotomia é necessária, vários estudos demonstraram um efeito protetor conferido pela episiotomia mediolateral para evitar essas lacerações perineais mais extensivas (de Leeuw, 2008; de Vogel, 2012; Hirsch, 2008). Contudo, conforme descrito no [Capítulo 27](#), o efeito benéfico dessa redução é atenuado pela morbidade adicional potencial quando comparada com a episiotomia de linha média. A desarticulação imediata do fórceps e a interrupção da tração materna durante



a desarticulação também podem conferir proteção. Por fim, essas lesões são mais comuns com o parto vaginal instrumentado do feto em apresentação occipitossacra (Damron, 2004). Desse modo, a rotação manual ou por fórceps da apresentação occipitossacra para occipitopúbica e, em seguida, um parto vaginal instrumentado podem reduzir as lesões do trato reprodutivo inferior.

### Anormalidades do soalho pélvico

Esse termo inclui incontinência urinária, incontinência anal e prolapso dos órgãos pélvicos. Alguns autores sugeriram que o parto vaginal instrumentado seja um fator de risco potencial para desenvolver essas anormalidades. Entre os mecanismos sugeridos estão disfunção estrutural e/ou deservação do soalho pélvico em consequência das forças exercidas durante o nascimento.

Retenção urinária e disfunção vesical costumam ser consequências de curta duração dos partos a fórceps e a vácuo (Mulder, 2012). É importante ressaltar que a episiotomia e a analgesia peridural, ambas associadas ao parto vaginal instrumentado, também são fatores de risco conhecidos para retenção urinária. Os sintomas têm curta duração e, nos casos típicos, regredem dentro de 24 a 48 horas em drenagem vesical passiva por cateter.

Quanto à disfunção urinária mais persistente, a paridade e, especialmente, o parto vaginal são fatores de risco conhecidos para incontinência urinária (Gyhagen, 2013; Rortveit, 2003). Além disso, alguns estudos demonstraram risco maior atribuível ao parto vaginal instrumentado (Baydock, 2009; Handa, 2011). Contudo, alguns estudos não confirmaram aumento do risco em comparação com o parto vaginal simples (Handa, 2012; Leijonhufvud, 2011; MacArthur, 2006; Thom, 2011).

As evidências relacionando a incontinência anal com o parto vaginal instrumentado são conflitantes. Alguns estudos demonstraram que a laceração do esfíncter anal causada por uma episiotomia mais ampla, mas não pelo tipo de parto, era o fator etiológico principal associado mais diretamente com a incontinência anal (Baud, 2011; Bols, 2010; Evers, 2012; Nygaard, 1997). Por outro lado, outros autores relacionaram diretamente o parto vaginal instrumentado com essa complicação (MacArthur, 2005; Pretlove, 2008). Contudo, esses estudos podem não ser incompatíveis porque, conforme mencionado antes, o parto vaginal instrumentado está associado a índices mais elevados de episiotomia mais ampla. É importante ressaltar que vários estudos e revisões não demonstraram que o parto cesariano confere proteção contra incontinência anal (Nelson, 2010).

Por fim, as evidências relacionando prolapso dos órgãos pélvicos com parto vaginal instrumentado também são inconclusivas (Gyhagen, 2013; Handa, 2011). Curiosamente, Glazener e colaboradores (2013) avaliaram mulheres 12 anos depois do parto por meio de um questionário de sintomas e por exame físico. As queixas de *sintomas* de prolapso foram relacionadas com o parto vaginal instrumentado, mas as *medidas objetivas de prolapso* demonstraram um efeito protetor conferido por esse tipo de parto, em comparação com o parto vaginal simples.

### ■ Morbidade perinatal

#### Lesões perinatais agudas

Essas lesões são mais comuns com os partos vaginais instrumentados do que com os partos cesarianos ou vaginais espontâneos simples. Embora possam ocorrer com qualquer método de parto, as lesões perinatais agudas são mais frequentes com a extração a vácuo. Alguns exemplos desse tipo de lesão são

cefalo-hematoma, hemorragia subgaleal, hemorragia da retina, icterícia neonatal secundária a essas hemorragias, distocia de ombro, fratura de clavícula e lacerações do couro cabeludo. Cefalo-hematoma e hemorragia subgaleal são lesões extracranianas descritas no [Capítulo 33](#).

Em 1998, a Food and Drug Administration (FDA) realizou uma Auditoria de Saúde Pública (Public Health Advisory) sobre a possível correlação entre parto por extração a vácuo e complicações fetais graves, inclusive morte. Em resposta a essa auditoria, o American College of Obstetricians and Gynecologists (1998) publicou sua opinião, recomendando a continuação do uso dos dispositivos a vácuo, quando há indicação. Naquele período, os especialistas estimaram que houve cerca de um evento adverso em 45.455 procedimentos realizados em um ano.

Por outro lado, o parto vaginal instrumentado a fórceps tem índices mais altos de lesão do nervo facial, lesão do plexo braquial, fratura deprimida do crânio e abrasão da córnea (Demissie, 2004; Dupuis, 2005; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Além disso, embora alguns estudos tenham associado a extração a vácuo aos índices mais altos de hemorragia intracraniana, outros demonstraram índices comparáveis com esses dois métodos (Towner, 1999; Wen, 2001; Werner, 2011).

Em termos gerais, quando o parto vaginal instrumentado foi comparado com o parto cesariano, os índices de hematoma extracraniano, fratura de crânio, lesão do nervo facial ou do plexo braquial, hemorragia da retina e laceração de face ou couro cabeludo foram menores com as cesarianas, enquanto a distocia de ombro não ocorre com esta última modalidade. Entretanto, é importante ressaltar que os índices de acidemia fetal não são mais altos com o parto vaginal instrumentado (Contag, 2010; Walsh, 2013). Os índices de hemorragia intracraniana são semelhantes entre os fetos nascidos por extração a vácuo, a fórceps ou cesariana depois do início do trabalho de parto (Towner, 1999). Contudo, esses índices são mais altos que entre os nascidos espontaneamente ou por cesariana antes do início do trabalho de parto. Esses autores sugeriram que o fator de risco em comum para hemorragia intracraniana fosse trabalho de parto anormal. Werner e colaboradores (2011), em sua avaliação de mais de 150.000 partos unifetais, relataram que o parto instrumentado a fórceps estava associado a menos complicações neurológicas em geral, quando comparado com o parto cesariano ou instrumentado a vácuo. Entretanto, como subgrupo, a hemorragia subdural era significativamente mais frequente nos dois grupos de parto vaginal instrumentado (fórceps e vácuo), em comparação com os fetos nascidos por cesariana.

Os estudos que compararam os índices de morbidade neonatal entre os partos a fórceps médio e cesariana chegaram a resultados conflitantes. No estudo realizado por Towner e colaboradores (1999), os autores demonstraram riscos semelhantes de hemorragia intracraniana. Bashore e colaboradores (1990) observaram índices de Apgar, níveis acidobásicos sanguíneos do cordão, admissão à unidade de terapia intensiva neonatal e traumatismo obstétrico semelhantes nos dois grupos. Entretanto, em um estudo mais recente, Robertson e colaboradores (1990) demonstraram índices significativamente maiores desses eventos adversos no grupo do parto a fórceps médio. Além disso, Hagadorn-Freathy e colaboradores (1991) evidenciaram risco mais alto de paralisia do nervo facial (9%) com o parto a fórceps médio.

#### Mecanismos da lesão aguda

Em geral, com o parto vaginal instrumentado, os tipos de lesão fetal podem ser explicados pelas forças exercidas. Nos casos de



cefalo-hematoma ou hemorragia subgaleal, a sucção, e talvez a rotação durante a extração a vácuo, podem causar laceração de um vaso calibroso (Figura 33-1). A hemorragia intracraniana pode ser causada por fratura de crânio e laceração vascular, ou apenas por laceração de um vaso em razão das forças exercidas. No caso da paralisia facial, uma das lâminas do fórceps pode comprimir o nervo contra os ossos da face (Duval, 2009; Falco, 1990). Os índices mais altos de distocia de ombro associados à extração a vácuo podem ser atribuídos ao ângulo da tração. Com o extrator a vácuo, esse ângulo gera forças vetoriais que, na verdade, puxam o ombro anterior para dentro da sínfise púbica (Caughey, 2005). Na tentativa de explicar as lesões do plexo braquial, Towner e Ciotti (2007) sugeriram que, à medida que a cabeça do feto desce pelo canal do parto, os ombros podem permanecer acima do orifício pélvico. Desse modo, como também ocorre com a distocia de ombro na sínfise púbica, essa “distocia de ombro no orifício pélvico” é superada pelas forças de tração, mas com estiramento concomitante do plexo braquial.

### Morbidade infantil de longo prazo

As evidências relativas ao desenvolvimento neurológico de longo prazo das crianças nascidas por parto vaginal instrumentado são tranquilizadoras. Seidman e colaboradores (1991) avaliaram mais de 52.000 recrutas das Forças de Defesa de Israel com menos de 17 anos e demonstraram que, independentemente do tipo de parto, os índices de problemas físicos ou cognitivos eram semelhantes. Wesley e colaboradores (1992) demonstraram escores de inteligência semelhantes entre crianças de 5 anos que nasceram por parto vaginal espontâneo, a fórceps ou a vácuo. Murphy e colaboradores (2004) não evidenciaram qualquer associação entre parto a fórceps e epilepsia em uma coorte de 21.441 adultos. Em sua revisão epidemiológica, O’Callaghan e colaboradores (2011) não demonstraram associação entre paralisia cerebral e parto vaginal instrumentado. Um estudo prospectivo realizado por Bahl e colaboradores (2007) incluiu os filhos de 264 mulheres submetidas a partos instrumentados. As incidências de morbidade relacionada com o desenvolvimento neurológico eram semelhantes entre as crianças nascidas por parto a fórceps bem-sucedido, parto a fórceps malsucedido seguido de cesariana, ou parto por cesariana sem fórceps.

Em sua maior parte, os dados relativos aos partos com fórceps médios são tranquilizadores. Broman e colaboradores (1975) demonstraram que as crianças nascidas de parto a fórceps médio tinham coeficientes de inteligência ligeiramente maiores com 4 anos de idade, quando comparados com os coeficientes das crianças nascidas por parto espontâneo. Utilizando o mesmo banco de dados, Friedman e colaboradores (1977, 1984) analisaram os testes de inteligência das crianças de 7 anos ou mais. Eles concluíram que as crianças nascidas de parto a fórceps médio tinham coeficientes de inteligência mais baixos, quando comparadas com as crianças nascidas de parto a fórceps baixo. Em outro estudo com base no mesmo banco de dados, Dierker e colaboradores (1986) compararam os desfechos de longo prazo das crianças nascidas de parto a fórceps médio com os das crianças nascidas de cesariana por distocia. O aspecto mais importante desse estudo foi o grupo de controle apropriado. Os referidos pesquisadores demonstraram que o nascimento por parto a fórceps não estava associado a déficits do desenvolvimento neurológico. Por fim, Nilsen (1984) avaliou homens de 18 anos e demonstrou que os nascidos por fórceps de Kielland tinham coeficientes de inteligência mais altos do que aqueles nascidos por parto espontâneo, extração a vá-

cuo ou cesariana. Como descrito adiante, Burke e colaboradores (2012) relataram 144 casos de tentativa de rotação com fórceps de Kielland e demonstraram morbidade mínima.

## TENTATIVA DE PARTO VAGINAL INSTRUMENTADO

Quando se espera que a tentativa de realizar um parto vaginal instrumentado seja difícil, o procedimento deve ser considerado experimental. Esse tipo de parto deve ser realizado preferencialmente em um centro cirúrgico com equipamentos e profissionais disponíveis para realizar uma cesariana imediata. Quando não é possível aplicar os fórceps de maneira satisfatória, o procedimento deve ser interrompido, e o parto deve ser finalizado por extração a vácuo ou cesariana. Com a primeira técnica, se não houver descida do feto depois da aplicação de tração, a tentativa deve ser interrompida, e a cesariana, realizada.

Com essas advertências em mente, o parto por cesariana realizado depois de uma tentativa de parto vaginal instrumentado não foi associado a desfechos neonatais adversos, contanto que o traçado de frequência cardíaca fetal fosse tranquilizador (Alexander, 2009). Um estudo semelhante avaliou 122 mulheres submetidas a uma tentativa de parto a fórceps médio ou extração a vácuo em condições com preparação completa para um parto por cesariana (Lowe, 1987). Os pesquisadores não detectaram qualquer diferença significativa nos índices de morbidade materna ou neonatal imediata, em comparação com 42 mulheres que deram à luz por cesariana por indicações semelhantes, mas não foram submetidas a tentativas de parto instrumentado. Por outro lado, a morbidade neonatal foi maior entre 61 mulheres que tiveram partos malsucedidos “inesperados” a fórceps ou por extração a vácuo, quando não foram realizados os preparativos para uma cesariana imediata.

Entre os fatores associados ao parto instrumentado malsucedido estavam persistência da apresentação occipitossacra, ausência de anestesia regional ou geral, e peso ao nascer maior que 4.000 g (Ben-Haroush, 2007). De modo a evitar a morbidade causada pelo insucesso do parto a fórceps ou por extração a vácuo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendou que essas tentativas sejam realizadas apenas se a avaliação clínica for altamente sugestiva de um desfecho favorável. Além disso, recomendamos que os profissionais estejam bem-treinados.

A instrumentação sequencial costuma envolver uma tentativa de extração a vácuo, seguida de uma tentativa de parto a fórceps. Conforme já mencionado, essa abordagem está embasada quase certamente nos índices de conclusão mais altos com o parto a fórceps, em comparação com a extração a vácuo. Nenhuma evidência justifica essa prática, tendo em vista que ela aumenta de maneira significativa os riscos de traumatismo fetal (Dupuis, 2005; Murphy, 2001; Gardella, 2001). Em razão desses desfechos adversos, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) não recomenda o uso sequencial de instrumentos, a menos que haja uma “razão convincente e justificável”.

## TREINAMENTO

À medida que os partos vaginais instrumentados diminuíram, o mesmo aconteceu com as oportunidades de treinamento. Há 15 anos, Hankins e colaboradores (1999) relataram que menos da

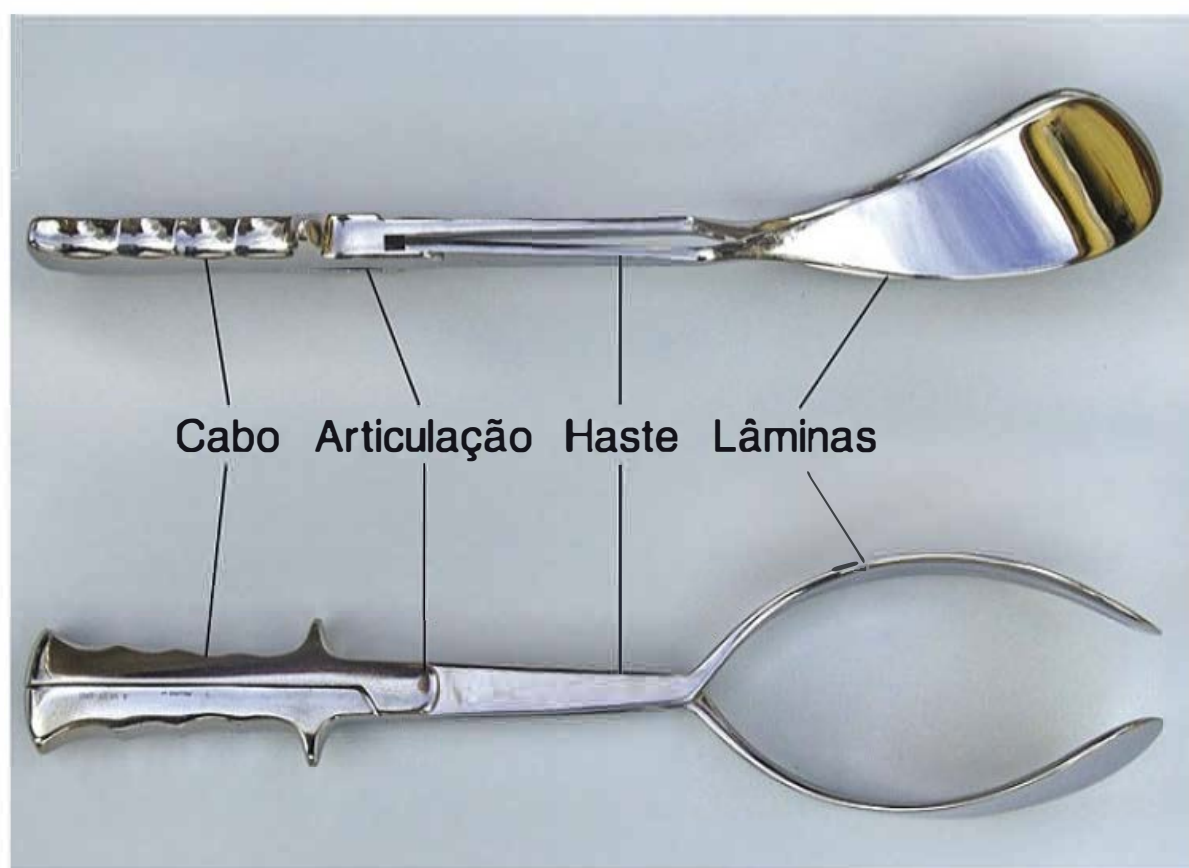




**FIGURA 29-2** Férceps de Elliot. **A.** Observe a curvatura pélvica ampla das lâminas. **B.** A curvatura cefálica, que se acomoda à cabeça do feto, fica evidente quando as lâminas estão articuladas. A lâmina fenestrada e o pedículo largo à frente da articulação do tipo inglês caracterizam esse tipo de férceps.

metade dos coordenadores de residência esperavam que os treinados tivessem experiência com parto a férceps médio. Com base nos dados demonstrados na [Figura 29-1](#), nosso grupo e outros acreditam que o número seja muito menor hoje (Miller, 2014). Em muitos programas, o treinamento nos partos a férceps baixo ou de alívio alcançou níveis extremamente reduzidos. Entre os residentes que concluíram seu treinamento em 2012, o Accreditation Council for Graduate Medical Education (2012) citou uma média de apenas seis partos a férceps e 16 partos por extração a vácuo.

Como o treinamento prático tradicional tem evoluído, os programas de residência deveriam dispor de obstetras habilitados prontamente disponíveis para ensinar esses procedimentos por meio de simulação e também por meio de casos reais (Spong, 2012). Além disso, a eficácia do treinamento por simulação está comprovada (Bahl, 2009; Dupuis, 2006, 2009; Leslie, 2005). Em um programa de residência, os índices de morbidade materna e neonatal associados ao parto vaginal instrumentado foram reduzidos depois da introdução de um programa de educação formal que incluía um manequim e um modelo pélvico (Cheong, 2004). Em outro programa, a designação de um médico assistente para o trabalho de parto e o nascimento com o objetivo específico de facilitar o treinamento em parto a férceps resultou no aumento de 59% nos índices de nascimento vaginal instrumentado a férceps.



**FIGURA 29-3** Férceps de Tucker-McLane. A lâmina é maciça, e a haste é estreita.

## PARTO A FÉRCEPS

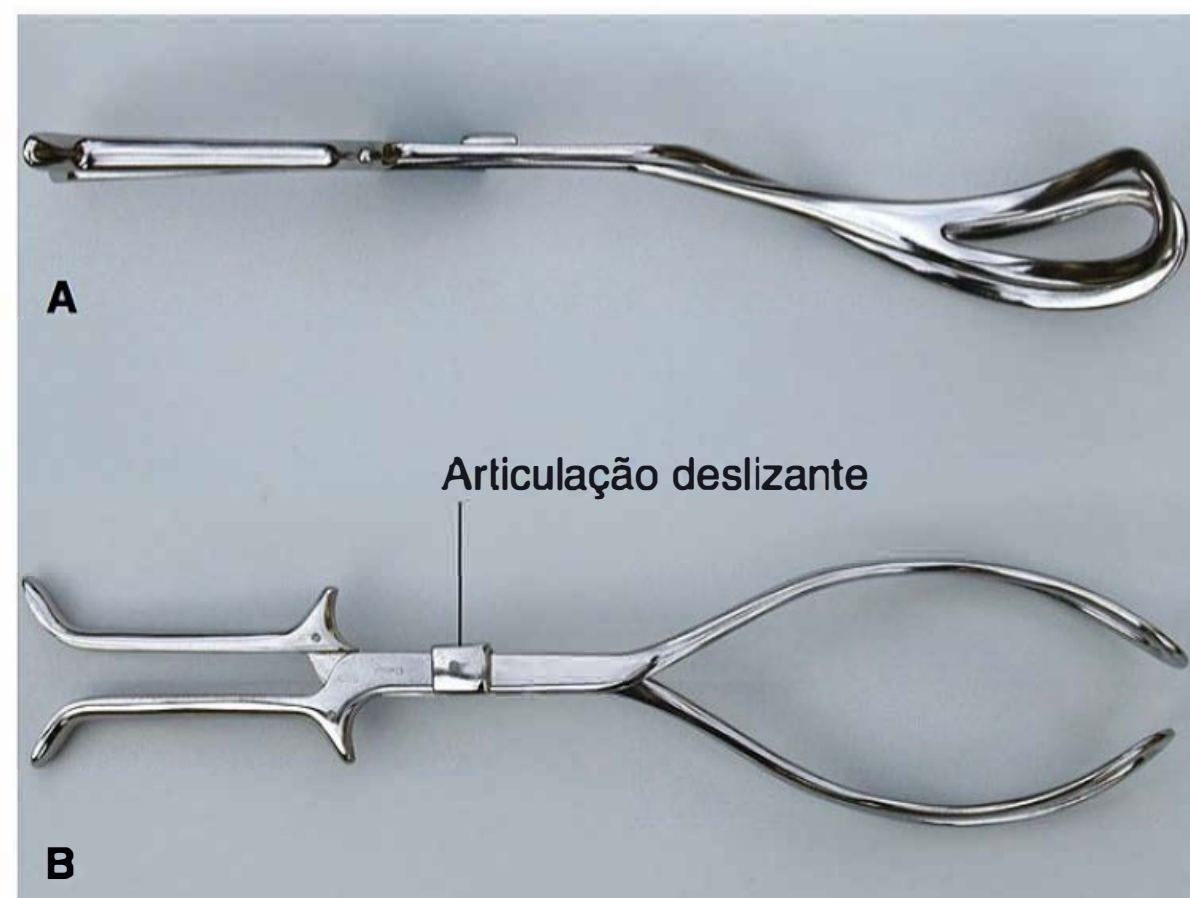
### Desenhos dos férceps

Basicamente, os férceps consistem em dois ramos que se entrecruzam. Cada ramo tem quatro componentes: lâmina, haste, trava e cabo. Cada lâmina tem duas curvaturas: a curvatura cefálica externa acomoda-se à cabeça do feto, enquanto a curvatura pélvica superior corresponde mais ou menos ao eixo do canal de parto. Algumas variações têm uma abertura interna ou uma depressão ao longo da superfície da lâmina, sendo conhecidas como férceps *fenestrado* ou *pseudofenestrado*, respectivamente ([Figura 29-2](#)). Essas modificações da lâmina permitem uma preensão mais firme da cabeça fetal, mas à custa de espessura aumentada, que pode agravar o traumatismo vaginal. Em geral, os férceps de Simpson ou de Elliot, com suas lâminas fenestradas, são usados para retirar fetos com cabeças moldadas, como ocorre comumente nas gestantes nulíparas. O férceps de Tucker-McLane tem lâminas finas e costuma ser utilizado em fetos com cabeças arredondadas, que são mais típicos nas mulheres multíparas ([Figura 29-3](#)). Contudo, na maioria dos casos, qualquer um desses férceps é adequado.

As lâminas são conectadas aos cabos por hastes. O método comum de articulação – trava inglesa – consiste em um soquete localizado na haste em sua junção com o cabo, ao qual se adapta outro soquete localizado exatamente no mesmo ponto do cabo oposto (ver [Figura 29-3](#)). Uma trava deslizante é usada em alguns férceps, inclusive no férceps de Kielland ([Figura 29-4](#)).

### Aplicação das lâminas do férceps e extração

As lâminas do férceps prendem a cabeça do feto e são aplicadas de acordo com a apresentação da cabeça fetal. Se ela estiver em uma apresentação occítopúbica, dois ou mais dedos da mão direita são introduzidos na região posterior esquerda da vulva e, então, na vagina ao lado da cabeça fetal. O cabo do ramo esquerdo é firmado entre o polegar e dois dedos da mão esquerda ([Figura 29-5](#)). A seguir, a ponta da lâmina é introduzida suavemente na vagina, entre a cabeça do feto e a superfície palmar dos dedos da mão direita ([Figura 29-6](#)). De forma a aplicar a lâmina direita, dois ou mais dedos da mão esquerda são intro-



**FIGURA 29-4** Férceps de Kielland. Os componentes característicos desse tipo de férceps são curvatura pélvica mínima (**A**), articulação deslizante (**B**), e peso leve.

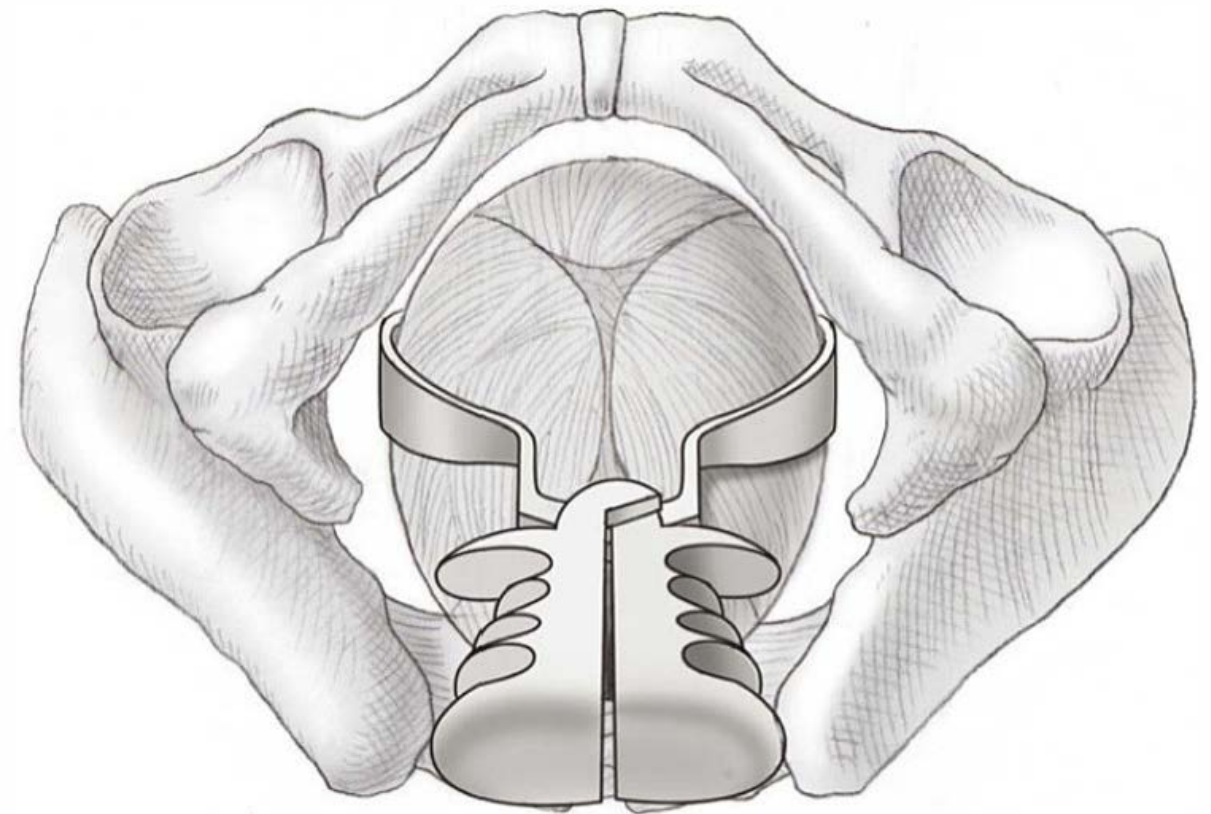




**FIGURA 29-5** O cabo do ramo esquerdo do fórceps é firmado pela mão esquerda. A lâmina é introduzida no lado esquerdo da pelve, entre a cabeça do feto e os dedos da mão direita do médico.

duzidos na parte posterior direita da vagina para direcionar a lâmina direita. Essa lâmina é segurada com a mão direita e introduzida na vagina conforme foi descrito para a lâmina esquerda. Depois de sua aplicação, os dois ramos são articulados (**Figura 29-7**). Quando a cabeça está em apresentação occipitopúbica esquerda ou direita, em geral se introduz primeiro a lâmina que ficará em nível mais baixo.

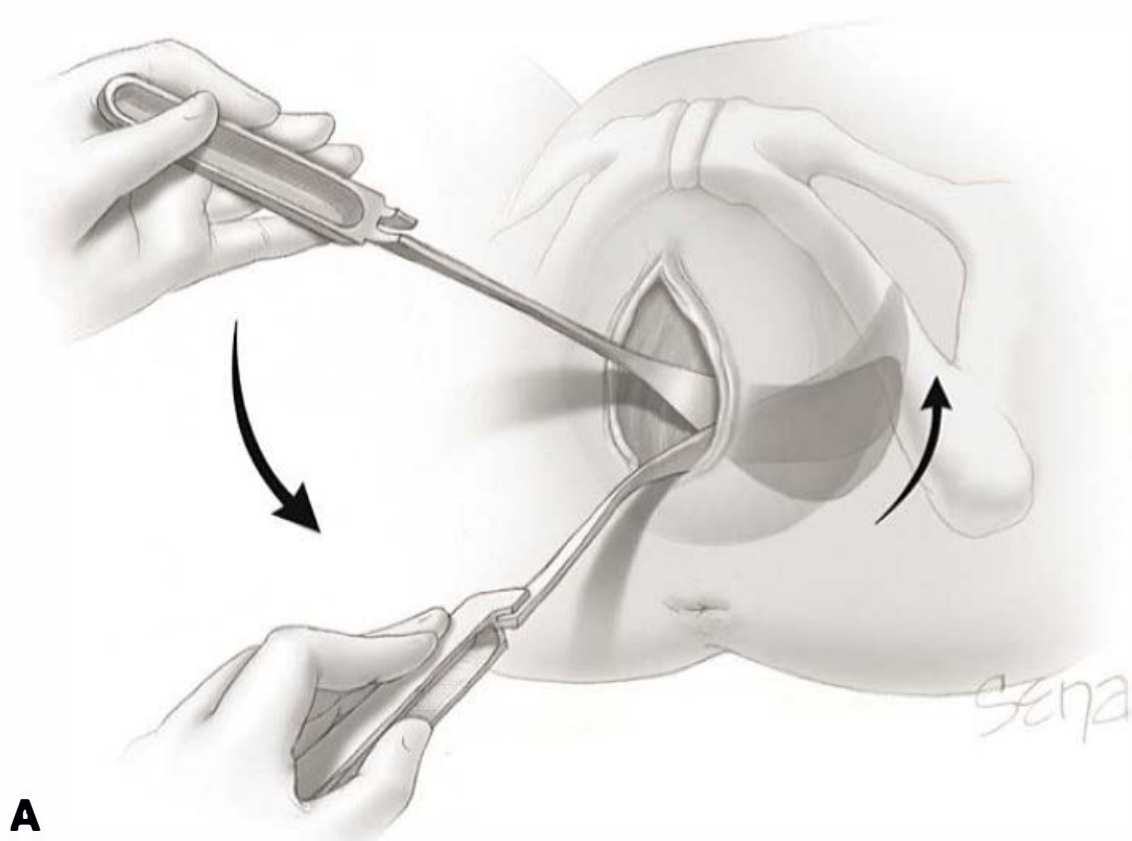
As lâminas do fórceps são construídas de forma que sua curvatura cefálica seja perfeitamente adaptada às superfícies laterais da cabeça do feto. O diâmetro biparietal da cabeça fetal corresponde à maior distância entre as lâminas corretamente aplicadas. Por essa razão, a cabeça do feto pode ser fir-



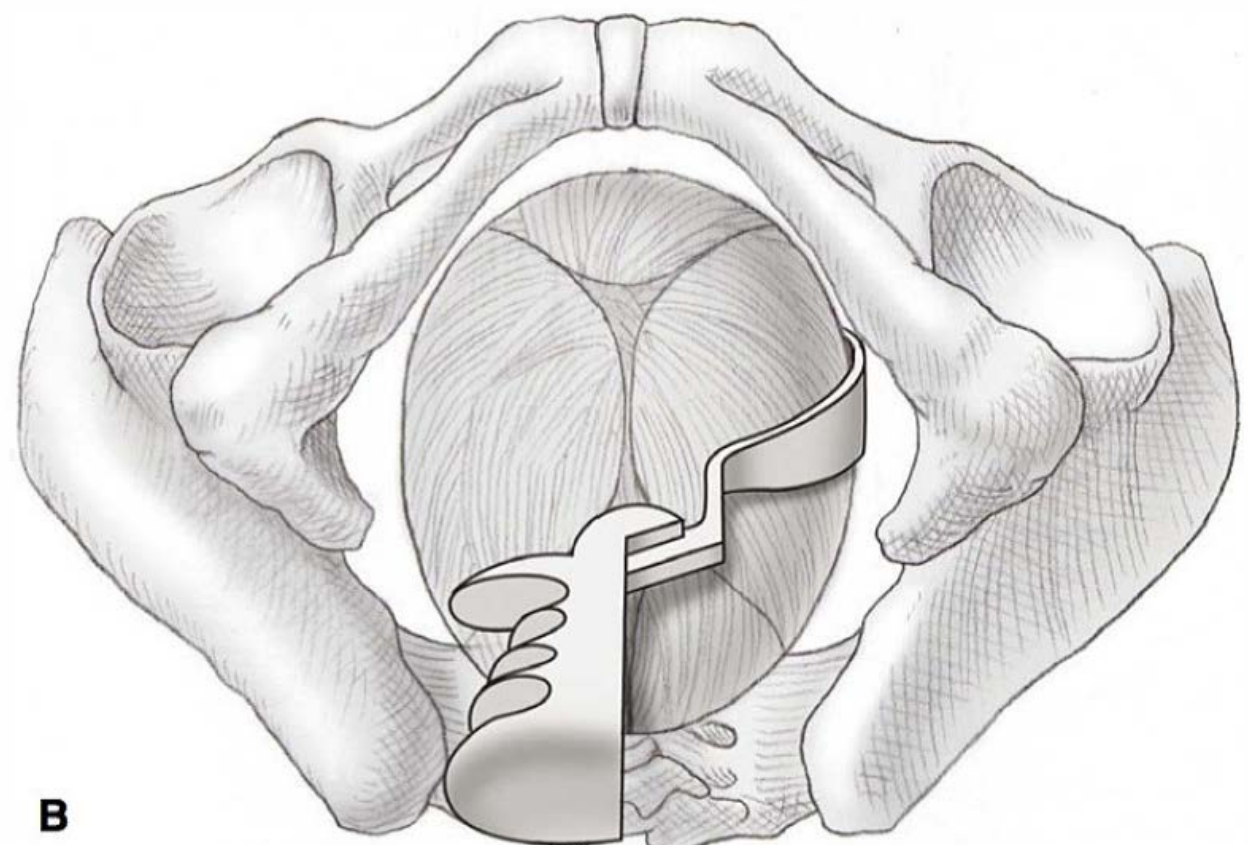
**FIGURA 29-7** Nesse caso, a apresentação encontra-se em posição occipitopúbica, e as lâminas do fórceps estão aplicadas simetricamente e articuladas.

memente agarrada apenas quando o eixo longo das lâminas corresponde ao diâmetro occipitomentoniano. Esses diâmetros estão ilustrados na **Figura 7-12**. Desse modo, a maioria das lâminas é aplicada sobre a face. Quando o feto está em apresentação occipitopúbica, as bordas côncavas das lâminas são dirigidas para a sutura sagital. Quando o feto está em apresentação occiptossacra, as bordas côncavas são voltadas para a face fetal.

Na apresentação occipitopúbica, as lâminas aplicadas de modo adequado ficam equidistantes da sutura sagital, e cada lâmina fica equidistante de sua sutura lambdoide adjacente. Na apresentação occiptossacra, as lâminas ficam equidistantes entre a linha média da face e o supercílio. Também na apresentação occiptossacra, as lâminas ficam posicionadas simetricamente com relação à sutura sagital e cada sutura coronal. Quando é aplicado conforme descrito anteriormente, o fórceps não deve deslizar, e a tração pode ser exercida com maior eficiência. Com a maioria dos fórceps, se uma lâmina for aplicada sobre o supercílio e a outra sobre o occipício, o instrumento não poderá ser travado; se for travado, as lâminas escorregam quando se aplica tração (**Figura 29-8**). Por essas razões, o fórceps deve ser aplicado diretamente nas superfícies laterais da cabeça fetal, ao longo do diâmetro occipitomentoniano.



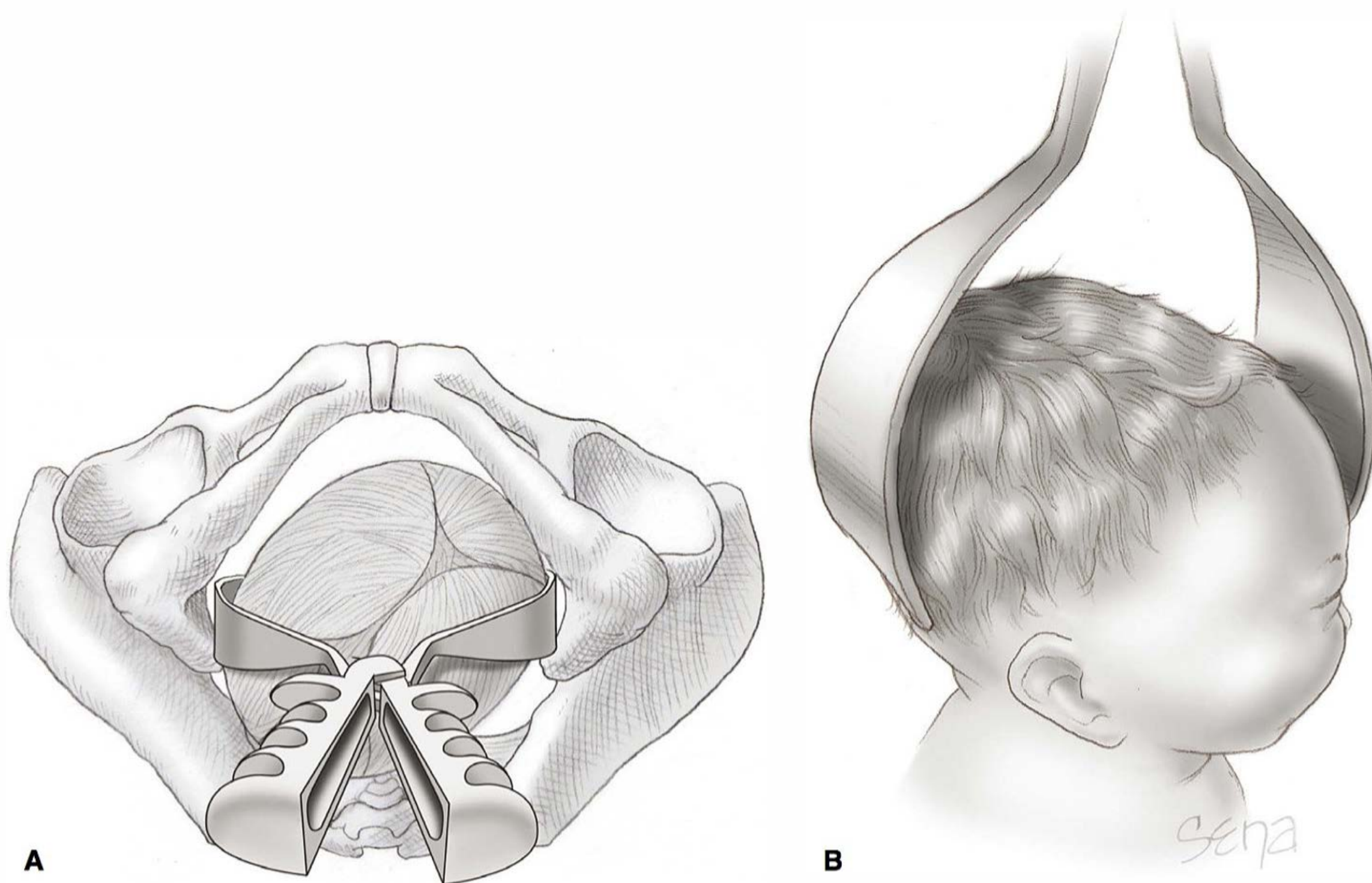
**A**



**B**

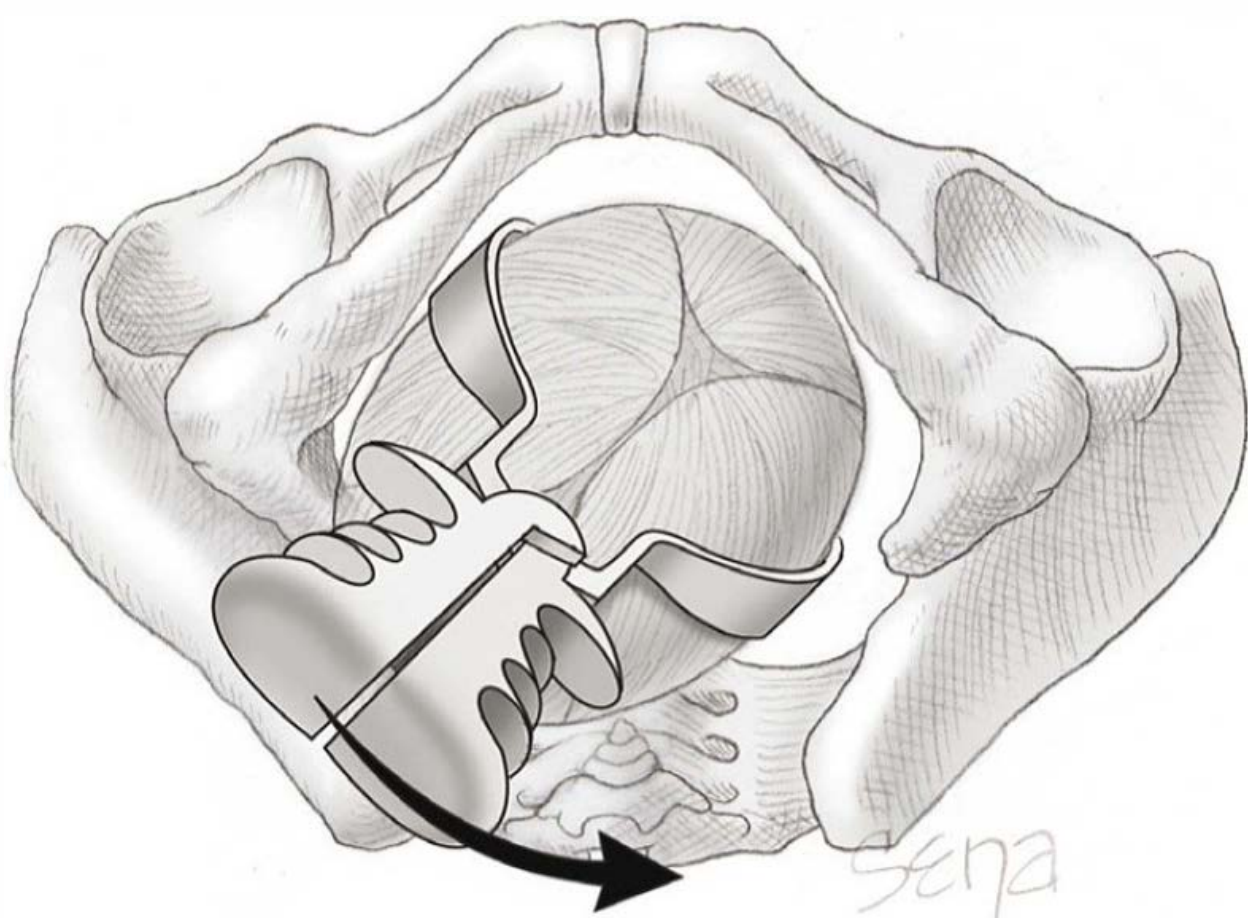
**FIGURA 29-6 A.** Continuação da introdução da lâmina esquerda. A mão direita (não ilustrada nesta figura) direciona a aplicação da lâmina. Observe o arco formado pelos cabos à medida que são girados para o lado esquerdo da mãe. **B.** A mão de um assistente pode ser usada para manter esse cabo em posição, à medida que a segunda lâmina é aplicada.





**FIGURA 29-8** Aplicação incorreta do fórceps. **A.** Uma lâmina está sobre o occipício e a outra no supercílio. O fórceps não pode ser travado. **B.** Com a aplicação inadequada, as lâminas tendem a escorregar com a tração.

Se for necessário, a rotação para a apresentação occipitopúbica deve ser realizada antes de aplicar tração (**Figura 29-9**). Quando há certeza de que as lâminas estão aplicadas de modo satisfatório, uma tração horizontal suave e intermitente é exercida em conjunto com os esforços maternos até que o períneo comece a abaular (**Figura 29-10**). Com a tração, à medida que a vulva é distendida pelo occipício, pode-se realizar episiotomia se houver necessidade. A tração horizontal adicional é aplicada, e os cabos são levantados gradativamente até que, por fim, apontem quase diretamente para cima à medida que os ossos parietais emergem (**Figuras 29-11 e 29-12**). Conforme os cabos são levantados, a cabeça é estendida. Durante a extração da cabeça, deve-se reproduzir ao máximo possível o nascimento espontâneo.



**FIGURA 29-9** O fórceps está travado. O vértice é girado da apresentação occipitopúbica esquerda para a occipitopúbica (seta).

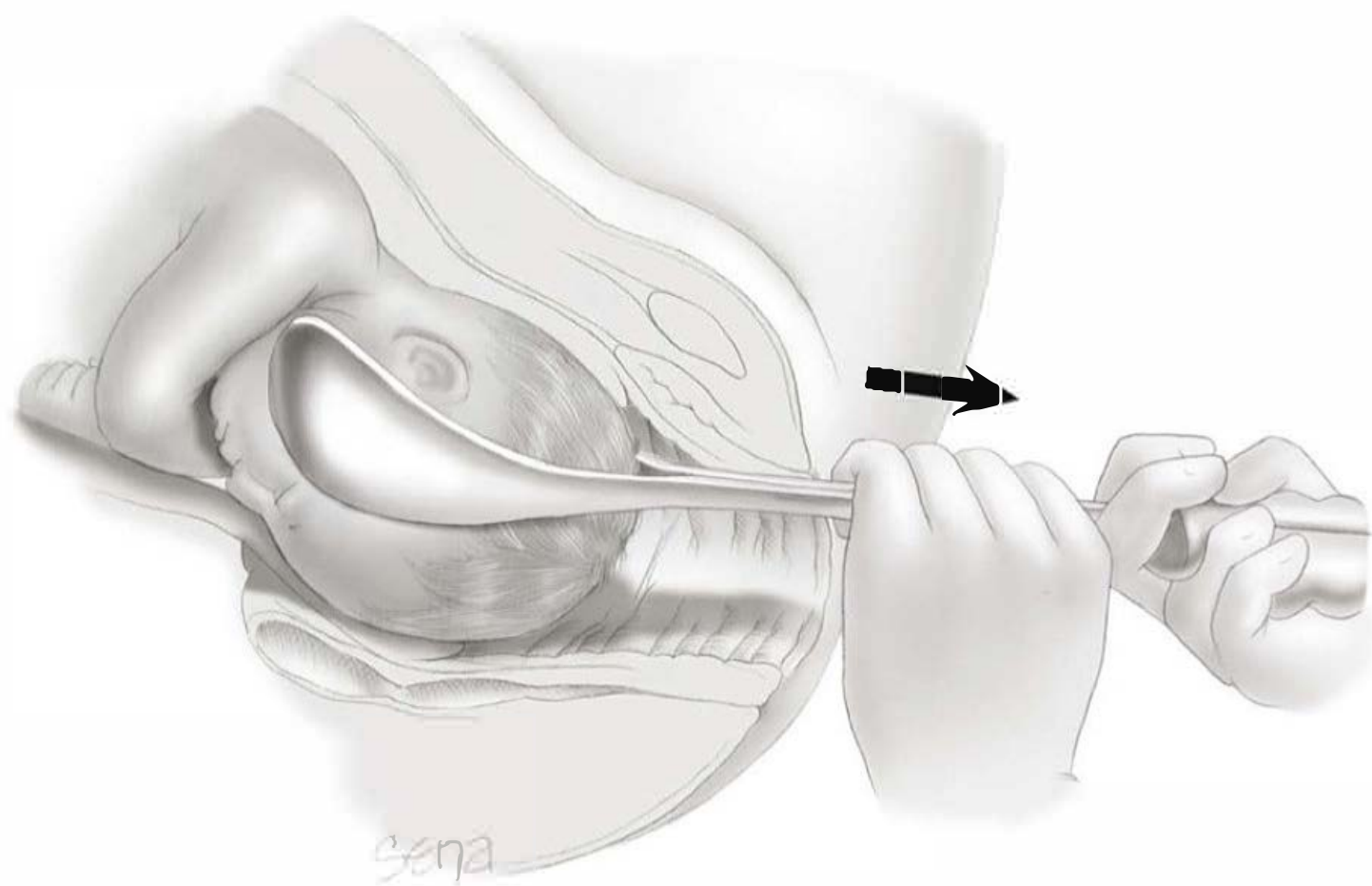
A força produzida pelo fórceps no crânio fetal é uma combinação complexa de tração e compressão exercidas pelo instrumento, bem como o atrito provocado pelos tecidos maternos. É impossível determinar a força exercida pelo fórceps em determinada paciente. Por essa razão, a aplicação da tração deve ser intermitente, e o médico deve permitir que a cabeça retroceda entre as contrações, como também ocorre durante o trabalho de parto espontâneo. Exceto quando há alguma indicação urgente (p. ex., bradicardia fetal grave), o nascimento deve ser suficientemente lento, controlado e suave para evitar a compressão excessiva da cabeça. É preferível aplicar tração apenas durante cada contração uterina. O esforço expulsivo realizado pela mãe potencializa a ação do fórceps.

Depois que a vulva estiver bem distendida pela cabeça, o parto pode ser finalizado de várias formas. Alguns médicos mantêm o fórceps aplicado para controlar a progressão da cabeça. Entretanto, a espessura das lâminas acentua a distensão da vulva e, desse modo, aumenta as chances de laceração ou a necessidade de episiotomia ampla. A fim de evitar isso, o fórceps pode ser retirado e, em seguida, o parto é concluído pelos esforços maternos (**Figura 29-13**). É importante ressaltar que, quando as lâminas são desarticuladas e retiradas antes do tempo, a cabeça pode retroceder e prolongar o trabalho de parto. Em alguns casos, os esforços expulsivos podem ser facilitados pela realização da manobra de Ritgen modificada.

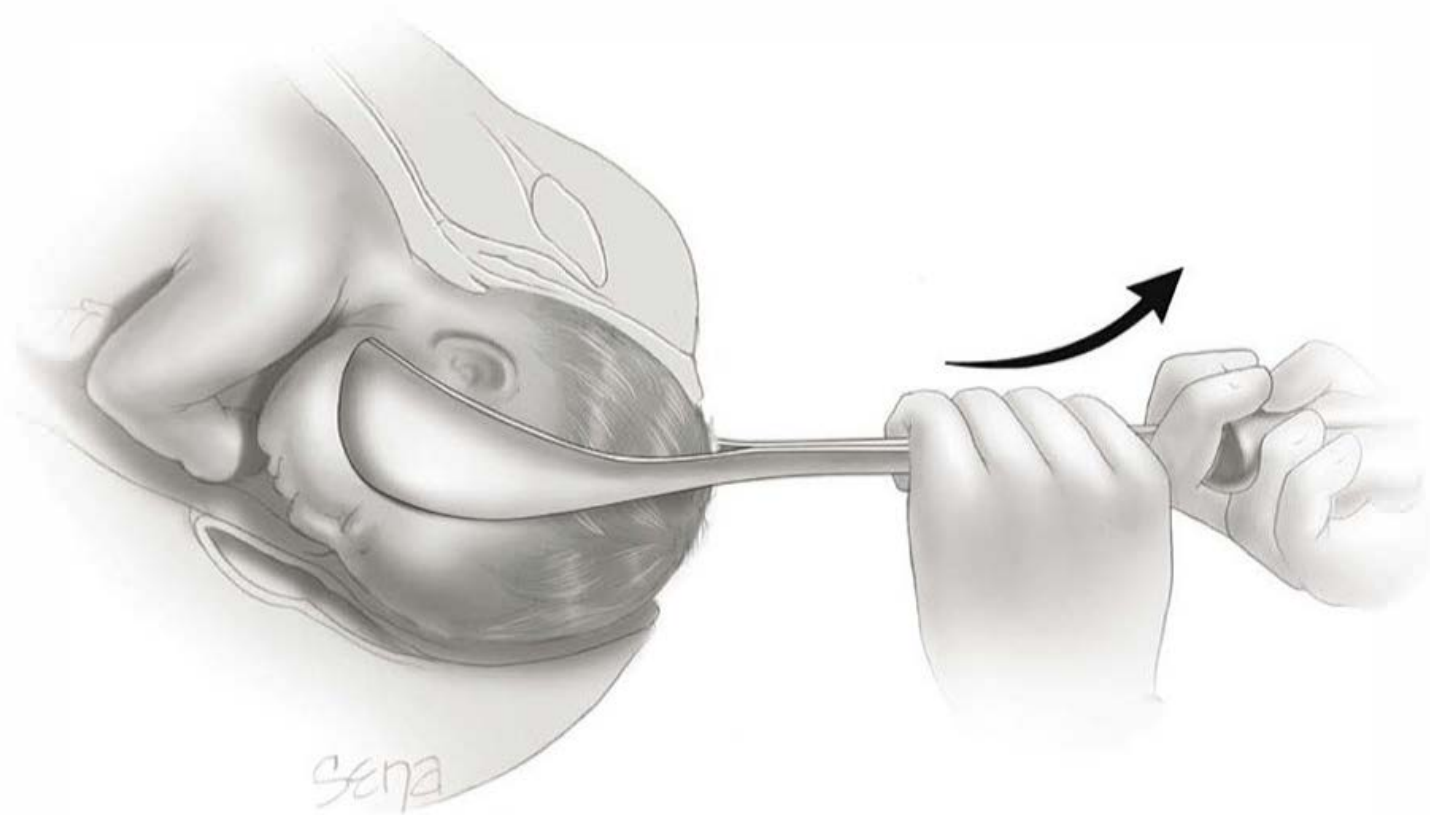
### ■ Nascimento nas variedades posteriores

Em alguns casos, o nascimento imediato pode tornar-se necessário quando a fontanela occipital pequena está voltada na direção de uma das sincondroses sacroilíacas, isto é, nas apresentações occiptossacra direita ou occiptossacra esquerda. Quando o nascimento nessa apresentação se torna necessário, a cabeça

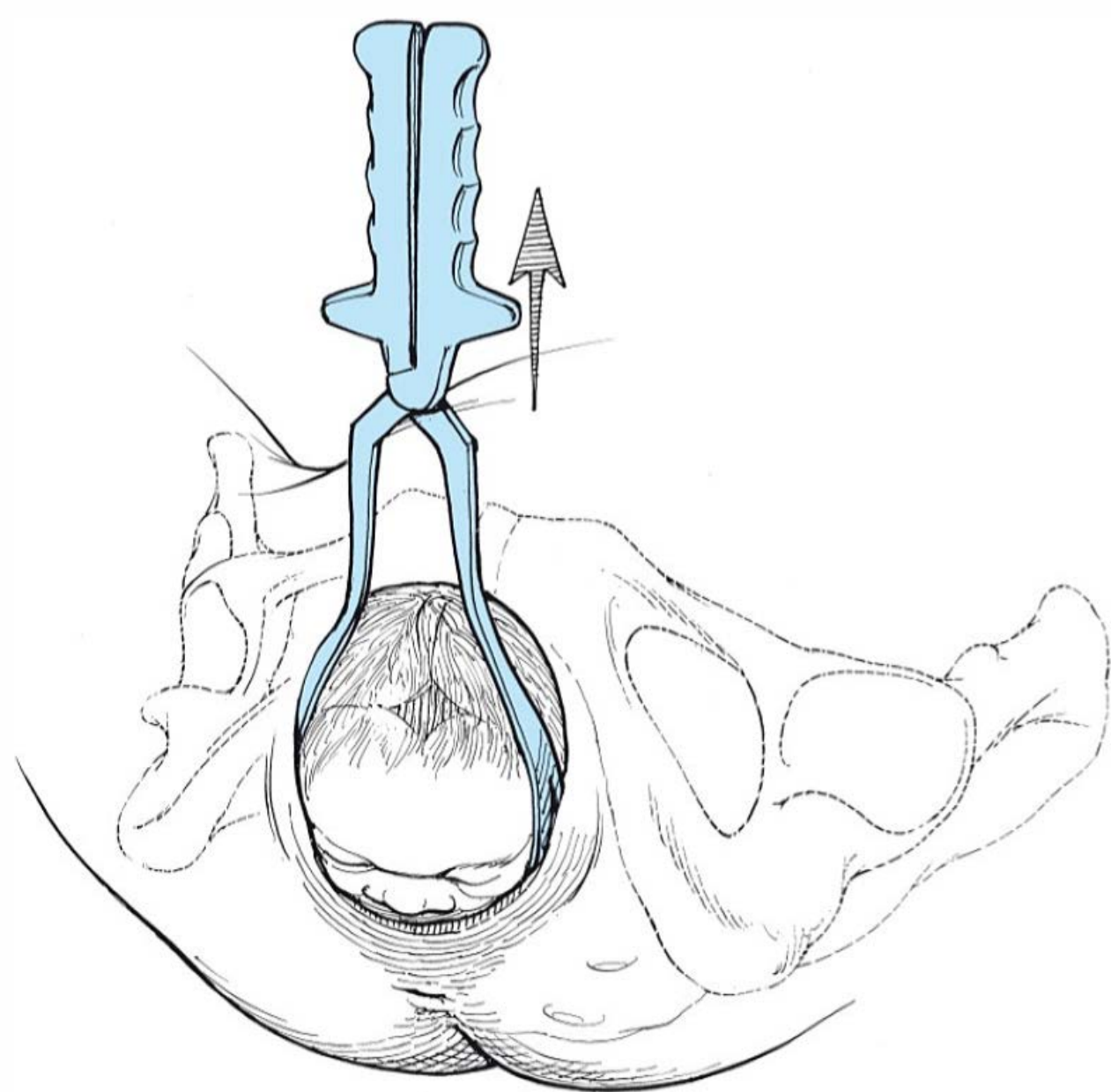




**FIGURA 29-10** Occítopúbica. Nascimento a fórceps baixo. A direção da tração suave para a remoção da cabeça é indicada (seta).



**FIGURA 29-11** A tração circunferencial para cima (seta) é aplicada à medida que a cabeça emerge.



**FIGURA 29-12** A tração para cima é mantida à medida que a cabeça é liberada.

em geral não está perfeitamente flexionada. Em alguns casos, quando a mão é introduzida na vagina para localizar a orelha posterior, o occipício gira de modo espontâneo na direção anterior, indicando que a rotação manual da cabeça fetal pode ser facilmente conseguida.

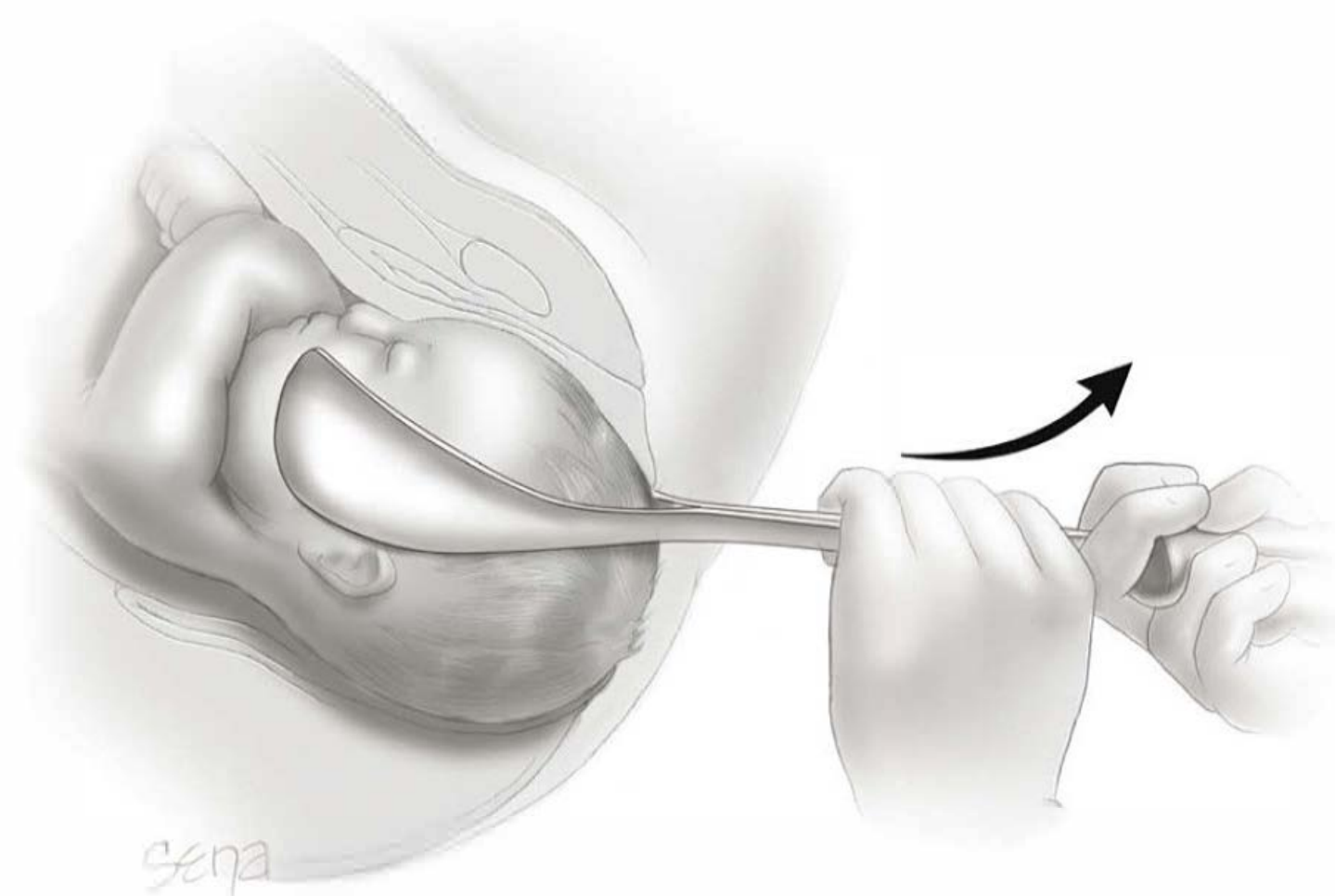
Com a rotação manual, uma mão aberta é introduzida na vagina. A palma da mão envolve a sutura sagital da cabeça do feto. Os dedos do médico circundam um lado da face fetal, e o polegar estende-se ao longo do outro lado. Quando o occipício está em apresentação posterior direita, a rotação é realizada no sentido horário para trazê-lo para a apresentação occítopúbica direita ou occítopúbica. Com a apresentação occítopossacra esquerda, a rotação é realizada em sentido anti-horário. Quando se encontra resistência durante a rotação, a cabeça pode ser ligeiramente elevada, mas não deve ser desinsinuada, pois isso acarretaria o risco de prolapso do cordão. Depois que o occipício estiver em uma variedade púbica, o trabalho de parto poderá prosseguir, ou o fórceps poderá ser aplicado. Le Ray e colaboradores (2007, 2013) relataram índice de sucesso maior que 90% com a rotação manual.

As rotações manuais são realizadas mais facilmente nas múltiparas. Quando não é possível realizar facilmente a rotação manual, a aplicação das lâminas na cabeça do feto em uma variedade posterior e o nascimento em apresentação occítopossacra podem ser os procedimentos mais seguros (Figura 29-14). Em muitos casos, a causa da



**FIGURA 29-13** O fórceps pode ser desarticulado à medida que a cabeça sai. A manobra de Ritgen modificada pode ser realizada para concluir a saída da cabeça.





**FIGURA 29-14** Parto a fórceps de alívio com a apresentação occíptossaca. A cabeça deve ser flexionada depois que o bregma passa sob a sínfise.

persistência na apresentação occíptossaca e da dificuldade de realizar a rotação é uma pelve antropoide. Essa estrutura opõe-se à rotação e predispõe ao nascimento em variedade posterior (Figura 2-10).

No parto a fórceps de um feto em apresentação occíptos-saca, deve-se aplicar tração horizontal até que a base do nariz fique sob a sínfise. Em seguida, os cabos do fórceps devem ser levantados lentamente até que o occipício apareça de maneira gradativa sobre a margem anterior do períneo. Nesse momento, o fórceps deve ser puxado para baixo, e o nariz, a face e o queixo emergem sucessivamente da vulva.

O nascimento em apresentação occíptossaca provoca distensão mais acentuada da vulva, e pode ser necessário realizar uma episiotomia ampla. Pearl e colaboradores (1993) revisaram 564 nascimentos em apresentação occíptossaca e, como controles, compararam com 1.068 nascimentos em apresentação occíptopúbica. O grupo em occíptossaca teve incidências mais altas de lacerações perineais graves e episiotomias amplas em comparação com o grupo em occíptopúbica. Na Holanda, de Leeuw e colaboradores (2008) estudaram mais de 28.500 partos vaginais instrumentados, relatando resultados semelhantes. As consequências dessas lacerações perineais estão descritas no Capítulo 27. Os fetos nascidos em apresentação occíptossaca tiveram incidência mais alta de paralisias de Erb e do nervo facial (1 e 2%, respectivamente) em comparação com os nascidos em apresentação occíptopúbica. Por fim, como seria esperado, as rotações para a variedade occíptopúbica reduziram o traumatismo obstétrico perineal (Bradley, 2013).

Nas rotações dos fetos em apresentação occíptossaca, podem ser usados fórceps de Tucker-McLane, Simpson ou Kielland. O occipício oblíquo pode ser girado 45° para a posição posterior, ou 135° para a posição anterior. Quando a rotação é realizada com o fórceps de Tucker-McLane ou de Simpson, a cabeça deve ser flexionada, mas isso não é necessário com o fórceps de Kielland, pois esse instrumento tem curvatura pélvica menos acentuada. Durante a rotação do occipício para a posição anterior com o fórceps de Tucker-McLane ou de Simpson, a curvatura pélvica inicialmente voltada para cima fica, ao final da rotação, invertida e dirigida posteriormente. A tentativa de concluir o nascimento com o instrumento nessa posição tende a causar lacerações do sulco vaginal e das paredes laterais. Para evitar esse tipo de traumatismo, é essencial

retirar e reaplicar o instrumento conforme descrito anteriormente.

### ■ Rotação dos fetos nas variedades occíptotransversas

Quando o occipício está em posição oblíqua anterior, ela gira espontaneamente e aos poucos na direção da sínfise púbica à medida que se aplica tração. Contudo, quando a posição é diretamente transversa, faz-se necessário realizar um movimento rotatório do fórceps. Quando o occipício está orientado na direção do lado esquerdo da paciente, é necessário realizar rotação em sentido anti-horário do lado esquerdo para a linha média. Para as apresentações occíptotransversas direitas, a rotação deve ser em sentido horário.

Quando os obstetras são experientes, podem ser alcançados índices altos de sucesso com morbidade materna mínima (Burke, 2012; Stock, 2013). Com esse procedimento, pode-se utilizar um fórceps convencional (p. ex., fórceps de Simpson) ou um instrumento especial (p. ex., fórceps de Kielland). O fórceps de Kielland tem trava deslizante e curvatura pélvica mínima (ver Figura 29-4). Em cada cabo, há um pequeno botão que indica a direção do occipício. A altura da cabeça fetal deve ficar exatamente no nível das espinhas ciáticas ou, de preferência, abaixo delas, principalmente quando há conformação acentuada do crânio.

Kielland descreveu dois métodos para a aplicação da lâmina anterior. O primeiro é o método deslizante ou oscilante, no qual a lâmina anterior é introduzida ao lado da pelve sobre o supercílio ou a face. Em seguida, a lâmina é arqueada ao redor do supercílio ou da face até uma posição anterior, mantendo seu cabo perto da nádega materna oposta durante toda a manobra. A segunda lâmina é introduzida por trás, e os dois ramos são travados.

O segundo método é a aplicação clássica, na qual a lâmina anterior é introduzida primeiro com sua curvatura cefálica voltada para cima, descrevendo uma curva sob a sínfise. Depois que tiver avançado o suficiente para dentro da vagina, a lâmina é girada ao redor de seu eixo em 180° de forma a adaptar-se a curvatura cefálica à cabeça. Ver descrição mais detalhada do parto a fórceps de Kielland na segunda edição do *Operative Obstetrics* (Gilstrap, 2002).

A aplicação do fórceps a um feto em apresentação occíptotransversa nas mulheres com pelve platipeloide não deve ser tentada até que a cabeça fetal tenha chegado ao soalho pélvico ou esteja perto. Qualquer que seja a posição inicial da cabeça, após rotação, o nascimento finalmente é conseguido exercendo-se tração para baixo até que o occipício apareça na vulva. Depois disso, o restante do parto é concluído conforme descrito anteriormente para o parto em apresentação occíptopúbica.

### ■ Parto a fórceps na apresentação de face

Com a apresentação de face em mento anterior, o fórceps pode ser usado para realizar o parto vaginal. As lâminas são aplicadas nas superfícies laterais da cabeça, ao longo do diâmetro occíptomentoniano, com a curvatura pélvica voltada na direção do pescoço. O médico deve exercer tração para baixo até que o mento apareça sob a sínfise. Em seguida, com um movimento do fórceps para cima, a face é extraída lentamente, aparecendo sucessivamente o nariz, os olhos, o supercílio e o occipício na



margem anterior do períneo. O fórceps não deve ser aplicado quando o feto está em posição mentosacro, pois o parto vaginal não é possível, exceto quando os fetos são muito pequenos.

EXTRAÇÃO A VÁCUO

Desenho do extrator a vácuo

Com a técnica de extração a vácuo, a sucção é produzida dentro de uma cúpula (ventosa) aplicada no couro cabeludo do feto, de modo que a tração da ventosa facilite a expulsão do feto. Nos Estados Unidos, *extrator a vácuo* é o termo preferido para os dispositivos ilustrados na Figura 29-15, enquanto na Europa eles são conhecidos comumente como *ventosas* – do francês *ventouse*, que literalmente significa “cúpula macia”. As vantagens teóricas desse dispositivo em comparação com o fórceps são posicionamento mais fácil e preciso na cabeça do feto e prevenção do uso de lâminas que ocupam espaço na vagina e, desse modo, redução dos índices de traumatismo materno.

Como já mencionado, os dispositivos a vácuo têm cúpula (ou ventosa), haste, cabo e gerador de vácuo. As cúpulas a vácuo podem ser metálicas ou de plástico rígido ou macio e também podem diferir quanto ao formato, ao tamanho e à possibilidade de reutilização. Nos Estados Unidos, as cúpulas não metálicas em geral são preferidas, e existem dois tipos principais. A cúpula macia é um dispositivo flexível em forma de funil ou sino, enquanto o tipo rígido tem uma cúpula firme e achatada em forma de cogumelo e uma borda circular em torno da ventosa (Tabela 29-2). Para comparação, as cúpulas rígidas em forma de cogumelo geram significativamente mais força de tração (Hofmeyr, 1990; Muise, 1993). Quando a cabeça do feto está em apresentação occíptossacra ou há assinclitismo, a cúpula mais chata também facilita a aplicação no ponto de flexão, que em geral está menos acessível com essas posições da cabeça. O inconveniente é que as cúpulas mais planas têm índices mais altos de laceração do couro cabeludo. Desse modo, alguns fabricantes recomendam o uso de cúpulas macias com formato de campânula para os partos mais fáceis em apresentação occítopúbica. As cúpulas rígidas em formato de cogumelo podem ser

TABELA 29-2 Cúpulas a vácuo para parto vaginal instrumentado

Tipo de cúpula (ventosa)	Fabricante
<b>Campânula macia</b>	
GentleVac	OB Scientific
Kiwi ProCup	Clinical Innovations
Mityvac MitySoft Bell	CooperSurgical
Pearl Edge Bell Cup	CooperSurgical
Secure Cup	Utah Medical Products
Soft Touch	Utah Medical Products
Tender Touch	Utah Medical Products
Tender Touch Ultra	Utah Medical Products
Velvet Touch <sup>a</sup>	Utah Medical Products
Reusable vacuum delivery cup <sup>a</sup>	CooperSurgical
<b>Cogumelo rígido</b>	
Flex Cup	Utah Medical Products
Mityvac M-Style	CooperSurgical
Super M-Style	CooperSurgical
Mityvac M-Select <sup>b</sup>	CooperSurgical
Kiwi OmniCup <sup>b</sup>	Clinical Innovations
Kiwi Omni-C Cup <sup>c</sup>	Clinical Innovations

<sup>a</sup>Ventosas reutilizáveis.  
<sup>b</sup>Apropriadas para as posições occíptossacra ou assinclitismo.  
<sup>c</sup>Para extrações por uma incisão de histerotomia durante a cesariana.

preferidas para as apresentações occíptossacra ou occíptotransversa, ou nos casos de assinclitismo.

Vários pesquisadores compararam os resultados alcançados com diversos tipos de cúpulas rígidas e macias. As cúpulas metálicas oferecem índices mais altos de sucesso, mas também acarretam mais lesões do couro cabeludo, inclusive cefalo-hematomas (O’Mahony, 2010). Em outro estudo, Kuit e colaboradores (1993) demonstraram que a única vantagem de utilizar uma cúpula macia era a incidência mais baixa de lesões do couro cabeludo. Esses autores relataram índice de ampliação da episiotomia de 14% com a utilização das cúpulas rígidas e flexíveis. As lacerações perineais associadas ocorreram em 16% das extrações com cúpula rígida e em 10% dos procedimentos realizados com cúpula flexível. Em uma revisão semelhante, Vacca (2002) concluiu que houve menos lacerações do couro cabeludo com as cúpulas macias, mas que as incidências de cefalo-hematomas e hemorragias subgaleais eram semelhantes entre as cúpulas macia e rígida. É importante ressaltar que o vácuo de alta pressão gera forças maiores, independentemente da cúpula utilizada (Duchon, 1998).

Além da cúpula, a haste que a conecta ao cabo pode ser flexível ou semiflexível. As hastes flexíveis semelhantes a tubos podem ser preferidas para as apresentações occíptossacra ou assinclitismo, de modo a permitir melhor vedação da cúpula (ver Figura 29-15A). Por fim, o gerador de vácuo pode ser carregado e acionado pelo obstetra, ou pode ser segurado e acionado por um assistente.

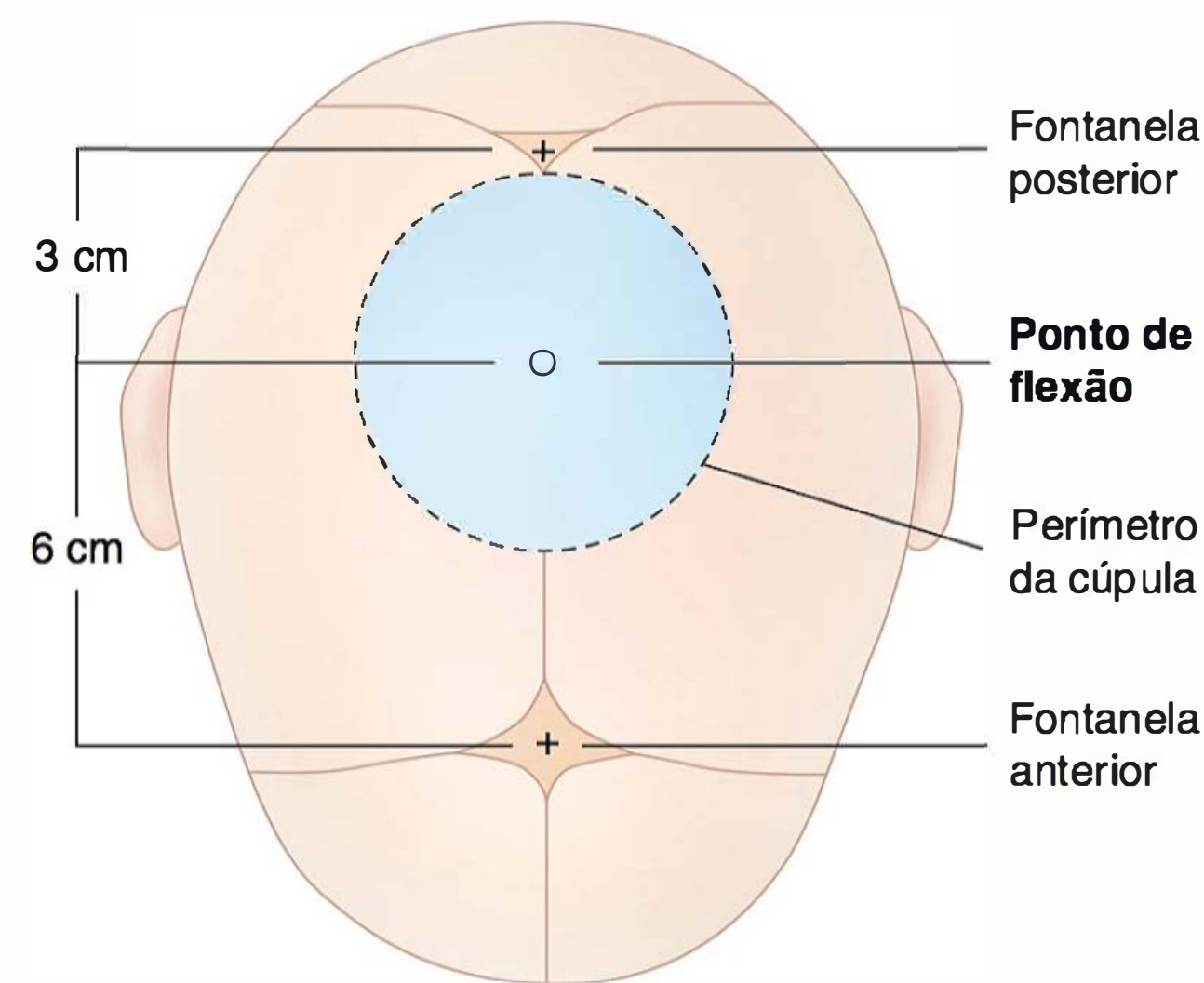
Técnica

Uma etapa importante da extração a vácuo é a aplicação adequada da cúpula sobre o ponto de flexão. Esse ponto de flexão facilita a tração, diminui o desprendimento da cúpula, flexiona



FIGURA 29-15 Sistemas de extração a vácuo. A. O Kiwi OmniCup contém uma bomba geradora de vácuo portátil, que é conectada por um tubo flexível a uma cúpula plástica rígida com formato de cogumelo. B. O Mityvac Mystic II MitySoft Bell Cup tem uma cúpula macia com formato de campânula, que é conectada por uma haste semirrígida a uma bomba portátil.





**FIGURA 29-16** Essa ilustração demonstra a aplicação correta da cúpula sobre o ponto de flexão. Ao longo da sutura sagital, esse ponto está situado a 3 cm da fontanela posterior e a 6 cm da fontanela anterior.

e evita torção da cabeça do feto, e facilita a passagem do menor diâmetro do crânio pelo orifício de saída pélvica. Isso aumenta os índices de sucesso, reduz os índices de lesão do couro cabeludo fetal e atenua o traumatismo perineal, pois o menor diâmetro da cabeça do feto distende a vulva (Baskett, 2008).

O ponto de flexão está situado ao longo da sutura sagital, cerca de 3 cm à frente da fontanela posterior e a cerca de 6 cm da fontanela anterior. Como os diâmetros das cúpulas variam de 5 a 6 cm, quando elas estão bem posicionadas, sua borda fica a 3 cm da fontanela anterior (Figura 29-16). A aplicação da cúpula em posição mais anterior no crânio fetal – perto da fontanela anterior – deve ser evitada, pois provoca extensão da coluna cervical durante a tração, a menos que o feto seja pequeno. Essa posição também faz a cabeça fetal ter diâmetro mais amplo quando passa pelo orifício vaginal. Por fim, a aplicação assimétrica com relação à sutura sagital pode acentuar o assinclitismo. A aplicação eletiva da cúpula em variedades occítopúbicas raramente é difícil. Por outro lado, quando a indicação da extração a vácuo é o bloqueio da descida em consequência da posição inadequada do occípicio, com ou sem assinclitismo ou deflexão, a aplicação da cúpula pode ser difícil.

Durante a aplicação da cúpula, a interposição de tecidos moles maternos predispõe às lacerações do períneo e praticamente assegura o desprendimento da ventosa. Por essa razão, de forma a excluir a possibilidade de retenção de tecidos maternos, toda a circunferência da cúpula deve ser palpada, antes e depois da geração de vácuo, assim como antes de se exercer tração. A geração gradativa de vácuo é recomendada por alguns autores, com aumentos progressivos da sucção em 0,2 kg/cm<sup>2</sup> a cada dois minutos, até chegar ao nível total de pressão negativa de 0,8 kg/cm<sup>2</sup> (Tabela 29-3). Apesar disso, outros estudos demonstraram que a pressão negativa pode ser aumentada até 0,8 kg/cm<sup>2</sup> em menos de dois minutos, sem diferenças significativas quanto à eficácia ou aos desfechos materno-fetais (Suwanachat, 2011, 2012).

Quando a sucção é gerada, o cabo do instrumento é firmado, e a tração é iniciada (Figura 19.17). O esforço de extração deve ser intermitente e coordenado com os esforços expulsivos maternos. Semelhante ao nascimento a fórceps, a tração em

**TABELA 29-3** Conversões das pressões do vácuo

mmHg	cmHg	polegadas Hg	libras/polegadas <sup>2</sup>	kg/cm <sup>2</sup>
100	10	3,9	1,9	0,13
200	20	7,9	3,9	0,27
300	30	11,8	5,8	0,41
400	40	15,7	7,7	0,54
500	50	19,7	9,7	0,68
600	60	23,6	11,6	0,82

geral é dirigida para baixo nos estágios iniciais, sendo depois estendida progressivamente para cima à medida que a cabeça emerge. A torção manual da cúpula deve ser evitada porque pode causar deslocamento da cúpula e cefalo-hematomas e, com as cúpulas metálicas, lacerações do couro cabeludo do tipo “cortador de biscoitos”. Desse modo, as posições oblíquas em variedades anteriores são corrigidas não por rotação, mas unicamente por tração para baixo e para fora. Durante a extração, o obstetra deve colocar a mão não dominante dentro da vagina, com o polegar sobre a cúpula do extrator e um ou mais dedos no couro cabeludo do feto. Nessa posição, a descida do segmento de apresentação pode ser acompanhada, e o ângulo da tração pode ser ajustado à medida que a cabeça desce. Além disso, a relação entre a borda da cúpula e o couro cabeludo pode ser avaliada de forma a ajudar a detectar desprendimento da ventosa.

Entre as contrações, alguns médicos reduzem os níveis de sucção a fim de diminuir os índices de lesão do couro cabeludo, enquanto outros mantêm a mesma sucção quando os batimentos cardíacos fetais mostram um padrão tranquilizador, de forma a acelerar o nascimento. Quando a pressão do vácuo foi reduzida entre as contrações ou quando se realizou uma tração para evitar a saída do plano fetal, não houve diferenças nos desfechos materno-fetais (Bofill, 1997). Depois da extração da cabeça fetal, a pressão do vácuo é zerada, a cúpula é retirada, e as técnicas habituais são usadas para concluir o nascimento vaginal.



**FIGURA 29-17** A cúpula é posicionada antes do início da tração.



A extração a vácuo deve ser considerada como uma tentativa. Sem evidência imediata e inequívoca de descida no canal de parto, deve-se considerar uma abordagem alternativa ao nascimento. Como regra geral, a descida progressiva deve ocorrer a cada tentativa de tração. Não existem dados ou consenso quanto ao número de trações necessárias à extração do feto, quanto ao número máximo de desprendimentos da cúpula que pode ser tolerado, ou quanto à duração total ideal do procedimento. Alguns fabricantes fazem recomendações nesse sentido em suas instruções (Clinical Innovations, LLC, 2013; CooperSurgical, 2011).

Durante uma tentativa de extração a vácuo, o desprendimento da cúpula por dificuldades técnicas ou aplicação insatisfatória não deve ser equiparado ao que ocorre em condições ideais de aplicação da cúpula e com a manutenção excelente do vácuo. Esses casos justificam tentativas adicionais de aplicação ou, alternativamente, uma tentativa de extração a fórceps (Ezenagu, 1999; Williams, 1991). Os casos menos desejáveis são aqueles nos quais a tração não faz o feto descer ou em que há vários desprendimentos depois da aplicação da cúpula e da tração apropriadas. Assim como ocorre com o parto a fórceps, as tentativas de extração a vácuo deverão ser interrompidas quando não houver progressão satisfatória (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

## REFERÊNCIAS

- Accreditation Council for Graduate Medical Education: Obstetrics and Gynecology Case Logs. 2012. Available at: <http://www.acgme.org/acgmeweb/Portals/0/ObGynNatData1112.pdf>. Accessed April 13, 2013
- Alexander JM, Leveno KJ, Hauth JC, et al: Failed operative vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 114(5):1017, 2009
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Delivery by vacuum extraction. Committee Opinion No. 208, September 1998
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Operative vaginal delivery. Practice Bulletin No. 17, June 2000, Reaffirmed 2012
- Bahl R, Murphy DJ, Strachan B: Qualitative analysis by interviews and video recordings to establish the components of a skilled low-cavity non-rotational vacuum delivery. *BJOG* 116(2):319, 2009
- Bahl R, Patel RR, Swingler R, et al: Neurodevelopmental outcome at 5 years after operative delivery in the second stage of labor: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 197:147, 2007
- Bashore RA, Phillips WH Jr, Brinkman CR III: A comparison of the morbidity of midforceps and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 162(6):1428, 1990
- Baskett TF, Fanning CA, Young DC: et al: A prospective observational study of 1000 vacuum assisted deliveries with the OmniCup device. *J Obstet Gynaecol Can* 30(7):573, 2008
- Baud D, Meyer S, Vial Y, et al: Pelvic floor dysfunction 6 years post-anal sphincter tear at the time of vaginal delivery. *Int Urogynecol J* 22(9):1127, 2011
- Baydock SA, Flood C, Schulz JA, et al: Prevalence and risk factors for urinary and fecal incontinence four months after vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol Can* 31(1):36, 2009
- Ben-Haroush A, Melamed N, Kaplan B, et al: Predictors of failed operative vaginal delivery: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 197:308.e1, 2007
- Bofill JA, Rust OA, Schorr SJ, et al: A randomized trial of two vacuum extraction techniques. *Obstet Gynecol* 89(5 Pt 1):758, 1997
- Bols EM, Hendriks EJ, Berghmans BC, et al: A systematic review of etiological factors for postpartum fecal incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89(3):302, 2010
- Bradley MS, Kaminski RJ, Streitman DC, et al: Effect of rotation on perineal lacerations in forceps-assisted vaginal deliveries. *Obstet Gynecol* 122(1):132, 2013
- Broman SH, Nichols PL, Kennedy WA: Preschool IQ: prenatal and early developmental correlates. Hillside, Lawrence Erlbaum Associates, 1975
- Burke N, Field K, Mujahid F, et al: Use and safety of Kielland's forceps in current obstetric practice. *Obstet Gynecol* 120(4):766, 2012
- Caughey AB, Sandberg PL, Zlatnik MG, et al: Forceps compared with vacuum. Rates of neonatal and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 106:908, 2005
- Cheong YC, Abdullahi H, Lashen H, et al: Can formal education and training improve the outcome of instrumental delivery? *Eur J Obstet Gynecol* 113:139, 2004
- Clinical Innovations, LLC: Kiwi complete vacuum delivery system instructions for use. Available at: [http://www.clinicalinnovations.com/site\\_files/files/Kiwi%20IFU%20Rev%20F.pdf](http://www.clinicalinnovations.com/site_files/files/Kiwi%20IFU%20Rev%20F.pdf). Accessed November 19, 2013
- Contag SA, Clifton RG, Bloom SL, et al: Neonatal outcomes and operative vaginal delivery versus cesarean delivery. *Am J Perinatol* 27(6):493, 2010
- CooperSurgical: Mityvac vacuum assist delivery system directions for use. Trumbull, CooperSurgical, 2011
- Damron DP, Capeless EL: Operative vaginal delivery: a comparison of forceps and vacuum for success rate and risk of rectal sphincter injury. *Am J Obstet Gynecol* 191:907, 2004
- de Leeuw JW, de Wit C, Kuijken JP, et al: Mediolateral episiotomy reduces the risk for anal sphincter injury during operative vaginal delivery. *BJOG* 115:104, 2008
- Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, et al: Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes: population based retrospective analysis. *BMJ* 329(7456):24, 2004
- de Vogel J, van der Leeuw-van Beek A, Gietelink D, et al: The effect of a mediolateral episiotomy during operative vaginal delivery on the risk of developing obstetrical anal sphincter injuries. *Am J Obstet Gynecol* 206(5):404, 2012
- Dierker LJ, Rosen MG, Thompson K, et al: Midforceps deliveries: long-term outcome of infants. *Am J Obstet Gynecol* 154:764, 1986
- Duchon MA, DeMund MA, Brown RH: Laboratory comparison of modern vacuum extractors. *Obstet Gynecol* 72:155, 1998
- Dupuis O, Moreau R, Pham MT: Assessment of forceps blade orientations during their placement using an instrumented childbirth simulator. *BJOG* 116(2):327, 2009
- Dupuis O, Moreau R, Silveira R, et al: A new obstetric forceps for the training of junior doctors: a comparison of the spatial dispersion of forceps blade trajectories between junior and senior obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 194:1524, 2006
- Dupuis O, Silveira R, Dupont C, et al: Comparison of "instrument-associated" and "spontaneous" obstetric depressed skull fractures in a cohort of 68 neonates. *Am J Obstet Gynecol* 192(1):165, 2005
- Duval M, Daniel SJ: Facial nerve palsy in neonates secondary to forceps use. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123(7):634, 2009
- Ecker JL, Tan WM, Bansal RK, et al: Is there a benefit to episiotomy at operative vaginal delivery? Observations over ten years in a stable population. *Am J Obstet Gynecol* 176:411, 1997
- Evers EC, Blomquist JL, McDermott KC, et al: Obstetrical anal sphincter laceration and anal incontinence 5–10 years after childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 207(5):425.e1, 2012
- Ezenagu LC, Kakaria R, Bofill JA: Sequential use of instruments at operative vaginal delivery: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 180:1446, 1999
- Fairweather D: Obstetric management and follow-up of the very low-birth-weight infant. *J Reprod Med* 26:387, 1981
- Falco NA, Eriksson E: Facial nerve palsy in the newborn: incidence and outcome. *Plast Reconstr Surg* 85:1, 1990
- Food and Drug Administration Public Health Advisory: Need for CAUTION When Using Vacuum Assisted Delivery Devices. 1998. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062295.htm>. Accessed December 20, 2012
- Friedman EA, Sachtleben MR, Bresky PA: Dysfunctional labor, 12. Long-term effects on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 127:779, 1977
- Friedman EA, Sachtleben-Murray MR, Dahrouge D, et al: Long-term effects of labor and delivery on offspring: a matched-pair analysis. *Am J Obstet Gynecol* 150:941, 1984
- Gardella C, Taylor M, Benedetti T, et al: The effect of sequential use of vacuum and forceps for assisted vaginal delivery on neonatal and maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 185(4): 896, 2001
- Gilstrap LC III: Forceps delivery. In Gilstrap LC III, Cunningham FG, Van-Dorsten JP (eds): *Operative Obstetrics*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002
- Glazener C, Elders A, Macarthur C, et al: Childbirth and prolapse: long-term associations with the symptoms and objective measurement of pelvic organ prolapse. *BJOG* 120(2):161, 2013
- Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen T, et al: The prevalence of urinary incontinence 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG* 120:144, 2013
- Hagadorn-Freathy AS, Yeomans ER, Hankins GDV: Validation of the 1988 ACOG forceps classification system. *Obstet Gynecol* 77:356, 1991



- Hamilton EF, Smith S, Yang L, et al: Third- and fourth-degree perineal lacerations: defining high-risk clinical clusters. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):309.e1, 2011
- Handa VL, Blomquist JL, Knoepp LR, et al: Pelvic floor disorders 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth. *Obstet Gynecol* 118(4):777, 2011
- Handa VL, Blomquist JL, McDermott KC, et al: Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1):233, 2012
- Hankins GD, Uckan E, Rowe TF, et al: Forceps and vacuum delivery: expectations of residency and fellowship training program directors. *Am J Perinatol* 16:23, 1999
- Hirayama F, Koyanagi A, Mori R, et al: Prevalence and risk factors for third- and fourth-degree perineal lacerations during vaginal delivery: a multi-country study. *BJOG* 119(3):340, 2012
- Hirsch E, Haney EI, Gordon TE, et al: Reducing high-order perineal laceration during operative vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 198(6):668.e1, 2008
- Hofmeyr GJ, Gobetz L, Sonnendecker EW, et al: New design rigid and soft vacuum extractor cups: a preliminary comparison of traction forces. *Br J Obstet Gynaecol* 97(8):681, 1990
- Kudish B, Blackwell S, Mcneeley SG, et al: Operative vaginal delivery and midline episiotomy: a bad combination for the perineum. *Am J Obstet Gynecol* 195(3):749, 2006
- Kuit JA, Eppinga HG, Wallenburg HCS, et al: A randomized comparison of vacuum extraction delivery with a rigid and a pliable cup. *Obstet Gynecol* 82:280, 1993
- Landy HJ, Laughon SK, Bailit JL, et al: Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 117(3):627, 2011
- Leijonhufvud A, Lundholm C, Cnattingius S, et al: Risks of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse surgery in relation to mode of childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 204(1):70.e1, 2011
- Le Ray C, Deneux-Tharaux C, Khireddine I, et al: Manual rotation to decrease operative delivery in posterior or transverse positions. *Obstet Gynecol* 122(3):634, 2013
- Le Ray C, Serres P, Schmitz T, et al: Manual rotation in occiput posterior or transverse positions. *Obstet Gynecol* 110:873, 2007
- Leslie KK, Dipasquale-Lehnerz P, Smith M: Obstetric forceps training using visual feedback and the isometric strength testing unit. *Obstet Gynecol* 105:377, 2005
- Lowe B: Fear of failure: a place for the trial of instrumental delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 94:60, 1987
- MacArthur C, Glazener C, Lancashire R, et al: Faecal incontinence and mode of first and subsequent delivery: a six-year longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol* 112:1075, 2005
- MacArthur C, Glazener CM, Wilson PD, et al: Persistent urinary incontinence and delivery mode history: a six-year longitudinal study. *BJOG* 113:218, 2006
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1, 2012
- Miller ES, Barber EL, McDonald KD, et al: Association between obstetrician forceps volume and maternal and fetal outcomes. *Obstet Gynecol* 123:248, 2014
- Muise KL, Duchon MA, Brown RH: The effect of artificial caput on performance of vacuum extractors. *Obstet Gynecol* 81(2):170, 1993
- Mulder F, Schoffemeer M, Hakvoort R, et al: Risk factors for postpartum urinary retention: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 119(12):1440, 2012
- Murphy DJ, Libby G, Chien P, et al: Cohort study of forceps delivery and the risk of epilepsy in adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 191:392, 2004
- Murphy DJ, Liebling RE, Verity L, et al: Early maternal and neonatal morbidity associated with operative delivery in second stage of labour: a cohort study. *Lancet* 358:1203, 2001
- Nelson RL, Furner SE, Westercamp M, et al: Cesarean delivery for the prevention of anal incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006756, 2010
- Nilsen ST: Boys born by forceps and vacuum extraction examined at 18 years of age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63:549, 1984
- Nygaard IE, Rao SS, Dawson JD: Anal incontinence after anal sphincter disruption: a 30 year retrospective cohort study. *Obstet Gynecol* 89:896, 1997
- O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, et al: Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 118(3):576, 2011
- O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V: Choice of instruments for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD005455, 2010
- Osterman MJ, Martin JA, Menacker F: Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 58(5):1, 2009
- Pearl ML, Roberts JM, Laros RK, et al: Vaginal delivery from the persistent occiput posterior position: influence on maternal and neonatal morbidity. *J Reprod Med* 38:955, 1993
- Pretlove SJ, Thompson PJ, Toozs-Hobson PM, et al: Does the mode of delivery predispose women to anal incontinence in the first year postpartum? A comparative systematic review. *BJOG* 115:421, 2008
- Robertson PA, Laros RK, Zhao RL: Neonatal and maternal outcome in low-pelvic and mid-pelvic operative deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 162:1436, 1990
- Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, et al: Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *N Engl J Med* 348:9000, 2003
- Schwartz DB, Miodovnik M, Lavin JP Jr: Neonatal outcome among low birth weight infants delivered spontaneously or by low forceps. *Obstet Gynecol* 62:283, 1983
- Seidman DS, Laor A, Gale R, et al: Long-term effects of vacuum and forceps deliveries. *Lancet* 337:1583, 1991
- Solt I, Jackson S, Moore T, et al: Teaching forceps: the impact of proactive faculty. *Am J Obstet Gynecol* 204(5):448.e1, 2011
- Spiliopoulos M, Kareti A, Jain NJ, et al: Risk of peripartum hysterectomy by mode of delivery and prior obstetric history: data from a population-based study. *Arch Gynecol Obstet* 283(6):1261, 2011
- Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, et al: Preventing the First Cesarean Delivery: summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol* 120(5):1181, 2012
- Stock SJ, Josephs K, Farquharson S, et al: Maternal and neonatal outcomes of successful Kielland's rotational forceps delivery. *Obstet Gynecol* 121(5):1032, 2013
- Suwannachat B, Laopaiboon M, Tonmat S, et al: Rapid versus stepwise application of negative pressure in vacuum extraction-assisted vaginal delivery: a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BJOG* 118(10):1247, 2011
- Suwannachat B, Lumbiganon P, Laopaiboon M: Rapid versus stepwise negative pressure application for vacuum extraction assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD006636, 2012
- Thom DH, Brown JS, Schembri M, et al: Parturition events and risk of urinary incontinence in later life. *Neurourol Urodyn* 30:1456, 2011
- Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, et al: Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 341:1709, 1999
- Towner DR, Ciotti MC: Operative vaginal delivery: a cause of birth injury or is it? *Clin Obstet Gynecol* 50(3):563, 2007
- Vacca A: Vacuum-assisted delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 16:17, 2002
- Walsh CA, Robson M, McAuliffe FM: Mode of delivery at term and adverse neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 121(1):122, 2013
- Wen SW, Liu S, Kramer MS, et al: Comparison of maternal and infant outcomes between vacuum extraction and forceps deliveries. *Am J Epidemiol* 153(2):103, 2001
- Werner EF, Janevic TM, Illuzzi J, et al: Mode of delivery in nulliparous women and neonatal intracranial injury. *Obstet Gynecol* 118(6):1239, 2011
- Wesley B, Van den Berg B, Reece EA: The effect of operative vaginal delivery on cognitive development. *Am J Obstet Gynecol* 166:288, 1992
- Williams MC, Knuppel RA, O'Brien WF, et al: A randomized comparison of assisted vaginal delivery by obstetric forceps and polyethylene vacuum cup. *Obstet Gynecol* 78:789, 1991
- Yancey MK, Pierce B, Schweitzer D, et al: Observations on labor epidural analgesia and operative delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 180(2 Pt 1):353, 1999
- Yeomans ER: Operative vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 115(3):645, 2010



# Cesariana e Histerotomia Periparto

PARTO CESARIANO NOS EUA	587
INDICAÇÕES E RISCOS DO PARTO CESARIANO	588
PREPARO DA PACIENTE	589
TÉCNICA DE CESARIANA	591
INCISÃO ABDOMINAL	591
HISTEROTOMIA	592
HISTEROTOMIA PERIPARTO	598
TÉCNICA DE HISTEROTOMIA PERIPARTO	600
ACOMPANHAMENTO PERIPARTO	604

Define-se parto cesariano como o nascimento de um feto via laparotomia seguida por histerotomia. A origem do termo *cesariana* é controversa e foi revisada na 23ª edição do *Obstetrícia de Williams* (Cunningham, 2010). Há dois tipos gerais de cesariana – a *primária*, que se refere à primeira histerotomia, e a *secundária*, que denota um útero com uma ou mais histerotomias prévias. Nenhuma das definições inclui remoção de feto da cavidade abdominal no caso de ruptura uterina ou de gestação abdominal. Raramente pratica-se histerotomia em gestante que acabou de falecer ou na qual se espera a morte em breve – *cesariana postmortem* ou *perimortem* (Capítulo 47).

Em algumas situações, na maioria das vezes em razão de complicações emergenciais como hemorragia intratável, indica-se histerotomia abdominal após o parto. Quando realizada no momento da cesariana, a cirurgia é denominada *histerotomia cesariana*. Quando realizada pouco tempo após um parto vaginal, é denominada *histerotomia pós-parto*. A expressão *histerotomia periparto* é mais ampla e combina os dois termos previamente definidos. Na maioria dos casos, a histerotomia é total, mas a supracervical também pode ser realizada. Normalmente, os anexos não são removidos.

## PARTO CESARIANO NOS EUA

Entre 1970 e 2010, a taxa de cesarianas nos EUA aumentou de 4,5% de todos os nascimentos para 32,8%. Em 2010, essa taxa foi reduzida em relação ao pico de 32,9% atingido em 2009 (Martin, 2012). O outro declínio, ainda que breve, ocorreu entre 1989 e 1996 (Figura 31-1). Essa redução em grande parte pode ser explicada pelo aumento significativo da taxa de *parto vaginal após cesariana anterior* (VBAC, de *vaginal birth after cesarean*) e pela redução espelhada na taxa primária. Essas tendências tiveram vida curta e, em 2007, a taxa de cesarianas primárias superou 30%, enquanto as taxas de VBAC caíram para 8% (MacDorman, 2011).

As razões para o aumento contínuo das taxas de cesariana não foram totalmente evidenciadas, mas consideramos a seguir algumas explicações prováveis:

1. As mulheres estão tendo menos filhos e, como consequência, observa-se aumento no percentual de nascimentos entre *nulíparas*, cujo risco para cesariana é maior.
2. A média de *idade materna* está aumentando, e as mulheres de mais idade, em especial nulíparas, apresentam maior risco para cesariana.
3. Houve ampliação na utilização de *monitoramento fetal eletrônico*. Essa técnica está associada a aumento da taxa de cesariana quando comparada com a ausculta dos batimentos fetais intermitentes (Capítulo 24). As cesarianas indicadas por “sofrimento fetal” representam a minoria dos procedimentos. Em um número muito maior de casos, a preocupação com traçados de batimentos fetais “não tranquilizadores” reduz o limiar para indicação de cesariana.
4. Atualmente a maioria dos fetos com apresentação pélvica nasce por cesariana. Como discutido no Capítulo 28, a preocupação com lesões fetais, assim como a raridade com que as apresentações pélvicas satisfazem os critérios para tentativa de parto vaginal, praticamente garante que a maioria dos partos será feita por cesariana.



- 5. A frequência dos partos a fórceps e a vácuo diminuiu (Capítulo 29).
- 6. As taxas de indução do parto continuam a aumentar, e essa conduta, em particular em nulíparas, aumenta a taxa de cesarianas (Capítulo 26).
- 7. A prevalência de obesidade aumentou drasticamente, e a obesidade aumenta o risco de cesariana (Capítulo 48).
- 8. As taxas de cesariana para mulheres com pré-eclâmpsia aumentaram, enquanto as taxas de indução do trabalho de parto nessas pacientes diminuíram.
- 9. A taxa de VBAC foi reduzida de 28% em 1996 para 8% em 2007 (Capítulo 31).
- 10. Cesarianas eletivas têm sido realizadas com maior frequência por diversas indicações, incluindo preocupações com lesão do soalho pélvico associada ao parto vaginal, nascimento pré-termo com indicação médica, redução do risco de lesão fetal e cesariana a pedido da mãe.
- 11. A litigância por imperícia relacionada com lesão fetal durante parto vaginal espontâneo ou instrumental continua a contribuir de maneira significativa para a atual taxa de cesarianas.

INDICAÇÕES E RISCOS DO PARTO CESARIANO

A Tabela 30-1 apresenta algumas indicações de parto cesariano. Mais de 85% dessas operações são realizadas por quatro motivos – cesariana prévia, distocia, risco ao feto ou apresentação fetal anormal.

Mortalidade e morbidade maternas

Para se obter consentimento precisamente informado, é essencial conhecer os riscos e os benefícios maternos e fetais relacionados com a cirurgia. De forma geral, o parto cesariano está relacionado com mais riscos cirúrgicos maternos para a gestação atual e para as subseqüentes. Esses riscos devem ser ponderados contra as baixas taxas de lesão perineal e de distúrbios do soalho pélvico em curto prazo, descritas no Capítulo 27. Para o neonato, a cesariana apresenta baixas taxas de traumatismo do parto e de natimortalidade. Por outro lado, as taxas de dificuldades respiratórias iniciais são maiores com o parto cesariano.

Nos EUA é raro que haja morte materna atribuível apenas à cesariana. Ainda assim, diversos estudos atestam que há aumento nos riscos de morte. Clark e colaboradores (2008), na revisão que fizeram de quase 1,5 milhão de gestações, encontraram taxa de mortalidade materna de 2,2 a cada 100.000 cesarianas, comparada com 0,2 por 100.000 partos vaginais. Em uma metanálise de 203 trabalhos, Guise e colaboradores (2010) relataram taxa de mortalidade materna de 13 por 100.000 nas cesarianas eletivas repetidas, comparada com 4 por 100.000 nas gestantes submetidas a tentativa de VBAC.

De forma semelhante às taxas de mortalidade, a frequência de algumas complicações maternas é maior com cesarianas em comparação com parto vaginal (Tabela 30-2). Villar e colaboradores (2007) relataram que as taxas de morbidade foram duas vezes maiores com parto cesariano comparado com parto vaginal. Entre as morbidades, destacam-se infecção, hemorragia e tromboembolismo. Além disso, as complicações anestésicas, incluindo, ainda que raramente, morte, apresentam maior incidência com cesarianas em comparação com parto vaginal (Cheesman, 2009; Hawkins, 2011). Órgãos adjacentes podem

TABELA 30-1 Algumas indicações de cesariana

Maternas
Parto anterior por cesariana
Placentação anormal
Pedido da mãe
Histerotomia clássica prévia
Tipo de cicatriz uterina desconhecido
Deiscência de incisão uterina
Miomectomia prévia de espessura total
Massa obstruindo o trato genital
Câncer invasivo do colo
Traquelectomia anterior
Cerclagem permanente
Cirurgia prévia de reconstrução da pelve
Deformidade pélvica
Infecção por HSV ou por HIV
Doença cardíaca ou pulmonar
Aneurisma ou malformação arteriovenosa cerebral
Patologia com necessidade de cirurgia intra-abdominal concomitante
Cesariana perimortem
Materno-fetais
Desproporção cefalopélvica
Insucesso com parto vaginal instrumental
Placenta prévia ou descolamento de placenta
Fetais
Estado fetal não tranquilizador
Vício de apresentação
Macrossomia
Anomalia congênita
Exame com Doppler do cordão umbilical anormal
Trombocitopenia
Traumatismo neonatal do parto prévio

HIV, vírus da imunodeficiência humana; HSV, vírus herpes simples.

sofrer lesão. A taxa de laceração vesical varia de 1 a 3 por 1.000 cesarianas, enquanto a de lesão ureteral se aproxima de 0,3 por 1.000 casos (Güngördük, 2010; Phipps, 2005; Rajasekar, 1997). Lesões intestinais ocorrem em cerca de 1 a cada 1.000 cesarianas (Silver, 2006).

As gestantes que manifestarem desejo por cesariana eletiva devem ser informadas sobre os riscos menores de hemorragia e corioamnionite associados à cirurgia em comparação com o parto vaginal primário planejado. Contudo, novamente, essa redução deve ser ponderada contra as taxas mais altas de tromboembolismo, histerotomia e re-hospitalização por infecção ou por complicações da ferida operatória; maior duração da hospitalização, e taxas mais altas de ruptura uterina e de implantação anormal da placenta nas gestações subseqüentes (Declercq, 2007; Geller, 2010; Liu, 2007).

As gestantes submetidas à cesariana têm probabilidade muito maior de repetir a operação em gestações subseqüentes. Para aquelas submetidas a uma cesariana subseqüente, os riscos maternos descritos são ainda maiores (Cahill, 2006; Marshall, 2011; Silver, 2006).

Como vantagem, há evidência de que o parto cesariano esteja associado a taxas mais baixas de incontinência urinária e de prolapso de órgão pélvico (Glazener, 2013; Gyhagen, 2013;



**TABELA 30-2** Complicações associadas a cesarianas planejadas de baixo risco<sup>a</sup> em comparação com partos vaginais planejados entre gestantes saudáveis do Canadá, 1991 a 2005

Complicação	Tipo de parto planejado <sup>b</sup>	
	Cesariana n = 46.766	Vaginal n = 2.292.420
Morbidade global	1.279 (2,73)	20.639 (0,9)
Histerotomia	39 (0,09)	254 (0,01)
Transfusão	11 (0,02)	1.500 (0,07)
Complicações anestésicas	247 (0,53)	4.793 (0,21)
Choque hipovolêmico	3 (0,01)	435 (0,02) <sup>c</sup>
Parada cardíaca	89 (0,19)	887 (0,04)
Tromboembolismo venoso	28 (0,06)	623 (0,03)
Infecção puerperal	281 (0,60)	4.833 (0,21)
Deiscência de ferida	41 (0,09)	1.151 (0,05)
Hematoma na ferida	607 (1,3)	6.263 (0,27)
Mortes hospitalares	0	41 (0,002)

<sup>a</sup>Mulheres saudáveis com gestação de feto único e nenhuma cesariana anterior submetidas à cesariana em razão de apresentação pélvica foram usadas como substitutas para o grupo de mulheres de baixo risco com cesariana planejada.  
<sup>b</sup>Os dados são apresentados em números (%).  
<sup>c</sup>Diferença não significativa. Em todas as demais comparações,  $p < 0,05$ .  
Modificada de Liu, 2007.

Handa, 2011; Leijonhufvud, 2011; Rortveit, 2003). Essa vantagem de proteção talvez persista em algum grau com o passar do tempo, mas a cesariana não confere proteção total (Dolan, 2010; MacArthur, 2011; Rortveit, 2001). Por fim, a cesariana não confere proteção em longo prazo contra incontinência fecal (MacArthur, 2011, 2013; Nelson, 2010).

**Morbidade neonatal**

O parto cesariano está associado a menos riscos de trauma fetal. Esse fato em muitos casos influencia a opção por cesariana a despeito dos riscos maternos associados. Alexander e colaboradores (2006) observaram que lesões fetais complicaram 1% dos partos cesarianos. A laceração de pele foi a complicação mais comum, mas houve outras, como céfalo-hematoma, fratura de clavícula, plexopatia braquial, fratura de crânio e paralisia de nervo facial. As cesarianas seguindo-se a insucesso na tentativa de parto vaginal instrumental tiveram a taxa mais alta de lesão, enquanto a taxa mais baixa (0,5%) ocorreu no grupo com cesariana eletiva. Isto posto, segundo Worley e colaboradores (2009), cerca de 33% das grávidas que deram à luz no Parkland Hospital entraram em trabalho de parto espontâneo a termo, e 96% delas evoluíram para parto vaginal sem eventos adversos neonatais.

Embora os riscos de lesão física sejam menores, a prática de cesariana *per se* talvez não produza qualquer efeito sobre o prognóstico neurológico no desenvolvimento dos recém-natos. Scheller e Nelson (1994), em um relatório para o National Institutes of Health, e Lien e colaboradores (1995) apresentaram dados que refutaram especificamente qualquer associação entre cesariana e redução nos índices de paralisia cerebral ou convulsões neonatais. Além disso, conforme será discutido no **Capítulo 33**, as incidências de convulsão neonatal e de paralisia

cerebral não foram reduzidas com o aumento nas taxas de cesariana (Miller, 2008; Miller, 2013).

**Cesariana a pedido da paciente**

À medida que as pacientes assumiram um papel mais ativo nos cuidados obstétricos, algumas passaram a solicitar que seu parto fosse cesariano. Os dados relativos à incidência real de *cesariana a pedido da mãe (CAPM)* são limitados. Entretanto, estima-se que a taxa tenha variado entre 1 e 7% nos EUA em 2003 (Gossman, 2006; Menacker, 2006).

Entre as razões para CAPM estão menor risco de lesão fetal, prevenção da incerteza e da dor do trabalho de parto, proteção do apoio do soalho pélvico e maior conveniência. Assim, o debate acerca da CAPM deve incluir o raciocínio médico considerando mãe e feto, o conceito de livre arbítrio informado da gestante e a autonomia dos médicos ao oferecerem essa opção.

Para abordar o problema, o National Institutes of Health (2006) patrocinou uma conferência sobre o estado da ciência para CAPMs (*State-of-the-Science Conference on Cesarean Delivery on Maternal Request*). Um painel de especialistas procedeu à revisão crítica da literatura disponível para elaborar recomendações com base nos riscos e nos benefícios identificados. Vale ressaltar que para a maior parte dos desfechos maternos e neonatais estudados não havia dados suficientes para permitir tais recomendações. De fato, uma das principais conclusões da conferência foi a necessidade de mais pesquisas de alta qualidade para avaliar definitivamente a questão. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) concluiu que os dados comparando cesariana planejada com parto vaginal planejado eram mínimos e, portanto, deveriam ser interpretados com cautela.

O painel conseguiu chegar a algumas conclusões com os dados existentes. A CAPM não deve ser realizada antes de completadas 39 semanas de gestação, a não ser que haja evidências de maturidade pulmonar fetal. Deve ser evitada em gestantes que desejem ter muitos filhos em razão do risco de anormalidade na implantação da placenta e de histerotomia cesariana. Finalmente, não deve ser motivada pela indisponibilidade de meios efetivos de controle da dor.

**PREPARO DA PACIENTE**

**Viabilidade do parto**

Não há padrão nacionalmente admitido de atenção obstétrica que determine um intervalo de tempo considerado aceitável para iniciar a realização de cesariana. Anteriormente, recomendava-se intervalo de 30 minutos entre decisão e incisão. Contudo, na maioria dos casos, não há situações que determinem a realização de parto cirúrgico com intervalo inferior a 30 minutos. Bloom e colaboradores (2001) relataram para a rede Maternal-Fetal Medicine Units que 69% das 7.450 cesarianas realizadas começaram mais de 30 minutos após ter sido tomada a decisão de operar. Em um segundo trabalho, Bloom e colaboradores (2006) avaliaram as cesarianas realizadas com indicações de emergência. Os autores relataram que a não observação do período de menos de 30 minutos entre decisão e incisão não esteve associada a impacto negativo na evolução neonatal. Por outro lado, nos casos com deterioração catastrófica aguda do estado fetal, a cesariana geralmente deve ser realizada tão rápido quanto possível, sendo a postergação voluntária por qualquer motivo considerada inaceitável. A American Academy of Pediatrics e o American College



of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam que as instituições provedoras de cuidados obstétricos devam ter capacidade de iniciar cesarianas em um espaço de tempo que melhor concilie riscos e benefícios maternos e fetais.

### ■ Consentimento informado

A obtenção do consentimento informado é um processo, e não um mero documento a ser incorporado ao prontuário médico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). Nesse diálogo entre médico e paciente, deve-se buscar aumentar a consciência da mulher sobre seu diagnóstico e incluir a discussão sobre as alternativas clínicas e cirúrgicas, as metas e os limites do procedimento, e os riscos cirúrgicos. Para aquelas com cesariana anterior e candidatas adequadas, a opção de tentativa de parto normal deve ser incluída. Além disso, naquelas que desejem esterilização definitiva, deve-se obter consentimento para ligadura tubária, conforme será descrito no [Capítulo 39](#).

### ■ Momento oportuno para cesariana agendada

As sequelas neonatais por imaturidade neonatal em caso de parto eletivo antes de completadas 39 semanas são consideráveis (Clark, 2009; Tita, 2009a). Para evitá-las, é essencial confirmar a maturidade fetal antes de agendar a cirurgia eletiva, conforme definido pela American Academy of Pediatrics e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) e descrito no [Capítulo 31](#). Para auxiliar nesse e em outros componentes do planejamento do parto, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011a,c) criou a lista de verificação de segurança da paciente (*Patient Safety Checklists*), que deve ser conferida antes da cirurgia planejada.

### ■ Cuidados pré-operatórios

Se estiver programada cesariana, pode-se administrar um sedativo na noite anterior à operação. Em geral, nenhum outro sedativo, narcótico ou tranquilizante é administrado até após o nascimento da criança. A ingestão oral é suspensa no mínimo 8 horas antes da cirurgia. A gestante programada para cesariana repetida normalmente é admitida no hospital no dia da cirurgia e avaliada pelas equipes de obstetrícia e de anestesiologia. Devem ser revisados hematócrito e Coombs indireto recentes; se este último for positivo, deve-se confirmar a disponibilidade de sangue compatível.

Conforme discutido no [Capítulo 25](#), dá-se preferência à analgesia regional para cesariana. Administra-se um antiácido imediatamente antes da analgesia regional ou da indução da anestesia geral. Como exemplo, Bicitra, 30 mL por via oral em dose única. Com isso, reduz-se o risco de lesão pulmonar por aspiração do conteúdo ácido do estômago. Com a paciente em posição supina, a colocação de uma cunha abaixo do quadril direito produz uma inclinação para o lado esquerdo que ajuda no retorno venoso e evita que haja hipotensão. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2010), os dados existentes são insuficientes para determinar a validade do monitoramento fetal antes de cesariana agendada nas mulheres que não apresentem fatores de risco. Isto posto, os batimentos cardíacos fetais devem ser documentados no centro cirúrgico antes do procedimento.

Para preparação adicional, se houver pelos no campo operatório, eles devem ser aparados no dia da cirurgia. Essa conduta foi

associada a menos infecção de sítio cirúrgico em comparação com a raspagem (Tanner, 2011). No Parkland Hospital, instala-se cateter vesical de demora para colapsar a bexiga e afastá-la da incisão, a fim de evitar retenção urinária secundária à anestesia regional e permitir a medição acurada no débito urinário pós-operatório. Estudos de pequeno porte corroboraram dispensar o uso de cateterização em gestantes hemodinamicamente estáveis para reduzir o risco de infecção urinária (Li, 2011; Nasr, 2009).

O risco de tromboembolismo aumenta com a gravidez e quase dobra nas gestantes submetidas à cesariana (James, 2006). Por esse motivo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011d) recomenda iniciar o uso de meias de compressão pneumática em todas aquelas que não estejam fazendo profilaxia de trombose. Essas meias podem ser suspensas uma vez que a paciente volte a deambular. Por outro lado, apoiamos as recomendações do American College of Chest Physicians de deambulação precoce nas mulheres com fatores de risco que estejam sendo submetidas a parto cesariano (Bates, 2012). Para as gestantes que já venham fazendo profilaxia ou para aquelas com mais fatores de risco, a profilaxia deve ser expandida, conforme discutido no [Capítulo 52](#) e apresentado na [Tabela 52-8](#).

Algumas gestantes com cesariana agendada apresentam comorbidades que requerem condução específica antes da cirurgia. Entre outras, estão diabetes gestacional ou insulino-dependente, coagulopatia ou trombofilia, uso crônico de corticosteroide e doença significativa das vias aéreas de caráter reacional. O preparo para cirurgia dessas pacientes é discutido nos capítulos que tratam desses tópicos.

### ■ Prevenção de infecção

As morbidades febris são frequentes após cesarianas. Muitos trabalhos de boa qualidade comprovaram que uma dose única de agente antimicrobiano administrada no momento da cesariana reduz de maneira significativa a morbidade infecciosa. Embora seja mais evidente para as gestantes sendo submetidas a cesariana não programada, essa prática reduz significativamente a taxa de infecção pós-operatória naquelas sendo submetidas a cirurgia eletiva (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011b). Dependendo do perfil de alergia aos medicamentos, a maioria dos autores recomenda uma dose única por via intravenosa de um  $\beta$ -lactâmico – cefalosporina ou derivado de penicilina com espectro ampliado. Uma dose de 1 g de cefazolina é uma opção eficaz e custo-efetiva. Para gestantes obesas, a dose de 2 g geralmente proporciona cobertura adequada, embora Pevzner e colaboradores (2011) tenham demonstrado que essa dose pode ser insuficiente para aquelas com índice de massa corporal  $> 40$ . Nas gestantes com alergia significativa à penicilina ou às cefalosporinas, uma alternativa é o uso de uma dose única intravenosa de 600 mg de clindamicina associada a uma dose de aminoglicosídeo calculada em função do peso. Nas pacientes obesas, utiliza-se uma dose de 900 mg de clindamicina.

Demonstrou-se que a administração de antibióticos antes da incisão cirúrgica reduz a taxa de infecção pós-operatória sem causar efeitos adversos no neonato, em comparação com a administração após o pinçamento do cordão umbilical (Sullivan, 2007; Tita, 2009b; Witt, 2011). Por esse motivo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011b) recomenda que a profilaxia seja administrada nos 60 minutos que antecedem o início da cesariana programada. Em caso de cesariana de emergência, a profilaxia deve ser administrada assim que possível.



A preparação pré-operatória da pele da parede abdominal é um meio efetivo de prevenir infecção da ferida operatória. Podem ser usadas soluções de clorexidina ou de iodo-povidona. Além disso, a antissepsia vaginal pré-operatória com iodo-povidona para prevenção de metrite após cesariana foi avaliada em ensaios randomizados de pequeno porte (Haas, 2013). Alguns concluíram haver benefícios, enquanto outros, não (Reid, 2001; Starr, 2005; Yildirim, 2012). No Parkland Hospital, a antissepsia vaginal não faz parte da rotina de preparo pré-operatório.

A antibioticoterapia profilática contra endocardite infecciosa não é recomendada na maioria dos casos com doença cardíaca – sendo exceções os casos com cardiopatia cianótica, prótese valvar ou ambos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011b). Os esquemas rotineiros para profilaxia de infecção pós-cesariana também cobrem adequadamente a possibilidade de endocardite ([Capítulo 49](#)).

### ■ Segurança cirúrgica

A Joint Commission (2013) definiu um protocolo para prevenção de erros cirúrgicos que engloba três componentes: (1) verificação de todos os documentos relevantes antes do procedimento, (2) marcação do sítio operatório e (3) respeito de um “intervalo” antes de iniciar o procedimento. O “intervalo” implica atenção de toda a equipe para confirmar que paciente, sítio e procedimento estão corretos. Outros temas importantes são apresentação dos membros da equipe de atenção à paciente, verificação de antibioticoterapia profilática, estimativa da duração do procedimento e comunicação sobre possíveis complicações previstas. Além disso, os pedidos de instrumentos especiais devem ser feitos antes do procedimento para evitar comprometimento do paciente e atraso da operação.

A contagem de instrumentos, compressas e agulhas antes e após a cirurgia ou o parto vaginal é essencial para a segurança cirúrgica. Se as contagens não forem idênticas após procedimento abdominal ou vaginal, devem ser realizados exames radiográficos buscando por objetos estranhos retidos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b).

## TÉCNICA DE CESARIANA

Com pequenas variações, a técnica cirúrgica para cesariana é semelhante em todo o mundo. A maior parte das etapas encontra respaldo em dados com base em evidências, e tais dados foram revisados por Dahlke (2013) e Hofmeyr (2009) e colaboradores. Assim como em qualquer cirurgia, é essencial ter conhecimento sobre a anatomia relevante, ilustrada no [Capítulo 2](#).

### ■ Incisão abdominal

Em obstetrícia geralmente opta-se por uma incisão vertical na linha média, ou transversal suprapúbica. O acesso transversal ao abdome é feito com as incisões de Pfannenstiel ou de Maylard. Dessas, a de Pfannenstiel é usada com maior frequência para cesarianas. As incisões transversais acompanham as linhas de tensão cutânea de Langer, e com elas se obtêm melhores resultados estéticos. Além disso, observam-se menores taxas de dor pós-operatória, deiscência fascial da ferida operatória e hérnia da incisão em comparação com as incisões verticais. A incisão de Pfannenstiel costuma não ser indicada nos casos em que se considere essencial um grande campo cirúrgico ou nos quais possa haver necessidade de acesso ao abdome superior. Em razão das

camadas criadas durante a incisão das aponeuroses oblíquas interna e externa nas incisões transversais, é possível haver coleção de líquido purulento entre elas. Portanto, em casos com alto risco de infecção, pode-se optar por incisão em linha média. Finalmente, estruturas neurovasculares, que incluem os nervos ilioinguinal e ílio-hipogástrico e os vasos epigástricos superficial e inferior, costumam ser encontradas nas incisões transversais. Logicamente, sangramento, hematoma da ferida e rompimento de nervos complicam com maior frequência essas incisões em comparação com as verticais. Nos casos com cesariana anterior, a reentrada com incisão de Pfannenstiel geralmente é mais demorada e difícil em razão de fibrose.

A incisão de Maylard difere da de Pfannenstiel principalmente porque nela o ventre dos músculos retos do abdome é seccionado horizontalmente para ampliar o campo operatório. Ela é tecnicamente mais difícil, considerando a necessidade de identificação e ligação das artérias epigástricas inferiores que cursam lateralmente a esses ventres musculares.

As incisões verticais infraumbilicais permitem acesso rápido e encurtam o período entre incisão e nascimento (Wylie, 2010). Além disso, essa incisão produz perda mínima de sangue, melhor acesso ao abdome superior, campo operatório generoso e flexibilidade com facilidade para extensão da ferida se houver necessidade de ampliar o espaço ou o acesso. Nenhuma estrutura neurovascular importante cruza a área dessa incisão, e as aponeuroses na linha alba são fusionadas. As principais desvantagens são resultado estético inferior, taxas maiores de deiscência fascial e de hérnia incisional e maior dor pós-operatória. Nas pacientes com obesidade mórbida, uma incisão vertical que se estenda acima e ao redor da cicatriz umbilical talvez seja preferível a fim de evitar atravessar um grande pânículo adiposo ([Figura 48-7](#)).

### Incisões transversais

Com a incisão de Pfannenstiel, pele e tecido subcutâneo são cortados com uma incisão baixa, transversal e levemente curvilínea. Isso é feito ao nível da linha capilar púbica, normalmente 3 cm acima da borda superior da sínfise púbica. A incisão estende-se um pouco além das bordas laterais dos músculos retos do abdome. Ela deve ter largura adequada para acomodar a passagem da criança – normalmente 12 a 15 cm.

A dissecção cortante é mantida através da camada subcutânea até atingir a fáscia. Os vasos epigástricos superficiais geralmente são identificados a meio caminho entre a pele e a fáscia, vários centímetros distantes da linha média, e coagulados. Caso sejam seccionados, podem ser ligados por sutura com fio catagute 3-0 ou coagulados com bisturi elétrico.

A fáscia é então seccionada na linha média. A fáscia abdominal anterior é caracteristicamente composta por duas camadas visíveis, a aponeurose do músculo oblíquo externo e uma camada contendo a fusão das aponeuroses dos músculos oblíquo interno e transversos abdominais. De modo ideal, as duas camadas devem ser individualmente abordadas durante extensão lateral da incisão da aponeurose. Os vasos epigástricos inferiores em geral correm do lado de fora da borda lateral do músculo reto abdominal e abaixo das aponeuroses fundidas dos músculos oblíquo interno e transversos abdominais. Assim, embora raramente seja necessária, a extensão da incisão da fáscia no sentido lateral pode seccionar esses vasos. Portanto, se houver necessidade de extensão lateral, esses vasos devem ser identificados e coagulados ou ligados para prevenir sangramento e retração dos vasos.



Realizada a incisão da fáscia, sua borda inferior deve ser pinçada com instrumento adequado e elevada pelo assistente enquanto o cirurgião separa a bainha da fáscia dos músculos retos abdominais subjacentes, por divulsão ou com instrumento cortante, até que se alcance a borda superior da sínfise pubiana. Os vasos sanguíneos que cursam entre a bainha e os músculos são pinçados, seccionados e ligados ou coagulados com bisturi elétrico. A seguir, a borda superior da fáscia é pinçada e, novamente, procede-se à sua separação dos músculos retos. É essencial que seja feita hemostasia meticulosa para reduzir as taxas de infecção e sangramento. A separação da aponeurose é mantida até a proximidade da cicatriz umbilical para permitir que seja feita uma incisão longitudinal adequada na linha média do peritônio. Os músculos retos abdominais e piramidais são separados na linha média por dissecação romba e cortante para expor a fáscia transversal e o peritônio.

A fáscia transversal e a gordura pré-peritoneal são cuidadosamente dissecadas para atingir o peritônio subjacente. O peritônio próximo à extremidade superior da incisão é aberto com cuidado, seja por dissecação romba seja elevando-o com duas pinças hemostáticas posicionadas com intervalo de cerca de 2 cm. A dobra de peritônio entre as duas pinças é então examinada e palpada para que se tenha certeza de não haver omento, intestino ou bexiga adjacentes. O peritônio é, então, seccionado. A incisão do peritônio deve ser feita no sentido superior e se estender até o polo superior da incisão abdominal e, no sentido inferior, até imediatamente acima da dobra peritoneal sobre a bexiga. É importante ressaltar que, nas mulheres previamente submetidas a alguma cirurgia intra-abdominal, incluindo cesariana, é possível haver omento ou alça intestinal aderidos à superfície do peritônio. Além disso, nas mulheres com trabalho de parto obstruído, a bexiga pode estar empurrada no sentido cefálico, chegando quase ao nível da cicatriz umbilical.

### Incisão vertical

A incisão infraumbilical vertical de linha média inicia-se 2 a 3 cm acima da borda superior da sínfise e deve ser longa o suficiente para permitir a passagem do feto sem dificuldade. Portanto, sua extensão deve corresponder ao tamanho estimado do feto, normalmente 12 a 15 cm. Procede-se à dissecação romba ou com bisturi elétrico ao nível da bainha do reto anterior. Uma pequena abertura é feita com bisturi na metade superior da linha alba. Essa localização evita a possibilidade de cistostomia. O obstetra introduz os dedos indicador e médio abaixo da aponeurose, e a incisão da fáscia é estendida em direção superior e inferior com tesoura ou bisturi. A separação dos músculos retos e piramidal na linha média e a penetração peritoneal são feitas da mesma forma descrita para a incisão de Pfannenstiel.

### Histerotomia

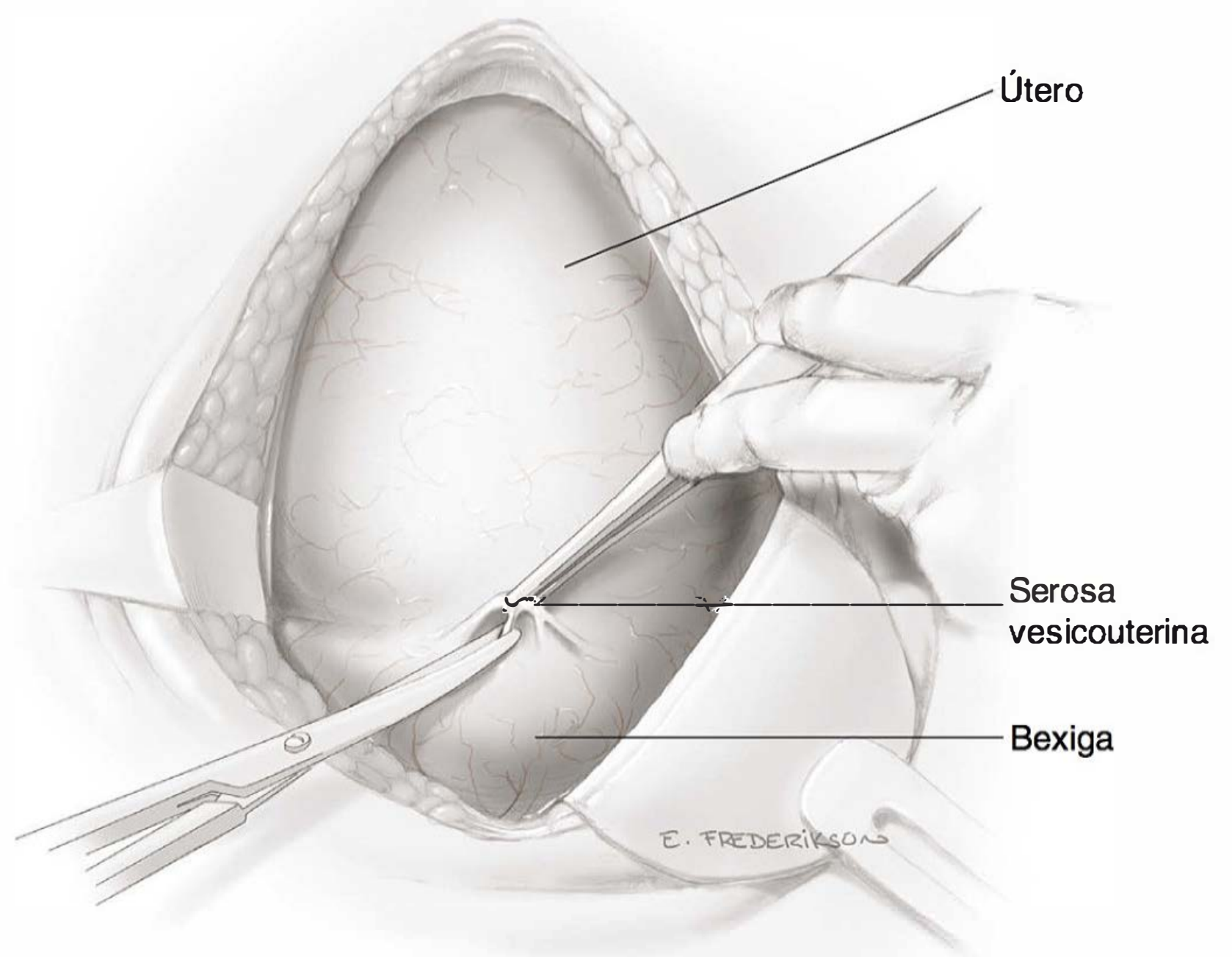
Na maioria das vezes, o segmento inferior do útero sofre incisão transversal, conforme descrito por Kerr em 1921. Por vezes, utiliza-se a incisão vertical do segmento inferior, conforme descrito por Krönig em 1912. A chamada incisão clássica é uma incisão vertical no corpo do

útero acima do segmento inferior que é estendida até o fundo uterino. Entretanto, na prática, a incisão clássica é semelhante à incisão vertical baixa, que normalmente só é estendida em direção cefálica o suficiente para a passagem do feto. Na maioria das cesarianas dá-se preferência à incisão transversal. Comparada à incisão clássica, é mais fácil de ser reparada, localiza-se em um segmento com menor probabilidade de sofrer ruptura em gestações subsequentes e não promove adesão de intestino ou omento na linha de incisão do miométrio.

### Incisão transversal baixa para cesariana

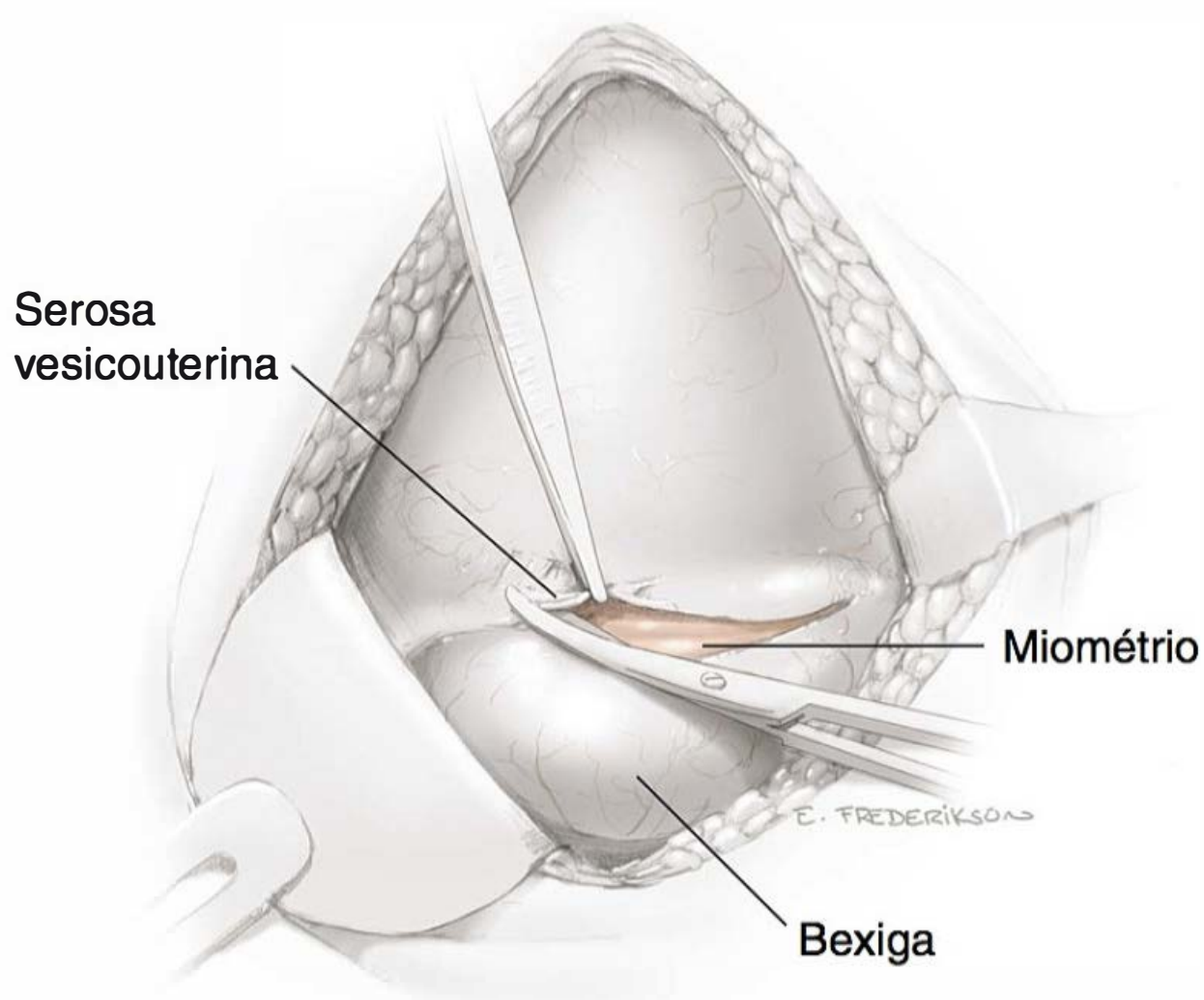
Antes da histerotomia, o cirurgião deve palpar o fundo e os anexos para identificar o grau de rotação do útero. O útero pode estar rodado para a direita e, então, o ligamento redondo esquerdo estará em posição mais anterior e mais próximo da linha média. Nesses casos, a posição da histerotomia deve ser modificada para manter a incisão centralizada no segmento inferior. Com isso, evita-se atingir e lacerar a artéria uterina esquerda. Nos casos com mecônio espesso ou líquido amniótico infectado, alguns cirurgiões preferem colocar uma compressa de laparotomia umedecida em cada goteira peritoneal lateral para absorver líquido e sangue que eventualmente escapem do útero aberto. Também podem-se usar compressas umedecidas para manter alças intestinais protrusas fora do campo cirúrgico.

A reflexão do peritônio acima da borda superior da bexiga e sobreposta ao segmento anterior do polo inferior do útero – a prega vesical – é pinçada na linha média com fórceps e seccionada transversalmente com tesoura (Figura 30-1). A criação da prega vesical efetivamente afasta a bexiga do sítio planejado de histerotomia e evita sua laceração se houver extensão não intencional da histerotomia durante a retirada do feto.



**FIGURA 30-1** A serosa vesicouterina já liberada acima da bexiga é pinçada com fórceps, procedendo-se à incisão com tesoura de Metzenbaum.





**FIGURA 30-2** A serosa livre acima da margem superior da bexiga é levantada e sofre incisão lateral.

Após a incisão inicial, a tesoura é inserida entre a serosa vesicouterina e o miométrio do segmento inferior do útero. A tesoura é impulsionada para ambos os lados a partir da linha média para abrir mais o peritônio visceral e expor o miométrio. Essa incisão transversal do peritônio se estende por quase todo o comprimento do segmento inferior do útero. À medida que nos aproximamos da margem lateral de cada lado, a tesoura é ligeiramente deslocada no sentido cefálico (**Figura 30-2**). A borda inferior do peritônio é elevada, e a bexiga é gentilmente separada do miométrio subjacente com dissecação romba e cortante no interior desse espaço vesicouterino (**Figura 30-3**).

Em geral, essa separação caudal da bexiga não excede 5 cm e costuma ser menor. Existe a possibilidade, em especial nos casos com colo apagado e dilatado, de dissecar tão caudalmente no sentido inferior a ponto de inadvertidamente expor e penetrar a vagina subjacente e não o segmento inferior do útero. Entretanto, nas situações em que se planeja ou se antecipa a necessidade de histerotomia cesariana, recomenda-se a extensão da dissecação caudal da bexiga a fim de auxiliar na histerotomia total e reduzir o risco de cistostomia.

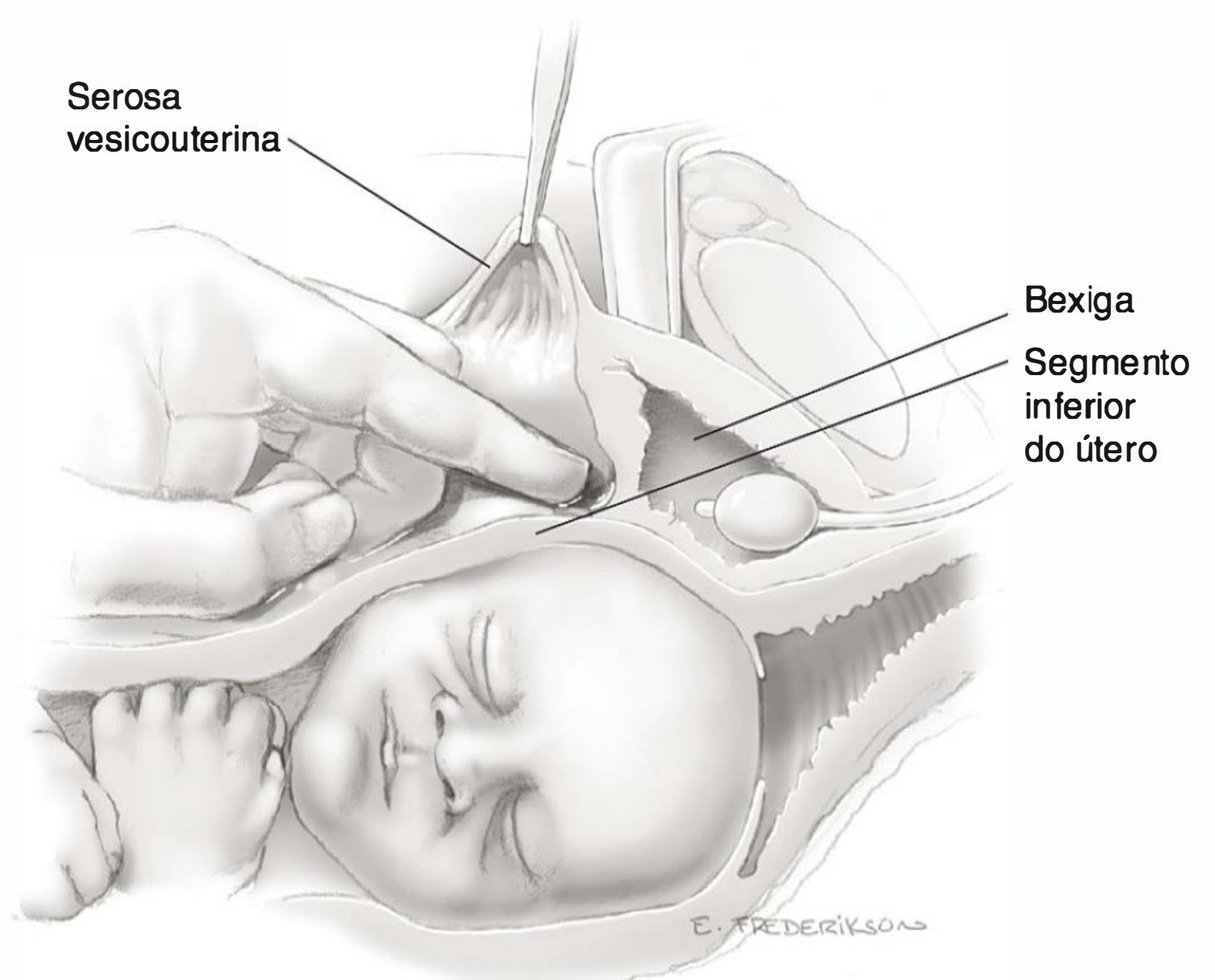
Alguns cirurgiões preferem não criar uma prega vesical. A principal vantagem é a redução do tempo entre incisão e nascimento, mas os dados a corroborar essa prática são limitados (Hohlagschwandtner, 2001; Tuuli, 2012).

O útero deve ser penetrado, no seu segmento inferior, cerca de 1 cm abaixo da margem superior da reflexão peritoneal. É importante que a incisão uterina seja posicionada ligeiramente mais alta nas gestantes com dilatação avançada ou total do colo. Quando esse ajuste não é feito, é maior o risco de extensão lateral da incisão para as artérias uterinas. Também se corre o risco de a incisão se estender ao colo ou à vagina e não ao segmento inferior do útero. Tais incisões estendidas ao colo podem criar distorção pós-operatória significativa da anatomia do colo. Para o posicionamento correto, utiliza-se a reflexão da serosa vesicouterina como referência.

**Incisão uterina.** A incisão do útero pode ser feita usando-se diversas técnicas. Em todas elas, a primeira etapa é proceder a uma incisão transversal de 1 a 2 cm com o bisturi na linha média do segmento inferior do útero (**Figura 30-4**). Isso deve ser feito com cuidado para evitar laceração fetal. Indica-se a entrada no útero usando dissecação romba com pinça hemostática ou usando a ponta dos dedos. Uma vez aberto o útero, a incisão pode ser estendida usando-se apenas pressão lateral e ligeiramente superior aplicada com ambos os dedos indicadores (**Figura 30-5**). Como alternativa, se o segmento inferior do útero for espesso, a extensão da incisão pode ser feita com corte lateral e ligeiramente para cima usando tesoura para bandagem romba. É importante ressaltar que, quando é utilizada tesoura, os dedos indicador e médio da mão não dominante devem ser insinuados entre o miométrio e as partes superiores do feto a fim de evitar que haja laceração fetal. Comparando-se as extensões romba e cortante da incisão inicial do útero, a extensão cortante está associada a maior perda de sangue, mas o hematócrito pós-operatório, a necessidade de transfusão e as taxas de infecção não são diferentes (Xu, 2013).

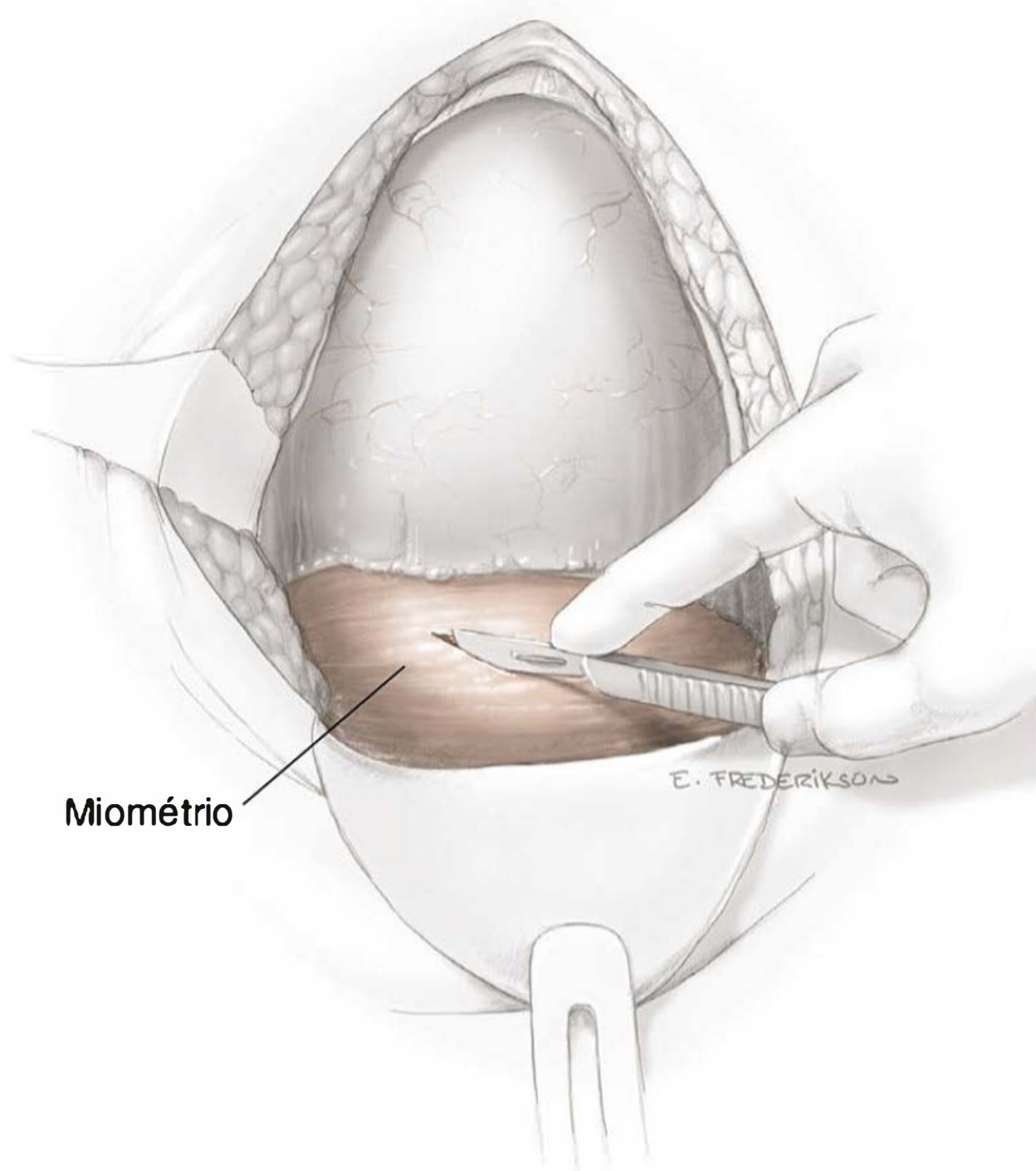
A incisão do útero deve ser ampla o suficiente para permitir a retirada da cabeça e do tronco da criança sem que haja necessidade de lacerar ou seccionar os vasos uterinos que cursam pelas margens laterais do útero. Se a placenta estiver na linha de incisão, ela deverá ser descolada ou sofrer incisão. *Neste último caso, a hemorragia fetal poderá ser intensa. Portanto, a retirada do feto e o pinçamento do cordão deverão ser feitos assim que possível.*

Algumas vezes, opta-se por histerotomia transversal baixa, mas sem obter espaço suficiente para a retirada do feto. Nesses casos, um dos cantos da histerotomia é estendido em direção cefálica para a porção contrátil do miométrio – uma *incisão em J*. Caso a extensão seja bilateral, teremos uma *incisão em U*. Finalmente, alguns preferem a extensão da linha média – *incisão em T*. Como esperado, essas extensões foram associadas a maior perda sanguínea intraoperatória (Boyle, 1996; Patterson, 2002). Além disso, à medida que há extensão à porção con-



**FIGURA 30-3** Corte transversal mostrando a dissecação romba da bexiga separando-a do útero para expor o segmento uterino inferior.





**FIGURA 30-4** A incisão do miométrio deve ser feita com cuidado para evitar cortes na cabeça fetal.

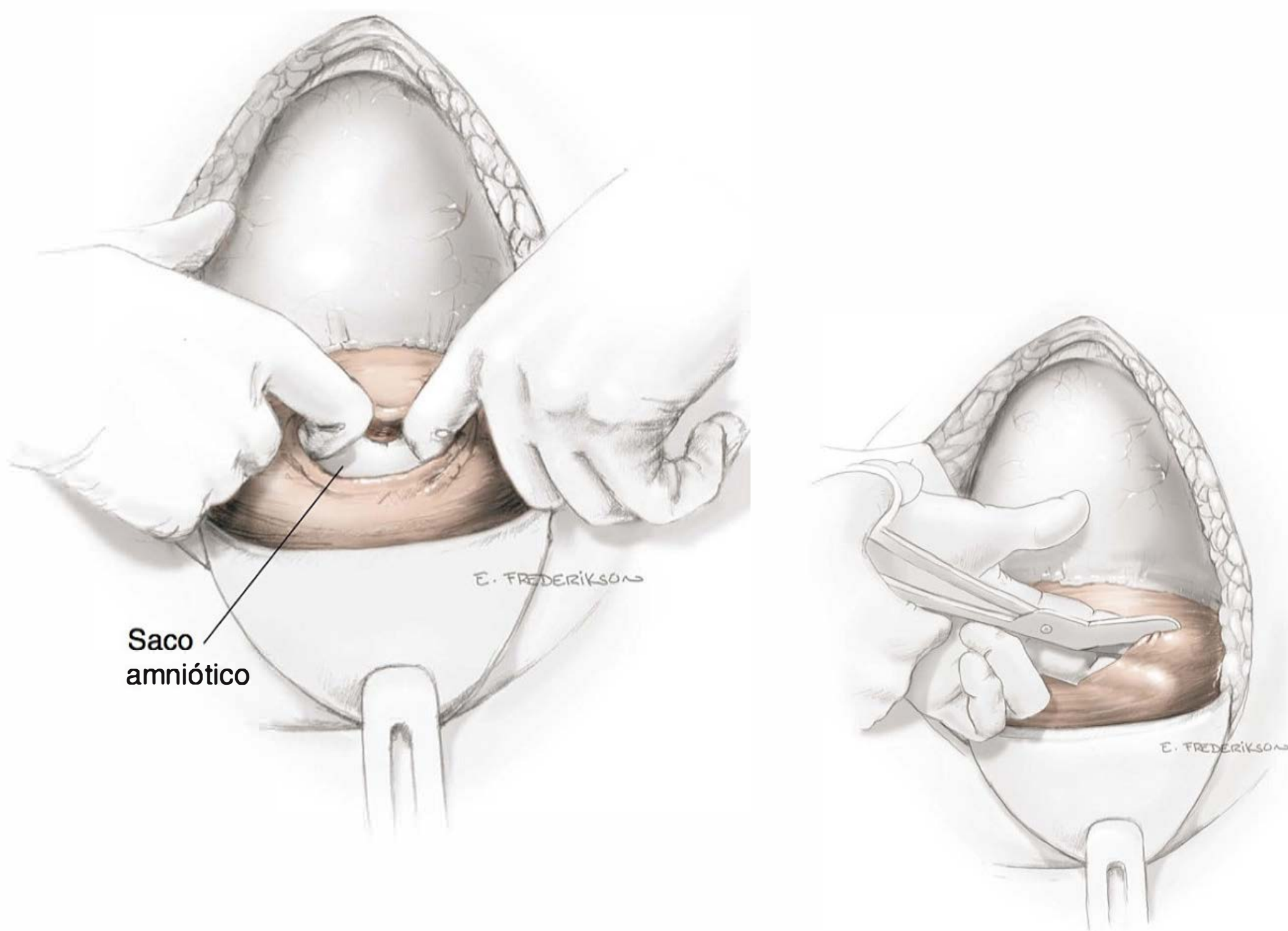
trátil, haverá maior probabilidade de contraindicar tentativa de trabalho de parto e parto vaginal em futuras gestações.

**Retirada do feto.** Nos casos com apresentação cefálica, a mão do obstetra desliza dentro da cavidade uterina entre a sínfise

pubiana e a cabeça fetal. A cabeça é elevada suavemente, passando-se pela incisão usando os dedos e a palma. Uma vez que a cabeça tenha passado pela incisão, a retirada pode ser auxiliada aplicando-se pressão comedida sobre o fundo uterino por via transabdominal (**Figura 30-6**).

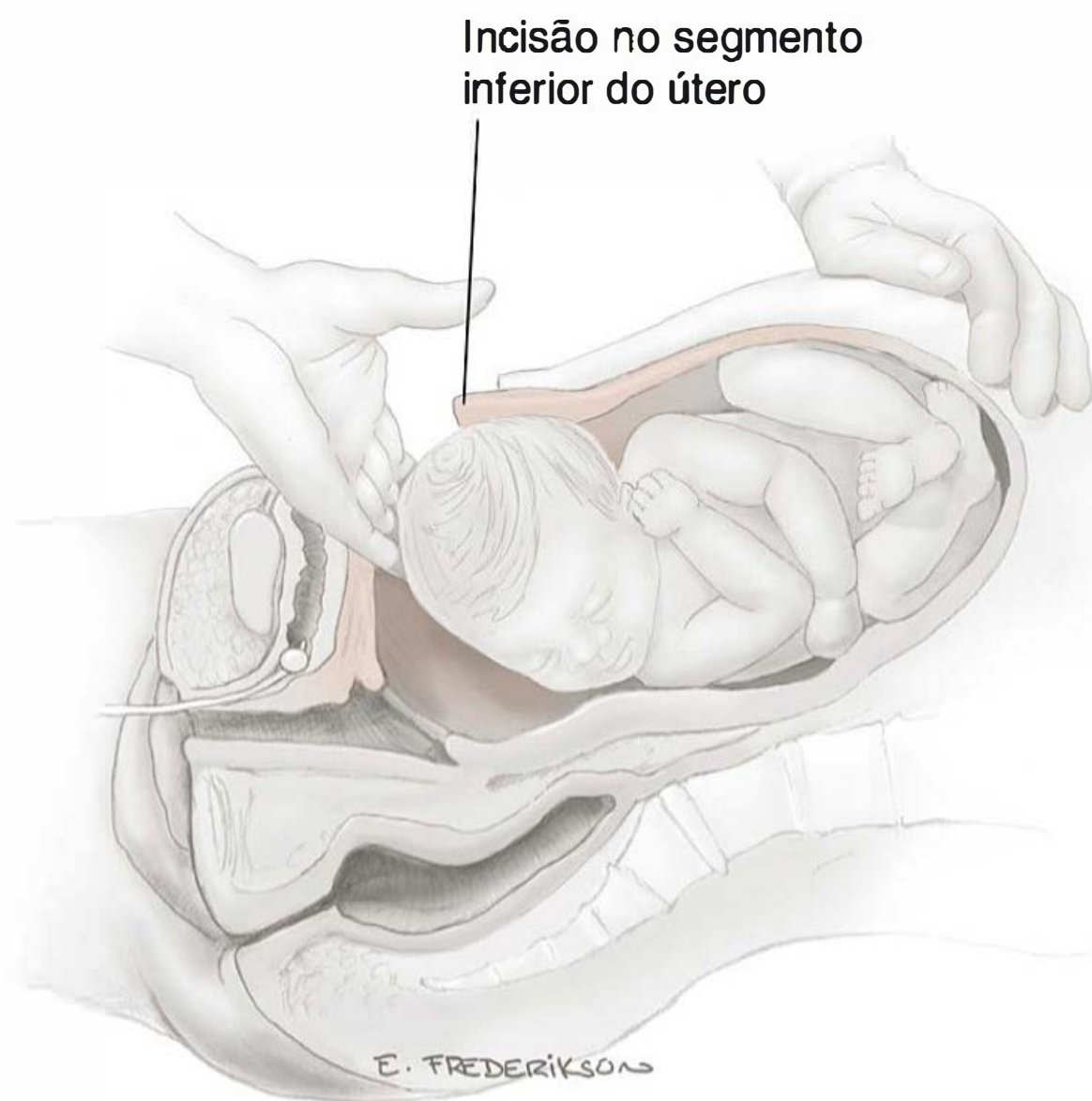
Após um trabalho de parto longo com desproporção cefalopélvica, a cabeça do feto poderá estar firmemente presa no canal do parto. Essa situação pode ter resultados desastrosos, e há três possibilidades para o nascimento. Primeira, pode-se usar o método de “pressão”. Nesse caso, o assistente deverá inserir sua mão no canal vaginal e exercer pressão para cima na cabeça fetal para seu deslocamento com o objetivo de permitir seu desprendimento acima da sínfise pubiana. O desprendimento da cabeça impactada aumenta o risco de extensão da histerotomia e da perda de sangue associada, assim como de fratura do crânio fetal. Como alternativa, temos o método de “tração”, no qual as pernas do feto são seguras e tracionadas passando pela histerotomia. O feto é então retirado por tração com técnica semelhante à empregada em caso de apresentação pélvica. A base de evidências para essa abordagem vem apenas de ensaios randomizados de pequeno porte e de séries de casos (Bastani, 2012; Shazly, 2013; Veisi, 2012). Finalmente, pode-se optar por histerotomia com incisão vertical baixa que proporciona mais espaço para a técnica de “tração”. Se já tiver sido realizada a incisão transversal baixa, ela poderá ser estendida em J, U ou T para se obter mais espaço.

Por outro lado, nas gestantes sem trabalho de parto, a cabeça do feto pode não estar moldada e pode se apresentar sem um ponto cefálico dianteiro. A cabeça redonda pode ser mais difícil de ser retirada pela incisão uterina em segmento inferior relativamente espesso sem a atenuação produzida pelo trabalho de parto. Nessas situações, podem ser utilizados fórceps ou extrator a vácuo para o desprendimento da cabeça fetal, como mostra a **Figura 30-7**.



**FIGURA 30-5** Após a entrada na cavidade uterina, a incisão é estendida lateralmente com os dedos ou com tesoura de bandagem (*detalhe*).





**FIGURA 30-6** Liberação da cabeça fetal.

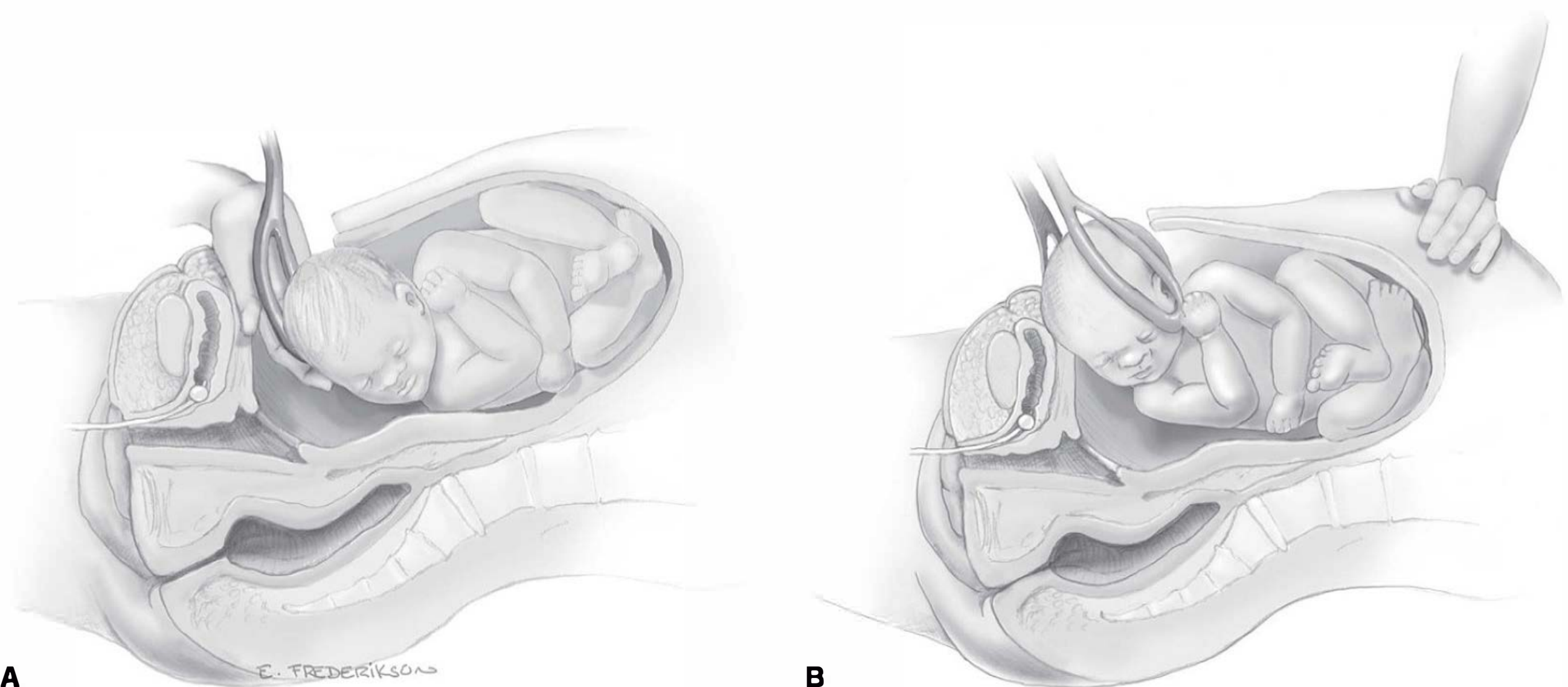
Após o desprendimento da cabeça, deve-se passar um dedo pelo pescoço do feto a fim de determinar se há uma ou mais circulares de cordão. Se for percebida uma circular, o obstetra deve deslizar o cordão sobre a cabeça. A cabeça é girada para posição occipitotransversa para alinhamento vertical com o diâmetro bisacromial fetal. Os lados da cabeça devem ser segurados com as duas mãos, sendo aplicada tração suave para baixo até que o ombro anterior entre na incisão de histerotomia (**Figura 30-8**). A seguir, com movimento para cima, livra-se o ombro posterior. Durante a retirada, deve-se evitar pressão abrupta ou intensa para prevenção de lesão do plexo braquial. Com pressão constante para fora, o restante do corpo é retirado rapidamente. Uma pressão suave sobre o fundo uterino pode ajudar nesse momento.

Com algumas exceções, as recomendações atuais para reanimação neonatal da American Heart Association não indicam

aspiração do recém-nato logo após o nascimento, mesmo em caso de mecônio presente no líquido amniótico (Kattwinkel, 2010). No **Capítulo 27** encontra-se uma discussão mais ampla sobre esse tema, além do melhor momento para o pinçamento do cordão umbilical e sua relação com a evolução neonatal. O cordão umbilical é pinçado, e o recém-nato é entregue à equipe responsável que realizará manobras de reanimação caso necessário (**Capítulo 32**).

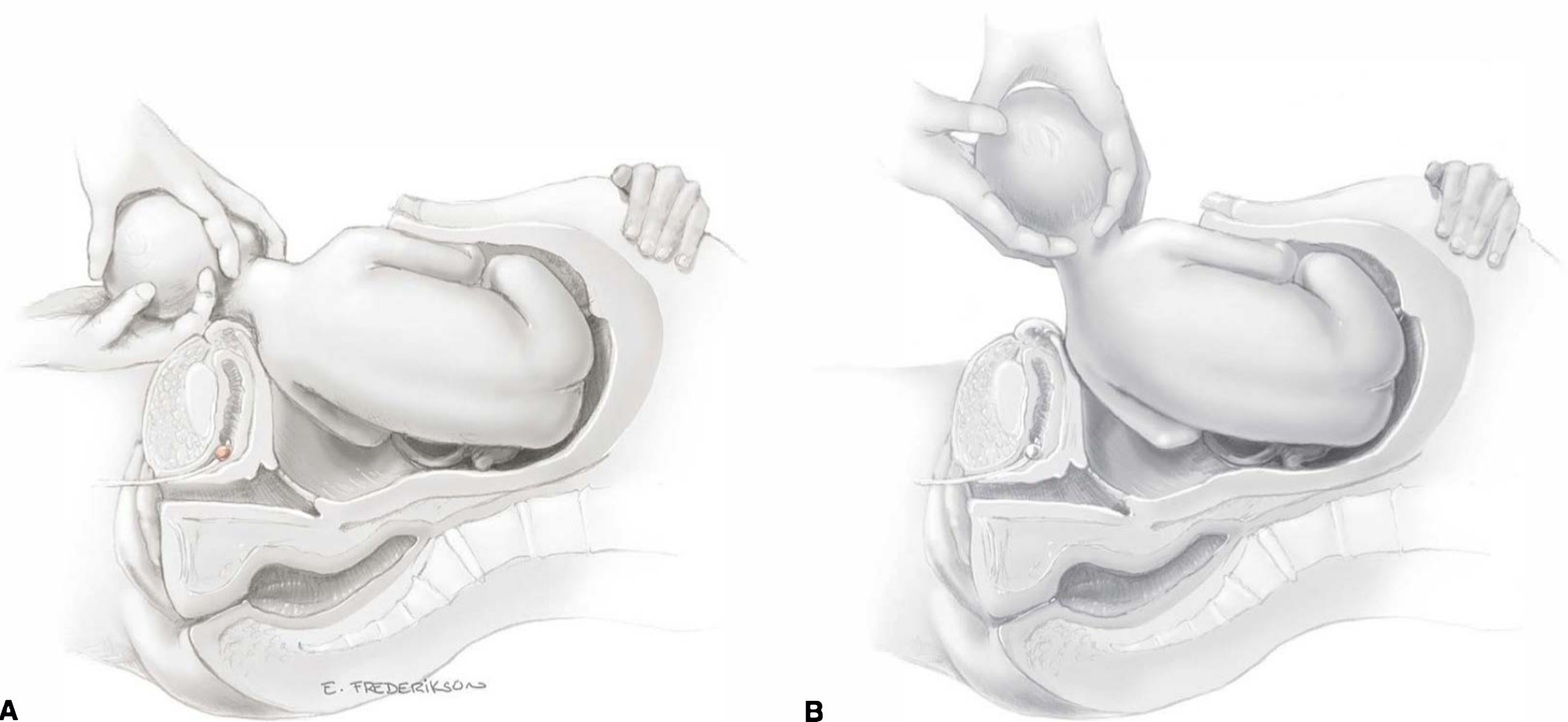
A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam que “um profissional qualificado, habilitado para reanimação neonatal, esteja presente na sala de cirurgia, assim como todo o equipamento necessário à reanimação neonatal, para dar atendimento ao recém-nato”. Jacob e Phenninger (1997) compararam 834 cesarianas com 834 partos vaginais de baixo risco. Os autores concluíram que, com analgesia regional, raramente há necessidade de reanimação neonatal após parto cesariano repetido eletivo, ou indicado por distocia sem anormalidades na frequência cardíaca fetal, e que talvez não haja necessidade da presença de pediatra nessas situações. No Parkland Hospital, enfermeiros pediátricos fazem o atendimento às crianças nascidas de cesarianas anteriormente marcadas sem complicações.

Após o nascimento, administra-se infusão intravenosa contendo duas ampolas ou 20 unidades de ocitocina por litro de solução cristalóide na velocidade de 10 mL/min. Alguns preconizam doses maiores de infusão, mas deve-se evitar aplicação em *bolus* em razão da hipotensão associada (Roach, 2013). Uma vez que o útero tenha se contraído suficientemente, a velocidade de infusão poderá ser reduzida. Uma alternativa seria a carbetocina – um derivado da ocitocina de ação prolongada que não está disponível nos EUA –, que proporciona profilaxia de hemorragia adequada, porém com maior custo (Su, 2012). Os agentes de segunda linha são os alcalóides do ergot, com efeitos colaterais hipertensivos, e o misoprostol, que confere proteção inferior contra hemorragia pós-parto em comparação com a ocitocina. Por fim, recentemente foi descrito, em ensaios de pequeno porte, que, com o uso do ácido tranexâmico, seria possível reduzir a perda sanguínea durante cesarianas (Abdel-Aleem, 2013; Güngördük, 2011). Sua ação antifibrinolítica e



**FIGURA 30-7 A.** A primeira lâmina do fórceps é posicionada. **B.** Utiliza-se leve tração para cima e para fora para levantar a cabeça e passá-la pela incisão.





**FIGURA 30-8** O ombro anterior **(A)** e, a seguir, o posterior **(B)** são desprendidos.

seus efeitos sobre as taxas de tromboembolismo em gestantes cirúrgicas não estão evidenciados e há necessidade de ensaios clínicos ampliados antes que seu uso possa ser indicado. Discussões complementares sobre todos esses agentes podem ser consultadas nos **Capítulos 27** e **41**.

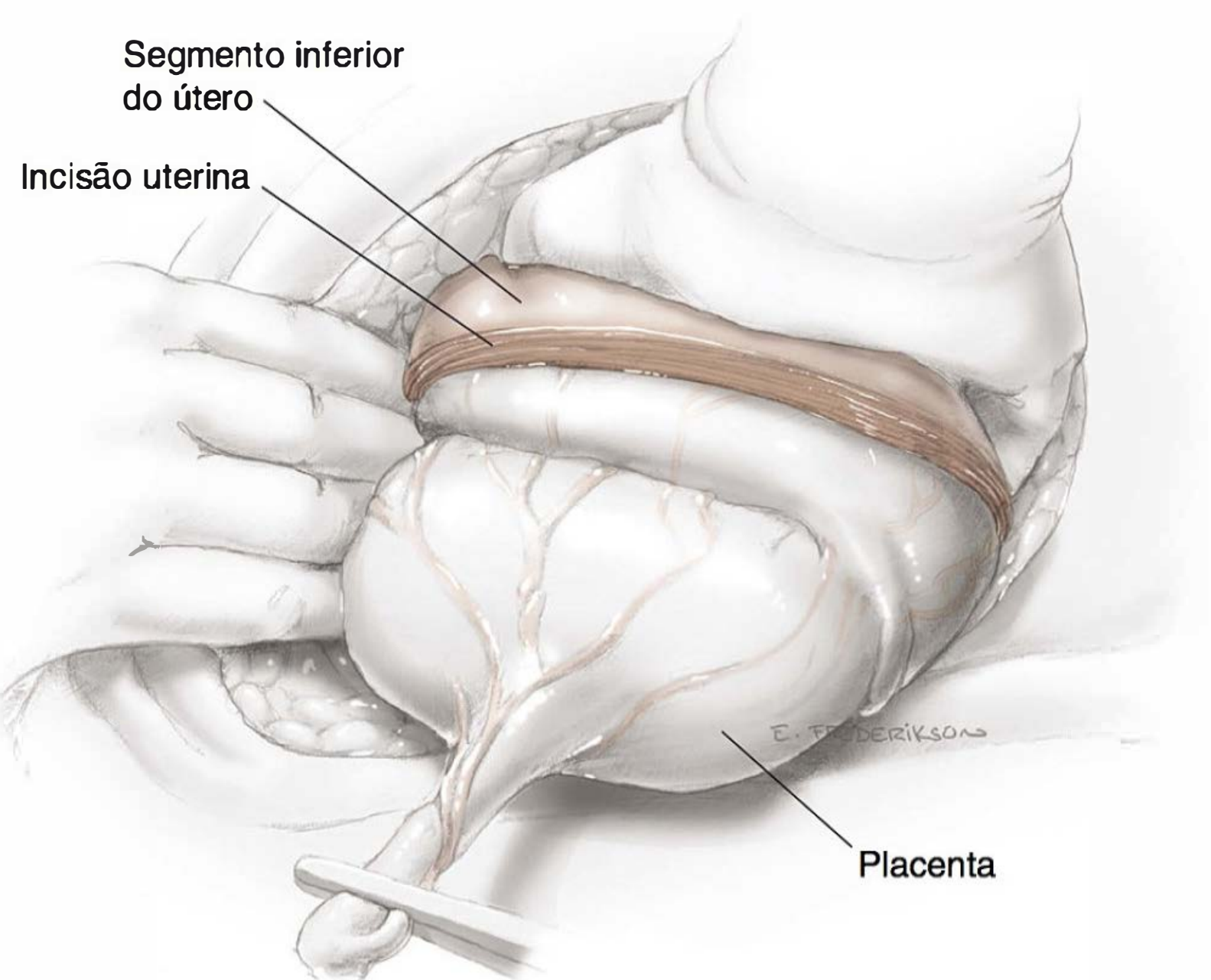
**Desprendimento placentário.** A incisão uterina é examinada na busca por pontos de sangramento relevantes. Tais vasos deverão ser imediatamente ligados com pinça Pennington ou de anel. A seguir, a placenta é removida se não tiver sido expulsa espontaneamente. Muitos cirurgiões preferem a remoção manual, mas o desprendimento espontâneo, ilustrado na **Figura 30-9**, com algum grau de tração sobre o cordão, reduz o risco de perda sanguínea operatória e de infecção (Anorlu, 2008; Baksu, 2005). A massagem do fundo uterino pode ser iniciada assim que o feto tenha nascido, acelerando o desprendimento e o desprendimento da placenta.

Imediatamente após o desprendimento e a inspeção macroscópica da placenta, a cavidade uterina deve ser aspirada e raspada com compressa de gaze a fim de retirar restos de membrana, vênix e coágulos. Antigamente, utilizavam-se dedos com luvas dobradas ou pinça em anel por meio da histerotomia para dilatar um colo que estivesse ostensivamente fechado. Essa conduta não reduz as taxas de infecção por hematometra e não é preconizada (Güngördük, 2009; Liabsuetrakul, 2011).

**Reparo uterino.** Após o desprendimento da placenta, o útero pode ser elevado pela incisão e colocado sobre o campo cirúrgico da parede abdominal, sendo o fundo coberto por uma compressa de laparotomia umedecida. Ainda que alguns obstetras prefiram evitá-la, as vantagens da exteriorização do útero frequentemente superam as desvantagens. Por exemplo, o útero atônico e relaxado é rapidamente identificado, podendo ser aplicada massagem. A incisão e os pontos de sangramento

são mais facilmente visualizados e reparados, em especial se tiver havido extensões. Há maior exposição dos anexos e, assim, é mais fácil a esterilização por ligadura das trompas. As principais desvantagens são o desconforto e os vômitos causados pela tração nas cesarianas realizadas sob analgesia regional. É importante ressaltar que a morbidade febril e a perda sanguínea não parecem aumentar com a prática de exteriorização do útero (Coutinho, 2008; Walsh, 2009).

Antes do fechamento da histerotomia, os vasos maiores previamente pinçados podem ser ligados individualmente ou incorporados no fechamento da incisão com sutura contínua. Um dos ângulos na incisão uterina deve ser segurado para estabilizar e facilitar as manobras na incisão. A incisão uterina é



**FIGURA 30-9** Exteriorização da placenta pela incisão uterina à medida que o útero se contrai. A massagem suave do fundo uterino ajuda a liberar a placenta.



então fechada com uma ou duas camadas de pontos contínuos com fio absorvível 0 ou 1 (**Figura 30-10**). Muitos utilizam fio cromado, mas outros preferem fios sintéticos de absorção lenta. O fechamento em camada única normalmente é mais rápido e não está associado a taxas mais altas de infecção ou de transfusão (CAESAR study collaborative group, 2010; Dodd, 2008; Hauth, 1992). Além disso, a maioria dos trabalhos concluiu que o tipo de fechamento do útero não afeta de maneira significativa as complicações na gestação seguinte (Chapman, 1997; Durwald, 2003; Roberge, 2011).

No Parkland Hospital, a conduta utilizada é o fechamento em camada única. O ponto inicial é dado imediatamente além de um dos ângulos da incisão uterina. Procede-se, então, à sutura contínua de bloqueio para hemostasia, com cada ponto atravessando toda a espessura do miométrio. Alguns obstetras manifestaram preocupação de que a sutura passando pela decídua poderia levar à endometriose ou à adenomiose na cicatriz da histerotomia, mas isso é raro. É importante escolher com cuidado o local de cada ponto e evitar retirar a agulha uma vez que tenha penetrado o miométrio. Com isso, reduz-se a possibilidade de perfurar vasos não ligados e produzir sangramento. A sutura contínua de bloqueio prossegue até imediatamente além do ângulo oposto da incisão. Se a aproximação não é satisfatória após uma sutura contínua em camada única ou se ainda houver pontos de sangramento, será necessária sutura complementar. Nesses casos, pode-se acrescentar outra camada de sutura para que se obtenham aproximação adequada e hemostasia, ou pode-se controlar os pontos de sangramento com sutura em forma de oito ou em colchoeiro.

Tradicionalmente, as margens do peritônio sobrejacente ao útero e à bexiga costumam ser aproximadas com sutura contínua feita com categut cromado 2-0. Diversos ensaios randomizados sugerem que a omissão dessa etapa não causa

complicações pós-operatórias (Grundsell, 1998; Irion, 1996; Nagele, 1996). Se houver indicação de ligadura tubária, ela deve ser feita nesse momento, conforme descrito no **Capítulo 39**.

### Adesões

Após cesariana, comumente formam-se adesões no interior do espaço vesicouterino ou entre a parede anterior do abdome e o útero. A cada gravidez sucessiva aumentam a porcentagem de mulheres afetadas e a gravidade das adesões (Morales, 2007; Tulandi, 2009). As adesões podem aumentar de maneira significativa o tempo entre incisão e nascimento e o período total de cirurgia (Rossouw, 2013; Sikirica, 2012). Embora ocorram raramente, as taxas de cistostomia e de lesão intestinal também são maiores (Rahman, 2009; Silver, 2006).

Intuitivamente, a fibrose pode ser reduzida manuseando-se os tecidos com delicadeza, obtendo-se hemostasia adequada e reduzindo-se isquemia tecidual, infecção e reação de corpo estranho. Os dados acerca do fechamento da prega vesical (peritônio visceral) ou da cavidade abdominal (peritônio parietal) e seus efeitos sobre adesões subsequentes são conflitantes. Alguns autores observaram benefícios com o fechamento de um, mas não do outro ou de nenhum dos dois (CAESAR study collaborative group, 2010; Cheong, 2009; Kapustian, 2012; Lyell, 2005, 2012).

A identificação de benefício com a instalação de barreira de adesões no local do reparo da histerotomia limita-se apenas a dois ensaios não randomizados (Chapa, 2011; Fushiki, 2005). Atualmente, está em curso um ensaio randomizado multicêntrico com o objetivo de avaliar o uso da barreira *Seprafilm* no momento da cesariana (National Institutes of Health, 2012).

### Fechamento do abdome

Todas as compressas de laparotomia são removidas, e as goteiras paracólicas e o fundo de saco são gentilmente aspirados para retirada de sangue e líquido amniótico. Alguns cirurgiões irrigam as goteiras e o fundo de saco, em especial quando há infecção ou mecônio. Contudo, a irrigação rotineira em gestantes de baixo risco causa náusea intraoperatória sem redução das taxas de infecção pós-operatória (Harrigill, 2003; Viney, 2012).

Após contagem e conferência das compressas e dos instrumentos, a incisão abdominal é fechada em camadas. Muitos cirurgiões não realizam o fechamento do peritônio parietal. Além da ambiguidade sobre prevenção de adesões, os dados também são conflitantes sobre se o não fechamento do peritônio parietal reduziria o desconforto e a necessidade de analgesia no pós-operatório (Chanrachakul, 2002; Lyell, 2005; Rafique, 2002). Contudo, se houver alças intestinais distendidas no campo cirúrgico, consideramos que o fechamento do peritônio pode ajudar a proteger o intestino quando forem dados os pontos de sutura na fáscia.

À medida que cada camada vai sendo fechada, devem ser localizados eventuais pontos de sangramento para que sejam pinçados e ligados ou coagulados com bisturi elétrico. Os músculos retos do abdome são recolocados em posição. Se houver diastase significativa, os músculos podem ser aproximados com uma ou duas suturas em forma de oito com categut cromado 0 ou 1. A fáscia do reto sobrejacente é fechada com sutura contínua sem bloqueio com fio de absorção retardada. Nas pacientes com risco elevado de infecção, há vantagem teórica na escolha de fio monofilamento em detrimento de material trançado.



**FIGURA 30-10** As bordas da incisão uterina são aproximadas com sutura contínua de bloqueio fixada em um dos ângulos da incisão.



O tecido subcutâneo em geral não necessita de fechamento desde que tenha menos de 2 cm de espessura. Entretanto, em caso de espessura maior, recomenda-se fechamento para prevenir a formação de seroma e hematoma, que podem causar infecção e/ou ruptura (Bohman, 1992; Chelmow, 2004). A aplicação de dreno subcutâneo não previne complicações importantes da ferida (Hellums, 2007; Ramsey, 2005). A pele é fechada com sutura intradérmica contínua com fio 4-0 de absorção lenta ou com grampos. Comparativamente, os resultados estéticos finais e as taxas de infecção parecem semelhantes, a sutura da pele é mais demorada, mas as taxas de separação da ferida são maiores com o uso de grampos (Basha, 2010; Figueroa, 2013; Mackeen, 2012; Tuuli, 2011).

### Técnicas de Joel-Cohen e Misgav-Ladach

A técnica de Pfannenstiel-Kerr que acabamos de descrever tem sido usada há décadas. Recentemente, foram descritas modificações por Joel-Cohen e Misgav-Ladach. Elas diferem da abordagem tradicional de Pfannenstiel-Kerr principalmente pela localização da incisão inicial e pelo maior uso de dissecação romba.

Na técnica de Joel-Cohen, procede-se a uma incisão transversal reta de 10 cm na pele 3 cm abaixo da altura das espinhas ilíacas anterossuperiores. A camada de tecido subcutâneo é aberta com instrumento cortante 2 a 3 cm na linha média. Essa abertura é estendida para baixo, sem avançar pelas laterais, até a fáscia. Procede-se a uma pequena incisão transversal na fáscia, e um dedo de cada mão é introduzido nos ângulos laterais dessa incisão fascial. A incisão é, então, estirada transversalmente. Uma vez aberta a fáscia e identificados os ventres dos músculos abdominais, introduz-se o dedo indicador de cada mão entre os ventres. Um deles é movido no sentido cranial, e o outro, em oposição, no sentido caudal, para separar mais os ventres. A dissecação com o dedo indicador é usada para penetrar o peritônio e, novamente, o movimento de estiramento em direções opostas com os dedos indicadores abre essa camada. Todas as camadas da parede abdominal são, então, manualmente estiradas lateralmente em oposição para aumentar a abertura da incisão. O peritônio visceral é incisado na linha média acima da bexiga, e a bexiga é refletida inferiormente para afastá-la do segmento inferior do útero subjacente. O miométrio sofre incisão transversal na linha média e é aberto com extensão lateral usando dois dedos inseridos em ambos os ângulos da histerotomia. São usados pontos interrompidos para o fechamento da histerotomia. Os peritônios visceral e parietal não são fechados. A técnica de Misgav-Ladach é semelhante, diferindo apenas no fechamento da incisão do miométrio, que é realizado com sutura contínua de bloqueio em uma única camada (Hofmeyr, 2009; Holmgren, 1999).

Essas técnicas foram associadas com menor duração do procedimento e com menores taxas de perda sanguínea intraoperatória e dor pós-operatória (Hofmeyr, 2008). Contudo, elas podem se mostrar difíceis em mulheres com fibrose no reto anterior e aderências peritoneais (Bolze, 2013). Além disso, não foram definidos os resultados em longo prazo dessas técnicas, como ruptura uterina subsequente.

### Incisão clássica de cesariana

Essa incisão costuma ser evitada porque inclui o segmento superior ativo do útero e, portanto, tende à ruptura em gestações subsequentes.

**Indicações.** Por vezes dá-se preferência à incisão clássica para a retirada do feto. Algumas indicações estão relacionadas com

dificuldades para exposição ou penetração com segurança no segmento inferior do útero. Por exemplo, é observada uma *bexiga densamente aderente* em razão de cirurgia anterior; um *leiomioma* ocupa o segmento inferior do útero; o colo apresenta *câncer invasivo*; ou *obesidade mórbida da gestante* impede o acesso seguro ao segmento inferior do útero. A incisão clássica também é preferida em alguns casos de *placenta prévia com implantação anterior*, em especial aqueles complicados com síndrome de placenta acreta.

Em outras situações, a indicação fetal é determinante. Um *feto grande com situação transversa*, em especial quando há ruptura de membranas e os ombros estão impactados no canal do parto, geralmente indica a utilização da incisão clássica. Um feto que se apresente em situação transversa com as costas para baixo pode ser particularmente difícil de ser retirado com incisão transversa do útero. Em situações em que o feto é muito pequeno, em especial em apresentação pélvica, a incisão clássica pode estar indicada (Osmundson, 2013). Nesses casos, o segmento inferior do útero mal desenvolvido proporciona espaço insuficiente para as manipulações necessárias para a retirada do feto em apresentação pélvica. Ou, mais raramente, a cabeça fetal pequena pode ficar presa no fundo do útero contraído após a ruptura das membranas. Por fim, em caso de fetos múltiplos, uma incisão clássica novamente pode ser necessária para fornecer espaço para extração de fetos que podem estar mal posicionados ou ser prematuros.

**Incisão e reparo do útero.** A incisão vertical é iniciada com bisturi em posição tão baixa quanto possível e preferencialmente dentro do segmento inferior do útero (**Figura 30-11**). Se adesões, exposição insuficiente, tumor ou placenta percreta impedirem a formação de uma prega vesical, a incisão deve ser feita acima do nível da bexiga. Uma vez que o útero seja penetrado com o bisturi, a incisão é estendida no sentido cefálico com tesoura de bandagem até que a abertura seja suficiente para a retirada do feto. Para o uso da tesoura, os dedos da mão não dominante são insinuados entre o miométrio e o feto para prevenir laceração fetal. À medida que a incisão é aberta, em geral são encontrados inúmeros vasos de grande calibre dentro do miométrio que sangram profusamente. O restante da retirada de feto e placenta é igual ao descrito para a histerotomia transversal baixa.

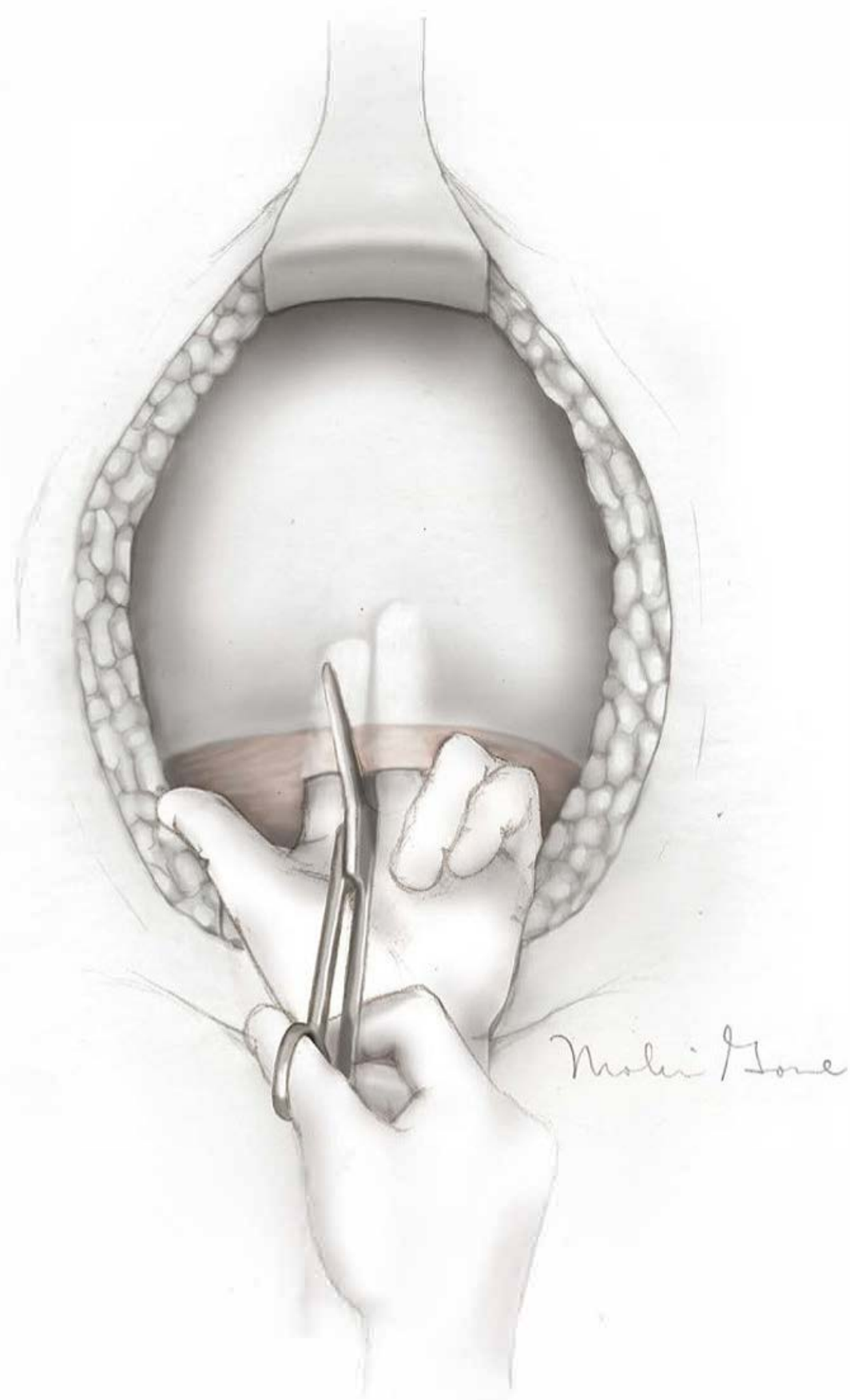
Para o fechamento da incisão, um dos métodos usados emprega sutura em uma camada com categut cromado 0 ou 1 com pontos contínuos para aproximar as metades mais profundas da incisão (**Figura 30-12**). A metade externa do miométrio é fechada com sutura semelhante, usando pontos contínuos ou em forma de oito. Devem-se evitar traçados desnecessários com a agulha a fim de reduzir a chance de perfuração de vasos do miométrio, o que poderia produzir hemorragia ou hematoma subsequentemente. Para se obter uma boa aproximação e evitar que a sutura produza laceração do miométrio, deve-se solicitar a um assistente que comprima o útero a partir de ambos os lados da ferida na direção da linha média sempre que cada ponto for colocado.

## HISTEROTOMIA PERIPARTO

### Indicações

A histerotomia costuma ser mais realizada durante ou após cesariana, mas pode ser necessária após parto vaginal. Conside-



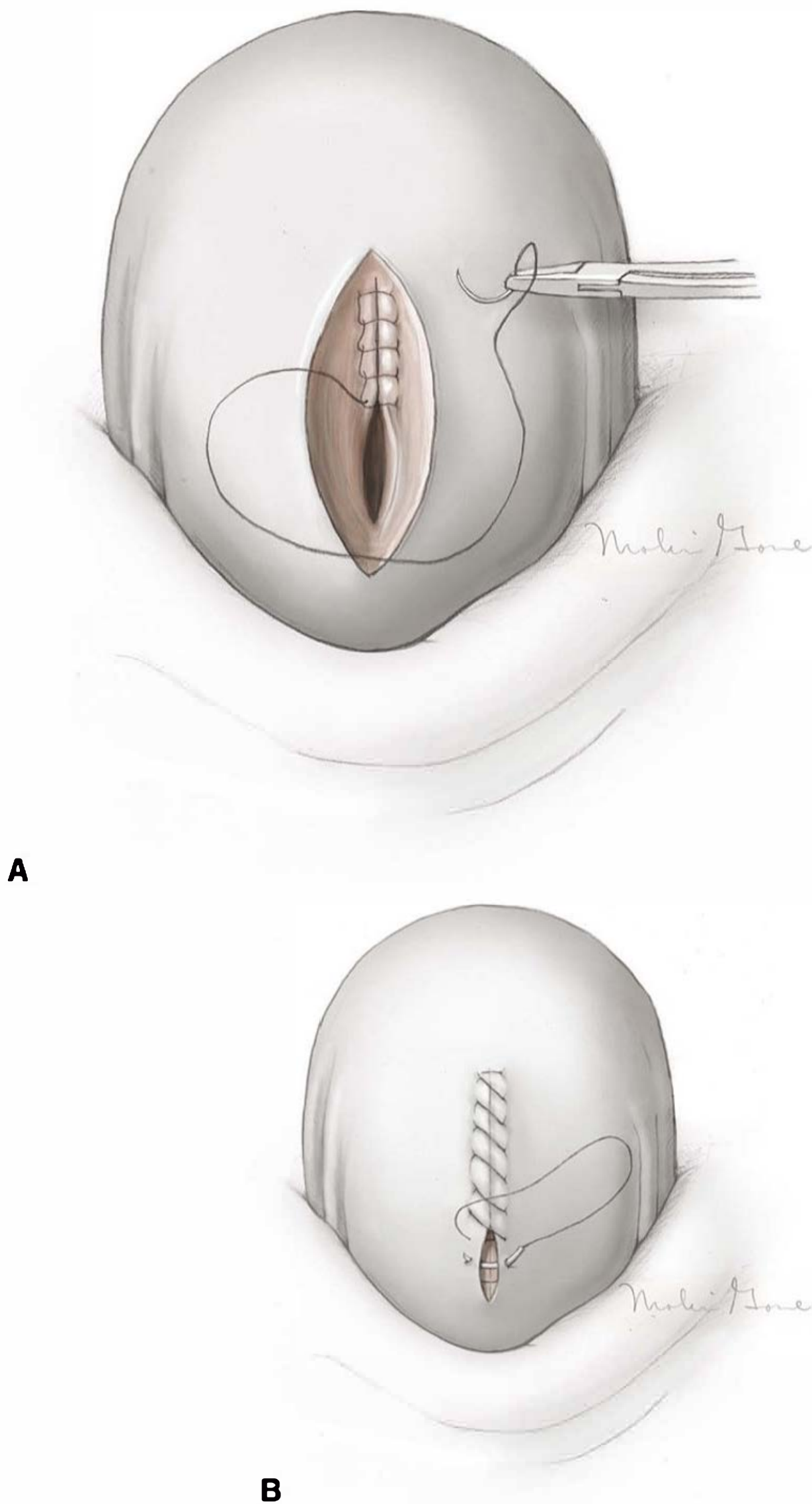


**FIGURA 30-11** Uma pequena incisão vertical é inicialmente feita no segmento inferior do útero. Deve-se insinuar os dedos entre o miométrio e o feto para evitar laceração fetal. Com a tesoura, estende-se a incisão em sentido cefálico de acordo com a necessidade para a retirada do feto.

rando-se todos os nascimentos, a taxa varia entre 0,4 e 2,5 por 1.000 nascidos e tem aumentado de maneira significativa nas últimas décadas. Ao longo de um período de 25 anos, a taxa de histerotomia periparto no Parkland Hospital foi de 1,7 por 1.000 nascimentos (Hernandez, 2012). A maior parte desse aumento é atribuída às taxas crescentes de cesariana e suas complicações associadas em gestações subsequentes (Bateman, 2012; Bodelon, 2009; Flood, 2009; Orbach, 2011). Das histerotomias, aproximadamente metade a dois terços foram totais, enquanto os demais casos foram supracervicais (Rossi, 2010; Shellhaas, 2009).

As histerotomias cesarianas são mais realizadas para parar ou prevenir hemorragia em razão de atonia uterina intratável ou de placentação anormal (Bateman, 2012; Hernandez, 2012; Owolabi, 2013). Essas e outras indicações menos frequentes são encontradas na Tabela 30-3. Por exemplo, leiomiomas volumosos podem impedir o fechamento satisfatório da histerotomia com indicação de histerotomia, ou a morbidade infecciosa causada por útero necrótico e infectado determina a remoção do órgão para recuperação da paciente (Figura 37-4). Logicamente, os fatores de risco para histerotomia periparto espelham aqueles dessas complicações indicadas, que serão descritos ao longo do texto.

As principais complicações da histerotomia periparto são maior perda de sangue e maior risco de lesão do trato urinário. A perda de sangue costuma ser considerável, uma vez que



**FIGURA 30-12** Fechamento de incisão clássica. A metade mais profunda (A) e a superficial (B) da incisão são fechadas com sutura contínua.

a histerotomia está sendo realizada para resolução de hemorragia que frequentemente é torrencial, e o procedimento propriamente dito está associado a perda substancial de sangue. Embora não seja possível antecipar muitos desses casos com tal hemorragia, é possível identificar as gestantes com implan-

**TABELA 30-3** Algumas indicações de histerotomia periparto

Atonia uterina
Placentação anormal
Sangramento
Síndrome de placenta acreta
Extensão uterina
Ruptura uterina
Laceração do colo
Infecção uterina pós-parto
Leiomioma
Câncer cervical invasivo
Neoplasia ovariana



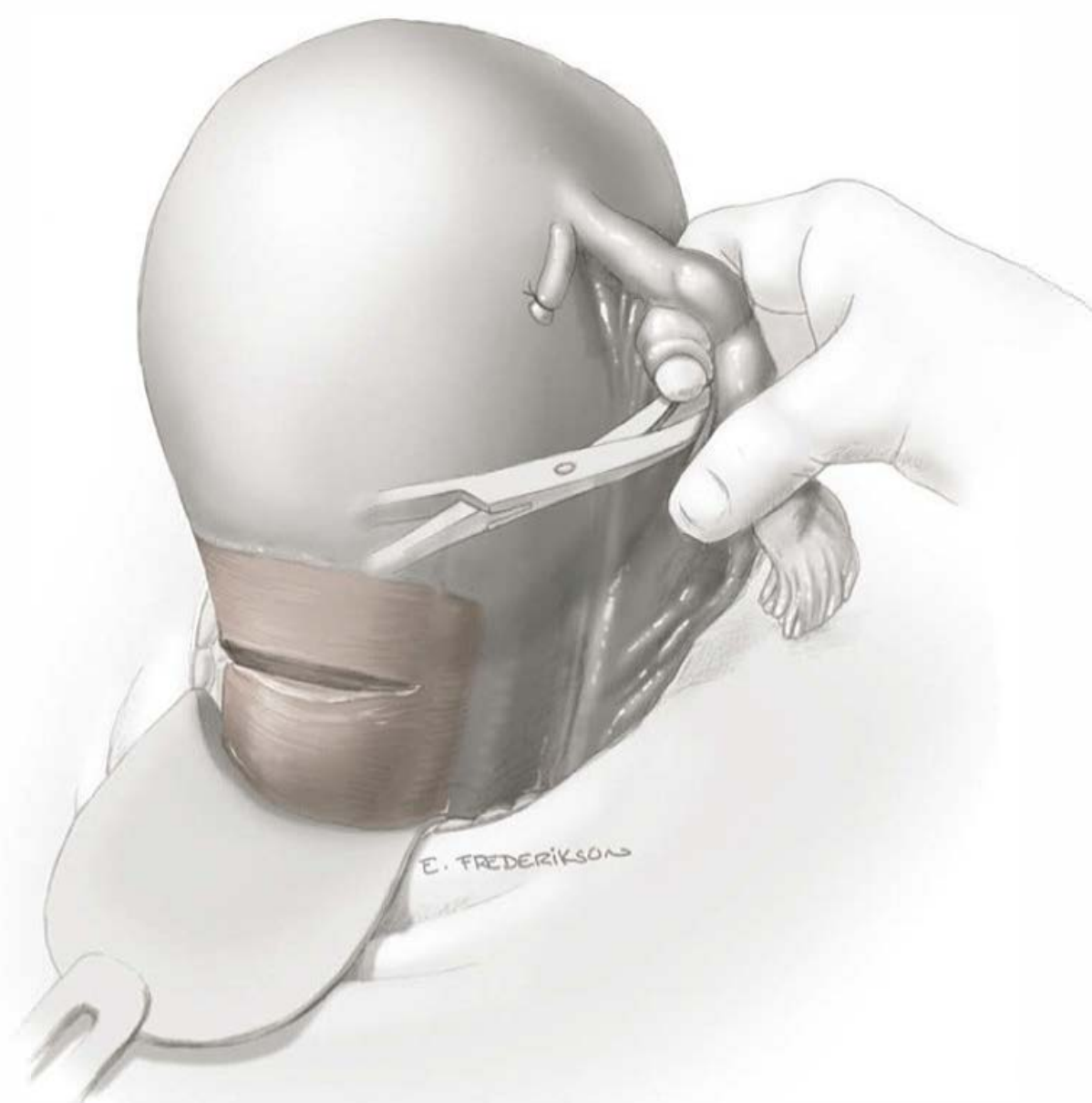
tação anormal antes do parto. A preparação pré-operatória em caso de placenta acreta é discutida no [Capítulo 41](#) e também foi definida pela Society for Maternal-Fetal Medicine (2010) e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012c).

Um fator importante que pode afetar a taxa de complicações da histerotomia cesariana é se a operação é realizada eletivamente ou em regime de emergência (Briery, 2007). Nas histerotomias cesarianas antecipadas ou planejadas, as taxas de perda sanguínea são menores, havendo menos necessidade de transfusão de sangue e menos complicações do trato urinário em comparação com os procedimentos de emergência (Briery, 2007; Glaze, 2008; Sakse, 2007).

### ■ Técnica de histerotomia periparto

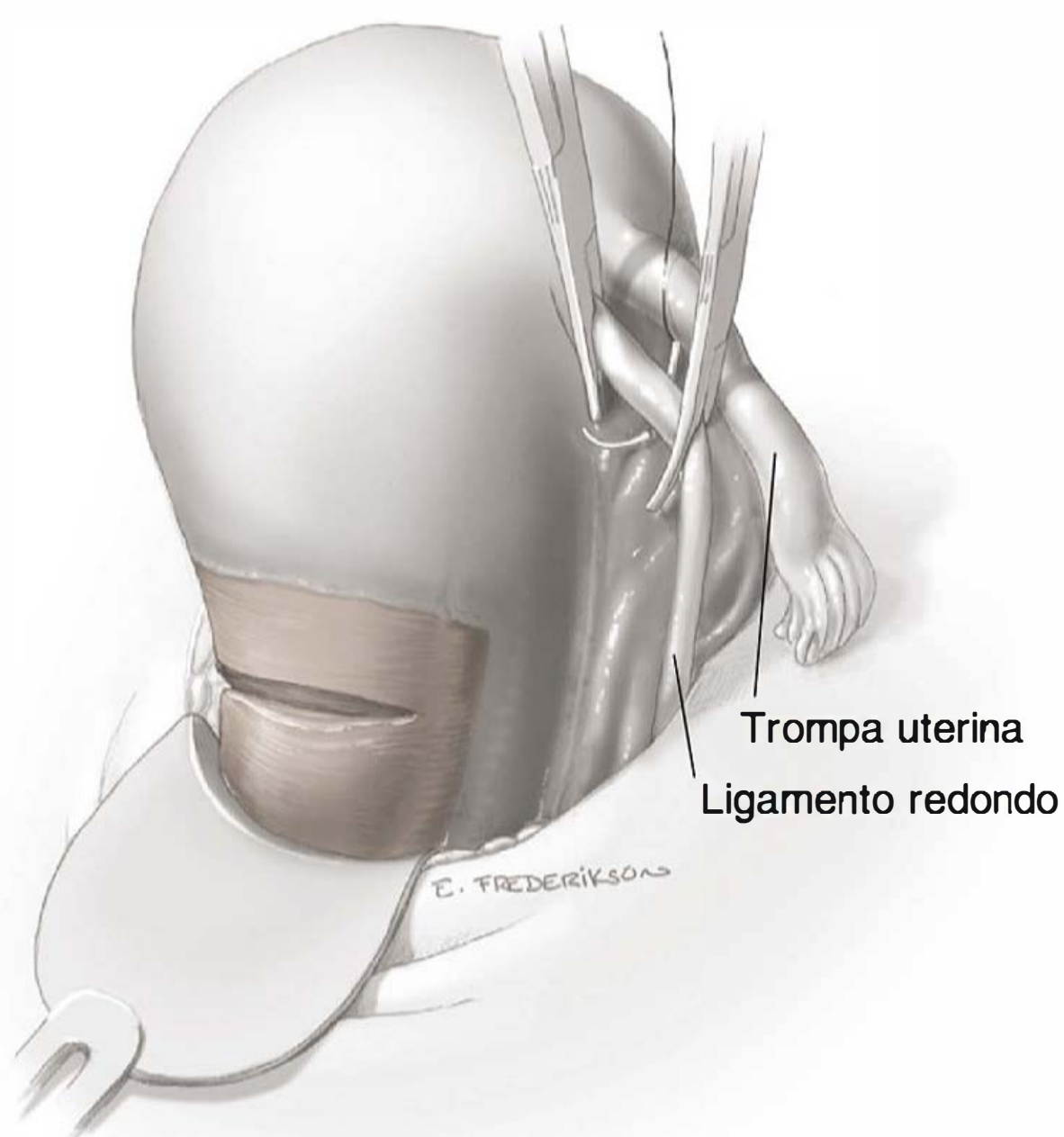
As histerotomias supracervical ou total são realizadas com técnicas cirúrgicas padronizadas. Para tanto, é essencial que haja exposição adequada. Inicialmente, não há necessidade de instalação de afastadores, como o Balfour. Obtém-se exposição satisfatória com tração sobre o útero, no sentido cefálico, feita por um assistente, assim como usando afastadores manuais como Richardson ou Deaver. Se possível, o retalho vesical deve ser defletido até o colo uterino para permitir histerotomia total. Nos casos em que se estiver planejando histerotomia cesariana, ou em que essa possibilidade for grande, idealmente o retalho vesical deve ser realizado antes da histerotomia inicial. Tentativas posteriores quando da dissecação da bexiga podem ser dificultadas pelo sangramento, ou é possível que haja perda excessiva de sangue enquanto se realiza a dissecação.

Após o parto cesariano, a placenta normalmente é removida. Nos casos com placenta acreta, nos quais a histerotomia tenha sido planejada, a placenta em geral é deixada quieta *in situ*. Em ambas as situações, se a incisão de histerotomia es-

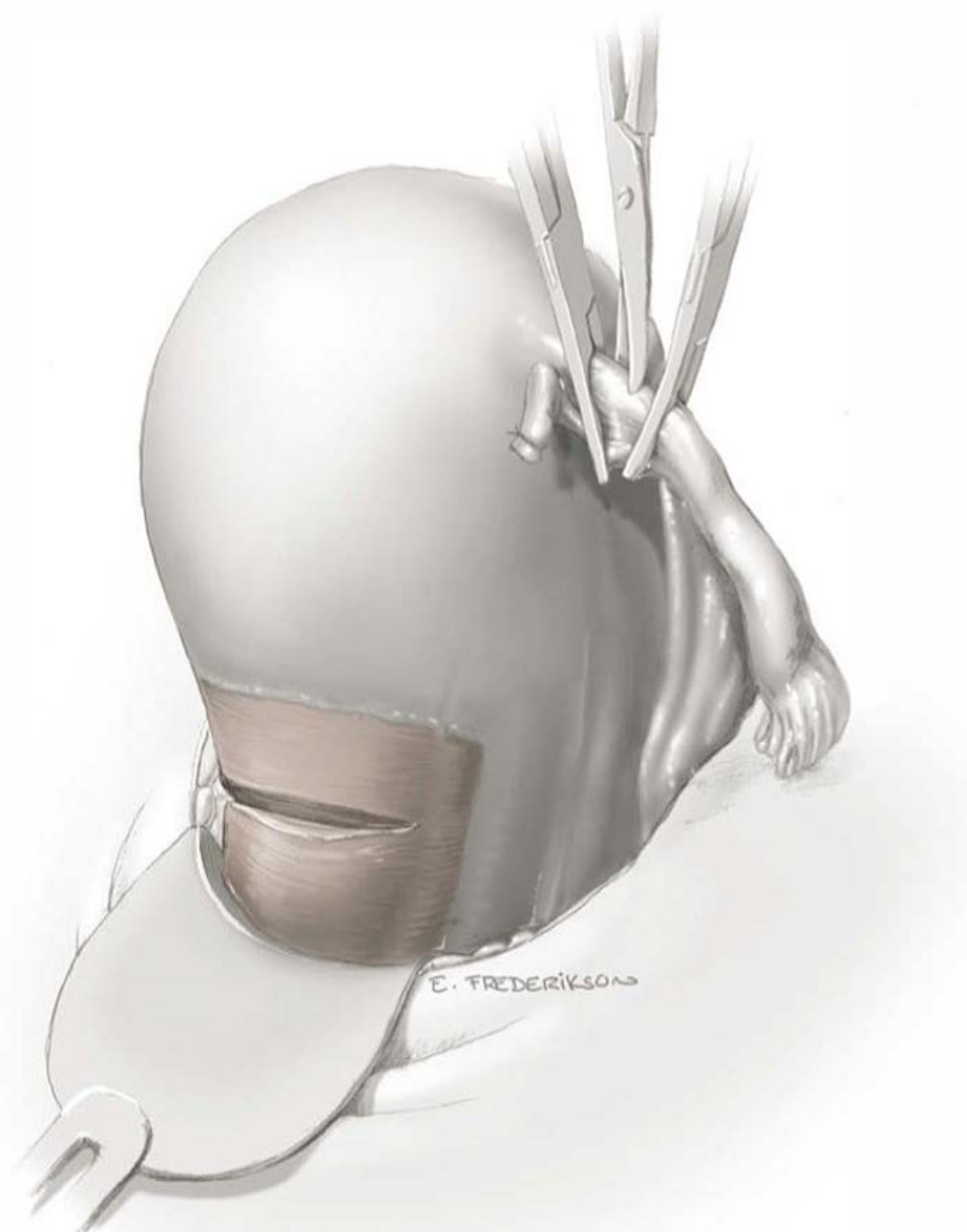


**FIGURA 30-14** O folheto posterior do ligamento largo adjacente ao útero é perfurado imediatamente abaixo da trompa uterina, dos ligamentos útero-ovarianos e dos vasos ovarianos.

tiver sangrando muito, poderá ser suturada ou deve-se aplicar uma pinça tipo Pennington ou tipo esponja para hemostasia. Se o sangramento for mínimo, não haverá necessidade de tais manobras.

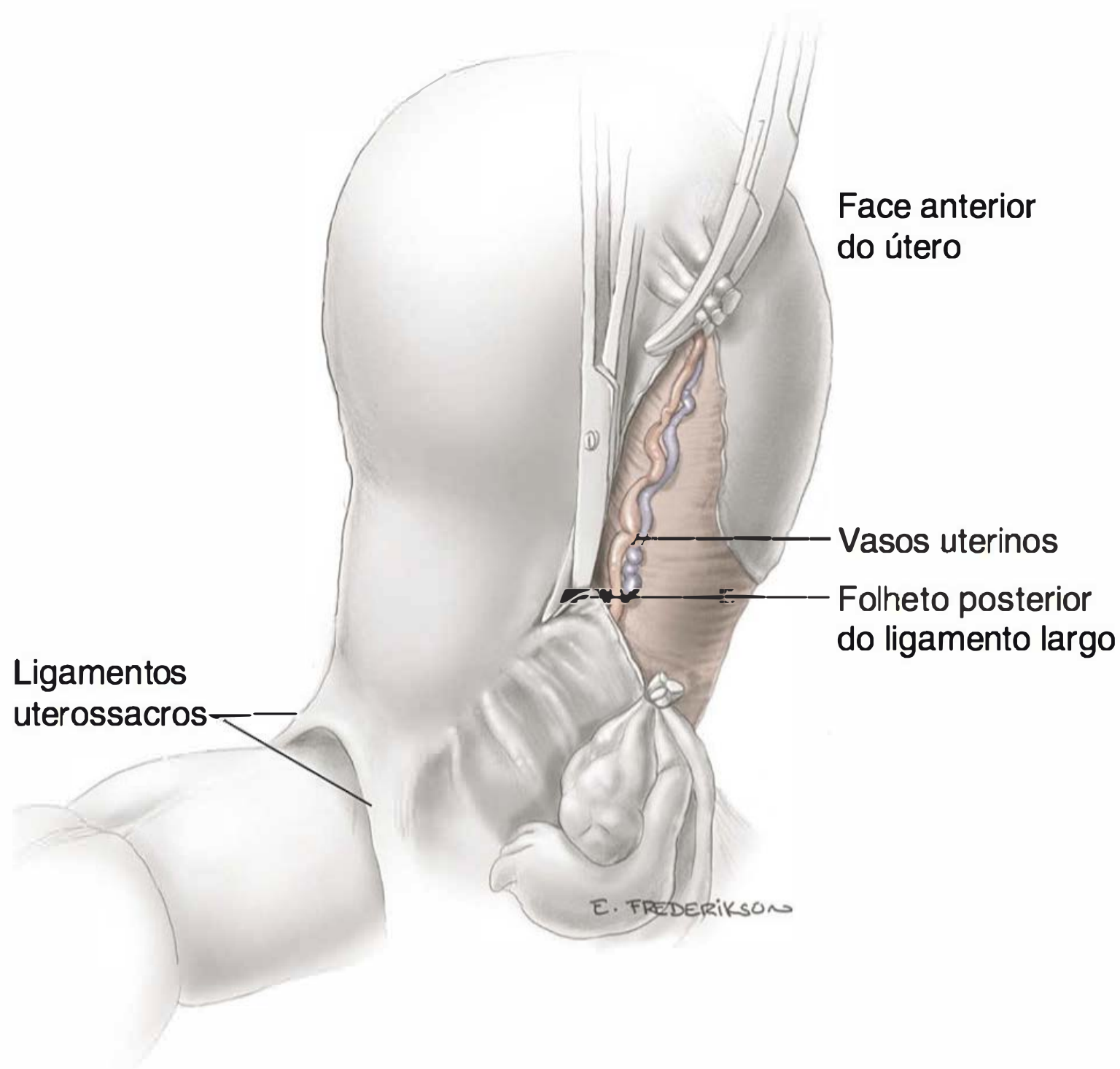


**FIGURA 30-13** Os ligamentos redondos são pinçados, duplamente ligados e seccionados bilateralmente.



**FIGURA 30-15** O ligamento útero-ovariano e a trompa uterina são duplamente pinçados e seccionados bilateralmente. O pedículo lateral é duplamente ligado.





**FIGURA 30-16** O folheto posterior do ligamento largo é seccionado inferiormente na direção do ligamento uterossacro.

Os ligamentos redondos próximos ao útero devem ser seccionados entre pinças Kocher e ligados com pontos duplos (**Figura 30-13**). Pode-se usar fio 0 ou 1 tipo catgut cromado ou de material de absorção lenta. A incisão no peritônio visceral feita para mobilizar a bexiga é estendida lateral e superior-

mente através do folheto anterior do ligamento largo para alcançar os ligamentos redondos já seccionados. O folheto posterior do ligamento largo adjacente ao útero é perfurado imediatamente abaixo das trompas uterinas, dos ligamentos útero-ovarianos e dos vasos ovarianos (**Figura 30-14**). Essas estruturas são conjuntas e duplamente pinçadas na proximidade do útero e seccionadas, sendo o pedículo lateral duplamente ligado (**Figura 30-15**). O folheto posterior do ligamento largo é seccionado na direção dos ligamentos uterossacros (**Figura 30-16**). A seguir, a bexiga e sua prega peritoneal são novamente defletidas e dissecadas de acordo com a necessidade para que sejam separadas do segmento inferior do útero e afastadas do campo operatório. Se o peritônio visceral estiver muito aderido, como pode ocorrer nos casos com histerotomia prévia, é possível que haja necessidade de proceder a uma dissecção romba cuidadosa (**Figura 30-17**).

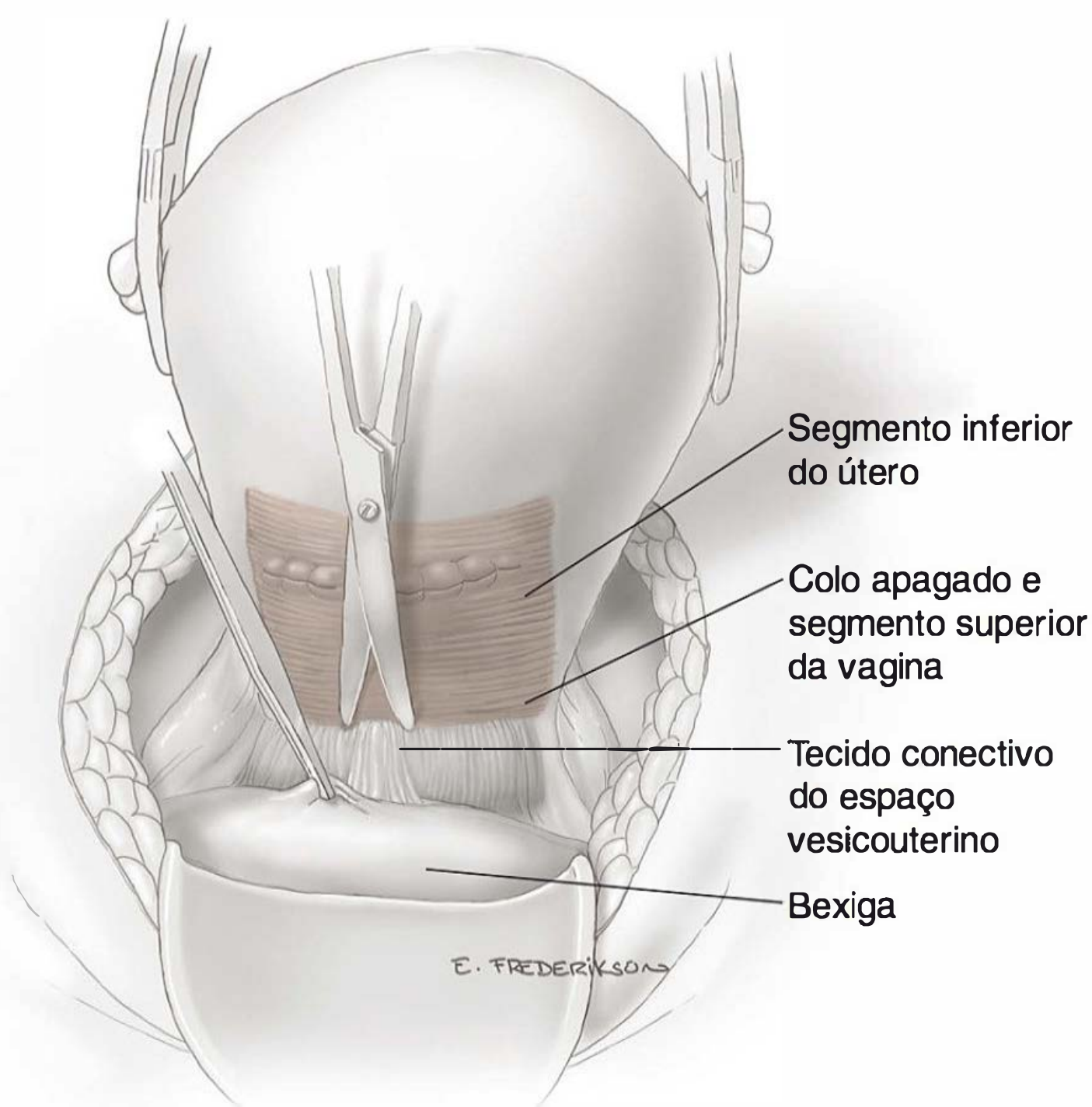
A partir desse momento, há necessidade de cuidados especiais para evitar afetar os ureteres, que passam abaixo das artérias uterinas. Para auxiliar nessa tarefa, um assistente deve manter o útero sob tração constante, afastando-o do lado em que os vasos uterinos estão sendo ligados. As artérias e veias uterinas ascendentes são identificadas de ambos os lados na proximidade de sua origem. Esses pedículos devem ser duplamente pinçados em posição imediatamente adjacente ao útero, seccionados e ligados com sutura dupla. Como mostra a **Figura 30-18**, preferimos usar três pinças pesadas – Heaney ou Ballantine – para a incisão do tecido entre as pinças mais mediais para então ligar o pedículo nas pinças laterais ao útero.

Com a histerotomia cesariana, em caso de hemorragia profusa, talvez seja mais vantajoso proceder rapidamente ao pinçamento duplo e à secção de todos os pedículos vasculares entre as pinças para obter hemostasia. O cirurgião pode, em seguida, retornar para ligar todos os pedículos.

### Histerotomia total

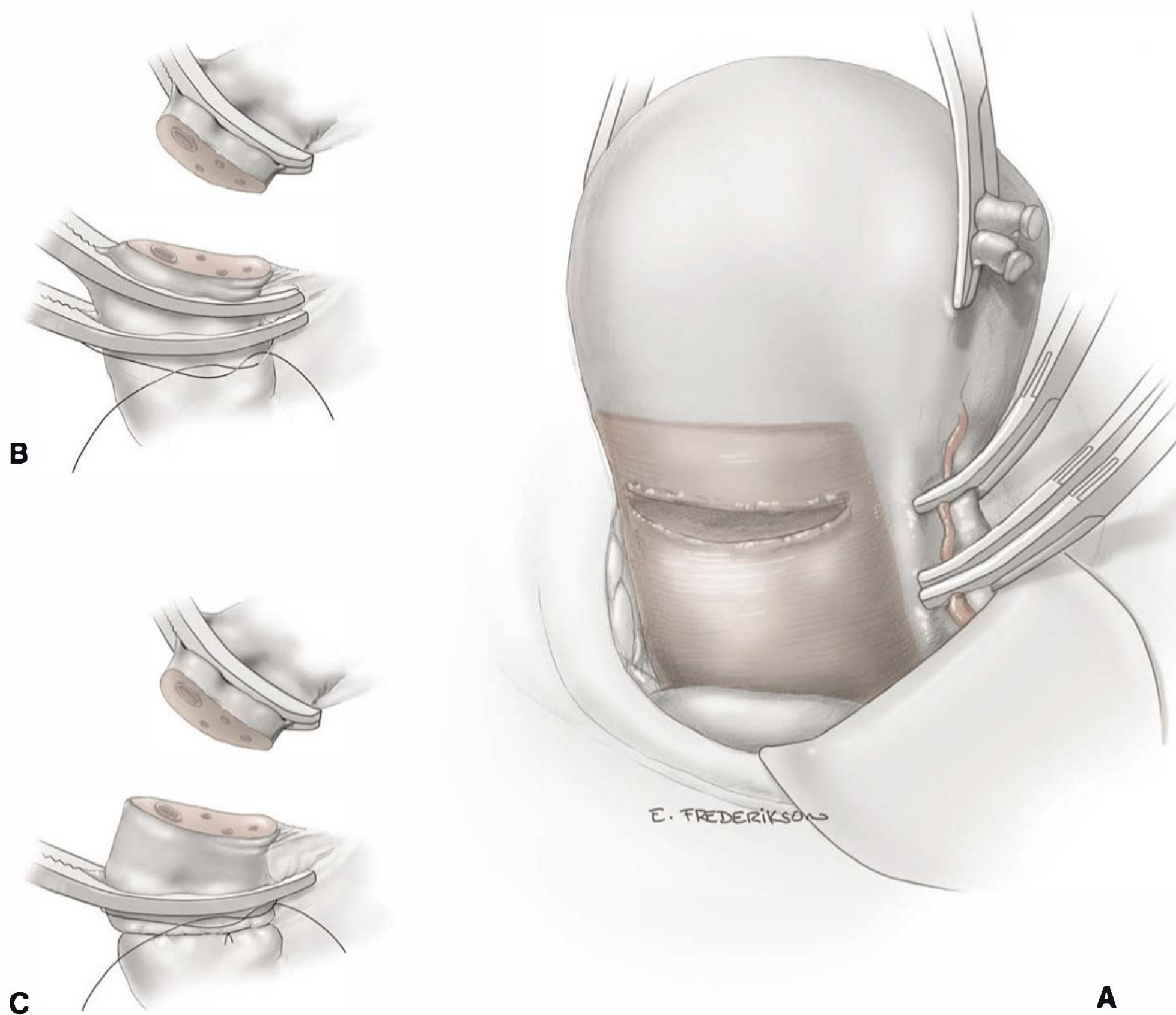
Mesmo quando se planeja histerotomia total, em muitos casos é tecnicamente mais fácil finalizar a operação após a amputação do fundo do útero e a instalação de pinças Ochsner ou Kocher no coto cervical para tração e hemostasia. Afastadores autoestáticos também podem ser usados nessas ocasiões. Para a retirada do colo, a bexiga é mobilizada complementarmente, se necessário. Com isso, levamos os ureteres no sentido caudal à medida que a bexiga é retraída abaixo da sínfise e evitamos lacerações ou sutura na bexiga durante a excisão do colo e o fechamento da cúpula vaginal.

Se o colo estiver consideravelmente apagado e dilatado, sua maciez talvez dificulte a identificação por palpação da junção cervicovaginal. A localização da junção pode ser determinada com uma incisão vertical do útero realizada em posição anterior à linha média, seja por meio da histerotomia aberta ou por incisão criada ao nível dos vasos uterinos ligados. Direciona-se um dedo através da incisão no sentido inferior para identificar a borda livre do colo apagado e dilatado e o fundo de saco anterior da vagina. A luva contaminada é substituída.



**FIGURA 30-17** A bexiga é dissecada com instrumento cortante e separada do segmento inferior do útero.





**FIGURA 30-18** **A.** Artéria e veias uterinas são ligadas em ambos os lados e duplamente pinçadas em posição imediatamente adjacente ao útero para então serem seccionadas. Uma terceira pinça em posição medial evita que haja “sangramento retrógrado”. **B e C.** O pedículo vascular é ligado com sutura dupla.

Outro método utilizado para identificar os limites do colo é a instalação por via transvaginal de quatro cliques metálicos ou suturas coloridas nas posições 12, 3, 6 e 9 horas na borda do colo uterino nos casos com histerotomia planejada.

Os ligamentos cardinais e uterossacros e os diversos vasos de grande calibre que esses ligamentos contêm são pinçados sistematicamente com pinça curva Heaney ou com pinça reta (**Figura 30-19**). As pinças devem ser posicionadas tão próximas quanto possível do colo uterino, tomando-se o cuidado de não incluir tecido em demasia em cada pinça. O tecido entre o par de pinças sofre incisão, e o pedículo lateral é ligado com sutura. Essas etapas são repetidas caudalmente até que se alcance o nível do fundo de saco lateral da vagina. Assim, os ramos descendentes dos vasos uterinos são pinçados, seccionados e ligados à medida que o colo é dissecado dos ligamentos cardinais.

Imediatamente abaixo do nível do colo, posiciona-se uma pinça curva cruzando o fundo de saco lateral da vagina e procede-se à incisão do tecido acima da pinça (**Figura 30-20**). O fundo de saco lateral da vagina cortado pode ser simultaneamente ligado e suturado ao coto do ligamento cardinal. O colo é inspecionado para assegurar que tenha sido totalmente removido, e a vagina é, então, reparada. Cada ângulo do fundo de saco lateral da vagina é fixado aos ligamentos cardinal e uterossacro para atenuar prolapso vaginal posterior (**Figura 30-21**). Após essa etapa, alguns cirurgiões preferem fechar a vagina usando sutura com pontos em forma de oito. Outros obtêm hemostasia usando sutura contínua com pontos de bloqueio através da mucosa e fáscia endopélvica adjacente ao redor da circunferência da cúpula vaginal (**Figura 30-22**).

Se o afastador autoestático ainda não tiver sido aplicado, alguns cirurgiões optam por instalá-lo nesse momento. Os intestinos são afastados no campo cirúrgico, e todos os pontos são cuidadosamente inspecionados procurando sangramentos. Uma técnica utilizada é a revisão sistemática bilateral desde os pedículos da trompa uterina e do ligamento ovariano até a cúpula vaginal e a prega vesical. Os pontos de sangramento devem ser ligados com cuidado para evitar os ureteres. A parede abdominal normalmente é fechada em camadas, conforme descrito anteriormente para o parto cesariano.

### Histerotomia supracervical

Para realizar uma histerotomia subtotal, o corpo do útero é amputado imediatamente acima do nível de ligação da artéria uterina. O coto do colo uterino pode ser fechado com sutura de pontos contínuos ou interrompidos usando categute cromado 0 ou 1. A histerotomia subtotal costuma ser suficiente para interromper a hemorragia. Essa opção pode ser a melhor para as mulheres que se beneficiem com uma cirurgia mais curta ou para aquelas com adesões extensivas com risco de lesão significativa do trato urinário.

### Salpingo-ooforectomia

Em razão do calibre dos vasos anexiais e de sua proximidade ao útero, talvez seja necessário retirar um ou ambos os anexos para obter hemostasia. Briery e colaboradores (2007) relataram ooforectomia uni ou bilateral em 25% dos casos. A orientação pré-operatória deve incluir essa possibilidade.

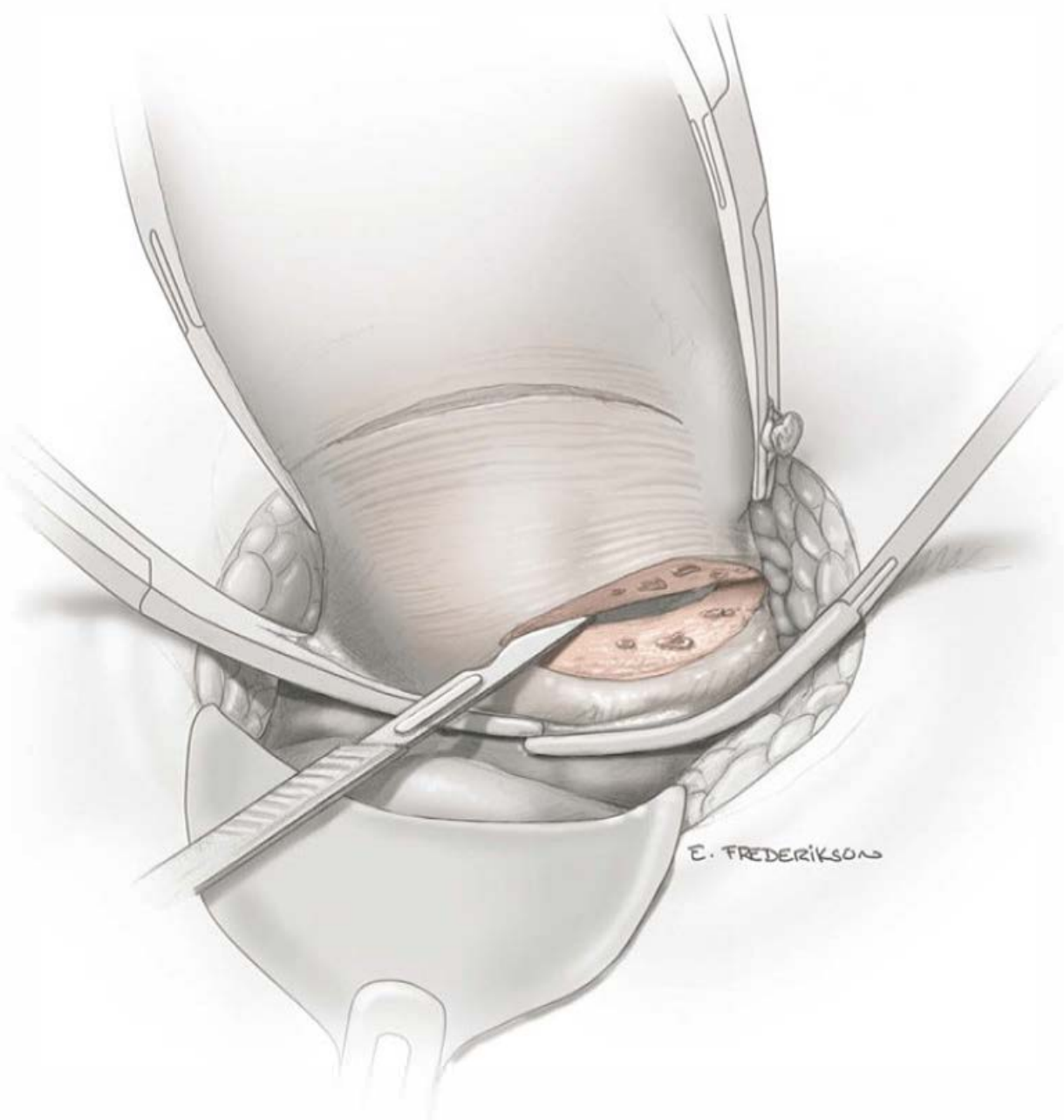




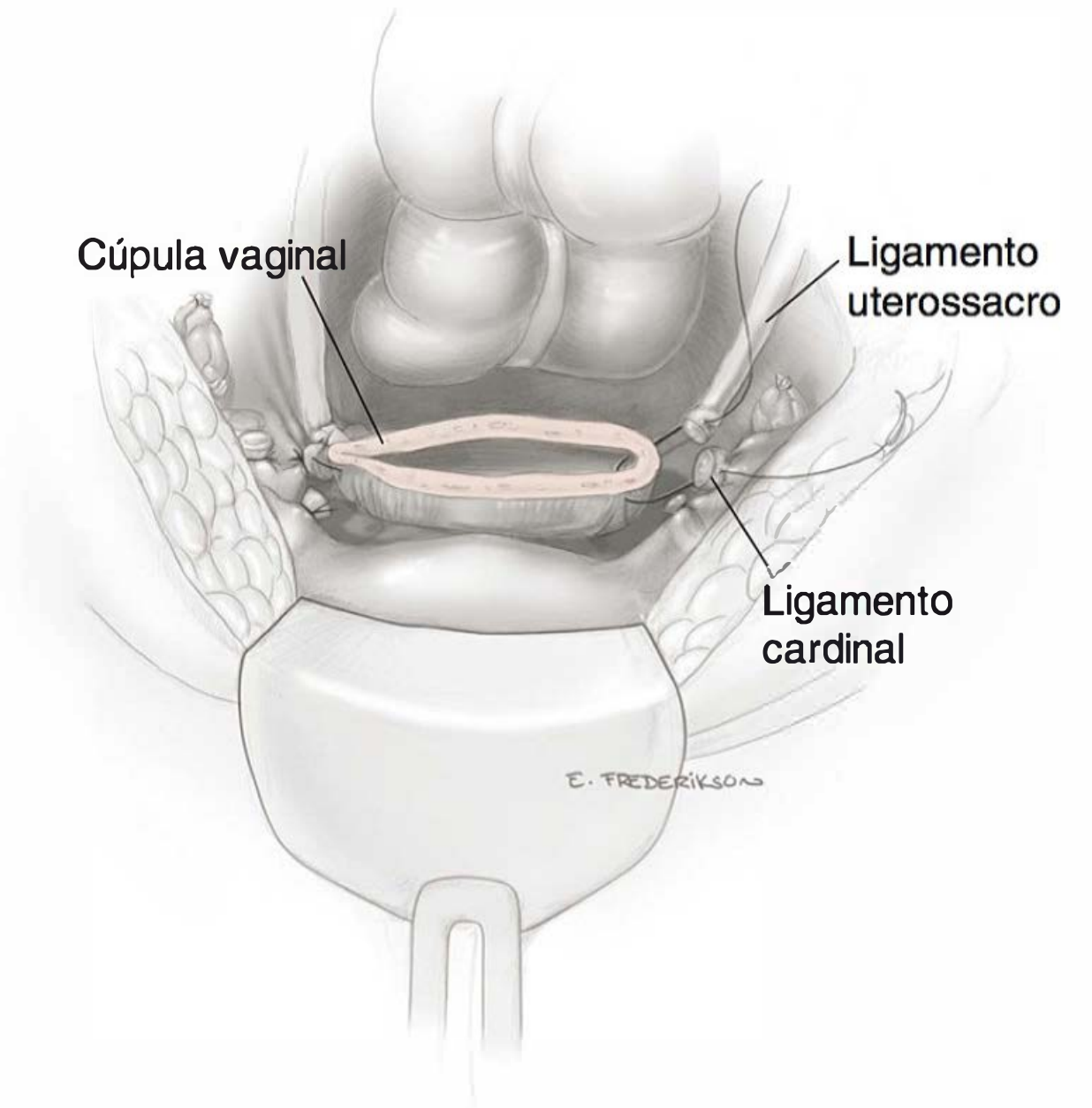
**FIGURA 30-19** Os ligamentos cardinais são pinçados, seccionados e ligados.

### Cistostomia

Raramente, e em geral em mulheres com cesariana anterior, a bexiga pode sofrer laceração. Essa complicação pode ocorrer durante cesariana, mas é mais comum em caso de histerotomia cesariana, em especial se houver implantação anormal da placenta.

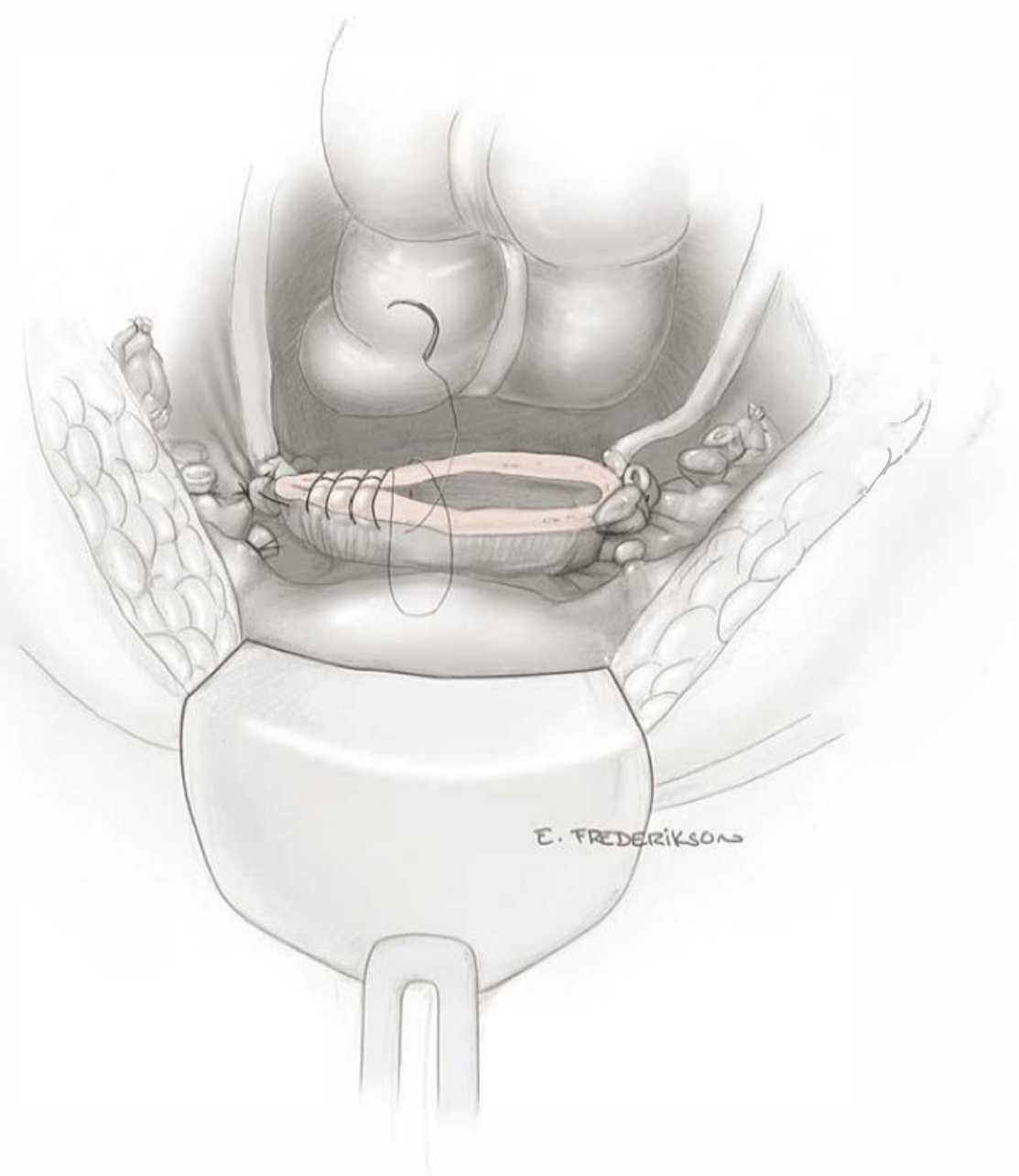


**FIGURA 30-20** Posiciona-se uma pinça curva cruzando o fundo de saco lateral da vagina abaixo da altura do colo, e procede-se à incisão do tecido localizado medialmente ao ponto de pinçamento.



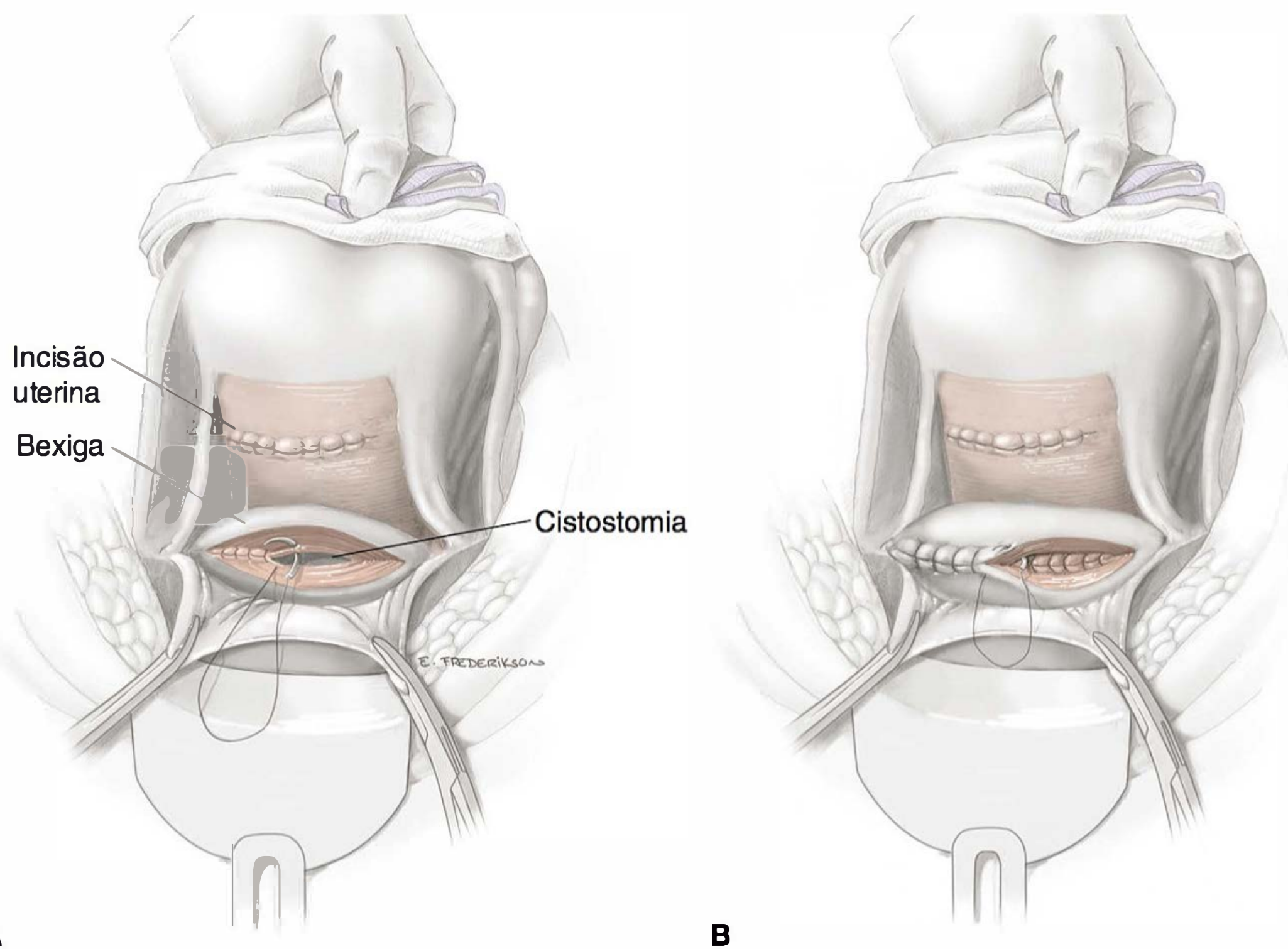
**FIGURA 30-21** Os ângulos laterais da cúpula vaginal são fixados aos ligamentos cardinal e uterossacro.

A lesão vesical costuma ser identificada durante a cirurgia e, inicialmente, observa-se um jato de líquido claro surgir no campo cirúrgico. Se houver suspeita de cistostomia, ela poderá ser confirmada com a instilação retrógrada de leite infantil esterilizado na bexiga por meio de cateter de Foley. O vazamento do leite opaco ajuda a identificar a laceração e a delinear suas bordas. Em alguns casos, pode haver indicação de cistoscopia para definir melhor a lesão vesical. É preferível proceder ao reparo primário, com menor risco de formação de fístula vesicovaginal pós-operatória. Uma vez confirmada a patência ure-



**FIGURA 30-22** A aproximação das bordas da parede vaginal é feita com sutura de bloqueio com pontos contínuos.





**FIGURA 30-23** Reparo de cistostomia. **A.** A camada primária inverte a mucosa vesical com sutura contínua ou com pontos interrompidos usando fio absorvível ou de absorção lenta 3-0. **B.** Uma segunda ou, possivelmente, uma terceira camada aproxima a muscular da bexiga para reforçar o fechamento da incisão.

teral, a bexiga poderá ser fechada com duas ou três camadas de sutura contínua usando fio absorvível ou de absorção lenta 3-0 (**Figura 30-23**). A primeira camada inverte a mucosa para dentro da bexiga, e as camadas subsequentes reaproximam a muscular da bexiga. No pós-operatório, talvez haja necessidade de drenagem vesical contínua durante 7 a 10 dias.

## ACOMPANHAMENTO PERIPARTO

### Líquidos intravenosos

Durante e após cesariana, a necessidade de reposição de volume pode variar de modo considerável. A reposição de líquidos por via intravenosa é feita com Ringer lactato, ou cristaloide semelhante, com dextrose a 5%. Normalmente, são infundidos no mínimo 2 a 3 L durante a cirurgia. Nas cesarianas não complicadas, perdem-se cerca de 1.000 mL de sangue. Uma mulher de tamanho médio com hematócrito igual ou superior a 30% e volume normalmente expandido de sangue e líquido extracelular na maioria das vezes tolera sem dificuldades perdas de sangue de até 2.000 mL. É possível subestimar as perdas de sangue em razão de sangramento pela vagina durante o procedimento, sangramento retido dentro do útero após seu fechamento ou ambos.

A perda média de sangue durante histerotomia cesariana eletiva gira em torno de 1.500 mL, mas esse valor é variável (Pritchard, 1965). Em sua maioria, as histerotomias periparto não são esperadas, e a perda sanguínea nesses casos é proporcionalmente maior. Assim, além do monitoramento próximo dos sinais vitais e do débito urinário, o hematócrito deve ser medido durante ou após a cirurgia, de acordo com a indicação (**Capítulo 41**).

### Sala de recuperação

No período pós-operatório imediato, faz-se necessário o monitoramento estrito do volume de sangramento vaginal no mínimo por uma hora. O fundo do útero também deve ser palpado com frequência para confirmar que se mantém firmemente contraído. Infelizmente, à medida que a analgesia termina ou que a mulher desperta da anestesia geral, a palpação do abdome tende a produzir dor. A administração de analgésico por via intravenosa pode ser efetiva (**Tabela 30-4**). É suficiente que a ferida seja coberta por curativo abdominal fino e, de fato, um curativo espesso e pesado interfere com a palpação e a massagem do fundo uterino. Deve-se estimular a paciente a respirar profundamente e a tossir. Uma vez que a analgesia regional comece a declinar ou que a paciente desperte totalmente da anestesia geral, entre os critérios para transferência à enfermaria pós-parto estão sangramento mínimo, sinais vitais estáveis e débito urinário adequado.

### Cuidados hospitalares até a alta

#### Analgesia, sinais vitais, reposição de volume

Há diversos esquemas adequados para controle da dor pós-operatória. Alguns regimes básicos se encontram na **Tabela 30-4**. Em um ensaio realizado no Parkland Hospital, Yost e colaboradores (2004) observaram que a morfina produzia alívio superior da dor em relação à meperidina e estava associada a taxas significativamente maiores de aleitamento materno e permanência do lactente com a mãe. O aleitamento materno pode ser iniciado no dia da cirurgia. Se a mãe optar por não amamentar, um sutiã que dê suporte às mamas sem produzir compressão exagerada geralmente reduz o desconforto (**Capítulo 36**).



**TABELA 30-4** Parâmetros normais para administração intravenosa de opioides por meio de bomba de analgesia controlada pela paciente

<b>Sala de recuperação:</b>
Meperidina IV, 25 mg a cada 5 minutos até o máximo de 100 mg
<b>ou</b>
Morfina IV, 2 mg a cada 5 minutos até o máximo de 10 mg
<b>Enfermaria de pós-parto (primeiras 24 horas após a cirurgia):<sup>a</sup></b>
Meperidina IM, 50 a 75 mg a cada 3 a 4 horas, de acordo com a necessidade
<b>ou</b>
ACP com meperidina intravenosa, 10 mg com intervalo de corte de 6 minutos e dose máxima de 200 mg em 4 horas, de acordo com a necessidade; permitem-se no máximo duas doses de 25 mg como reforço
<b>ou</b>
Morfina IM, 10 a 15 mg a cada 3 a 4 horas, de acordo com a necessidade
<b>ou</b>
ACP com morfina intravenosa, 1 mg com intervalo de corte de 6 minutos e dose máxima de 30 mg em 4 horas, de acordo com a necessidade; permitem-se no máximo duas doses de 2 mg como reforço

<sup>a</sup>Em todos os esquemas na enfermaria de pós-parto foi incluída prometazina, 25 mg IV a cada 6 horas, em caso de náuseas.  
ACP, analgesia controlada pela paciente; IM, intramuscular; IV, intravenosa.  
De Yost, 2004, com autorização.

Após a transferência para o quarto, a paciente deve ser avaliada ao menos a cada hora durante 4 horas, e daí em diante com intervalos de 4 horas. Devem ser avaliados sinais vitais, tônus uterino, débito urinário e grau de sangramento. Rotineiramente, o hematócrito é avaliado na manhã seguinte à cirurgia. Deverá ser verificado mais cedo se houver perda incomum de sangue ou se a paciente evoluir com hipotensão, taquicardia, oligúria ou qualquer outra evidência de hipovolemia. Se o hematócrito tiver sofrido redução significativa em relação ao valor pré-operatório, a medição deve ser repetida e iniciada busca para identificar a causa da redução. Se o hematócrito se estabilizar, a paciente poderá ser autorizada a deambular, e se a probabilidade de haver perda adicional de sangue for pequena, a reposição de ferro é preferível à transfusão.

Conforme descrito no [Capítulo 36](#), o puerpério é caracterizado por excreção dos líquidos retidos durante a gravidez. Ao menos nas cesarianas eletivas, não ocorre retenção significativa de líquido extracelular na parede e no lúmen intestinal, a não ser que tenha sido necessário deslocar os intestinos do campo cirúrgico. Assim, as mulheres submetidas à cesariana raramente evoluem com retenção de líquidos no espaço extracelular. Ao contrário, elas normalmente iniciam a cirurgia com aumento no volume extravascular adquirido durante a gravidez, que irão mobilizar e excretar após o nascimento da criança. De modo geral, admite-se que a infusão de 3 L de líquidos seja adequada para as primeiras 24 horas após a cirurgia. Contudo, se o débito urinário cair abaixo de 30 mL/h, a paciente deve ser reavaliada imediatamente. A causa da oligúria varia desde perda de sangue não identificada até efeito antidiurético produzido pela infusão de ocitocina.

As mulheres submetidas a cesariana não programada podem apresentar retenção ou constrição patológicas do volume

no compartimento extracelular causadas por pré-eclâmpsia grave, sepse, vômitos, trabalho de parto prolongado sem reposição adequada de líquidos e perda excessiva de sangue.

**Funções vesical e intestinal**

Na maioria dos casos, o cateter de Foley pode ser removido com 12 horas de pós-operatório ou, de modo mais conveniente, na manhã seguinte à cirurgia. A prevalência de retenção urinária após cesariana se aproxima de 3 a 7%. Analgesia regional e ausência de progressão no trabalho de parto são fatores de risco identificados (Chai, 2008; Liang, 2007). Assim, deve-se manter vigilância para detecção de sobredistensão vesical como ocorre no parto vaginal.

Nos casos não complicados, pode-se oferecer alimentos sólidos 8 horas após a cirurgia (Bar, 2008; Orji, 2009). Ainda que algum grau de íleo paralítico ocorra praticamente em todas as cirurgias abdominais, na maioria dos casos de cesariana tal ocorrência é desprezível. Os sintomas incluem distensão abdominal, dor causada por gases e incapacidade de eliminar flatos ou fezes. A fisiopatologia do íleo pós-operatório é complexa e envolve fatores inflamatórios e neurais que não foram completamente esclarecidos (van Bree, 2012). Se estiver associado a febre sem outra explicação, é possível que uma lesão intestinal não identificada seja a causa. O tratamento para íleo cirúrgico foi pouco modificado ao longo das últimas décadas e envolve reposição hidreletrolítica por via venosa. Se o quadro for grave, haverá necessidade de descompressão com sonda nasogástrica.

**Deambulação e cuidados com a ferida operatória**

Como discutido anteriormente, as mulheres submetidas a cesariana têm risco aumentado de tromboembolismo venoso em comparação àquelas que evoluem com parto vaginal. Entre os fatores de risco estão idade superior a 35 anos; obesidade; paridade > 3; cesariana de emergência; histerotomia cesariana; infecção concomitante, doença grave, pré-eclâmpsia ou grandes varicosidades; imobilização recente; e trombose venosa profunda prévia ou trombofilia (Marik, 2008). A profilaxia para trombose pós-operatória será descrita no [Capítulo 52](#). A deambulação precoce reduz o risco de tromboembolismo venoso. Na maioria dos casos, no dia seguinte à cirurgia, a paciente deve deixar o leito com supervisão pelo menos duas vezes para caminhar. O horário da deambulação deve ser marcado de forma a coincidir com a administração recente do analgésico para reduzir o desconforto. No segundo dia, a paciente poderá caminhar sem assistência.

A incisão deve ser inspecionada diariamente, e os pontos ou grampos da pele poderão ser retirados no quarto dia após a cirurgia. Entretanto, se houver possibilidade de separação da cicatriz superficial, como nas pacientes obesas, os pontos ou grampos devem ser mantidos durante 7 a 10 dias. A partir do terceiro dia de pós-operatório, o banho de chuveiro não causa problemas para a cicatrização.

**Alta hospitalar**

A não ser que haja complicações durante o puerpério, a mãe em geral recebe alta no terceiro ou no quarto dia após o procedimento (Buie 2010). Dados originados em ensaios de pequeno porte sugerem que a alta precoce pode ser viável em puérperas selecionadas e motivadas (Strong, 1993; Tan, 2012). As atividades na primeira semana devem se restringir a cuidados as-



sistidos consigo e o neonato. A paciente pode voltar a conduzir veículos quando a dor não mais limitar sua capacidade de brevar rapidamente e quando não estiver utilizando medicamentos narcóticos. O retorno ao trabalho é variável. Nos EUA, o período de seis semanas é citado com frequência, embora muitas mulheres façam uso da lei Family and Medical Leave Act para se manterem afastadas por 12 semanas para recuperação e cuidados ao recém-nato.

## REFERÊNCIAS

- Abdel-Aleem H, Alhusaini T, Abdel-Aleem M, et al: Effectiveness of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing elective cesarean section: randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(17):1705, 2013
- Alexander JM, Leveno KJ, Hauth J, et al: Fetal injury associated with cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108(4):885, 2006
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Elk Grove, American Academy of Pediatrics, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal monitoring prior to scheduled cesarean delivery. Committee Opinion No. 382, October 2007, Reaffirmed 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Preoperative planned cesarean delivery. Patient Safety Checklist No. 4, December 2011a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120, June 2011b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Scheduling planned cesarean delivery. Patient Safety Checklist No. 3, December 2011c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123, September 2011d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Informed consent. Committee Opinion No. 439, August 2009, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Patient safety in the surgical environment. Committee Opinion No. 464, September 2010, Reaffirmed 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Placenta accreta. Committee Opinion No. 529, July 2012c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Cesarean delivery on maternal request. Committee Opinion No. 559, April 2013
- Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ: Methods of delivering the placenta at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004737, 2008
- Baksu A, Kalan A, Ozkan A, et al: The effect of placental removal method and site of uterine repair on postcesarean endometritis and operative blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84(3):266, 2005
- Bar G, Scheiner E, Lezerovitz A, et al: Early maternal feeding following cesarean delivery: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(1):68, 2008
- Basha SL, Rochon ML, Quiñones JN, et al: Randomized controlled trial of wound complication rates of subcuticular suture vs staples for skin closure at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 203(3):285.e1, 2010
- Bastani P, Pourabolghasem S, Abbasalizadeh F, et al: Comparison of neonatal and maternal outcomes associated with head-pushing and head-pulling methods for impacted fetal head extraction during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 118(1):1, 2012
- Bateman BT, Mhyre JM, Callaghan WM, et al: Peripartum hysterectomy in the United States: nationwide 14 year experience. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):63.e1, 2012
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e691S, 2012
- Bloom SL, for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Cesarean Registry: Decision to incision times and infant outcome. *Am J Obstet Gynecol* 185:S121, 2001
- Bloom SL, Leveno KJ, Spong CY, et al: Decision-to-incision times and maternal and fetal outcomes. *Obstet Gynecol* 108(1):6, 2006
- Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, et al: Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 114(1):115, 2009
- Bohman VR, Gilstrap L, Leveno K, et al: Subcutaneous tissue: to close or not to close at cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 166:407, 1992
- Bolze PA, Massoud M, Gaucherand P, et al: What about the Misgav-Ladach surgical technique in patients with previous cesarean Sections? *Am J Perinatol* 30(3):197, 2013
- Boyle JG, Gabbe SG: T and J vertical extensions in low transverse cesarean births. *Obstet Gynecol* 87(2):238, 1996
- Briery CM, Rose CH, Hudson WT, et al: Planned vs emergent cesarean hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 197(2):154.e1, 2007
- Buie VC, Owings MF, DeFrances CJ, et al: National Hospital Discharge Survey: 2006 summary. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 13(168):1, 2010
- CAESAR study collaborative group: Cesarean section surgical techniques: a randomised factorial trial (CAESAR). *BJOG* 117(11):1366, 2010
- Cahill AG, Stamilio DM, Odibo AO, et al: Is vaginal birth after cesarean (VBAC) or elective repeat cesarean safer in women with a prior vaginal delivery? *Am J Obstet Gynecol* 195(4):1143, 2006
- Chai AH, Wong T, Mak HL, et al: Prevalence and associated risk factors of retention of urine after caesarean section. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19(4):537, 2008
- Chanrachakul B, Hamontri S, Herabutya Y: A randomized comparison of postcesarean pain between closure and nonclosure of peritoneum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 101:31, 2002
- Chapa HO, Venegas G, Vanduyne CP, et al: Peritoneal adhesion prevention at cesarean section: an analysis of the effectiveness of an absorbable adhesion barrier. *J Reprod Med* 56(3-4):103, 2011
- Chapman SJ, Owen J, Hauth JC: One versus two-layer closure of a low transverse cesarean: the next pregnancy. *Obstet Gynecol* 89:16, 1997
- Cheesman K, Brady JE, Flood P, et al: Epidemiology of anesthesia-related complications in labor and delivery, New York State, 2002-2005. *Anesth Analg* 109:1174, 2009
- Chelmow D, Rodriguez EJ, Sabatini MM: Suture closure of subcutaneous fat and wound disruption after cesarean delivery: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103:974, 2004
- Cheong Y, Premkumar G, Metwally M, et al: To close or not to close? A systematic review and a meta-analysis of peritoneal non-closure and adhesion formation after caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 147(1):3, 2009
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al: Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199(1):36.e1, 2008
- Clark SL, Miller DD, Belfort MA, et al: Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):156.e1, 2009
- Coutinho IC, Ramos de Morim MM, Katz L, et al: Uterine exteriorization compared with in situ repair at cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 111:639, 2008
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al (eds): Cesarean delivery and peripartum hysterectomy. In Williams Obstetrics, 23rd ed. New York, McGraw-Hill, 2010
- Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Rouse DJ, et al: Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 209(4):294, 2013
- Declercq E, Barger M, Cabral HJ, et al: Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. *Obstet Gynecol* 109(3):669, 2007
- Dodd JM, Anderson ER, Gates S: Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004732, 2008
- Dolan LM, Hilton P: Obstetric risk factors and pelvic floor dysfunction 20 years after first delivery. *Int Urogynecol J* 21(5):535, 2010
- Durnwald C, Mercer B: Uterine rupture, perioperative and perinatal morbidity after single-layer and double-layer closure at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 189:925, 2003
- Figueroa D, Jauk VC, Szychowski JM, et al: Surgical staples compared with subcuticular suture for skin closure after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 121(1):33, 2013
- Flood KM, Said S, Geary M, et al: Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am J Obstet Gynecol* 200(6):632.e1, 2009
- Fushiki H, Ikoma T, Kobayashi H, et al: Efficacy of Seprafilm as an adhesion prevention barrier in cesarean sections. *Obstet Gynecol Treat* 91:557, 2005
- Geller EJ, Wu JM, Jannelli ML, et al: Maternal outcomes associated with planned vaginal versus planned primary cesarean delivery. *Am J Perinatol* 27(9):675, 2010
- Glaze S, Ekwilanga P, Roberts G, et al: Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. *Obstet Gynecol* 111(3):732, 2008
- Glazener C, Elders A, Macarthur C, et al: Childbirth and prolapse: long-term associations with the symptoms and objective measurement of pelvic organ prolapse. *BJOG* 120(2):161, 2013
- Gossman GL, Joesch JM, Tanfer K: Trends in maternal request cesarean delivery from 1991 to 2004. *Obstet Gynecol* 108: 1506, 2006



- Grundsell HS, Rizk DE, Kumar RM: Randomized study of non-closure of peritoneum in lower segment cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:110, 1998
- Guise JM, Denman MA, Emeis C, et al: Vaginal birth after cesarean: new insights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 115(6):1267, 2010
- Güngördük K, Asicioglu O, Celikkol O, et al: Iatrogenic bladder injuries during caesarean delivery: a case control study. *J Obstet Gynaecol* 30(7):667, 2010
- Güngördük K, Yildirim G, Ark C: Is routine cervical dilatation necessary during elective caesarean section? A randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 49(3):263, 2009
- Güngördük K, Yildirim G, Asicioglu O, et al: Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Perinatol* 28(3):233, 2011
- Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, et al: The prevalence of urinary incontinence 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG* 120(2):144, 2013
- Haas DM, Morgan S, Contreras K: Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007892, 2013
- Handa VL, Blomquist JL, Knoepf LR, et al: Pelvic floor disorders 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth. *Obstet Gynecol* 118(4):777, 2011
- Harrigill KM, Miller HS, Haynes DE: The effect of intraabdominal irrigation at cesarean delivery on maternal morbidity: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 101:80, 2003
- Hauth JC, Owen J, Davis RO, et al: Transverse uterine incision closure: one versus two layers. *Am J Obstet Gynecol* 167:1108, 1992
- Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, et al: Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979–2002. *Obstet Gynecol* 117(1):69, 2011
- Hellums EK, Lin MG, Ramsey PS: Prophylactic subcutaneous drainage for prevention of wound complications after cesarean delivery—a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 197(3):229, 2007
- Hernandez JS, Nuangchamnon N, Ziadie M, et al: Placental and uterine pathology in women undergoing peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 119(6):1137, 2012
- Hofmeyr GJ, Mathai M, Shah A, et al: Techniques for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004662, 2008
- Hofmeyr JG, Novikova N, Mathai M, et al: Techniques for cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 201(5):431, 2009
- Hohlagschwandtner M, Ruecklinger E, Husslein P, et al: Is the formation of a bladder flap at cesarean necessary? A randomized trial. *Obstet Gynecol* 98(6):1089, 2001
- Holmgren G, Sjöholm L, Stark M: The Misgav Ladach method for cesarean section: method description. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78(7):615, 1999
- Irion O, Luzuy F, Beguin F: Nonclosure of the visceral and parietal peritoneum at caesarean section: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 103:690, 1996
- Jacob J, Phenninger J: Cesarean deliveries: When is a pediatrician necessary? *Obstet Gynecol* 89:217, 1997
- James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 194:1311, 2006
- Kapustian V, Anteby EY, Gdalevich M, et al: Effect of closure versus nonclosure of peritoneum at cesarean section on adhesions: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):56.e1, 2012
- Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al: Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 122(18 Suppl 3):S909, 2010
- Kerr JMM: The lower uterine segment incision in conservative caesarean section. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 28:475, 1921
- Krönig B: Transperitonealer cervikaler Kaiserschnitt. In: Doderlein A, Krönig B (eds): *Operative Gynäkologie*, 3rd ed. Leipzig, Thieme, 1912, p 879
- Leijonhufvud A, Lundholm C, Cnattingius S, et al: Risks of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse surgery in relation to mode of childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 204(1):70.e1, 2011
- Li L, Wen J, Wang L, et al: Is routine indwelling catheterisation of the bladder for caesarean section necessary? A systematic review. *BJOG* 118(4):400, 2011
- Liabsuetrakul T, Peeyananjarassri K: Mechanical dilatation of the cervix at non-labour caesarean section for reducing postoperative morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008019, 2011
- Liang CC, Chang SD, Chang YL, et al: Postpartum urinary retention after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 99(3):229, 2007
- Lien JM, Towers CV, Quilligan EJ, et al: Term early-onset neonatal seizures: obstetric characteristics, etiologic classifications, and perinatal care. *Obstet Gynecol* 85:163, 1995
- Liu SL, Liston RM, Joseph KS, et al: Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 176(4):455, 2007
- Lyell DJ, Caughey AB, Hu E, et al: Peritoneal closure at primary cesarean delivery and adhesions. *Obstet Gynecol* 106(2):275, 2005
- Lyell DJ, Caughey AB, Hu E, et al: Rectus muscle and visceral peritoneum closure at cesarean delivery and intraabdominal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):515.e1, 2012
- MacArthur C, Glazener C, Lancashire R, et al: Exclusive caesarean section delivery and subsequent urinary and faecal incontinence: a 12-year longitudinal study. *BJOG* 118(8):1001, 2011
- MacArthur C, Wilson D, Herbison P, et al: Faecal incontinence persisting after childbirth: a 12 year longitudinal study. *BJOG* 120(2):169, 2013
- MacDorman M, Declercq E, Menacker F: Recent trends and patterns in cesarean and vaginal birth after cesarean (VBAC) deliveries in the United States. *Clin Perinatol* 38(2):179, 2011
- Mackeen AD, Berghella V, Larsen ML: Techniques and materials for skin closure in caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD003577, 2012
- Marik PE, Plante LA: Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 359(19):2025, 2008
- Marshall NE, Fu R, Guise JM: Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 205(3):262.e1, 2011
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1, 2012
- Menacker F, Declercq E, Macdorman MF: Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Semin Perinatol* 30(5):235, 2006
- Miller ES, Hahn K, Grobman WA, et al: Consequences of a primary elective cesarean delivery across the reproductive life. *Obstet Gynecol* 121(4):789, 2013
- Miller R, Depp R: Minimizing perinatal neurologic injury at term: is cesarean section the answer? *Clin Perinatol* 35(3):549, 2008
- Morales KJ, Gordon MC, Bates GW Jr: Postcesarean delivery adhesions associated with delayed delivery of infant. *Am J Obstet Gynecol* 196(5):461.e1, 2007
- Nagele F, Karas H, Spitzer D, et al: Closure or nonclosure of the visceral peritoneum at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 174:1366, 1996
- Nasr AM, ElBigawy AF, Abdelamid AE, et al: Evaluation of the use vs nonuse of urinary catheterization during cesarean delivery: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *J Perinatol* 29(6):416, 2009
- National Institutes of Health: ClinicalTrials.gov: Septrafilm adhesion barrier and cesarean delivery. 2012. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00565643>. Accessed May 6, 2013
- National Institutes of Health: State-of-the-Science Conference Statement on Cesarean Delivery on Maternal Request. NIH Consens Sci Statements. 2006. Mar 27–29; 23(1):1, 2006
- Nelson RL, Furner SE, Westercamp M, et al: Cesarean delivery for the prevention of anal incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006756, 2010
- Orbach A, Levy A, Wiznitzer A, et al: Peripartum cesarean hysterectomy: critical analysis of risk factors and trends over the years. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(3):480, 2011
- Orji EO, Olabode TO, Kuti O, et al: A randomised controlled trial of early initiation of oral feeding after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22(1):65, 2009
- Osmundson SS, Garabedian MJ, Lyell DJ: Risk factors for classical hysterectomy by gestational age. *Obstet Gynecol* 122:845, 2013
- Owolabi MS, Blake RE, Mayor MT, et al: Incidence and determinants of peripartum hysterectomy in the metropolitan area of the District of Columbia. *J Reprod Med* 58(3–4):167, 2013
- Patterson LS, O'Connell CM, Baskett TF: Maternal and perinatal morbidity associated with classic and inverted T cesarean incisions. *Obstet Gynecol* 100(4):633, 2002
- Pevzner L, Swank M, Krepel C, et al: Effects of maternal obesity on tissue concentrations of prophylactic cefazolin during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 117(4):877, 2011
- Phipps MG, Watabe B, Clemons JL, et al: Risk factors for bladder injury during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 105(1):156, 2005
- Pritchard JA: Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 26:393, 1965
- Rafique Z, Shibli KU, Russell IF, et al: A randomised controlled trial of the closure or non-closure of peritoneum at caesarean section: effect on postoperative pain. *Br J Obstet Gynaecol* 109:694, 2002



- Rahman MS, Gasem T, Al Suleiman SA, et al: Bladder injuries during cesarean section in a university hospital: a 25-year review. *Arch Gynecol Obstet* 279(3):349, 2009
- Rajasekar D, Hall M: Urinary tract injuries during obstetric intervention. *Br J Obstet Gynaecol* 104:731, 1997
- Ramsey PS, White AM, Guinn DA, et al: Subcutaneous tissue reapproximation, alone or in combination with drain, in obese women undergoing cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 105(5 Pt 1):967, 2005
- Reid VC, Hartmann KE, McMahon M, et al: Vaginal preparation with povidone iodine and postcesarean infectious morbidity: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 97(1):147, 2001
- Roach MK, Abramovici A, Tita AT: Dose and duration of oxytocin to prevent postpartum hemorrhage: a review. *Am J Perinatol* 30(7):523, 2013
- Roberge S, Chaillet N, Boutin A, et al: Single- versus double-layer closure of the hysterotomy incision during cesarean delivery and risk of uterine rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 115(1):5, 2011
- Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, et al: Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *N Engl J Med* 348(10):900, 2003
- Rortveit G, Hannestad YS, Daltveit AK, et al: Age- and type-dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Obstet Gynecol* 98(6):1004, 2001
- Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 115(3):637, 2010
- Rossouw JN, Hall D, Harvey J: Time between skin incision and delivery during cesarean. *Int J Gynaecol Obstet* 121(1):82, 2013
- Sakse A, Weber T, Nickelsen C, et al: Peripartum hysterectomy in Denmark 1995–2004. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(12):1472, 2007
- Scheller JM, Nelson KB: Does cesarean delivery prevent cerebral palsy or other neurologic problems of childhood? *Obstet Gynecol* 83:624, 1994
- Shazly SA, Elsayed AH, Badran SM, et al: Abdominal disimpaction with lower uterine segment support as a novel technique to minimize fetal and maternal morbidities during cesarean section for obstructed labor: a case series. *Am J Perinatol* 30(8):695, 2013
- Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, et al: The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 114(2 Pt 1):224, 2009
- Sikirica V, Broder MS, Chang E, et al: Clinical and economic impact of adhesiolysis during repeat cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(6):719, 2012
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al: Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 107:1226, 2006
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA: Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 203(5):430, 2010
- Starr RV, Zurawski J, Ismail M: Preoperative vaginal preparation with povidone-iodine and the risk of postcesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 105(5 Pt 1):1024, 2005
- Strong TH, Brown WL Jr, Brown WL, et al: Experience with early postcesarean hospital dismissal. *Am J Obstet Gynecol* 169:116, 1993
- Su LL, Chong YS, Samuel M: Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005457, 2012
- Sullivan SA, Smith T, Chang E, et al: Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 196:455, 2007
- Tan PG, Norazilah MJ, Omar SZ: Hospital discharge on the first compared with the second day after a planned cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120(6):1273, 2012
- Tanner J, Norrie P, Melen K: Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD004122, 2011
- The Joint Commission: Facts about the Universal Protocol. 2013. Available at: [http://www.jointcommission.org/standards\\_information/up.aspx](http://www.jointcommission.org/standards_information/up.aspx). Accessed May 12, 2013
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al: Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 360(2):111, 2009a
- Tita AT, Rouse DJ, Blackwell S, et al: Emerging concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 113(3):675, 2009b
- Tulandi T, Agdi M, Zarei A, Miner L, et al: Adhesion development and morbidity after repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 201(1):56.e1, 2009
- Tuuli MG, Odibo AO, Fogertey P, et al: Utility of the bladder flap at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 119(4):815, 2012
- Tuuli MG, Rampersad RM, Carbone JF, et al: Staples compared with subcuticular suture for skin closure after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 117(3):682, 2011
- van Bree SH, Nemethova A, Cailotto C, et al: New therapeutic strategies for postoperative ileus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9(11):675, 2012
- Veisi F, Zangeneh M, Malekkhosravi S, et al: Comparison of “push” and “pull” methods for impacted fetal head extraction during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 118(1):4, 2012
- Villar J, Carroli G, Zavaleta N, et al: Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BJM* 335:1025, 2007
- Viney R, Isaacs C, Chelmsow D: Intra-abdominal irrigation at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 119(6):1106, 2012
- Walsh CA, Walsh SR: Extraabdominal vs intraabdominal uterine repair at cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 200(6):625.e1, 2009
- Worley KC, McIntire DD, Leveno KJ: The prognosis for spontaneous labor in women with uncomplicated term pregnancies: implications for cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol* 113(4):812, 2009
- Witt A, Döner M, Petricevic L, et al: Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Surg* 146(12):1404, 2011
- Wylie BJ, Gilbert S, Landon MB, et al: Comparison of transverse and vertical skin incision for emergency cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 115(6):1134, 2010
- Xu LL, Chau AM, Zuschmann A: Blunt vs. sharp uterine expansion at lower segment cesarean section delivery: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):62.e1, 2013
- Yildirim G, Güngördük K, Asicioğlu O, et al: Does vaginal preparation with povidone-iodine prior to cesarean delivery reduce the risk of endometritis? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(11):2316, 2012
- Yost NP, Bloom SL, Sibley MK, et al: A hospital-sponsored quality improvement study of pain management after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 190:1341, 2004



# Cesariana Anterior

100 ANOS DE CONTROVÉRSIA ..... 609

FATORES QUE INFLUENCIAM A PROVA DE TRABALHO DE PARTO ..... 610

PROVA DE TRABALHO DE PARTO *VERSUS* CESARIANA REPETIDA ..... 610

CANDIDATAS À PROVA DE TRABALHO DE PARTO ..... 612

CONSIDERAÇÕES SOBRE TRABALHO DE PARTO E NASCIMENTO ..... 615

RUPTURA UTERINA ..... 617

COMPLICAÇÕES COM MÚLTIPLAS CESARIANAS REPETIDAS ..... 618

SITUAÇÃO DO PARTO VAGINAL APÓS CESARIANA – 2014 .. 618

*Uma vez cesariana, sempre cesariana.*  
Cragin, 1916

*Uma vez cesariana, sempre prova de trabalho de parto?*  
Pauerstein, 1966

*Uma vez cesariana, sempre uma controvérsia.*  
Flamm, 1997

Poucas questões na obstetrícia moderna são tão controversas quanto a condução do parto de mulheres que tenham tido cesariana anterior. Ao nos aproximarmos do aniversário de 100 anos da citação de Cragin, a questão permanece não resolvida.

100 ANOS DE CONTROVÉRSIA

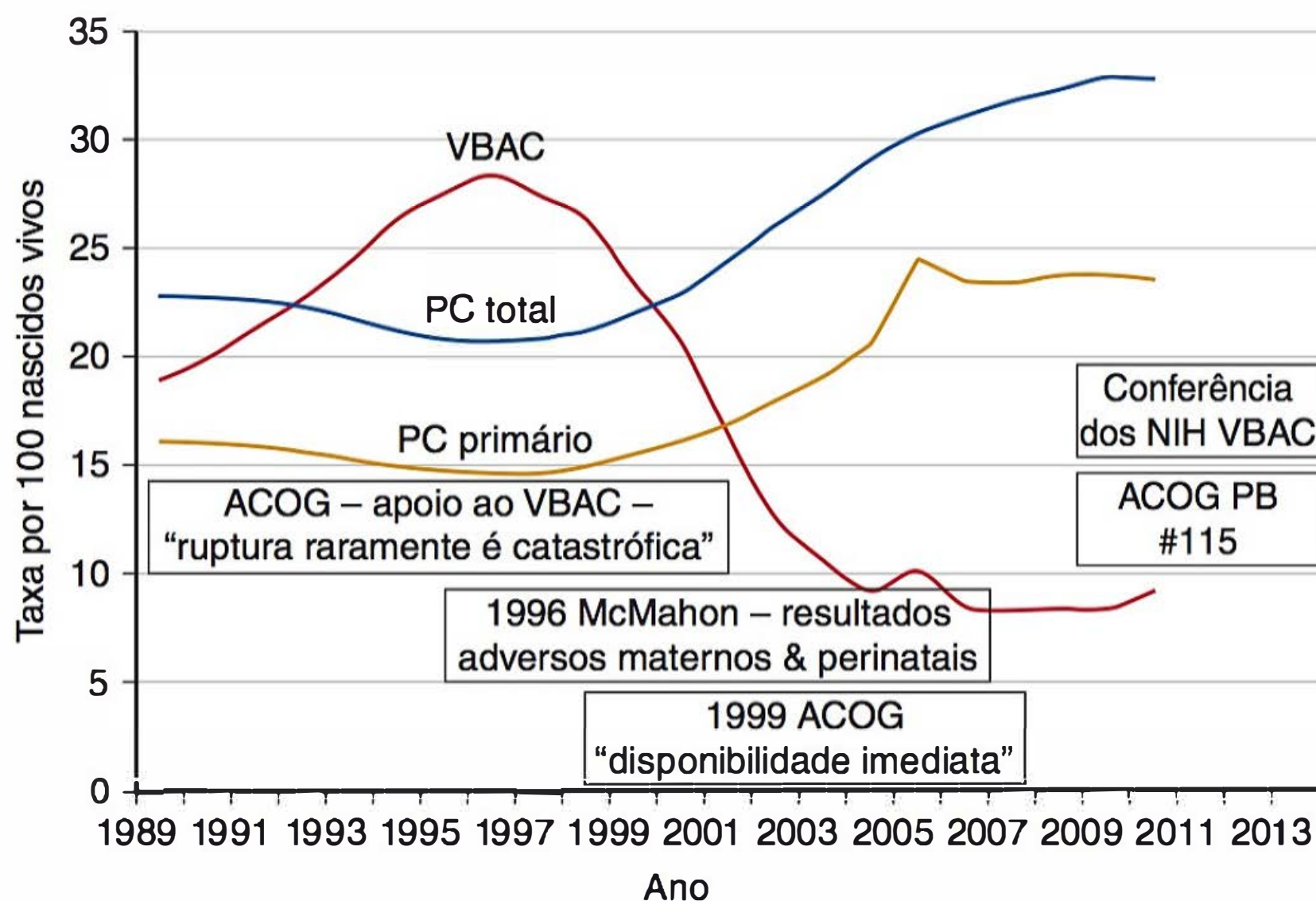
A condução do parto de mulheres que tenham tido cesariana anterior é – e por bons motivos – uma questão controversa há mais de 100 anos. No início do século XX, o parto cesariano já se tornara relativamente seguro. Contudo, as mulheres que so-

breviavam à primeira operação e voltavam a engravidar corriam risco de ruptura uterina. Isso ocorria em razão do uso prevalente da histerotomia vertical – e, em particular, da incisão clássica (Williams, 1903). Os riscos inerentes de ruptura uterina levaram à máxima de autoria de Edwin N. Cragin (1916). Mais tarde, Kerr (1921) descreveu o uso de incisão transversal no segmento inferior do útero com previsão de menor probabilidade de causar ruptura em partos subsequentes.

Provavelmente contrariando crenças populares, esses fatos não resultaram em adesão estrita à cesariana sucessiva. Na 10ª edição do *Obstetrícia de Williams*, Eastman (1950) afirmou sua preferência por parto vaginal nessas mulheres e descreveu taxa de 30% de parto vaginal no Johns Hopkins Hospital. Contudo, embora apenas 2% das mulheres em trabalho de parto tivessem evoluído com ruptura uterina, a taxa de mortalidade relatada foi de 10%. Estudos observacionais subsequentes realizados nos anos de 1960 também sugeriram que o parto vaginal seria uma opção razoável (Pauerstein, 1966, 1969). É relevante ressaltar que ao longo dos anos de 1960 a taxa global de cesarianas era apenas de cerca de 5%. Entretanto, a partir de então, esforços bem-intencionados de melhorar os resultados neonatais foram acompanhados por aumento rápido na taxa de cesarianas, que excedeu 20% em 1985 ([Capítulo 30](#)). Além disso, o conceito de *cesariana a pedido da mãe* aumentou a taxa de cirurgias primárias (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). E, como esperado, à medida que aumentou a taxa de cesarianas primárias, aumentou também a taxa de operações repetidas (Rosenstein, 2013).

Para abordar o tema, convocou-se uma conferência de consenso dos National Institutes of Health (NIH) (1981), que questionou a necessidade de repetição rotineira de cesariana em gestações sucessivas. Com o apoio e o estímulo do American College of Obstetricians and Gynecologists (1988, 1994), foram iniciadas tentativas entusiasmadas de realizar *parto vaginal após cesariana* (VBAC, de *vaginal birth after cesarean*). Essas tentativas foram muito bem-sucedidas, e as taxas de VBAC aumentaram de 3,4% em 1980 ao máximo de 28,3% em 1996. Essas taxas, em conjunto com o declínio concomitante nas taxas globais de cesariana nos Estados Unidos, são apresentadas na [Figura 31-1](#).





**FIGURA 31-1** Taxas de partos cesarianos (PCs) totais e primários e de partos vaginais após cesariana anterior (VBACs): Estados Unidos, 1989 a 2010. Os períodos apresentados nos retângulos representam episódios contemporâneos à época relacionados com essas taxas. ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. (Dados dos National Institutes of Health: NIH Consensus Development Conference, 2010; Martin, 2012a,b.)

À medida que aumentou a taxa de partos vaginais, também ficaram mais frequentes os relatos de morbidades materna e perinatal relacionadas com ruptura uterina (McMahon, 1996; Sachs, 1999). Com isso, moderou-se o entusiasmo com a *prova de trabalho de parto*, e o American College of Obstetricians and Gynecologists (1998) alertou que essas tentativas só deveriam ser feitas em instituições apropriadamente equipadas com médicos *prontamente disponíveis* para prover cuidados emergenciais. Menos de um ano depois, o College (1999) recomendou que os médicos deveriam estar *imediatamente disponíveis*. Muitos acreditam que essa mudança em uma única palavra – de *prontamente* para *imediatamente* disponíveis – foi em grande parte responsável pelo declínio ao longo de uma década nas taxas nacionais de VBAC ilustrado na [Figura 31-1](#) (Cheng, 2014; Leeman, 2013). A taxa de VBAC estabilizou-se em cerca de 8% entre 2009 e 2010, enquanto a taxa total de cesarianas aumentou para 32,8% em 2011 (Martin, 2011, 2012a,b). Como a taxa de sucesso nas tentativas de trabalho de parto resultando em VBAC não é de 100%, outro modo de investigar essas mudanças foi descrito por Uddin e colaboradores (2013). Esses pesquisadores relataram a proporção de mulheres com cesariana anterior que foram submetidas a uma tentativa de trabalho de parto. Esse número chegou ao máximo em 1997, quando pouco mais de metade dessas gestantes optou por uma tentativa de trabalho de parto. Daí em diante, esse percentual despenhou e chegou ao nadir de cerca de 16% em 2005. Desde então, a proporção tem aumentado e chegou à média de 20 a 25% em 2009. Ironicamente, durante essa mesma década, houve relatos sucessivos descrevendo o sucesso e a segurança do VBAC em ambientes clínicos específicos.

Na realidade, há diversos outros fatores inter-relacionados – tanto médicos quanto não médicos – que indubitavelmente contribuíram para a queda nas taxas de VBAC. Em razão de sua complexidade e importância, o *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) e o Office of Medical Applications of Research (OMAR) convoca-

ram um painel de consenso (National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel, 2010) para estudar a questão. O relatório do painel inclui um resumo contemporâneo acerca dos riscos e dos benefícios da cesariana repetida *versus* parto vaginal. Esses achados subsequentemente são descritos com resumos das recomendações atuais de várias organizações profissionais. Contudo, dados da Califórnia indicam que as taxas de VBAC não aumentaram perceptivelmente desde a conferência de consenso dos NIH de 2010 que estimulou maior acesso à prova de trabalho de parto após cesariana (Barger, 2013).

## FATORES QUE INFLUENCIAM A PROVA DE TRABALHO DE PARTO

O planejamento do parto de mulheres que tenham tido cesariana anterior pode se iniciar com orientações pré-concepção, mas sem dúvida deve ser abordado precocemente na atenção pré-natal. É importante ressaltar que qualquer decisão tomada está sujeita a revisões de acordo com demandas que venham a surgir no curso da

gestação. Assumindo que não haja circunstâncias atenuantes, há duas opções básicas. A primeira é uma *prova de trabalho de parto após cesariana (PTPAC)* com o objetivo de chegar ao VBAC. Se houver necessidade de cesariana durante a prova, denomina-se “insucesso na prova de trabalho de parto”. A segunda opção é a *cesariana eletiva repetida (CER)*. Nessa categoria, incluem-se cesarianas marcadas e não marcadas, porém planejadas para quando da entrada em trabalho de parto espontâneo ou qualquer outra indicação.

Na opção, devem ser considerados fatores que sabidamente influenciam o sucesso nas provas de trabalho de parto, assim como os benefícios e os riscos. Em geral, as mulheres apropriadamente selecionadas que tentam VBAC têm taxa de sucesso de cerca de 75%. Essas taxas variam entre instituições e entre profissionais de saúde e são influenciadas por fatores pré-gestacionais, anteparto, intraparto e não médicos.

Algumas variáveis médicas que influenciam o sucesso das provas de trabalho de parto estão listadas na [Tabela 31-1](#). Entre os fatores econômicos e médico-legais, pesam bastante as preocupações com responsabilização profissional e a carência de recursos para preenchimento de vagas de pessoal suficientes para comportar a prática de prova de trabalho de parto.

## PROVA DE TRABALHO DE PARTO VERSUS CESARIANA REPETIDA

Com base nas evidências de que o risco de ruptura uterina e as taxas de morbidade e de mortalidade perinatais podem ser maiores que o esperado, o American College of Obstetricians and Gynecologists (1988, 1998, 1999, 2013a) publicou uma atualização em seus *Practice Bulletins* apoiando a prova de trabalho de parto, mas também estimulando uma abordagem mais cautelosa. O problema é que ambas as opções implicam riscos e benefícios para mãe e feto, mas nem sempre de forma congruente.



TABELA 31-1 Alguns fatores que influenciam o sucesso nas provas de trabalho de parto em mulheres com cesariana anterior

Risco baixo	Favorecem o sucesso	Aumentam a taxa de insucesso	Risco alto <sup>a</sup>
Incisões transversais	Hospital escola	Mãe solteira	Incisão clássica ou em T
Parto vaginal anterior	Raça branca	Idade materna aumentada	Ruptura prévia
Orientações apropriadas	Trabalho de parto espontâneo	Feto macrossômico	Recusa da paciente
Pessoal e equipamento suficientes	Apresentação fetal viciosa anterior	Obesidade	Cirurgia transfúndica
	1 ou 2 incisões transversais prévias	Apresentação pélvica	Contraindicação obstétrica, p. ex., placenta prévia
	Indicação não recorrente	Gravidez multifetal	Instalações inadequadas
	Atual gestação pré-termo	Pré-eclâmpsia	
		IGE > 40 semanas	
		Incisão vertical baixa	
		Incisão desconhecida	
		Indução do trabalho de parto	
		Doença clínica	
		Múltiplas cesarianas prévias	
		Educação < 12 anos	
		Intervalo curto entre partos	
		Preocupação com responsabilização legal	

<sup>a</sup>A maioria considera esses fatores como contraindicações absolutas.  
IGE, idade gestacional estimada.

Riscos maternos

Os riscos de ruptura uterina e complicações associadas evidentemente aumentam com as provas de trabalho de parto. É este aumento do risco que justifica boa parte da angústia relacionada com a prova de trabalho de parto. Contudo, alguns autores argumentam que tais fatores deveriam ter peso mínimo na decisão de tentar uma prova, uma vez que o risco absoluto seria baixo. Um dos maiores e mais abrangentes trabalhos desenhados para investigar os riscos associados ao parto vaginal em mulheres com cesariana anterior foi conduzido pela Maternal-

-Fetal Medicine Units (MFMU) Network (Landon, 2004). Nesse estudo prospectivo realizado em 19 centros médicos acadêmicos, os resultados de quase 18.000 gestantes submetidas à prova de trabalho de parto foram comparados aos observados em mais de 15.000 gestantes submetidas à repetição eletiva de cesariana. Como mostra a [Tabela 31-2](#), embora o risco de ruptura uterina fosse maior entre aquelas submetidas à prova de trabalho de parto, o risco absoluto foi pequeno – apenas 7 em 1.000. Contudo, por outro lado, não houve ruptura uterina no grupo tratado com cesariana eletiva. Não é surpreendente que

TABELA 31-2 Complicações em mulheres com cesariana anterior arroladas na Maternal-Fetal Medicine Units Network do NICHD, 1999 a 2002

Complicação	Grupo com prova de trabalho de parto n = 17.898 Nº (%)	Grupo com cesariana eletiva repetida n = 15.801 Nº (%)	Razão de chance (IC de 95%)	Valor de p
Ruptura uterina	124 (0,7)	0	NA	< 0,001
Deiscência uterina	119 (0,7)	76 (0,5)	1,38 (1,04-1,85)	0,03
Histerotomia	41 (0,2)	47 (0,3)	0,77 (0,51-1,17)	0,22
Doença tromboembólica	7 (0,04)	10 (0,1)	0,62 (0,24-1,62)	0,32
Transfusão	304 (1,7)	158 (1,0)	1,71 (1,41-2,08)	< 0,001
Infecção uterina	517 (2,9)	285 (1,8)	1,62 (1,40-1,87)	< 0,001
Morte materna	3 (0,02)	7 (0,04)	0,38 (0,10-1,46)	0,21
Natimortalidade anteparto <sup>a</sup>				
37 a 38 semanas	18 (0,4)	8 (0,1)	2,93 (1,27-6,75)	0,008
≥ 39 semanas	16 (0,2)	5 (0,1)	2,70 (0,99-7,38)	0,07
Natimortalidade intraparto <sup>a</sup>	2	0	NA	NS
EHI a termo <sup>a</sup>	12 (0,08)	0	NA	< 0,001
Morte neonatal a termo <sup>a</sup>	13 (0,08)	7 (0,05)	1,82 (0,73-4,57)	0,19

<sup>a</sup>O denominador é 15.388 no grupo tratado com tentativa de parto normal e 15.014 no grupo com cesariana anterior eletiva.  
IC, intervalo de confiança; EHI, encefalopatia hipóxico-isquêmica; NA, não aplicável; NICHD, National Institute of Child Health and Human Development; NS, não significativo.  
Adaptada de Landon, 2004.



as taxas de natimortos e de encefalopatia hipóxico-isquêmica tenham sido significativamente maiores no grupo com prova de trabalho de parto. Outros autores relataram resultados semelhantes (Chauhan, 2003; Mozurkevich, 2000). Em um estudo com quase 25.000 mulheres com cesariana anterior, o risco de morte perinatal foi de 1,3 por 1.000 entre as 15.515 que tiveram prova de trabalho de parto (Smith, 2002). Embora o risco absoluto seja pequeno, ele foi *11 vezes maior* do que o encontrado nas 9.014 mulheres no grupo com cesariana repetida planejada.

A maioria dos estudos sugere que a taxa de *mortalidade* materna não difere de maneira significativa quando se comparam mulheres tratadas com prova de trabalho de parto com aquelas submetidas à repetição de cesariana eletiva (Landon, 2004; Mozurkevich, 2000). Um resultado divergente foi o obtido em um estudo de coorte realizado com mais de 300.000 mulheres canadenses com cesariana anterior (Wen, 2005). Nesse estudo, a taxa de mortalidade materna para mulheres submetidas à repetição de cesariana eletiva foi de 5,6 por 100.000, em comparação a 1,6 por 100.000 entre as tratadas com prova de trabalho de parto.

As estimativas de *morbidade* materna também produziram resultados conflitantes. Na metanálise realizada por Mozurkevich e Hutton (2000), as mulheres submetidas à prova de trabalho de parto apresentaram aproximadamente metade da chance de necessitar de transfusão de sangue ou histerotomia em comparação às tratadas com cesariana repetida. Por outro lado, no estudo da MFMU Network, Landon e colaboradores (2004) observaram que os riscos de transfusão e infecção seriam significativamente maiores nas mulheres que tentavam uma prova de trabalho de parto (ver **Tabela 31-2**). Rossi e D'Addario (2008) relataram achados semelhantes em sua metanálise. McMahon e colaboradores (1996), em um estudo de base populacional com 6.138 mulheres, observaram que as principais complicações – histerotomia, ruptura uterina ou lesão cirúrgica – foram quase duas vezes mais frequentes nas mulheres submetidas à prova de trabalho de parto em comparação com aquelas com cesariana eletiva. *Importante ressaltar que, em comparação àquelas com prova de trabalho de parto bem-sucedida, o risco dessas principais complicações foi cinco vezes maior nas parturientes cuja tentativa de parto vaginal fracassou.* Na metanálise citada anteriormente também foi relatado aumento na incidência de complicações maternas, em geral quando se compararam as mulheres com parto vaginal malsucedido com aquelas com parto vaginal bem-sucedido – respectivamente, 17 *versus* 3% (Rossi, 2008). Achados semelhantes foram relatados a partir do Network Cesarean Registry (Babbar, 2013).

### ■ Riscos fetais e neonatais

O Painei encontrou poucas ou nenhuma evidência sobre resultados neonatais em curto e longo prazo após PTPAC contra CER. A maior parte das evidências disponíveis documenta diferenças comparando os métodos de parto *definitivos*, e não os métodos *programados*, e é de baixa qualidade. A prova de trabalho de parto foi associada a taxas de *mortalidade perinatais* significativamente maiores em comparação com CER – taxa de mortalidade perinatal de 0,13 *versus* 0,05%; e taxa de mortalidade neonatal de 0,11 *versus* 0,06% (Guise, 2010). A prova de trabalho de parto também parece estar associada a maior risco de *encefalopatia hipóxico-isquêmica* (EHI) em comparação com CER. No estudo da Maternal-Fetal Medicine Networks Unit, a

incidência relatada de EHI a termo foi de 46 por 100.000 provas de trabalho de parto em comparação com nenhum caso nas gestantes submetidas a CER (Landon, 2004).

A análise de dados combinados sugere que o risco absoluto de *taquipneia transitória do recém-nato* é ligeiramente maior com CER em comparação com PTPAC – 4,2 *versus* 3,6% (Guise, 2010). Contudo, a ventilação com bolsa e máscara foi usada com maior frequência em crianças nascidas após PTPAC em comparação com CER – 5,4 *versus* 2,5%. Finalmente, não houve diferenças significativas no *Apgar de 5 minutos* ou no *índice de admissão em unidade de terapia intensiva neonatal* para crianças nascidas após PTPAC ou com CER. *Traumas de parto* por laceração são mais encontrados em neonatos nascidos por CER.

### ■ Riscos maternos *versus* fetais

Os riscos relativos para mãe e filho são diferentes para os diversos modos de parto. No que se refere aos riscos globais, o Painei (2010) concluiu que, em um grupo hipotético de 100.000 mulheres com *qualquer* idade gestacional submetidas a PTPAC, haverá 4 mortes maternas, 468 casos de ruptura uterina e 133 mortes perinatais. Em comparação, em um grupo hipotético de 100.000 mulheres com *qualquer* idade gestacional submetidas a CER, haverá 13 mortes maternas, 26 rupturas uterinas e 50 mortes perinatais.

A despeito da preocupação com a possibilidade de maiores complicações, muitas mulheres consideram preferível a repetição de cesariana eletiva à prova de trabalho de parto. Entre as razões que costumam ser alegadas estão a conveniência de um parto com data marcada e o temor de um trabalho de parto longo e potencialmente perigoso. Abitbol e colaboradores (1993) observaram que essa preferência persistiu apesar de aconselhamento extensivo antes do parto.

## CANDIDATAS À PROVA DE TRABALHO DE PARTO

Há poucos dados de alta qualidade disponíveis para orientar a seleção de candidatas à prova de trabalho de parto (Guise, 2004; Hashima, 2004). Isto posto, quanto menos fatores de risco de complicações, maior a chance de sucesso (Gregory, 2008). Foram desenvolvidos vários algoritmos e nomogramas para auxiliar na predição, mas nenhum deles demonstrou valor prognóstico razoável (Grobman, 2007b, 2008, 2009; Macones, 2006; Metz, 2013; Srinivas, 2007). Contudo, o uso de um modelo preditivo para insucesso na prova de trabalho de parto mostrou-se com algum valor para predição de ruptura ou de deiscência uterina (Stanhope, 2013). Apesar dessas limitações de precisão, diversos pontos são pertinentes para a avaliação dessas mulheres e serão descritos nas seções que se seguem. As recomendações atuais do American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) são para que a maioria das mulheres com uma cesariana anterior realizada com histerotomia transversal baixa seja considerada candidata e, se apropriado, essas mulheres devam ser aconselhadas a respeito de prova de trabalho de parto *versus* cesariana repetida.

### ■ Incisão uterina prévia

#### Tipo de incisão prévia

O tipo e o número de cesarianas anteriores são fatores importantes na recomendação de prova de trabalho de parto. As m u



lheres com uma única histerotomia transversal baixa anterior são as que têm risco mais baixo de abertura sintomática da cicatriz (**Tabela 31-3**). Os riscos são mais altos nos casos com incisões verticais anteriores que se estendam ao fundo uterino, como na incisão clássica apresentada na **Figura 31-2** (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). É importante ressaltar que, em algumas gestantes, a cicatriz clássica se romperá antes do início do trabalho de parto, e isso pode ocorrer várias semanas antes de a gravidez chegar ao termo. Em uma revisão feita com 157 mulheres com cesariana anterior com incisão clássica, uma paciente teve ruptura completa do útero antes do início do trabalho de parto, enquanto 9% tiveram deiscência uterina (Chauhan, 2002).

O risco de ruptura uterina em mulheres com incisão vertical prévia que não tenha se estendido ao fundo não foi evidenciado. Martin (1997) e Shipp (1999) e colaboradores relataram que, com tais incisões verticais baixas, não se observou aumento do risco de ruptura em comparação com as incisões transversais baixas. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) concluiu que, ainda que as evidências sejam limitadas, as mulheres com incisão vertical prévia no segmento inferior do útero sem extensão ao fundo podem ser candidatas à prova de trabalho de parto. Já as incisões uterinas clássicas ou em forma de T são consideradas contraindicações ao trabalho de parto.

Atualmente, há poucas indicações para incisão vertical primária (Osmundson, 2013). Nesses casos – por exemplo, feto prematuro com apresentação pélvica com subdesenvolvimento do segmento inferior –, a incisão “vertical baixa” quase invariavelmente se estende ao segmento ativo. Entretanto, não se sabe até onde é possível estender a incisão no sentido superior antes que os riscos se igualem aos da incisão clássica. O médico deve documentar a extensão exata da incisão no relato cirúrgico.

O parto cesariano prematuro prévio talvez implique aumento do risco de ruptura. Sciscione e colaboradores (2008) relataram que as mulheres submetidas à cesariana anterior com gestação pré-termo tiveram probabilidade cerca de duas vezes superior de sofrer ruptura uterina quando comparadas às com cesariana anterior de gestação a termo. Isso talvez possa ser explicado, em parte, pela maior probabilidade com um feto pré-



**FIGURA 31-2** Rompimento de cicatriz vertical de cesariana (seta) identificado no momento de cesariana repetida e ocorrido no início do trabalho de parto. Os dois asteriscos pretos à esquerda indicam alguns sítios de omento densamente aderido.

-termo de extensão da incisão uterina para a porção contrátil. Por outro lado, Harper e colaboradores (2009) não observaram aumento significativo na taxa de ruptura durante VBAC subsequente naquelas mulheres com cesariana prévia realizada com gestação igual ou inferior a 34 semanas.

Há considerações especiais a serem feitas em relação às mulheres com malformação uterina submetidas à cesariana. Os relatos iniciais sugeriam aumento do risco de ruptura uterina em gravidez subsequente em comparação ao risco naquelas com uma histerotomia transversal baixa prévia e útero normalmente formado (Ravasia, 1999). Contudo, em um estudo no qual foram incluídas 103 mulheres com anomalias de ducto mülleriano e uma cesariana prévia e que foram submetidas a prova de trabalho de parto, não houve casos de ruptura uterina (Erez, 2007). Dado a grande abrangência do risco de ruptura uterina associada aos diversos tipos de incisões uterinas, não é surpreendente que a maioria dos colegas do American College of Obstetricians and Gynecologists considere que o tipo de incisão prévia seja o fator mais importante quando se considera a possibilidade de prova de trabalho de parto (Coleman, 2005).

**Fechamento da incisão prévia**

Conforme discutimos no **Capítulo 30**, a incisão de histerotomia transversal baixa pode ser suturada em uma ou duas camadas. Não está evidente se o risco de ruptura uterina subsequente é afetado por qualquer uma destas. Chapman (1997) e Tucker (1993) e colaboradores não encontraram qualquer relação entre fechamento em uma ou duas camadas e risco subsequente de ruptura uterina. Ainda que Durnwald e Mercer (2003) também não tenham encontrado aumento no risco de ruptura, esses autores relataram que a deiscência uterina foi mais comum após fechamento em camada única. Por outro lado, Bujold e colaboradores (2002) observaram que o fechamento em camada única

**TABELA 31-3** Tipos de incisão uterina prévia e riscos estimados para ruptura uterina

Incisão prévia	Taxa estimada de ruptura (%)
Clássica	2-9
Em forma de T	4-9
Vertical baixa <sup>a</sup>	1-7
Uma transversal baixa	0,2-0,9
Múltiplas transversais baixas	0,9-1,8
Parto anterior pré-termo por cesariana	"Aumentada"
Ruptura uterina anterior	
Segmento inferior	2-6
Segmento superior do útero	9-32

<sup>a</sup>Para definições, ver texto.  
Dados do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a; Cahill, 2010b; Chauhan, 2002; Landon, 2006; Macones, 2005; Martin, 1997; Miller, 1994; Sciscione, 2008; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2012; Tahseen, 2010.



esteve associado a aumento de quase quatro vezes do risco de ruptura em comparação ao fechamento com camada dupla. Em resposta, Vidaeff e Lucas (2003) argumentaram que os modelos experimentais não demonstraram vantagens com o fechamento em duas camadas e que as evidências seriam insuficientes para recomendar o fechamento rotineiro em duas camadas. No Parkland Hospital, procedemos rotineiramente à sutura da incisão em segmento inferior com uma única sutura contínua de bloqueio.

### Número de incisões cesarianas anteriores

Há pelo menos três estudos que relatam taxa de ruptura dobrada – de cerca de 0,6 para 1,85% – em mulheres com duas *versus* uma incisão de histerotomia transversal prévia (Macones, 2005a; Miller, 1994; Tahseen, 2010). Por outro lado, a análise do banco de dados da MFMU Network feita por Landon e colaboradores (2006) não confirmou essas conclusões. Esses autores relataram uma diferença insignificante na taxa de ruptura uterina em 975 mulheres com múltiplas cesarianas anteriores em comparação com 16.915 mulheres com uma única cesariana anterior – 0,9% *versus* 0,7%, respectivamente. Conforme discutiremos mais adiante, outras morbidades maternas graves aumentam com o número de cesarianas prévias (Marshall, 2011).

### Imagem da incisão prévia

A medição ultrassonográfica de histerotomia prévia tem sido usada para predição da probabilidade de ruptura com prova de trabalho de parto. Falhas largas na cicatriz de histerotomia em útero não grávidico indicam maior risco de ruptura (Osser, 2011). Naji e colaboradores (2013a,b) observaram que a *espessura residual do miométrio* é reduzida à medida que a gestação progride e que a ruptura mantém correlação com cicatrizes mais delgadas. Contudo, a partir da revisão que fizeram, Jastrow e colaboradores (2010) concluíram não haver espessura ideal que fosse preditiva. Os valores limiares de segurança ideais para o segmento inferior do útero – menor medição entre líquido amniótico e bexiga – variaram entre 2,0 e 3,5 mm. Para a camada de miométrio – menor medição da porção hipocóica do segmento inferior –, os valores foram de 1,4 a 2,0 mm. Com segmento inferior < 2,0 mm, o risco de ruptura uterina aumentou 11 vezes. A ruptura uterina aumentou cinco vezes para espessura miometrial de 1,4 mm. Entretanto, as medições não são preditivas em cada caso específico (Bergeron, 2009).

### Ruptura uterina prévia

As mulheres que tiveram ruptura uterina têm maior risco de novo episódio durante tentativa subsequente de VBAC. Como mostra a [Tabela 31-3](#), aquelas com ruptura anterior de segmento inferior apresentam risco de recidiva de 2 a 6%, enquanto as rupturas anteriores de segmento superior determinam risco entre 9 e 32% (Reyes-Ceja, 1969; Ritchie, 1971). Acreditamos que as mulheres com rupturas uterinas anteriores ou submetidas às incisões clássica ou em forma de T idealmente devam ser submetidas novamente à cesariana eletiva quando se tiver assegurado a maturação pulmonar do feto e, preferencialmente, antes do início do trabalho de parto. Elas também devem ser orientadas acerca dos perigos do trabalho de parto sem acompanhamento e dos sinais de alarme para ruptura uterina.

### Intervalo entre nascimentos

Os estudos feitos com imagem por ressonância magnética sobre cicatrização do miométrio sugerem que, para involução uterina completa e restauração anatômica do útero, talvez sejam necessários no mínimo seis meses (Dicle, 1997). Para melhor exploração da questão, Shipp e colaboradores (2001) estudaram a relação entre intervalo entre nascimentos e ruptura uterina em 2.409 mulheres que tiveram uma cesariana anterior. Observaram-se 29 mulheres com ruptura uterina – 1,4%. Intervalos iguais ou inferiores a 18 meses estiveram associados a aumento de três vezes no risco de ruptura sintomática durante prova de trabalho de parto subsequente quando comparados a intervalos superiores a 18 meses. De modo semelhante, Stamilio e colaboradores (2007) observaram aumento de três vezes no risco de ruptura uterina nas mulheres com intervalos entre gestações inferiores a seis meses em comparação às com intervalos de seis meses ou mais. Contudo, esses autores também relataram que intervalos entre gestações entre 6 e 18 meses não aumentaram de modo significativo o risco.

### Parto vaginal anterior

Qualquer parto vaginal anterior, seja antes ou após cesariana, melhora significativamente o prognóstico de parto vaginal subsequente, com trabalho de parto espontâneo ou induzido (Grinstead, 2004; Hendler, 2004; Mercer, 2008). O parto vaginal anterior também reduz o risco de ruptura uterina subsequente e de outras morbidades (Cahill, 2006; Hochler, 2014; Zelop, 2000). De fato, o fator prognóstico mais favorável é a existência de parto vaginal anterior.

### Indicação da cesariana prévia

Considerando todas as mulheres que optam por prova de trabalho de parto, 60 a 80% terão parto vaginal bem-sucedido (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). As mulheres sem recidiva da indicação – por exemplo, apresentação pélvica – são as que apresentam maior taxa de sucesso, próxima de 90% (Wing, 1999). Aquelas com cesariana prévia indicada por sofrimento fetal têm taxa de sucesso de cerca de 80%, e aquelas cuja indicação tenha sido parada no trabalho de parto têm taxa de sucesso de cerca de 60% (Bujold, 2001; Peaceman, 2006). A cesariana prévia ocorrida no segundo estágio do trabalho de parto pode estar associada a ruptura uterina de segundo estágio em gestação subsequente (Jastrow, 2013).

### Tamanho do feto

A maioria dos estudos demonstra que o tamanho do feto é inversamente proporcional ao sucesso na prova de trabalho de parto. O risco de ruptura uterina é menos sólido. Zelop e colaboradores (2001) compararam os resultados de quase 2.750 mulheres submetidas à prova de trabalho de parto, das quais 1,1% teve ruptura uterina. A taxa aumentou – embora não de modo significativo – com o aumento do peso fetal. A taxa foi de 1,0% para fetos com peso < 4.000 g, de 1,6% para > 4.000 g, e de 2,4% para > 4.250 g. De forma semelhante, Elkousy e colaboradores (2003) relataram que o risco relativo de ruptura dobrou quando o peso ao nascer foi > 4.000 g. Por outro lado, Baron e colaboradores (2013a) não observaram aumento de ruptura uterina em peso ao nascer > 4.000g.



O tamanho do feto no extremo oposto aumenta a chance de sucesso no VBAC. Especificamente, as mulheres que fazem tentativa de trabalho de parto com feto prematuro têm taxas maiores de sucesso e taxas menores de ruptura uterina (Durnwald, 2006; Quiñones, 2005).

### Gestação multifetal

É um tanto surpreendente a constatação de que, aparentemente, nas gestações de gemelares não há aumento do risco de ruptura uterina com prova de trabalho de parto. Ford e colaboradores (2006) analisaram os resultados de 1.850 dessas mulheres e relataram taxa de 45% de sucesso de partos vaginais e taxa de ruptura de 0,9%. Estudos semelhantes realizados por Cahill (2005) e Varner (2007) e colaboradores relataram taxas de ruptura de 0,7 a 1,1% e taxas de parto vaginal de 75 a 85%. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a), as mulheres com gêmeos e histerotomia transversal baixa prévia que de resto sejam candidatas a parto vaginal, podem fazer prova de trabalho de parto com segurança.

### Obesidade materna

A obesidade reduz a taxa de sucesso nas provas de trabalho de parto. Hibbard e colaboradores (2006) relataram as seguintes taxas de parto vaginal: 85% com índice de massa corporal (IMC) normal, 78% com IMC entre 25 e 30, 70% com IMC entre 30 e 40, e 61% com IMC igual ou superior a 40. Juhasz e colaboradores (2005) encontraram dados semelhantes.

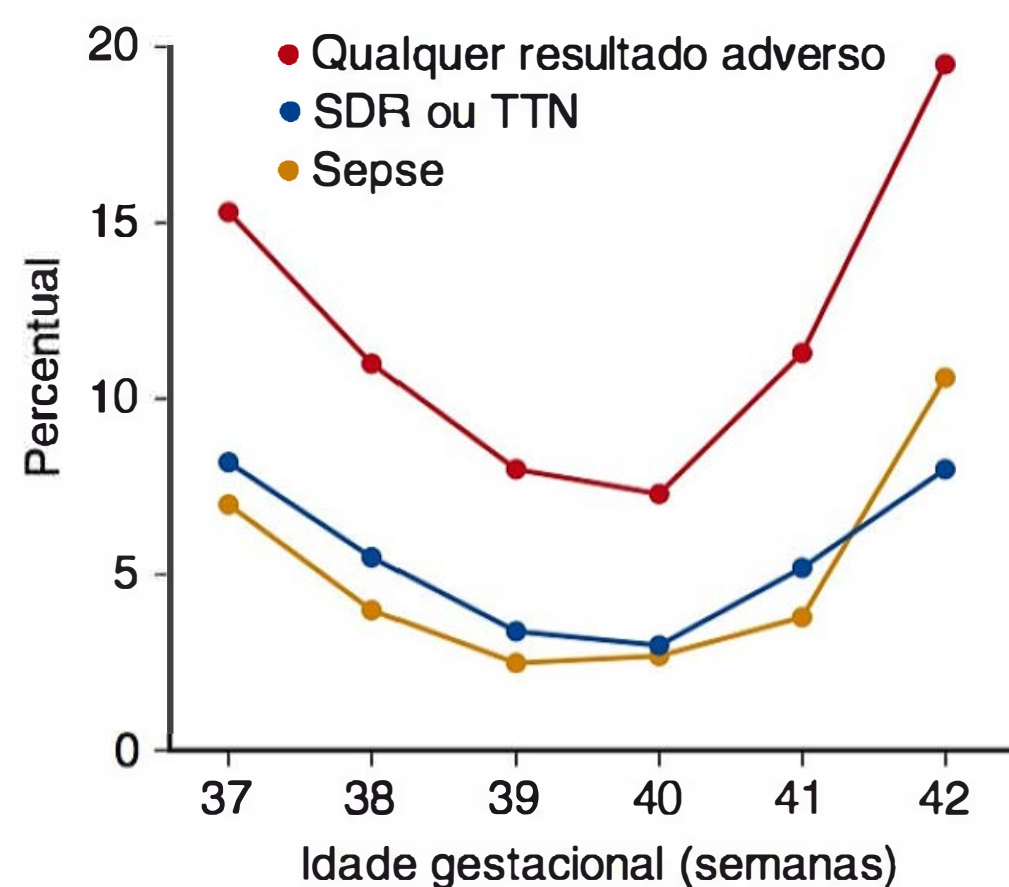
### Morte fetal

A maioria das mulheres com cesariana prévia e morte fetal na atual gestação prefere VBAC. Embora não haja preocupação com o feto, os dados disponíveis sugerem aumento dos riscos maternos. Quase 46.000 mulheres com cesariana prévia no banco de dados da Network tiveram um total de 209 mortes fetais (Ramirez, 2010). Em 76%, houve prova de trabalho de parto com taxa de sucesso de 87%. Em geral, a taxa de ruptura foi de 2,4%. Das rupturas, 4 a 5 ocorreram na fase de indução em 116 mulheres com uma incisão transversal prévia – 3,4%.

## CONSIDERAÇÕES SOBRE TRABALHO DE PARTO E NASCIMENTO

Se estiver sendo planejada cesariana repetida eletiva, é essencial assegurar a maturidade fetal. Como mostra a **Figura 31-3**, foram relatadas morbidades neonatais substanciais e significativas com nascimento eletivo antes de completadas 39 semanas (Chiossi, 2013; Clark, 2009; Tita, 2009). A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) definiram as seguintes diretrizes para a marcação da operação eletiva, e ao menos uma delas deve estar documentada:

1. As medições ultrassonográficas com < 20 semanas corroboram idade gestacional  $\geq$  39 semanas.
2. Batimentos cardíacos fetais foram comprovados por 30 semanas com ultrassonografia com Doppler.
3. O teste de subunidade  $\beta$  da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -hCG) foi positivo no soro ou na urina por período  $\geq$  36 semanas.



**FIGURA 31-3** Taxas de morbidade e mortalidade neonatais encontradas em 13.258 cesarianas eletivas sucessivas. Em qualquer resultado adverso está incluída a morte. Em sepse estão incluídos os casos suspeitos e confirmados. SDR, síndrome do desconforto respiratório; TTN, taquipneia transitória do neonato. (De Tita, 2009.)

A datação gestacional é acurada usando qualquer um desses critérios. Outras opções são aguardar o início espontâneo do trabalho de parto ou comprovar a maturidade pulmonar fetal por meio da análise do líquido amniótico (**Capítulo 34**).

### Consentimento informado

Os riscos e os benefícios da prova de trabalho de parto em comparação com cesariana repetida devem ser discutidos a fundo, e a decisão de tentar o trabalho de parto deve ser tomada pela paciente informada em conjunto com o profissional de saúde responsável (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Como já enfatizado, nenhuma mulher com incisão uterina anterior deve ser obrigada a ser submetida à prova de trabalho de parto.

### Cuidados intraparto

Em razão do risco de ruptura uterina nas gestantes submetidas à prova de trabalho de parto, a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam que essas provas sejam realizadas apenas em instituições com equipe imediatamente disponível para prover cuidados emergenciais. Além disso, esses centros devem ter um plano de cuidados em caso de ruptura uterina.

Alguns autores argumentam que essas determinações negam às mulheres acesso pleno à opção. Por exemplo, em uma pesquisa inicial nos hospitais de Ohio, 15% das instituições de nível primário, 63% das de nível secundário e 100% das de nível terciário cumpriam essas exigências (Lavin, 2002). Além disso, em uma pesquisa realizada por um grupo de trabalho sobre anestesia obstétrica, relatou-se que essas normas estavam implantadas em 86% dos hospitais com número  $\geq$  1.500 de partos por ano, em 45% daqueles com 500 a 1.499 partos e em 33% daqueles com < 500 nascimentos.

### Maturação do colo e estimulação do trabalho de parto

Como discutido anteriormente, a indução do parto está associada a aumento na taxa de insucesso na prova de trabalho de



parto. Contudo, os riscos de ruptura uterina são menos evidentes com indução ou aceleração, com exceção do uso de prostaglandina  $E_1$  – misoprostol –, que é contraindicado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a; Ophir, 2012). Conquanto em sua maioria as instituições não sejam tão conservadoras, no Parkland Hospital não induzimos nem aceleramos o trabalho de parto por meios medicamentosos nessas gestantes. Em vez disso, optamos por indução por amniotomia. Outras considerações são evitar indução ou aceleração em gestantes cujo tipo de incisão prévia seja desconhecido, em caso de colo desfavorável ou gestação com  $> 40$  semanas.

### Ocitocina

Em alguns estudos, a indução e a aceleração do trabalho de parto com ocitocina foram *implicadas* no aumento da taxa de ruptura uterina (Zelop, 1999). No estudo da Network relatado por Landon e colaboradores (2004), a ruptura uterina foi mais frequente naquelas mulheres cujo trabalho de parto foi induzido (1,1%) em comparação com aquelas que evoluíram com trabalho de parto espontâneo – 0,4%. Nas parturientes incluídas nesse estudo que nunca haviam tido parto vaginal, o risco de ruptura uterina associada à indução com ocitocina foi de 1,8% – um aumento de quatro vezes em comparação com o trabalho de parto espontâneo (Grobman, 2007a). Por outro lado, em um estudo de caso-controle, a indução não esteve associada a aumento no risco de ruptura (Harper, 2012a). Em um estudo observacional, a taxa de sucesso de indução foi de 67% (Shatz, 2012).

Cahill e colaboradores (2008) relataram risco de ruptura relacionado com o uso de ocitocina. Com infusão na dose de 21 a 30 mU/min, o risco de ruptura uterina foi quatro vezes maior do que o observado nas mulheres não tratadas com ocitocina. Goetzl e colaboradores (2001) descreveram achados semelhantes. Contudo, eles concluíram que as diferenças na dose ou nos padrões de administração da ocitocina associadas à ruptura uterina não seriam suficientemente substantivas para que fossem desenvolvidos protocolos de indução mais seguros.

### Prostaglandinas

As preparações de prostaglandina comumente utilizadas para maturação do colo uterino ou para indução do trabalho de parto foram discutidas no **Capítulo 26**. A segurança com seu uso em gestantes com cesariana prévia não está bem definida em razão de dados conflitantes. Por exemplo, Wing e colaboradores (1998) publicaram um estudo comparando a prostaglandina  $E_1$  – misoprostol – com a ocitocina para indução do trabalho de parto em mulheres com cesariana anterior. Eles interromperam o ensaio depois que duas das primeiras 17 gestantes evoluíram com ruptura uterina. Outros trabalhos confirmaram esse achado, e a maioria considera contraindicado o uso de misoprostol (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a).

Os trabalhos realizados para avaliar outras prostaglandinas para indução tiveram resultados ambíguos. Ravasia e colaboradores (2000) compararam o índice de ruptura uterina em 172 mulheres tratadas com gel de prostaglandina  $E_2$  com 1.544 mulheres em trabalho de parto espontâneo. A taxa de ruptura foi significativamente maior nas mulheres tratadas com gel de  $PGE_2$  – 2,9% – comparado com 0,9% naquelas com trabalho de parto espontâneo. Lydon-Rochelle e colaboradores (2001) também relataram que a indução com prostaglandinas em caso de prova de trabalho de parto aumentou o risco de ruptura uterina.

Nem todos os trabalhos relatam aumento do risco de ruptura uterina com o uso de prostaglandinas. No estudo da MFMU Network, citado anteriormente, houve taxa de ruptura uterina de 1,4% quando se utilizou qualquer prostaglandina em combinação com ocitocina (Landon, 2004). Contudo, no subgrupo de 227 mulheres nas quais o trabalho de parto foi induzido apenas com prostaglandina, não se observaram rupturas. Achados semelhantes foram relatados, uma vez que o uso intravaginal de prostaglandinas não esteve associado a aumento no risco de ruptura uterina (Macones, 2005b). Esses autores, assim como Kayani e colaboradores (2005), observaram que a utilização sequencial de prostaglandina e ocitocina esteve associada a aumento de três vezes no risco de ruptura em comparação com o trabalho de parto espontâneo.

Após nova revisão dos trabalhos mais recentes, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) concluiu que a indução do trabalho de parto em algumas mulheres tentando prova de trabalho de parto seria uma opção razoável. O *College* também concluiu que se justifica (1) evitar o uso de misoprostol, (2) selecionar as gestantes com maior chance de sucesso na prova de trabalho de parto e (3) evitar o uso sequencial de prostaglandina e ocitocina.

### ■ Analgesia peridural

As preocupações sobre se a analgesia peridural para o trabalho de parto poderia mascarar a dor da ruptura uterina não se confirmaram. Menos de 10% das mulheres com disjunção da cicatriz sentem dor e apresentam sangramento, sendo a desaceleração dos batimentos cardíacos fetais o sintoma mais provável de ruptura (Kieser, 2002). Isto posto, Cahill e colaboradores (2010a) comprovaram que a administração peridural mais frequente esteve associada a taxas maiores de ruptura uterina. As taxas de sucesso de VBAC são semelhantes, e algumas vezes mais altas, entre as mulheres tratadas com analgesia peridural durante o trabalho de parto em comparação àquelas usando outras formas de analgesia (Landon, 2005). Possivelmente relacionados, quase 25% dos VBACs bem-sucedidos foram finalizados com fórceps ou extração a vácuo (Inbar, 2013). A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) concluíram que a analgesia peridural pode ser usada com segurança durante prova de trabalho de parto.

### ■ Exploração da cicatriz uterina

Alguns médicos rotineiramente comprovam a integridade da cicatriz prévia introduzindo sua mão pelo colo dilatado e passando-a pela superfície interna do segmento inferior do útero após parto vaginal bem-sucedido. Entretanto, outros consideram desnecessária a exploração do útero. Atualmente, os benefícios da avaliação da cicatriz em mulheres assintomáticas não estão definidos. Contudo, há concordância geral de que só há necessidade de correção de deiscência da cicatriz quando se observa sangramento significativo. Nossa rotina é examinar os locais onde tenha sido feita a incisão prévia. Qualquer decisão sobre laparotomia e reparo deve levar em consideração a extensão da laceração, se houve penetração na cavidade peritoneal e se há sangramento ativo.

### ■ Versão cefálica externa

A versão cefálica externa em caso de apresentação pélvica é uma manobra aceitável em gestantes com cesariana prévia que



estejam pensando realizar prova de trabalho de parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Esse procedimento foi abordado no **Capítulo 28**.

## RUPTURA UTERINA

### Classificação

As rupturas uterinas normalmente são classificadas como (1) *completas*, quando há separação de todas as camadas da parede uterina, ou (2) *incompletas*, quando há separação muscular, mas com o peritônio visceral mantido intacto. A ruptura incompleta também é denominada *deiscência uterina*. Como seria esperado, a morbidade e a mortalidade são consideravelmente maiores quando a ruptura é completa. O maior fator de risco para ambas as formas de ruptura é a cesariana. Em uma revisão de todos os casos de ruptura uterina ocorridos na Nova Escócia entre 1988 e 1997, Kieser e Baskett (2002) relataram que 92% ocorreram em mulheres com cesariana anterior. Holmgren e colaboradores (2012) descreveram 42 casos de ruptura em mulheres com histerotomia prévia. Destas, 36 estavam em trabalho de parto quando ocorreu ruptura.

### Diagnóstico

A evolução do trabalho de parto em gestantes tentando VBAC é semelhante ao trabalho de parto regular, e não há qualquer padrão específico que pressagie a ruptura uterina (Graseck, 2012; Harper, 2012b). Antes da ocorrência de choque hipovolêmico, os sinais e sintomas físicos encontrados nas mulheres com ruptura uterina podem parecer estranhos, a não ser que esta possibilidade seja mantida em mente. Por exemplo, o hemoperitônio produzido pela ruptura uterina pode resultar em irritação diafragmática com dor referida ao tórax – direcionando as hipóteses diagnósticas para embolia pulmonar ou de líquido amniótico em detrimento da ruptura uterina. O sinal mais comum de ruptura uterina é um padrão de frequência cardíaca fetal não tranquilizador com desacelerações variáveis que podem evoluir para desacelerações tardias e bradicardia, como ilustra a **Figura 31-4** (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Em 36 casos de ruptura durante prova de trabalho de parto, houve sinais fetais em 24, sinais maternos em 8, e ambos em 3 (Holmgren, 2012). Poucas mulheres experimentam cessação das contrações após ruptura

uterina, e a utilização de cateteres de pressão intrauterina não se mostrou capaz de auxiliar no diagnóstico (Rodriguez, 1989).

Em algumas mulheres, os sintomas iniciais da ruptura uterina são idênticos aos do descolamento placentário. Na maioria, contudo, é impressionante como a dor e o dolorimento à palpação são tão discretos. Além disso, como a maioria das parturientes é tratada com narcóticos ou analgesia peridural para controle do desconforto, dor e sensibilidade dolorosa à palpação talvez não sejam evidentes inicialmente. O problema em geral se torna evidente pelos sinais de sofrimento fetal e ocasionalmente em razão da hipovolemia materna por hemorragia retida.

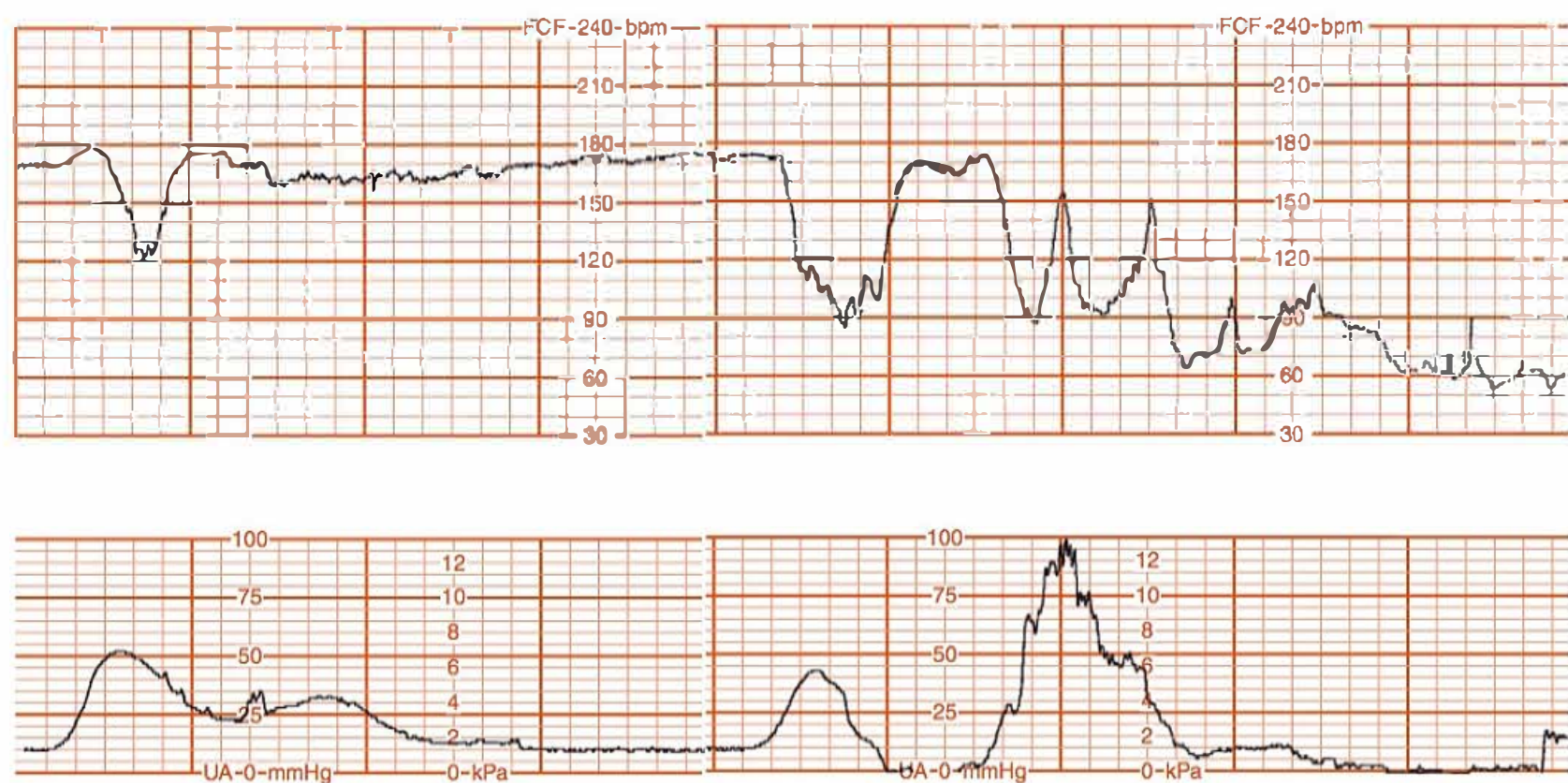
Se a região de apresentação fetal já tiver insinuado na pelve com o trabalho de parto, a perda do nível da apresentação pode ser detectada pelo exame pélvico. Se o feto tiver sofrido extrusão parcial ou total pelo local da ruptura, a palpação abdominal ou vaginal poderá ajudar a identificar a região de apresentação, que terá se afastado do estreito superior da pelve. Algumas vezes será possível perceber o útero fortemente contraído ao lado do feto.

### Período entre decisão e retirada do feto

Com a ruptura do útero e a expulsão do feto para a cavidade peritoneal, as chances de sobrevivência do feto são pequenas, sendo que as taxas de mortalidade relatadas variam entre 50 e 75%. *As chances do feto dependem do grau de integridade da implantação placentária, ainda que esse grau possa variar no prazo de minutos.* Havendo ruptura, a única chance de sobrevivência do feto é sua remoção imediata – na maioria das vezes por meio de laparotomia –, caso contrário a hipoxia é inevitável. Se a ruptura for seguida por descolamento total da placenta, poucos fetos serão salvos ilesos. *Portanto, mesmo em circunstâncias ideais, o salvamento do feto é difícil.* As experiências relatadas de Utah são explicativas (Holmgren, 2012). Das 35 pacientes em trabalho de parto que tiveram ruptura uterina, o período entre decisão e retirada do feto foi < 18 minutos em 17, e nenhum desses neonatos teve resultado neurológico adverso. Dos 18 nascidos > 18 minutos após a decisão tomada, os 3 neonatos com incapacidade neurológica em longo prazo foram retirados em 31, 40 e 42 minutos. Não houve óbitos, mas sim morbidade neurológica neonatal grave em 8% desses 35 casos.

Em um estudo utilizando o registro de nascimento sueco (Swedish Birth Registry), Kaczmarczyk e colaboradores (2007) observaram que o risco de morte neonatal após ruptura uterina foi de 5% – um aumento de 60 vezes no risco comparado ao observado em gestações não complicadas por ruptura uterina. No estudo da Network, 7 das 114 rupturas uterinas (6%) associadas à prova de trabalho de parto foram complicadas pelo desenvolvimento de EHI (Spong, 2007).

É raro que haja morte materna por ruptura uterina. Por exemplo, das 2,5 milhões de mulheres que deram à luz no Canadá entre 1991 e 2001, houve 1.898 casos de ruptura uterina, e 4 destes (0,2%) resultaram em morte materna (Wen, 2005). Todavia, em outras regiões do mundo, as taxas de morte materna associada à ruptura uterina são muito mais elevadas. Em um trabalho sobre a região rural da Índia, por exemplo, a mortalidade materna associada à ruptura uterina foi de 30% (Chatterjee, 2007).



**FIGURA 31-4** Traçado dos batimentos fetais em gestante cujo útero sofreu ruptura durante o trabalho de parto no momento em que fazia força expulsiva. A ruptura aparentemente estimulou o reflexo de impulsão, após o qual o tônus uterino foi reduzido e a bradicardia fetal se agravou.



## Histerotomia ou reparo

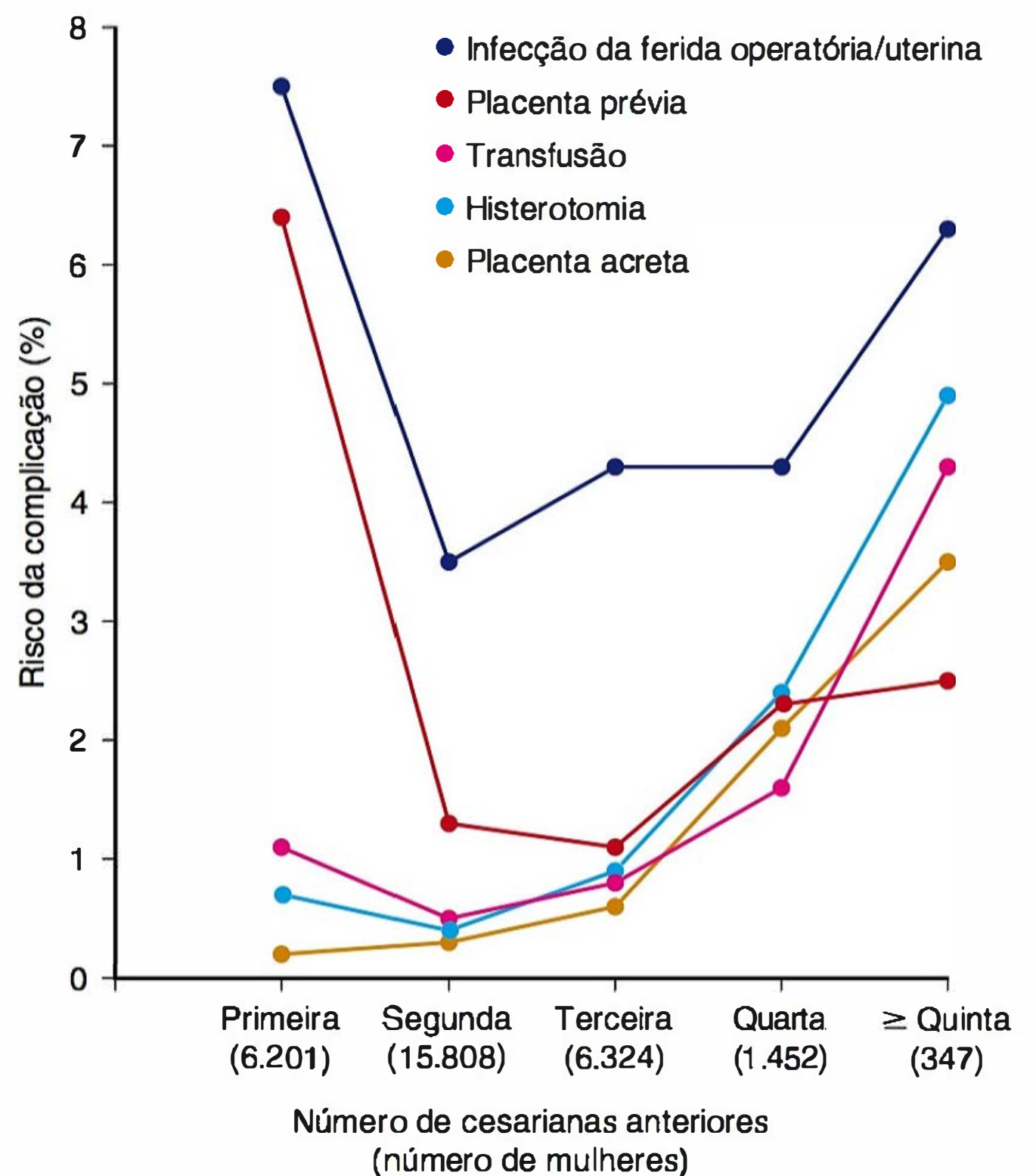
Nos casos com ruptura completa durante prova de trabalho de parto, talvez haja necessidade de histerotomia. Nos relatos de McMahon (1996) e Miller (1997) e colaboradores, 10 a 20% dessas mulheres necessitaram de histerotomia para que fosse obtida hemostasia. Entretanto, em casos selecionados, é possível proceder à sutura com preservação do útero. Sheth (1968) descreveu os resultados obtidos em uma série de mulheres cuja ruptura uterina foi tratada com reparo e não com histerotomia. Em 25 delas, o reparo foi acompanhado por esterilização tubária. Das 41 mães que não tiveram esterilização tubária, 13 tiveram um total de 21 gestações subsequentes. A ruptura uterina voltou a ocorrer em quatro desses casos – cerca de 25%. Usta e colaboradores (2007) identificaram 37 mulheres com ruptura uterina completa anterior em um período de 25 anos no Líbano. Foi realizada histerotomia em 11, e nas outras 26, a ruptura foi reparada. Dessas mulheres, 12 tiveram 24 gestações subsequentes, das quais 33% foram complicadas por ruptura uterina recorrente. Entretanto, em outro estudo publicado, as mulheres com deiscência uterina não apresentaram maior probabilidade de ter ruptura uterina em gravidez subsequente (Baron, 2013b).

## COMPLICAÇÕES COM MÚLTIPLAS CESARIANAS REPETIDAS

Em razão das preocupações relacionadas com a prova de trabalho de parto – mesmo nas mulheres com características excelentes e previsão de VBAC bem-sucedido –, nos EUA a maioria das gestantes opta por ter seus filhos com nova cesariana eletiva. Essa opção não se dá sem algumas complicações maternas significativas, que aumentam naquelas submetidas a operações múltiplas anteriores. As incidências de algumas complicações comuns em mulheres com uma cesariana prévia com incisão transversal submetidas a nova cesariana eletiva subsequente foram mostradas na [Tabela 31-2](#). Finalmente, 50% das histerotomias cesarianas realizadas no Parkland Hospital ocorrem em pacientes com uma ou mais cesarianas prévias (Hernandez, 2013).

A Network abordou o aumento da morbidade em uma coorte de 30.132 mulheres que haviam tido entre 1 e 6 cesarianas anteriores (Silver, 2006). Esse trabalho abordou uma lista de morbidades, a maioria com tendência de aumento em função do maior número de cesarianas anteriores. As taxas das complicações mais comuns ou mais graves estão descritas na [Figura 31-5](#). Além das que estão apresentadas, as taxas de lesão intestinal ou vesical, de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) ou de uso de ventilação mecânica, e de mortalidade materna, assim como de cirurgias e duração da hospitalização, mostram tendência a aumento significativo. Outros autores relataram resultados semelhantes (Nisenblat, 2006; Usta, 2005). Mais difíceis de quantificar são os riscos de obstrução intestinal e de dor pélvica causada por adesão peritoneal, sendo que ambos aumentam com cesarianas sucessivas (Andolf, 2010; Mankuta, 2013).

Cook e colaboradores (2013), do United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS), descreveram as sequelas em mulheres com múltiplas cesarianas. Os resultados daquelas submetidas a cinco ou mais operações foram comparados com os daquelas que tiveram entre dois e quatro procedimentos.



**FIGURA 31-5** Maternal-Fetal Medicine Units Network: taxas de algumas complicações em função do número crescente de cesarianas anteriores. (Dados de Silver, 2006.)

Aquelas com cinco ou mais cesarianas tiveram aumento significativo nas taxas de morbidade quando comparadas com as daquelas com menos de cinco procedimentos. Especificamente, a taxa de hemorragia volumosa aumentou 18 vezes; lesão visceral, 17 vezes; admissão em UTI, 15 vezes; e parto < 37 semanas, seis vezes. Grande parte dessa morbidade ocorreu nos 18% dos casos com placenta prévia ou acreta ([Capítulo 41](#)). A placenta percreta pode invadir a bexiga ou outras estruturas adjacentes. Nesses casos, a dificuldade de ressecção implica risco muito alto de histerotomia, hemorragia massiva com transfusões e mortalidade materna.

## SITUAÇÃO DO PARTO VAGINAL APÓS CESARIANA – 2014

Não se sabe a “melhor resposta” para uma dada gestante com cesariana prévia. Concordamos com Scott (2011) no que se refere a uma abordagem com “bom senso”. Assim, a gestante – e seu parceiro, caso seja este o seu desejo – deve ser estimulada a participar ativamente com o profissional de saúde que a atende da decisão final após orientação apropriada. Para as gestantes que optem por PTPAC a despeito de um fator que aumente seu risco específico, recomendam-se aditivos ao formulário de consentimento (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Bonanno e colaboradores (2011) forneceram um exemplo disso.

A [Tabela 31-4](#) apresenta resumos das diretrizes de sociedades de profissionais. As diretrizes mais conservadoras são apresentadas na [Tabela 31-5](#).



TABELA 31-4 Algumas recomendações de sociedades de profissionais acerca da prova de trabalho de parto para tentar VBAC

Aconselhamento	Instalações	Outras	
American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a)	Oferecer a possibilidade à maioria das gestantes com uma incisão transversal baixa prévia; considerar a possibilidade naquelas com duas incisões transversais prévias	Maior segurança quando há capacidade de realizar cesariana imediatamente; as pacientes têm o direito de aceitar o risco aumentado quando isso não for possível	Não impossibilitam: gêmeos, macrosomia, tipo de incisão prévia vertical baixa ou desconhecido
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2005)	Oferecer às gestantes com uma cesariana transversal em segmento inferior prévia; com > 1 PC prévio, o VBAC provavelmente será bem-sucedido, mas com riscos aumentados	O parto deve ser realizado em hospital com disponibilidade de cesariana no prazo de aproximadamente 30 minutos	A indução com ocitocina ou com cateter de Foley é segura, mas não devem ser usadas prostaglandinas; macrosomia, diabetes, gestação pós-termo e gêmeos não são contraindicações
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2007)	Discutir a possibilidade de VBAC com as gestantes com cesariana de segmento inferior prévia; a decisão deve ser tomada entre a paciente e seu obstetra	Sala de parto equipada com cuidados e monitoramento contínuos; capacidade para realizar cesariana imediatamente	Cautela em caso de gêmeos e de macrosomia

PC, parto cesariano; VBAC, parto vaginal após cesariana.

TABELA 31-5 Diretrizes conservadoras na abordagem à prova de trabalho de parto após cesariana

<b>Diretrizes práticas do ACOG</b>
<b>Educação e aconselhamento</b>
Pré-concepção
Fornecer o folheto do ACOG para a paciente
Precocemente na atenção pré-natal
Desenvolver um plano preliminar
Revisar no mínimo a cada trimestre
Manter a disposição para modificar a decisão
Disponibilizar instalações adequadas
<b>Avaliação do risco</b>
Revisar os registros da cirurgia prévia
Revisar contraindicações relativas e absolutas
Reconsiderar os riscos à medida que a gravidez evolui
Maior cautela: > 1 PC transversal prévio, incisão desconhecida, gestação de gemelar, macrosomia
<b>Trabalho de parto e parto</b>
Cautela para indução – colo desfavorável, plano alto
Considerar RADM
Evitar o uso de prostaglandinas
Atenção com a ocitocina – saber quando parar
Atenção com progressão anormal do trabalho de parto
Atenção às anormalidades no padrão do MEF
Saber quando abandonar a prova de trabalho de parto

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; RADM, ruptura artificial de membranas; PC, parto cesariano; MEF, monitoramento eletrônico fetal.

REFERÊNCIAS

Abitbol MM, Castillo I, Taylor UB, et al: Vaginal birth after cesarean section: the patient's point of view. *Am Fam Physician* 47:129, 1993

American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed., 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for vaginal delivery after a previous cesarean birth. Committee Opinion No. 64, October 1988

American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal delivery after previous cesarean birth. Committee Opinion No. 143, October 1994

American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin No. 2, October 1998

American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin No. 5, July 1999

American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin No. 115, Reaffirmed 2013a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Cesarean delivery on maternal request. Committee Opinion No. 559, April 2013b

Andolf E, Thorsell M, Källén K: Cesarean delivery and risk for postoperative adhesions and intestinal obstruction: a nested case-control study of the Swedish Medical Birth Registry. *Am J Obstet Gynecol* 203:406.e1, 2010

Babbar S, Chauhan S, Hammas I, et al: Failed trial of labor after cesarean delivery: indications for failure and peripartum complications. Abstract No. 818, *Am J Obstet Gynecol* 208 (1 Suppl):S342, 2013

Barger MK, Dunn JT, Bearman S, et al: A survey of access to trial of labor in California hospitals in 2012. *BMC Pregnancy Childbirth* 13:83, 2013

Baron J, Weintraub A, Sergienko R, et al: Is vaginal delivery of a macrosomic infant after cesarean section really so dangerous? Abstract No. 799, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S335, 2013a

Baron J, Weintraub A, Eshcoli T, et al: The significance of a previous uterine scar dehiscence on subsequent births. Abstract No. 800. *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S336, 2013b

Bergeron M-E, Jastrow N, Brassard N, et al: Sonography of lower uterine segment thickness and prediction of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 113(2):520, 2009

Bonanno C, Clausing M, Berkowitz R: VBAC: a medicolegal perspective. *Clin Perinatol* 38:217, 2011

Bujold E, Bujold C, Hamilton EF, et al: The impact of a single-layer or double-layer closure on uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 186:1326, 2002

Bujold E, Gauthier RJ: Should we allow a trial of labor after a previous cesarean for dystocia in the second stage of labor? *Obstet Gynecol* 98:652, 2001

Cahill A, Stamilio DM, Paré E, et al: Vaginal birth after cesarean (VBAC) attempt in twin pregnancies: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 193:1050, 2005

Cahill AG, Odibo AO, Allsworth JE, et al: Frequent epidural dosing as a marker for impending uterine rupture in patients who attempt vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 202:355.e1, 2010a

Cahill AG, Stamilio DM, Odibo A, et al: Is vaginal birth after cesarean (VBAC) or elective repeat cesarean safer in women with a prior vaginal delivery? *Am J Obstet Gynecol* 195:1143, 2006

Cahill AG, Tuuli M, Odibo AO, et al: Vaginal birth after caesarean for women with three or more prior caesareans: assessing safety and success. *BJOG* 117:422, 2010b

Cahill AG, Waterman BM, Stamilio DM, et al: Higher maximum doses of oxytocin are associated with an unacceptably high risk for uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199:32.e1, 2008

Chapman SJ, Owen J, Hauth JC: One- versus two-layer closure of a low transverse cesarean: the next pregnancy. *Obstet Gynecol* 89:16, 1997



- Chatterjee SR, Bhaduri S: Clinical analysis of 40 cases of uterine rupture at Durgapur Subdivisional Hospital: an observational study. *J Indian Med Assoc* 105:510, 2007
- Chauhan SP, Magann EF, Wiggs CD, et al: Pregnancy after classic cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 100:946, 2002
- Chauhan SP, Martin JN Jr, Henrichs CE, et al: Maternal and perinatal complications with uterine rupture in 142,075 patients who attempted vaginal birth after cesarean delivery: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 189:408, 2003
- Cheng Y, Snowden J, Cottrell E, et al: Trends in proportions of hospitals with VBAC: impact of ACOG guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 210:S241, 2014
- Chiossi G, Lai Y, Landon MB, et al: Timing of delivery and adverse outcomes in term singleton repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 121:561, 2013
- Clark SL, Miller DD, Belfort MA, et al: Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):156.e1, 2009
- Coleman VH, Erickson K, Schulkin J, et al: Vaginal birth after cesarean delivery. *J Reprod Med* 50:261, 2005
- Cook J, Jarvis S, Knight M, et al: Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child. A national, prospective, cohort study. *BJOG* 120(1):85, 2013
- Cragin E: Conservatism in obstetrics. *N Y Med J* 104:1, 1916
- Dicle O, Kucukler C, Pirnar T: Magnetic resonance imaging evaluation of incision healing after cesarean sections. *Eur Radiol* 7:31, 1997
- Durnwald C, Mercer B: Uterine rupture, perioperative and perinatal morbidity after single-layer and double-layer closure at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 189:925, 2003
- Durnwald CP, Rouse DJ, Leveno KJ, et al: The Maternal-Fetal Medicine Units Cesarean Registry: safety and efficacy of a trial of labor in preterm pregnancy after a prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 195:1119, 2006
- Eastman NJ: Williams Obstetrics, 10th ed. Appleton-Century-Crofts, New York, 1950
- Elkousy MA, Sammel M, Stevens E, et al: The effect of birth weight on vaginal birth after cesarean delivery success rates. *Am J Obstet Gynecol* 188:824, 2003
- Erez O, Dulder D, Novack L, et al: Trial of labor and vaginal birth after cesarean section in patients with uterine Müllerian anomalies: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 196:537.e1, 2007
- Flamm BL: Once a cesarean, always a controversy. *Obstet Gynecol* 90:312, 1997
- Ford AA, Bateman BT, Simpson LL: Vaginal birth after cesarean delivery in twin gestations: a large, nationwide sample of deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 195:1138, 2006
- Goetzl L, Shipp TD, Cohen A, et al: Oxytocin dose and the risk of uterine rupture in trial of labor after cesarean. *Obstet Gynecol* 97:381, 2001
- Graseck AS, Odibo AO, Tuuli M, et al: Normal first stage of labor in women undergoing trial of labor after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 119(4):732, 2012
- Gregory KD, Korst LM, Fridman M, et al: Vaginal birth after cesarean: clinical risk factors associated with adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 198:452.e1, 2008
- Grinstead J, Grobman WA: Induction of labor after one prior cesarean: predictors of vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 103:534, 2004
- Grobman WA, Gilbert S, Landon MB, et al: Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet Gynecol* 109:262, 2007a
- Grobman WA, Lai Y, Landon MB, et al: Can a prediction model for vaginal birth after cesarean also predict the probability of morbidity related to a trial of labor? *Am J Obstet Gynecol* 200(1):56.e1, 2009
- Grobman WA, Lai Y, Landon MB, et al: Development of a nomogram for prediction of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 109:806, 2007b
- Grobman WA, Lai Y, Landon MB, et al: Prediction of uterine rupture associated with attempted vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199:30.e1, 2008
- Guise JM, Berlin M, McDonagh M, et al: Safety of vaginal birth after cesarean: a systematic review. *Obstet Gynecol* 103:420, 2004
- Guise JM, Denman MA, Emeis C, et al: Vaginal birth after cesarean: new insights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 115:1267, 2010
- Harper LM, Cahill AG, Boslaugh S, et al: Association of induction of labor and uterine rupture in women attempting vaginal birth after cesarean: a survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 206:51.e1, 2012a
- Harper LM, Cahill AG, Roehl KA, et al: The pattern of labor preceding uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 207(3):210.e1, 2012b
- Harper LM, Cahill AG, Stamilio DM, et al: Effect of gestational age at the prior cesarean delivery on maternal morbidity in subsequent VBAC attempt. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):276.e1, 2009
- Hashima JN, Eden KB, Osterweil P, et al: Predicting vaginal birth after cesarean delivery: a review of prognostic factors and screening tools. *Am J Obstet Gynecol* 190:547, 2004
- Hendler I, Gauthier RJ, Bujold E: The effects of prior vaginal delivery compared to prior VBAC on the outcomes of current trial of VBAC. Abstract No. 384. *J Soc Gynecol Investig* 11:202A, 2004
- Hernandez JS, Wendel GD, Sheffield JS: Trends in emergency peripartum hysterectomy at a single institution: 1988–2009. *Am J Perinatol* 30:365, 2013
- Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, et al: Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108:125, 2006
- Hochler H, Yaffe H, Schwed P, et al: Safety of a trial of labor after cesarean delivery in grandmultiparous women. *Obstet Gynecol* 123:304, 2014
- Holmgren C, Scott JR, Porter TF, et al: Uterine rupture with attempted vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 119:725, 2012
- Inbar R, Mazaaki S, Kalter A, et al: Vaginal birth after cesarean (VBAC) is associated with an increased risk of instrumental delivery. Abstract No. 812, *Am J Obstet Gynecol* 208 (1 Suppl):S340, 2013
- Jastrow N, Chailet N, Roberge S, et al: Sonographic lower uterine segment thickness and risk of uterine scar defect: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 32(4):321, 2010
- Jastrow N, Demers S, Gauthier RI, et al: Adverse obstetric outcomes in women with previous cesarean for dystocia in second stage labor. *Am J Perinatol* 30:173, 2013
- Juhász G, Gyamfi C, Gyamfi P, et al: Effect of body mass index and excessive weight gain on success of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 106:741, 2005
- Kaczmarczyk M, Sparén P, Terry P, et al: Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in Sweden. *BJOG* 114:1208, 2007
- Kayani SI, Alfievic Z: Uterine rupture after induction of labour in women with previous caesarean section. *BJOG* 112:451, 2005
- Kerr JN: The lower uterine segment incision in conservative cesarean section. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 28:475, 1921
- Kieser KE, Baskett TF: A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 100:749, 2002
- Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al: Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 351:2581, 2004
- Landon MB, Leindecker S, Spong CY, et al: The MFMU Cesarean Registry: factors affecting the success of trial of labor after previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 193:1016, 2005
- Landon MB, Spong CY, Thom E, et al: Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108:12, 2006
- Lavin JP, DiPasquale L, Crane S, et al: A state-wide assessment of the obstetric, anesthesia, and operative team personnel who are available to manage the labors and deliveries and to treat the complications of women who attempt vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 187:611, 2002
- Leeman LM, Beagle M, Espey E, et al: Diminishing availability of trial of labor after cesarean delivery in New Mexico hospitals. *Obstet Gynecol* 122:242, 2013
- Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, et al: Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 345:3, 2001
- Macones GA, Cahill A, Pare E, et al: Obstetric outcomes in women with two prior cesarean deliveries: is vaginal birth after cesarean delivery a viable option? *Am J Obstet Gynecol* 192:1223, 2005a
- Macones GA, Cahill AG, Stamilio DM, et al: Can uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery be predicted? *Am J Obstet Gynecol* 195:1148, 2006
- Macones GA, Peipert J, Nelson DB, et al: Maternal complications with vaginal birth after cesarean delivery: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 193:1656, 2005b
- Mankuta D, Mansour M, Alon SA: Maternal and fetal morbidity due to abdominal adhesions after repeated cesarean section. Abstract No. 792, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S332, 2013
- Marshall NE, Fu R, Guise JM: Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 205:262.e1, 2011
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 60(1):1, 2011
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1, 2012a
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 61(5):1, 2012b



- Martin JN, Perry KG, Roberts WE, et al: The care for trial of labor in the patients with a prior low-segment vertical cesarean incision. *Am J Obstet Gynecol* 177:144, 1997
- McMahon MJ, Luther ER, Bowes WA Jr, et al: Comparison of a trial of labor with an elective second cesarean section. *N Engl J Med* 335:689, 1996
- Mercer BM, Gilbert S, Landon MB, et al: Labor outcomes with increasing number of prior vaginal births after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 111:285, 2008
- Metz TD, Stoddard GJ, Henry E, et al: Simple, validated vaginal birth after cesarean delivery prediction model for use at the time of admission. *Obstet Gynecol* 122:571, 2013
- Miller DA, Diaz FG, Paul RH: Vaginal birth after cesarean: a 10-year experience. *Obstet Gynecol* 84(2):255, 1994
- Miller DA, Goodwin TM, Gherman RB, et al: Intrapartum rupture of the unscarred uterus. *Obstet Gynecol* 89:671, 1997
- Mozurkewich EL, Hutton EK: Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999. *Am J Obstet Gynecol* 183(5):1187, 2000
- Naji O, Daemen A, Smith A, et al: Changes in cesarean section scar dimensions during pregnancy: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(5):556, 2013a
- Naji O, Wynants L, Smith A, et al: Predicting successful vaginal birth after cesarean section using a model based on cesarean scar features examined using transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(6):672, 2013
- National Institutes of Health: Consensus Development Conference of Cesarean Childbirth, September 1980. NIH Pub No. 82-2067, Bethesda, NIH, 1981
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel: National Institutes of Health Consensus Development conference statement: vaginal birth after cesarean: new insights. March 8-10, 2010. *Obstet Gynecol* 115:1279, 2010
- Nisenblat V, Barak S, Grinss OB, et al: Maternal complications associated with multiple cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 108:21, 2006
- Ophir E, Odeh M, Hirsch Y, et al: Uterine rupture during trial of labor: controversy of induction's methods. *Obstet Gynecol Surv* 67(11):734, 2012
- Osmundson SS, Garabedian MJ, Lyell DJ: Risk factors for classical hysterotomy by gestational age. *Obstet Gynecol* 122:845, 2013
- Osser OV, Valentin L: Clinical importance of appearance of cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 117:525, 2011
- Pauerstein CJ: Once a section, always a trial of labor? *Obstet Gynecol* 28:273, 1966
- Pauerstein CJ, Karp L, Muher S: Trial of labor after low segment cesarean section. *S Med J* 62:925, 1969
- Peaceman AM, Gersnoviez R, Landon MB, et al: The MFMU cesarean registry: impact of fetal size on trial of labor success for patients with previous cesarean for dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 195:1127, 2006
- Quiñones JN, Stamilio DM, Paré E, et al: The effect of prematurity on vaginal birth after cesarean delivery: success and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 105:519, 2005
- Ramirez MM, Gilbert S, Landon MB, et al: Mode of delivery in women with antepartum fetal death and prior cesarean delivery. *Am J Perinatol* 27:825, 2010
- Ravasia DJ, Brain PH, Pollard JK: Incidence of uterine rupture among women with müllerian duct anomalies who attempt vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 181:877, 1999
- Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK: Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 183:1176, 2000
- Reyes-Ceja L, Cabrera R, Insfran E, et al: Pregnancy following previous uterine rupture: study of 19 patients. *Obstet Gynecol* 34:387, 1969
- Ritchie EH: Pregnancy after rupture of the pregnant uterus: a report of 36 pregnancies and a study of cases reported since 1932. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 78:642, 1971
- Rodriguez MH, Masaki DI, Phelan JP, et al: Uterine rupture: are intrauterine pressure catheters useful in the diagnosis? *Am J Obstet Gynecol* 161:666, 1989
- Rosenstein MG, Kuppermann M, Gregorich SE, et al: Association between vaginal birth after cesarean delivery and primary cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol* 122:1010, 2013
- Rossi AC, D'Addario V: Maternal morbidity following a trial of labor after cesarean section vs elective repeat cesarean delivery: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 199(3):224, 2008
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Birth after previous caesarean birth. Green-top Guideline No. 45, February 2007
- Sachs BP, Koblin C, Castro MA, et al: The risk of lowering the cesarean--delivery rate. *N Engl J Med* 340:5, 1999
- Sciscione AC, Landon MB, Leveno KJ, et al: Previous preterm cesarean delivery and risk of subsequent uterine rupture. *Obstet Gynecol* 111:648, 2008
- Scott JR: Vaginal birth after cesarean delivery: a common-sense approach. *Obstet Gynecol* 118:342, 2011
- Shatz L, Novack L, Mazor M, et al: Induction of labor after a prior cesarean delivery: lessons from a population-based study. *J Perinat Med* 41:171, 2013
- Sheth SS: Results of treatment of rupture of the uterus by suturing. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 75:55, 1968
- Shipp TD, Zelop CM, Repke JT, et al: Interdelivery interval and risk of symptomatic uterine rupture. *Obstet Gynecol* 97:175, 2001
- Shipp TD, Zelop CM, Repke JT, et al: Intrapartum uterine rupture and dehiscence in patients with prior lower uterine segment vertical and transverse incisions. *Obstet Gynecol* 94:735, 1999
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al: Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 207:1226, 2006
- Smith GC, Pell JP, Cameron AD, et al: Risk of perinatal death associated with labor after previous cesarean delivery in uncomplicated term pregnancies. *JAMA* 287:2684, 2002
- Society for Maternal-Fetal Medicine: Counseling and management of women with prior classical cesarean delivery. *Contemp OB/GYN* 57(6):26, 2012
- Society for Maternal-Fetal Medicine: Prior non-lower segment uterine scar: when to plan for cesarean delivery. *Contemp OB/GYN* 58(12):50, 2013
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: SOGC clinical practice guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. Number 155 (replaces guideline Number 147), February 2005. *Int J Gynaecol Obstet* 89(3):319, 2005
- Spong CY, Landon MB, Gilbert S, et al: Risk of uterine rupture and adverse perinatal outcome at term after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 110:801, 2007
- Srinivas SK, Stamilio DM, Stevens EJ, et al: Predicting failure of a vaginal birth attempt after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 109:800, 2007
- Stamilio DM, DeFranco E, Paré E, et al: Short interpregnancy interval. Risk of uterine rupture and complications of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 110, 1075, 2007
- Stanhope T, El-Nasher S, Garrett A, et al: Prediction of uterine rupture or dehiscence during trial of labor after cesarean delivery: a cohort study. Abstract No. 821, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S343, 2013
- Tahseen S, Griffiths M: Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2)—a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. *BJOG* 117:5, 2010
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al: Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 360(2):111, 2009
- Tucker JM, Hauth JC, Hodgkins P, et al: Trial of labor after a one- or two-layer closure of a low transverse uterine incision. *Am J Obstet Gynecol* 168:545, 1993
- Uddin SFG, Simon AE: Rates and success rates of trial of labor after cesarean delivery in the United States, 1990-2009. *Matern Child Health J* 17:1309, 2013
- Usta IM, Hamdi MA, Abu Musa AA, et al: Pregnancy outcome in patients with previous uterine rupture. *Acta Obstet Gynecol* 86:172, 2007
- Usta IM, Hobeika EM, Abu-Musa AA, et al: Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol* 193:1045, 2005
- Varner MW, Thom E, Spong CY, et al: Trial of labor after one previous cesarean delivery for multifetal gestation. *Obstet Gynecol* 110:814, 2007
- Vidaeff AC, Lucas MJ: Impact of single- or double-layer closure on uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 188:602, 2003
- Wen SW, Huang L, Liston R, et al: Severe maternal morbidity in Canada, 1991-2001. *CMAJ* 173:759, 2005
- Williams JW: *Obstetrics: A Textbook for the Use of Students and Practitioners*, 1st ed. Appleton & Co, New York, 1903
- Wing DA, Lovett K, Paul RH: Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 91:828, 1998
- Wing DA, Paul RH: Vaginal birth after cesarean section: selection and management. *Clin Obstet Gynecol* 42:836, 1999
- Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, et al: Effect of previous vaginal delivery on the risk of uterine rupture during a subsequent trial of labor. *Am J Obstet Gynecol* 183:1184, 2000
- Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, et al: Outcomes of trial of labor following previous cesarean delivery among women with fetuses weighing > 4000 g. *Am J Obstet Gynecol* 185:903, 2001
- Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, et al: Uterine rupture during induced or augmented labor in gravid women with one prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 181:882, 1999

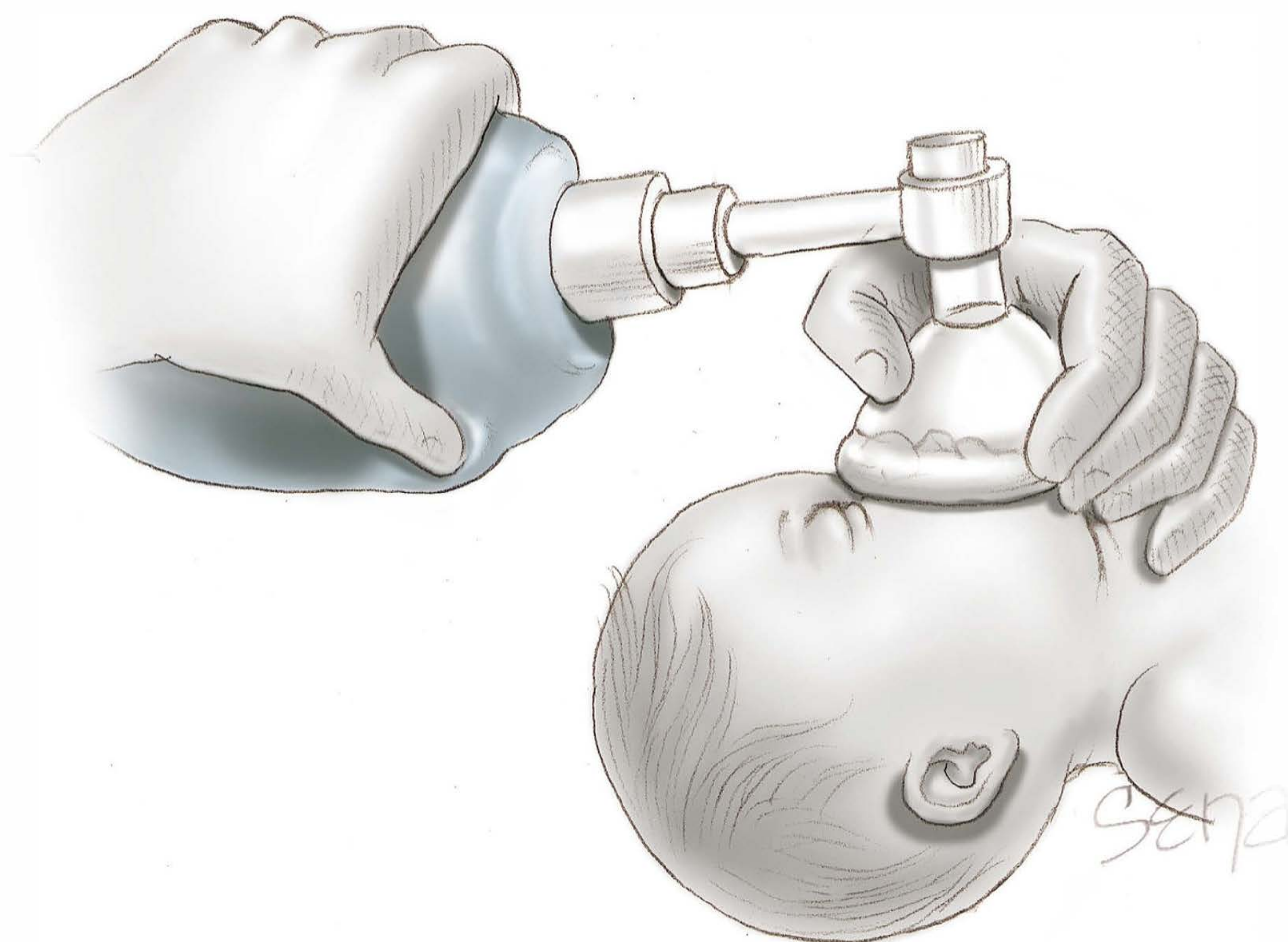






## SEÇÃO 9

# O RECÉM-NASCIDO





# O Recém-nascido

**INÍCIO DA RESPIRAÇÃO PULMONAR** ..... 624

**CUIDADOS NA SALA DE PARTO** ..... 625

**AValiação DO ESTADO DO RECÉM-NASCIDO** ..... 627

**CUIDADOS PREVENTIVOS** ..... 631

**CUIDADOS ROTINEIROS AO RECÉM-NASCIDO** ..... 632

A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam a presença, na sala de parto, de pelo menos um profissional cuja principal responsabilidade seja o cuidado do recém-nato e que esteja capacitado a iniciar os procedimentos de reanimação, incluindo intubação, acesso vascular e administração de medicamentos. Geralmente, nos EUA, este profissional é um pediatra, um enfermeiro pediátrico, um anestesiológista, um enfermeiro anestesista ou um enfermeiro com treinamento específico. Contudo, na ausência desse profissional, a responsabilidade pela reanimação do recém-nascido recai sobre o obstetra. Assim, os obstetras devem ser bem versados nas medidas para atenção imediata ao recém-nato.

## INÍCIO DA RESPIRAÇÃO PULMONAR

Logo após o nascimento, o recém-nascido rapidamente passa a respirar à medida que os alvéolos cheios de líquido se expandem com o ar ambiente e se estabelece a perfusão pulmonar. O recém-nascido começa a inalar e chorar quase imediatamente após nascer, indicando o início da respiração ativa. Entre os fatores que parecem influenciar a primeira inalação de ar estão:

- Estimulação física – como manusear o recém-nato durante o nascimento.
- Privação de oxigênio e acúmulo de dióxido de carbono – servem para aumentar a frequência e a amplitude dos movimentos respiratórios antes e após o nascimento (Dawes, 1974).

- Compressão do tórax – ocorre durante a descida pela pelve, após o que a pressão no canal vaginal do parto força a saída de líquido do trato respiratório em volume equivalente a cerca de 25% da capacidade residual final (Saunders, 1978).
- A aeração dos pulmões do recém-nato não requer a insuflação de uma estrutura anteriormente colapsada, mas sim a substituição rápida do líquido existente nos brônquios e nos alvéolos por ar. Após o nascimento, o líquido residual nos alvéolos é eliminado pela circulação pulmonar e, em menor escala, pelos linfáticos pulmonares (Chernick, 1978). O atraso na remoção do líquido dos alvéolos provavelmente contribui para a síndrome de taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN) (Guglani, 2008). À medida que o líquido é substituído por ar, reduz-se de maneira considerável a compressão da vasculatura pulmonar, assim como a resistência ao fluxo sanguíneo. Com a queda na pressão arterial pulmonar, o canal arterial normalmente se fecha ([Figura 7-8](#)).

É necessária pressão intratorácica negativa elevada para permitir a entrada inicial de ar nos alvéolos cheios de líquido. Normalmente, a partir da primeira inalação após o nascimento, o acúmulo de ar residual se dá progressivamente nos pulmões e, a cada respiração sucessiva, reduz-se a pressão necessária à abertura dos pulmões. Em um recém-nato com maturação normal, até aproximadamente a quinta incursão respiratória, a troca pressão-volume alcançada a cada respiração já é muito semelhante àquela observada nos adultos. Assim, o padrão respiratório altera-se, passando das inspi-rações breves e episódicas características da vida fetal para inspi-rações profundas e regulares ([Capítulo 17](#)). O surfac-tante, que é sintetizado pelos pneumócitos II e já está pre-sente nos alvéolos, reduz a tensão superficial e, assim, im-pede o colapso dos pulmões. A insuficiência de surfactante, comum nos recém-natos prematuros, leva rapidamente à síndrome do desconforto respiratório, que será discutida no [Capítulo 34](#).



## CUIDADOS NA SALA DE PARTO

A equipe designada para dar suporte ao recém-nascido é responsável pelos cuidados imediatos e por dar início à reanimação aguda, em caso de necessidade.

### Cuidados imediatos

Antes e durante a retirada do feto, devem ser considerados vários fatores determinantes ao bem-estar do neonato, incluindo: (1) estado de saúde da mãe; (2) complicações pré-natais, incluindo qualquer suspeita de malformação; (3) idade gestacional; (4) complicações no trabalho de parto; (5) duração do trabalho de parto e período decorrido desde a ruptura de membranas; (6) tipo e duração da anestesia; (7) dificuldades no período expulsivo; e (8) medicamentos administrados durante o trabalho de parto, sua dose, via de administração e período decorrido até o nascimento.

### Reanimação do recém-nascido

O International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) atualizou suas diretrizes para reanimação neonatal, que foram sancionadas pela American Academy of Pediatrics e pela American Heart Association (Biban, 2011; Perlman, 2010). Essas diretrizes substancialmente revisadas foram incorporadas às seções que se seguem.

Cerca de 10% dos recém-nascidos requerem algum grau de reanimação ativa para estimular a respiração, e 1% requer reanimação extensiva. Talvez não seja coincidência que o risco de morte seja 2 a 3 vezes maior para os nascidos em casa em comparação com aqueles nascidos em ambiente hospitalar (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Quando privados de oxigênio, antes ou após o nascimento, os recém-natos apresentam uma sequência de eventos bem definida levando à apneia (**Figura 32-1**). Com a privação de oxigênio, há um período transitório de respiração rápida e, caso a privação persista, a respiração é suspensa, o que é denominado *apneia primária*. Essa fase é acompanhada por queda na frequência cardíaca e perda do tônus neuromuscular. A estimulação simples em conjunto com a oferta de oxigênio em geral reverte a apneia primária. Contudo, se persistirem a privação de oxigênio e a asfixia, o recém-nato evoluirá com respiração ofegante, seguida

por apneia secundária. Esta última etapa está associada a maior declínio na frequência cardíaca, queda da pressão arterial e perda de tônus neuromuscular. Os neonatos que estejam em apneia secundária não responderão a estímulos nem recuperarão espontaneamente a respiração. Se não for iniciada ventilação assistida, a criança evoluirá para óbito. Clinicamente, as apneias primária e secundária são indistinguíveis. Assim, deve-se presumir que haja apneia secundária para serem iniciadas imediatamente as manobras de reanimação do recém-nato.

### Protocolo de reanimação

O algoritmo atualizado para reanimação de recém-nascidos recomendado pelo ILCOR e pelo International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation é apresentado na **Figura 32-2**. Muitos de seus princípios estão descritos a seguir.

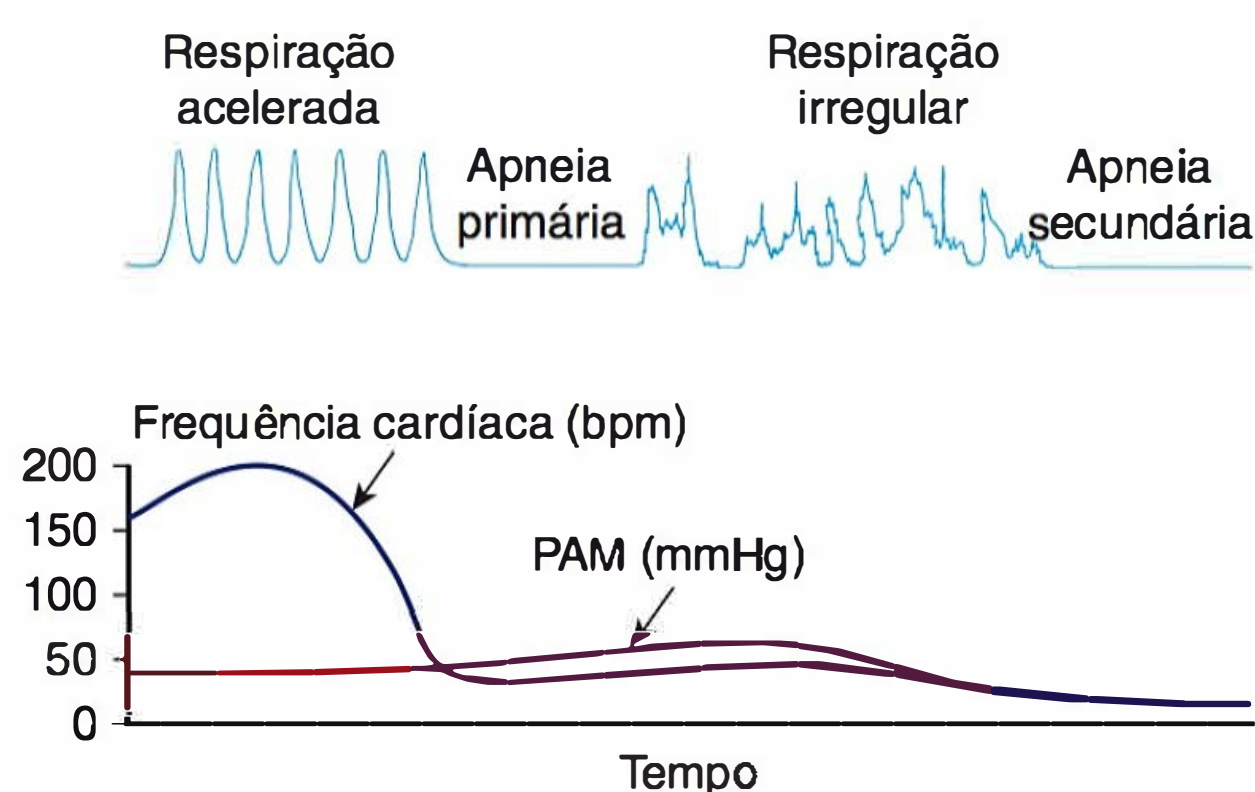
### Medidas básicas

O recém-nascido ativo é inicialmente colocado em um ambiente aquecido para reduzir a perda de calor; procede-se, então, à limpeza das vias aéreas, e a criança é seca. Demonstrou-se que a rotina de aspiração gástrica não é benéfica e pode ser danosa (Kiremitci, 2011). E, embora anteriormente recomendada, não há evidências de que a aspiração com bomba para remoção de líquido claro ou tinto de mecônio seja benéfica, mesmo nos casos de recém-nascidos deprimidos (**Capítulo 33**). Com estimulação, o recém-nato saudável irá respirar em poucos segundos e chorar em meio minuto, após os quais se iniciam as medidas de suporte rotineiras.

**Avaliação aos 30 segundos de vida.** Apneia, respiração arfante, ou frequência cardíaca  $< 100$  batimentos por minuto (bpm) passados 30 segundos de nascido determinam a administração imediata de ventilação com pressão positiva de *ar ambiente* (**Figura 32-3**). Em geral empregam-se taxas de ventilação assistida de 30 a 60 incursões por minuto, e o percentual de saturação de oxigênio deve ser monitorado por oximetria de pulso. Nesse momento, pode-se administrar oxigênio suplementar com percentuais crescentemente graduados, a fim de manter a saturação de oxigênio ( $SpO_2$ ) dentro do limite normal (Vento, 2011). A ventilação adequada é indicada por melhora na frequência cardíaca.

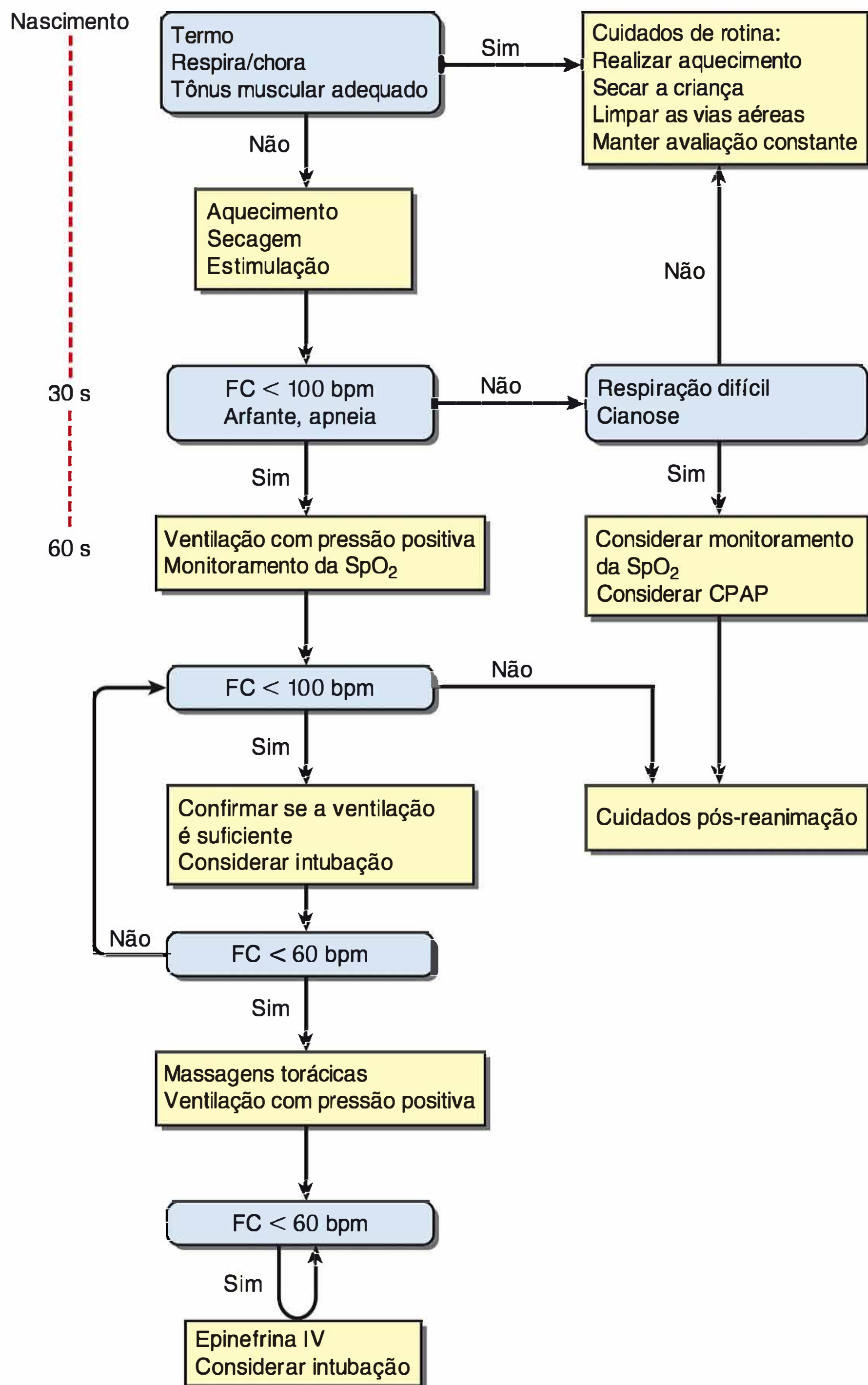
**Avaliação aos 60 segundos de vida.** Se a frequência cardíaca se mantiver  $< 100$  bpm, a ventilação está sendo insuficiente. Deve-se verificar a posição da cabeça de acordo com o ilustrado na **Figura 32-3**, remover as secreções e, se necessário, aumentar a pressão de ventilação. Se a frequência cardíaca persistir abaixo de 100 bpm além de 60 segundos, deve-se considerar a intubação traqueal. Diversas condições podem ser a causa da reação inadequada, incluindo as seguintes:

- Hipoxemia ou acidose por qualquer causa
- Medicamentos administrados à mãe antes do nascimento
- Imaturidade
- Obstrução das vias aéreas superiores
- Pneumotórax
- Anormalidades pulmonares
- Aspiração de mecônio
- Anormalidade no desenvolvimento do sistema nervoso central
- Síndrome séptica



**FIGURA 32-1** Alterações fisiológicas associadas às apneias primária e secundária no recém-nascido. bpm, batimentos por minuto; PAM, pressão arterial média. (Adaptada de Kattwinkel, 2006.)





**FIGURA 32-2** Algoritmo para reanimação do recém-nascido. bpm, batimentos por minuto; CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas, de *continuous positive airway pressure*; FC, frequência cardíaca; IV, intravenosa. (Adaptada de Perlman, 2010.)

### Intubação traqueal

Se a ventilação bolsa-máscara não estiver sendo efetiva ou estiver se prolongando, deve-se proceder à intubação traqueal. Outras indicações seriam necessidade de proceder à massagem torácica ou de administrar medicamentos por via traqueal, ou situações especiais, como peso extremamente baixo ao nascer ou hérnia diafragmática congênita. Um laringoscópio de lâmina reta – tamanho 0 para os recém-nascidos prematuros e tamanho 1 para os nascidos a termo – é introduzido pela lateral da

boca e direcionado posteriormente para a orofaringe, como mostra a [Figura 32-4](#). A seguir, o laringoscópio é suavemente deslocado para a valécula – o espaço entre a base da língua e a epiglote. A elevação suave da ponta do laringoscópio produzirá elevação da epiglote, com exposição da glote e das pregas vocais. O tubo é introduzido passando pelas cordas vocais. Pode ser útil proceder a uma leve pressão sobre a cartilagem cricóidea. O tamanho dos tubos varia de 3,5 a 4,0 mm para recém-nascidos a termo, chegando a 2,5 mm para aqueles com < 28 semanas ou < 1.000 g.

Diversas etapas devem ser seguidas para assegurar que o tubo esteja posicionado na traqueia e não no esôfago: observação se o movimento da parede do tórax é simétrico; ausculta avaliando se o murmúrio é igual de ambos os lados, em especial nas axilas, e ausculta confirmando que não há murmúrio respiratório ou gorgolejo no estômago. A aspiração traqueal não é mais recomendada nem preconizada. Utilizando uma bolsa de ventilação apropriada fixada ao tubo traqueal, insufla-se ar com intervalos de 1 a 2 segundos e força adequada para elevar suavemente a parede torácica. Em recém-nascidos a termo, pressões de 30 a 40 mm H<sub>2</sub>O normalmente expandem os alvéolos sem causar barotrauma. Para os prematuros, as pressões utilizadas devem estar entre 20 e 25 mm H<sub>2</sub>O. O aumento na frequência cardíaca e nos níveis de SpO<sub>2</sub> indicam resposta positiva.

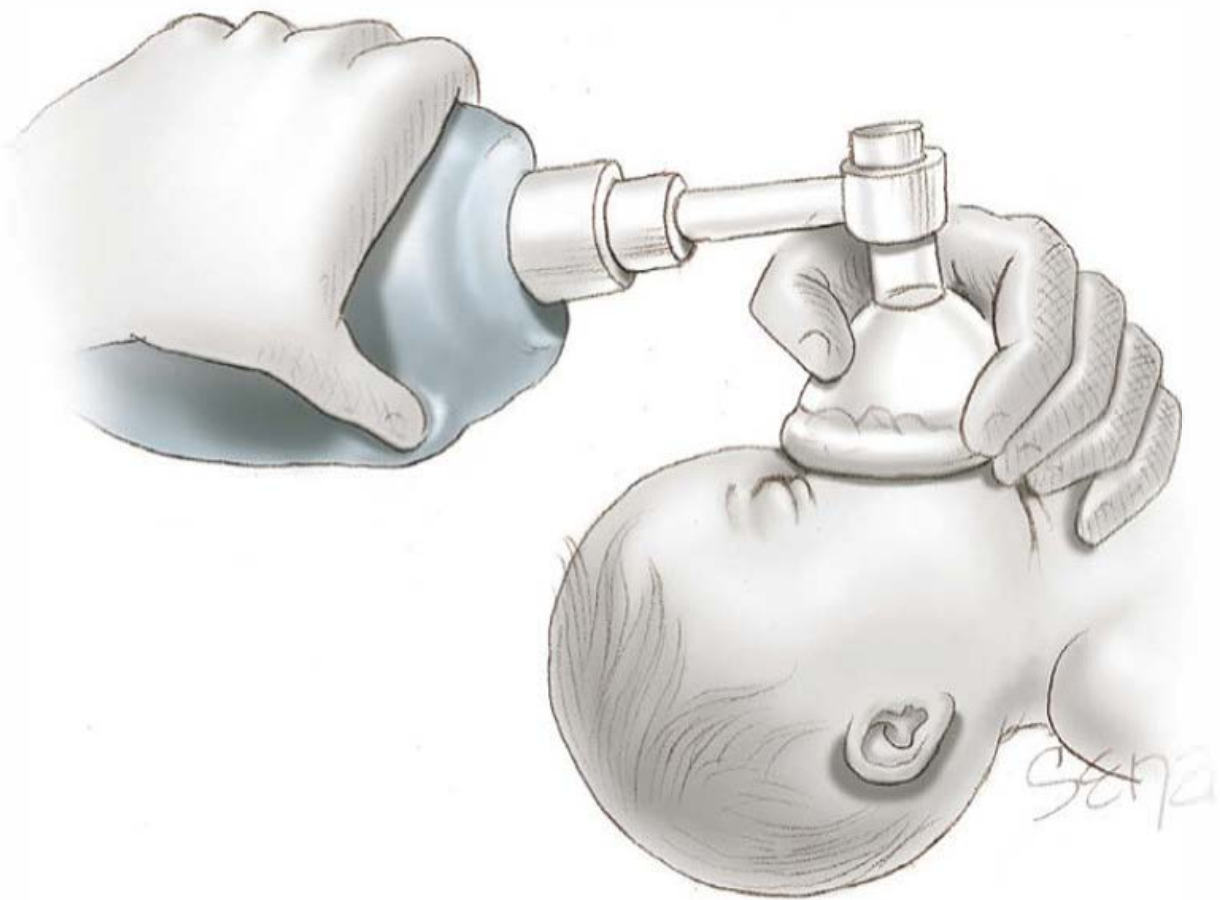
### Massagem torácica

Se a frequência cardíaca se mantiver abaixo de 60 bpm a despeito de se ter mantido a criança com ventilação adequada por 30 segundos, deve-se iniciar a massagem torácica. A massagem é feita sobre o terço inferior do esterno e deve ser profunda o suficiente para gerar um pulso palpável. Recomenda-se uma razão de 3:1 entre compressão e ventilação, com 90 compressões e 30 respirações para atingir cerca de 120 eventos por minuto. A frequência cardíaca é reavaliada a cada 30 segundos, e as massagens torácicas devem ser mantidas até que a frequência cardíaca espontânea atinja o mínimo de 60 bpm.

### Epinefrina e expansão de volume

Indica-se administração intravenosa de epinefrina quando a frequência cardíaca se mantiver < 60 bpm após ventilação e compressões torácicas adequadas. A epinefrina pode ser administrada pelo tubo endotraqueal caso não se tenha instalado acesso venoso. A dose intravenosa recomendada é de 0,01 a 0,03 mg/kg. Caso a administração seja via tubo endotraqueal, devem ser empregadas doses maiores – 0,05 a 0,1 mg/kg.





**FIGURA 32-3** Utilização correta da ventilação bolsa-máscara. A cabeça deve estar com apoio occipital, na chamada posição olfativa (*sniffing position*), com a ponta do nariz apontando para o teto. O pescoço não deve estar em hiperextensão.

Para os recém-nascidos com perda sanguínea, indica-se reposição precoce de volume com solução cristaloide ou concentrado de hemácias, caso não estejam respondendo às manobras de reanimação.

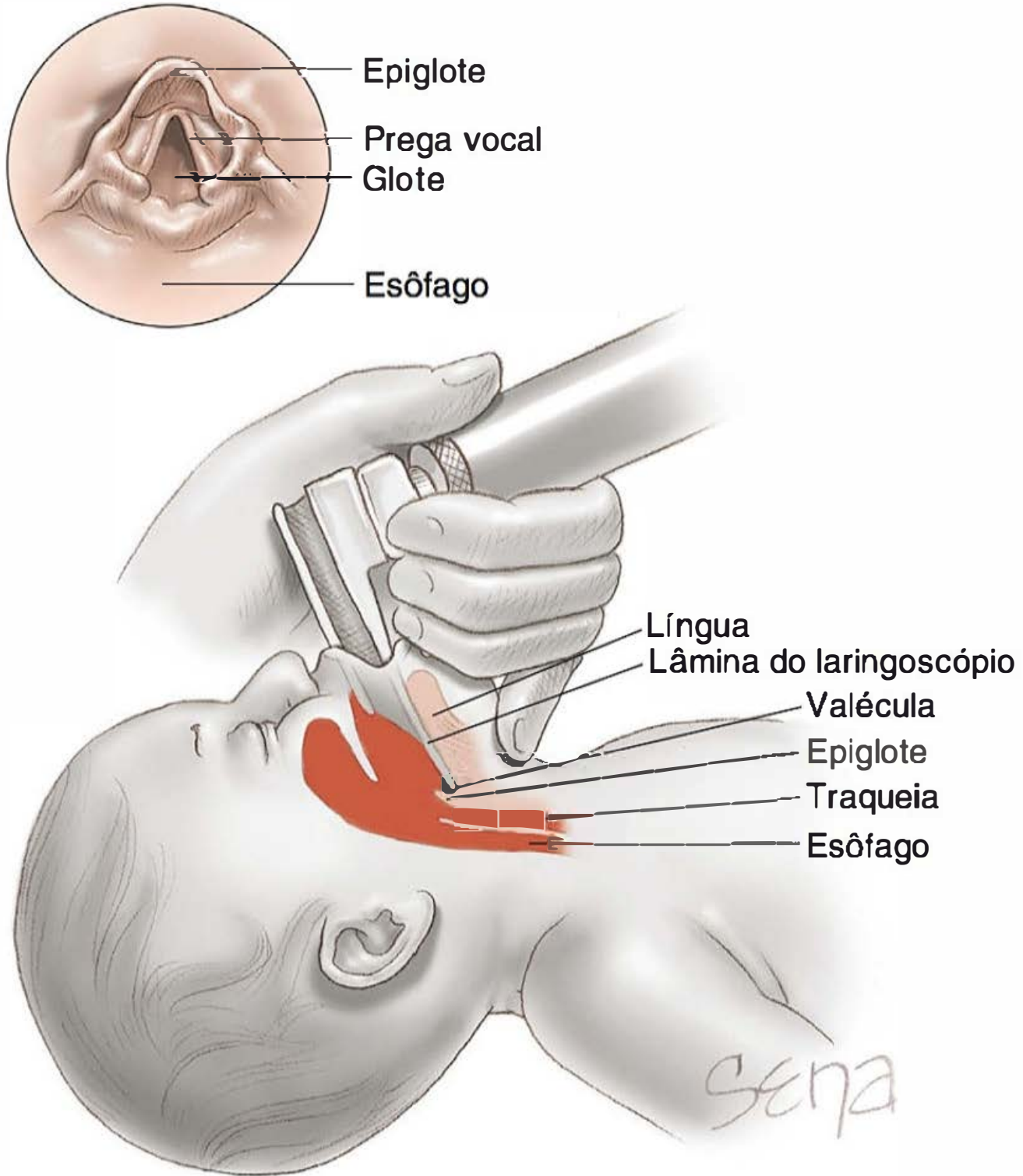
Suspensão da reanimação

Como esperado, os recém-natos com parada cardiopulmonar que não respondam prontamente às manobras de reanimação correm grande risco de morte e, quando sobrevivem, de morbidade grave (Haddad, 2000). O International Consensus Committee concluiu que a suspensão das tentativas de reanimação é apropriada em neonatos sem batimentos cardíacos após 10 minutos de esforços contínuos e adequados de reanimação (Perlman, 2010). Esse comitê citou a falta de dados para recomendações mais específicas sobre os recém-nascidos cujas frequências cardíacas se mantenham < 60 bpm.

AVALIAÇÃO DO ESTADO DO RECÉM-NASCIDO

■ Escala de Apgar

O sistema de pontuação descrito em 1953 pela Dra. Virginia Apgar continua sendo uma ferramenta útil para identificar aqueles recém-nascidos que requerem reanimação e para avaliar a efetividade de quaisquer manobras realizadas. Como mostra a **Tabela 32-1**, cada uma das cinco características facilmente identificáveis – frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e coloração – é avaliada e recebe



**FIGURA 32-4** Visão no plano sagital do posicionamento do laringoscópio para intubação. A lâmina do laringoscópio é inserida entre a base da língua e a epiglote. Com o abaixamento da língua, a epiglote também é inclinada. O tubo endotraqueal é então inserido abaixo da epiglote e entre as pregas vocais (*detalhe*) para penetrar na traqueia.

pontuação de 0 a 2. A pontuação total, com base na soma dos cinco componentes, deve ser determinada em todos os recém-nascidos 1 e 5 minutos após o nascimento. Nos recém-natos deprimidos, o escore pode ser novamente estabelecido com intervalos de 5 minutos, até terem-se completado 20 minutos.

O Apgar de 1 minuto reflete a necessidade de reanimação imediata. O Apgar de 5 minutos e, em particular, a alteração ocorrida no escore entre o primeiro e o quinto minutos são um indicador útil da efetividade das manobras de reanimação. O Apgar de 5 minutos também tem significado prognóstico para a sobrevivência do neonato, uma vez que tal sobrevivência está intimamente relacionada com seu estado na sala de parto (Apgar, 1958). Na análise que fizeram de mais de 150.000 nascidos no Parkland Hospital, Casey e colaboradores (2001b) avaliaram a significância do Apgar de 5 minutos para a predição de sobrevivência nos primeiros 28 dias de vida. Esses autores observaram que, nos neonatos a termo, o risco de morte neonatal foi de

**TABELA 32-1** Sistema de pontuação de Apgar

Sinal	0 ponto	1 ponto	2 pontos
Frequência cardíaca	Ausente	< 100 bpm	≥ 100 bpm
Atividade respiratória	Ausente	Lenta, irregular	Boa, chorando
Tônus muscular	Flácido	Algum grau de flexão dos membros	Movimentos ativos
Irritabilidade reflexa	Nenhuma resposta	Caretas	Choro vigoroso
Coloração	Cianose, palidez	Tronco róseo, extremidades cianóticas	Completamente róseo

bpm, batimentos por minuto.  
Dados de Apgar, 1953.



cerca de 1 a cada 5.000 nascimentos naqueles com Apgar entre 7 e 10. Esse risco é comparado com uma taxa de mortalidade de 1 em 4 para recém-natos a termo com Apgar de 5 minutos igual ou inferior a 3. Escores baixos aos 5 minutos mostraram-se igualmente preditivos de morte neonatal em lactentes prematuros. Esses pesquisadores concluíram que o sistema de pontuação de Apgar continua sendo tão relevante para a predição de sobrevida neonatal quanto há mais de 50 anos.

Houve tentativas de usar o índice de Apgar para determinar se haveria lesão de asfixia e para prever a evolução neurológica – utilizações para as quais o índice de Apgar jamais foi voltado. Tais associações são difíceis de medir de modo confiável, tendo em vista que tanto a lesão por asfixia quanto índices baixos de Apgar são ocorrências raras. Por exemplo, de acordo com os registros de nascimento de 2010 nos EUA, apenas 1,8% dos recém-natos teve índice de Apgar de 5 minutos abaixo de 7 (Martin, 2012). De modo semelhante, em um estudo de base populacional com mais de 1 milhão de recém-nascidos a termo na Suécia entre 1988 e 1997, a incidência de índices de Apgar aos 5 minutos iguais ou inferiores a 3 foi de cerca de 2 a cada 1.000 nascidos (Thorngren-Jerneck, 2001).

Independentemente das dificuldades metodológicas, muitos grupos definiram erroneamente asfixia com base apenas em índices baixos de Apgar. Esse erro levou o American College of Obstetricians and Gynecologists e a American Academy of Pediatrics (2010) a publicar uma série de opiniões conjuntas com importantes advertências acerca das limitações no uso do índice de Apgar. Uma delas é que, considerando o fato de determinados elementos do índice de Apgar serem parcialmente dependentes da maturidade fisiológica do recém-nato, é possível que um recém-nascido prematuro saudável receba uma pontuação baixa apenas em razão de sua imaturidade (Catlin, 1986). O índice de Apgar pode ser influenciado por diversos fatores, inclusive, mas não apenas, malformações fetais, medicamentos administrados à mãe e infecção. Portanto, não é apropriado usar apenas o índice de Apgar para diagnosticar asfixia. O Apgar 3 em 5 minutos mantém correlação fraca com evolução neurológica adversa futura e, assim, a pontuação também deve ser definida aos 10, 15 e 20 minutos quando se mantiver igual ou inferior a 3 (Freeman, 1988; Nelson, 1981).

É importante ressaltar que apenas com o Apgar não é possível definir que hipoxia seja a causa de paralisia cerebral. Como discutido no **Capítulo 33**, um neonato que tenha sofrido asfixia próximo ao nascimento que seja grave o suficiente para resultar em lesão neurológica aguda deve apresentar a maioria das seguintes características: (1) acidemia profunda com pH do sangue arterial do cordão  $< 7$  e déficit acidobásico  $\geq 12$  mmol/L; (2) índice de Apgar entre 0 e 3 persistindo por 10 minutos ou mais; (3) manifestações neurológicas como crises convulsivas, coma ou hipotonia; e (4) disfunção multissistêmica – cardiovascular, gastrointestinal, hematológica, pulmonar ou renal (American College of Obstetricians and Gynecologists e American Academy of Pediatrics, 2003).

### ■ Avaliações do equilíbrio acidobásico no sangue do cordão umbilical

Pode-se utilizar sangue retirado dos vasos umbilicais para realizar estudos sobre o equilíbrio acidobásico do neonato e avaliar seu estado metabólico. A coleta de sangue deve ser feita após o nascimento com isolamento imediato de um segmento de 10 a 20 cm de cordão com duas pinças próximas ao neonato e duas

próximas à placenta. Ressaltamos a importância do pinçamento pelo fato de que o atraso de 20 a 30 segundos pode alterar tanto a  $\text{PCO}_2$  quanto o pH (Valero, 2012; White, 2012). O cordão é, então, cortado entre as duas pinças proximais e as duas distais.

O sangue arterial é retirado do segmento isolado do cordão para uma seringa plástica de 1 ou 2 mL preparada comercialmente, contendo heparina liofilizada, ou uma seringa semelhante que tenha sido tratada com solução de heparina contendo 1.000 U/mL. Coletada a amostra, a agulha deve ser vedada, e a seringa deve ser transportada em gelo até o laboratório. Ainda que devam ser envidados esforços para que o transporte ao laboratório seja rápido, nem o pH nem a  $\text{PCO}_2$  sofrem alterações significantes no sangue mantido na temperatura ambiente por até 60 minutos (Duerbeck, 1992). Foram desenvolvidos modelos matemáticos permitindo prever com precisão razoável o estado acidobásico de amostras de sangue do cordão apropriadamente coletadas e analisadas até 60 horas após o parto (Chauhan, 1994). Além disso, pesquisadores suecos relataram variações significativas nas medições do estado acidobásico com o uso de diferentes analisadores (Mokarami, 2012).

### ■ Fisiologia fetal para o equilíbrio acidobásico

O feto produz ácidos carbônico e orgânicos. O ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) é formado pelo metabolismo oxidativo do  $\text{CO}_2$ . O feto em geral elimina rapidamente o  $\text{CO}_2$  pela circulação placentária. Se a depuração de  $\text{CO}_2$  for reduzida, aumentam os níveis de ácido carbônico. Quando o  $\text{H}_2\text{CO}_3$  se acumula no sangue fetal e não há aumento concomitante nos ácidos orgânicos, o resultado é a denominada acidose respiratória. Esse quadro frequentemente ocorre quando há prejuízo nas trocas placentárias.

Por outro lado, os principais ácidos orgânicos são o ácido láctico e o ácido  $\beta$ -hidroxibutírico. Quando há deficiência persistente de trocas placentárias, observa-se aumento nos níveis desses ácidos como resultado de glicólise anaeróbia. Os ácidos orgânicos são eliminados lentamente do sangue fetal e, quando se acumulam sem aumento concomitante do  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , o resultado é denominado acidose metabólica. Com o desenvolvimento de acidemia metabólica, os níveis de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) são reduzidos em razão de sua utilização para tamponar o ácido orgânico. O aumento no  $\text{H}_2\text{CO}_3$  acompanhado por aumento nos ácidos orgânicos refletido por redução no  $\text{HCO}_3^-$  caracteriza as acidoses respiratória e metabólica mista.

No feto, as acidoses respiratória e metabólica e, por fim, a acidose tecidual provavelmente fazem parte de um *continuum* de agravamento progressivo. A fisiopatologia é diferente daquela observada nos adultos, na qual condições diferentes resultam em acidose respiratória (p. ex., doença pulmonar) ou metabólica (p. ex., diabetes). No feto, a placenta cumpre as funções dos pulmões e, até certo ponto, dos rins. Uma das principais causas de acidose fetal é a redução na perfusão uteroplacentária. Como consequência, há retenção de  $\text{CO}_2$  (acidose respiratória) e, caso se mantenha e seja grave o suficiente, há evolução para acidose metabólica ou mista.

Presumindo que o pH e os gases arteriais maternos estejam normais, o pH do sangue fetal depende da proporção entre os ácidos carbônico e orgânicos, assim como da quantidade de bicarbonato, que é o principal tampão do sangue. Esse fato é mais bem ilustrado pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]} \text{ ou } \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$$



Na prática clínica, o  $\text{HCO}_3^-$  representa o componente metabólico e é relatado em mEq/L. A concentração de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  representa o componente respiratório e é relatada na forma de  $\text{PCO}_2$  em mmHg. Assim:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{metabólico (HCO}_3^- \text{ mEq/L)}}{\text{respiratório (PCO}_2 \text{ mmHg)}}$$

O resultado dessa equação é o valor do pH. Entretanto, pH é um termo logarítmico que não fornece uma medida linear do acúmulo de ácido. Por exemplo, uma alteração na concentração do íon hidrogênio associada a uma queda no pH de 7,0 para 6,9 é quase duas vezes maior do que aquela associada a uma queda no pH de 7,3 para 7,2. Por esse motivo, a diferença de base, denominada delta base, é uma medida mais linear do grau de acúmulo de metabolitos ácidos (Armstrong, 2007). A delta base é um valor calculado utilizado como medida da alteração da capacidade de tamponamento do bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). A fórmula para calcular o excesso de base (EB) é a seguinte:

$$\text{EB} = 0,02786 \times \text{PCO}_2 \times 10^{(\text{pH} - 6,1)} \times 13,77 \times \text{pH} - 124,58$$

A **Figura 32-5** apresenta um nomograma a partir do qual esses valores podem ser calculados com apenas dois parâmetros conhecidos. Por exemplo, a concentração de  $\text{HCO}_3^-$  será reduzida com a acidose metabólica à medida que ele seja consumido para manter o pH normal. Ocorre déficit de base quan-

do a concentração de  $\text{HCO}_3^-$  é reduzida para valores abaixo dos considerados normais, e há excesso de base quando os valores do  $\text{HCO}_3^-$  estão acima dos normais. É importante ressaltar que uma acidose mista respiratória e metabólica com grande déficit de base e  $\text{HCO}_3^-$  baixo (p. ex., 12 mmol/L) está mais frequentemente associada a neonato deprimido do que a acidose mista com déficit de base mínimo e  $\text{HCO}_3^-$  mais próximo do normal.

### Significado clínico da acidose

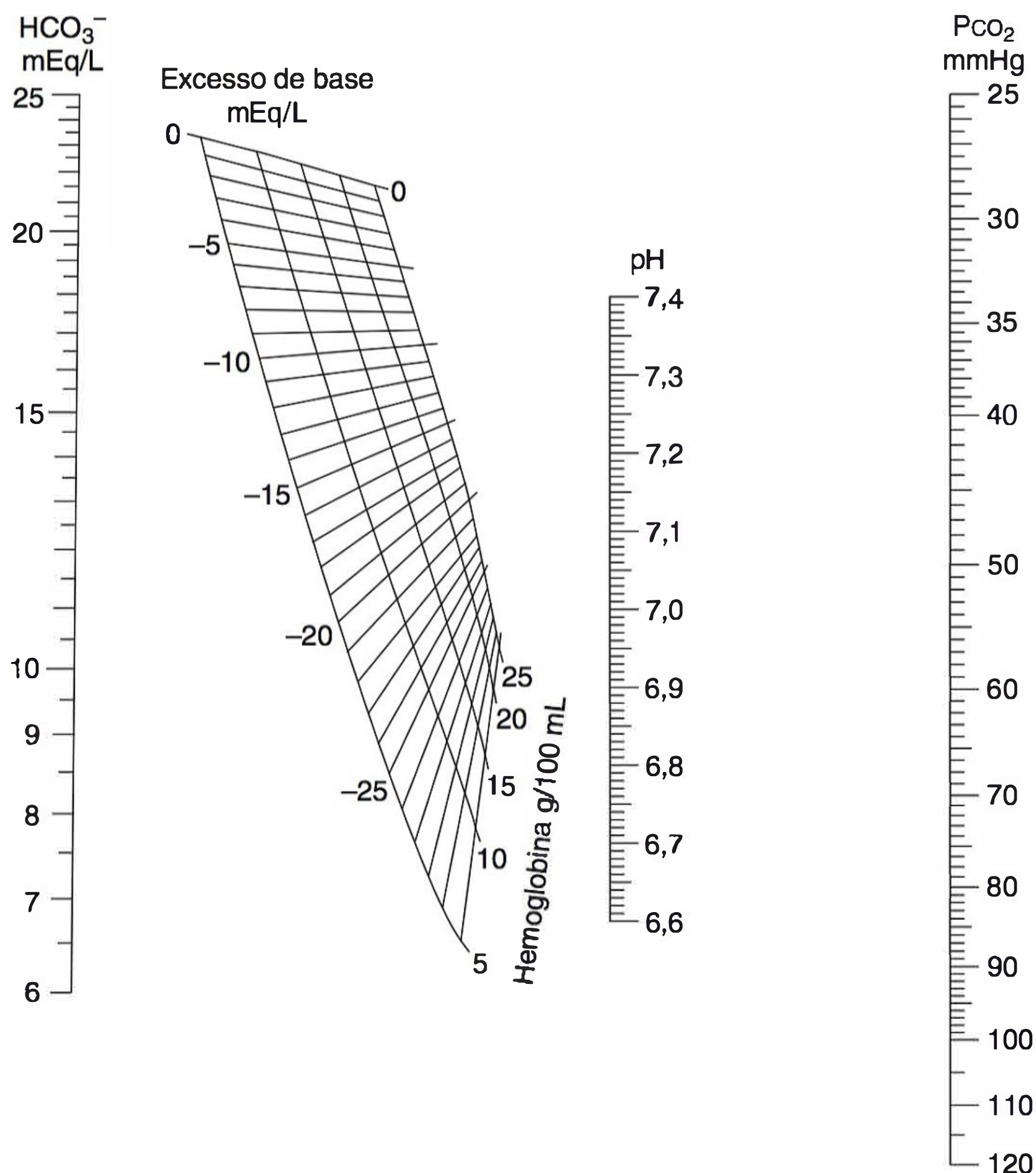
A oxigenação e o pH fetais costumam ser reduzidos durante a evolução do trabalho de parto normal. Os valores normais para pH e gasometria do sangue do cordão no momento do nascimento a termo estão resumidos na **Tabela 32-2**. Valores semelhantes foram relatados em recém-nascidos prematuros (Dickinson, 1992; Ramin, 1989; Riley, 1993). Os valores limítrofes normais para o pH em recém-nascidos foram definidos entre 7,04 e 7,10 (Boylan, 1994). Portanto, esses são os valores a serem considerados para definir acidemia neonatal. Ainda assim, a maioria dos fetos irá tolerar acidemia intraparto com pH de até 7,00 sem qualquer problema neurológico (Freeman, 1988; Gilstrap, 1989). Contudo, em um estudo realizado com recém-nascidos com pH < 7,0 no Parkland Hospital, observaram-se proporções exageradas de mortes neonatais (8%), admissões em unidade de tratamento intensivo (39%), intubações (14%) e crises convulsivas (13%) (Goldaber, 1991). Em um estudo realizado em Oxford com mais de 51.000 recém-nascidos a termo, a incidência de encefalopatia neonatal com pH < 7,0 foi de 3% (Yeh, 2012).

Outra importante consideração prognóstica é a direção que toma a mudança do pH entre o nascimento e o período neonatal imediato. Por exemplo, o risco de convulsões durante as primeiras 24 horas de vida reduziu-se em cinco vezes quando o pH do sangue arterial do cordão umbilical com valor abaixo de 7,2 se normalizou no prazo de 2 horas após o nascimento (Casey, 2001a).

### Acidose respiratória

A interrupção aguda na troca de gases na placenta é acompanhada por retenção subsequente de  $\text{CO}_2$  e acidose respiratória. O fator antecedente mais comum é compressão transitória do cordão umbilical. Em geral, a acidose respiratória não causa danos ao feto (Low, 1994).

O grau em que o pH é afetado pelo  $\text{PCO}_2$  – o componente respiratório da acidose – pode ser calculado. Primeiro, o valor superior considerado normal para a  $\text{PCO}_2$  neonatal (49 mmHg) é subtraído do valor da  $\text{PCO}_2$  encontrado no sangue do cordão. Cada 10 mmHg adicionais na  $\text{PCO}_2$  determinam redução de 0,08 unidades de pH (Eisenberg, 1987). Assim, nos casos com acidose respiratória e metabólica mista, é possível calcular o componente respiratório benigno. Como exemplo, o prolapso agudo do cordão durante o trabalho de parto determinou o nascimento por cesariana 20 minutos mais tarde. O pH no sangue da artéria umbilical era de 6,95, com  $\text{PCO}_2$



**FIGURA 32-5** Nomograma para determinar o delta base. (Adaptada de Siggaard-Andersen, 1963.)



TABELA 32-2 Valores de pH e gasometria do sangue do cordão umbilical em recém-nascidos normais a termo

Valores	Ramin, 1989 <sup>a</sup> Trabalho de parto espontâneo n = 1.292 <sup>c</sup>	Riley, 1993 <sup>b</sup> Trabalho de parto espontâneo n = 3.522 <sup>c</sup>	Kotaska, 2010 <sup>b</sup> Trabalho de parto espontâneo n = 303 <sup>d</sup>	Kotaska, 2010 <sup>e</sup> Cesarianas n = 189 <sup>d</sup>
<b>Sangue arterial</b>				
pH	7,28 (0,07)	7,27 (0,069)	7,26 (7,01-7,39)	7,3 (7,05-7,39)
Pco <sub>2</sub> (mmHg)	49,9 (14,2)	50,3 (11,1)	51 (30,9-85,8)	54 (37,5-79,5)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	23,1 (2,8)	22,0 (3,6)	—	—
Excesso de base (mEq/L)	-3,6 (2,8)	-2,7 (2,8)	—	—
<b>Sangue venoso</b>				
pH	—	7,34 (0,063)	7,31 (7,06-7,44)	7,34 (7,10-7,42)
Pco <sub>2</sub> (mmHg)	—	40,7 (7,9)	41 (24,9-70,9)	44 (29,1-70,2)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	—	21,4 (2,5)	—	—
Excesso de base (mEq/L)	—	-2,4 (2)	—	—

<sup>a</sup>Recém-nascidos de mulheres selecionadas com partos vaginais sem complicações.

<sup>b</sup>Recém-nascidos de mulheres não selecionadas com partos vaginais.

<sup>c</sup>Valores representam as médias (DP).

<sup>d</sup>Dados apresentados como variação com percentis 2,5 ou 97,5.

<sup>e</sup>Cesariana – trabalho de parto não assinalado.

de 89 mmHg. Para calcular quanto a compressão do cordão e o subsequente prejuízo à troca de CO<sub>2</sub> afetaram o pH, aplica-se a função apresentada anteriormente: 89 mmHg menos 49 mmHg = 40 mmHg (excesso de CO<sub>2</sub>). Para corrigir o pH:  $(40 \div 10) \times 0,08 = 0,32$ ;  $6,95 + 0,32 = 7,27$ . Portanto, o pH antes do prolapso do cordão era de cerca de 7,27, bem dentro dos limites normais e, conseqüentemente, a baixa do pH resultou de acidose respiratória.

Acidose metabólica

No feto, ocorre acidose metabólica quando a privação de oxigênio tem duração e magnitude suficientes para determinar que haja metabolismo anaeróbio para suprir as necessidades energéticas celulares. Low e colaboradores (1997) definiram acidose fetal como déficit de base  $\geq 12$  mmol/L e acidose fetal grave como déficit de base  $\geq 16$  mmol/L. No estudo realizado no Parkland Hospital, citado anteriormente, com mais de 150.000 recém-nascidos, definiu-se acidemia metabólica utilizando pontos de corte (*cutoffs*) na gasometria do sangue do cordão umbilical que estivessem dois desvios-padrão abaixo da média (Casey, 2001b). Assim, a acidemia metabólica foi definida por pH no sangue da artéria umbilical  $< 7,00$  acompanhado por  $PCO_2 \leq 76,3$  mmHg, com valores mais altos indicando um componente respiratório; concentração de  $HCO_3^- \leq 17,7$  mmol/L, e déficit de base  $\geq 10,3$  mEq/L. Do ponto de vista de causa possível de paralisia cerebral, o American College of Obstetricians and Gynecologists e a American Academy of Pediatrics (2003), em sua monografia amplamente endossada, definiram acidose metabólica como pH arterial umbilical  $< 7,0$  e déficit de base  $\geq 12$  mmol/L.

A acidemia metabólica está associada a taxas elevadas de disfunção de múltiplos órgãos. Raramente, a acidemia metabólica induzida por hipoxia é tão intensa a ponto de causar incapacidade neurológica subsequente – *encefalopatia hipóxico-isquêmica* (Capítulo 33). De fato, um feto que não apresente tal acidemia não pode, por definição, ter sofrido lesão recente induzida por hipoxia. Ainda assim, mesmo uma acidose meta-

bólica grave tem baixo valor preditivo para incapacidade neurológica subsequente no neonato a termo. Embora a acidose metabólica tenha sido associada a aumento no índice de complicações neonatais imediatas em um grupo de lactentes com Apgar de 5 minutos baixo, não se observaram diferenças nas medidas de gasometria arterial do sangue umbilical entre lactentes que depois evoluíram com paralisia cerebral e aqueles com evolução neurológica normal (Socol, 1994).

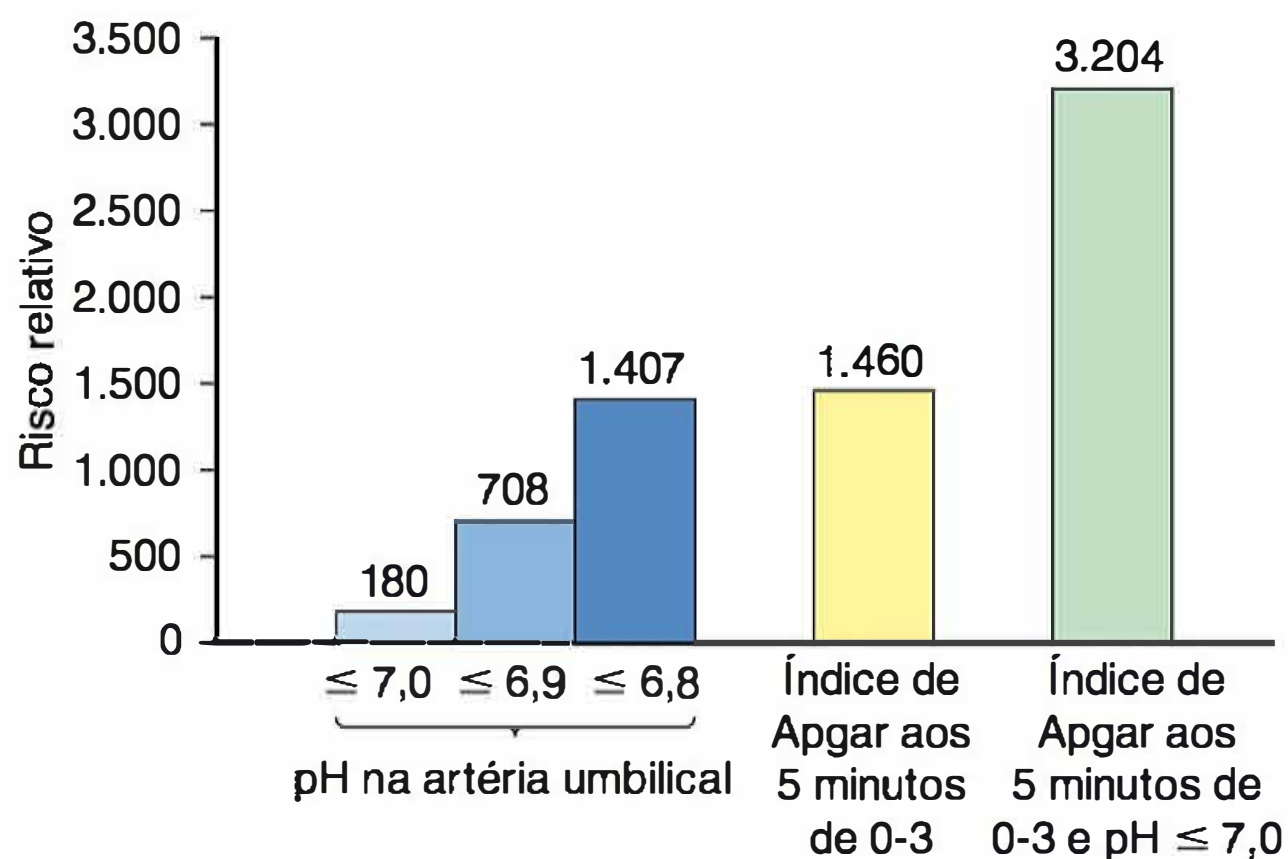
Nos lactentes com peso muito baixo ao nascer (inferior a 1.000 g), o estado acidobásico do recém-nato talvez esteja intimamente relacionado com a evolução neurológica em longo prazo (Gaudier, 1994; Low, 1995). No estudo citado anteriormente, Casey e colaboradores (2001b) mediram a associação entre acidemia metabólica, Apgar baixo e morte neonatal em recém-natos prematuros e a termo. Conforme mostra a Figura 32-6, em comparação aos recém-natos com Apgar de 5 minutos de pelo menos 7, o risco de morte neonatal foi mais de 3.200 vezes maior nos recém-nascidos a termo com acidemia metabólica e pontuação abaixo de 3 no Apgar de 5 minutos.

Recomendações para determinação da gasometria do sangue do cordão

Não foram realizadas análises de custo-efetividade para gasometria do sangue do cordão. Em alguns centros, como no Parkland Hospital, são realizadas gasometrias em todos os neonatos no momento do nascimento. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomenda a realização de gasometria e determinação do pH nas seguintes situações:

- Cesariana indicada por comprometimento fetal
- Apgar de 5 minutos com pontuação baixa
- Grave restrição do crescimento fetal
- Traçado anormal dos batimentos fetais
- Doença tireoidiana materna
- Febre intraparto
- Gestação multifetal





**FIGURA 32-6** Risco relativo de morte neonatal em fetos nascidos a termo com Apgar baixo ou acidemia arterial umbilical – ou ambos. O risco relativo é citado acima de cada barra. (Dados de Casey, 2001b.)

Embora a avaliação do equilíbrio acidobásico no sangue do cordão tenha baixo valor preditivo para evoluções neurológicas adversas tanto em curto quanto em longo prazo, ela fornece a evidência mais objetiva do estado metabólico do feto ao nascimento.

## CUIDADOS PREVENTIVOS

### ■ Profilaxia de infecção ocular

#### Infecção gonocócica

A oftalmia neonatal é a conjuntivite mucopurulenta do recém-nascido. Algumas formas de conjuntivite afetam 1 a 12% dos neonatos, e as infecções por gonococos e por clamídia estão entre as mais comuns (Zuppa, 2011). Antigamente, era comum haver cegueira em crianças que evoluíssem com infecção por *Neisseria gonorrhoeae*. Em 1884, Credé, um obstetra alemão, introduziu a aplicação de solução oftálmica de nitrato de prata a 1%, com a qual eliminou grande parte desses casos. Diversos outros antimicrobianos também se mostraram efetivos, e a profilaxia gonocócica atualmente é obrigatória em todos os neonatos (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). As recomendações para profilaxia ocular de infecção gonocócica incluem uma aplicação única de solução de nitrato de prata a 1% ou pomada oftálmica de eritromicina a 0,5% ou de tetraciclina a 1% logo após o nascimento. O tratamento de oftalmia gonocócica presuntiva, ou seja, conjuntivite em neonato nascido de mãe com gonorreia não tratada, é feito com dose única de ceftriaxona, 100 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa. Devem ser feitos exames para gonococos e para clamídia antes de iniciar o tratamento.

#### Infecção por clamídia

A profilaxia neonatal adequada contra conjuntivite por clamídia é complexa. Idealmente, a triagem pré-natal com tratamento para *Chlamydia trachomatis* evita que haja infecção conjuntival (Hammerschlag, 2011). Dos neonatos nascidos por via vaginal de mães com infecção ativa por clamídia, entre 12 e 25% evoluirão com conjuntivite em até 20 semanas (Teoh, 2003). Os tratamentos tópicos oculares profiláticos não reduzem de

forma confiável a incidência de conjuntivite por clamídia. Em um estudo realizado no Quênia, demonstrou-se que a solução de iodo-povidona a 2,5% é superior tanto à solução de nitrato de prata a 1% quanto à pomada de eritromicina a 0,5% na prevenção da conjuntivite por clamídia (Isenberg, 1995). Em outro estudo realizado no Irã, as gotas oftálmicas de iodo-povidona foram duas vezes mais efetivas na prevenção de conjuntivite clinicamente manifesta do que as de eritromicina – taxa de fracasso de 9% contra 18%, respectivamente (Ali, 2007). Em um estudo israelense, a pomada de tetraciclina foi ligeiramente superior à iodo-povidona (David, 2011). Por todas essas razões, a conjuntivite no recém-nascido até 3 meses de idade deve levantar suspeita de infecção por clamídia. O tratamento da infecção por clamídia é feito com azitromicina oral durante cinco dias ou eritromicina durante 14 dias.

### ■ Imunização contra hepatite B

A imunização rotineira de todos os recém-nascidos com vacina sem timerosal contra hepatite B antes da alta hospitalar faz parte das práticas-padrão (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Essa vacina não parece aumentar o número de episódios febris, casos suspeitos de sepse ou sequelas neurológicas (Lewis, 2001). Alguns defendem o tratamento das gestantes de alto risco ou de todas as mulheres soropositivas com nucleosídeo antiviral ou com análogos de nucleosídeo durante a gestação para reduzir a possibilidade de transmissão ao feto (Dusheiko, 2012; Tran, 2012). Se a mãe for soropositiva para o antígeno de superfície da hepatite B, o neonato deve ser passivamente imunizado com imunoglobulina para hepatite B, conforme discutido no [Capítulo 55](#).

### ■ Vitamina K

A injeção de vitamina K é administrada para prevenção da doença hemorrágica dependente da vitamina K dos recém-natos, discutida no [Capítulo 33](#). Administra-se uma única dose intramuscular de 0,5 a 1 mg de vitamina K até 1 hora após o nascimento (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

### ■ Triagem do recém-nascido

Foram instituídos programas estatais de triagem de recém-nascidos quando, em resposta às demandas por uma política nacional uniforme, o Maternal and Child Health Bureau criou um comitê do American College of Medical Genetics para recomendar um painel de testes (Watson, 2006). A evolução técnica permitiu a realização de um grande número de testes de triagem simples em massa em recém-nascidos, e muitos são obrigatórios em diversos estados dos EUA (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011b). Desde então, dois foram acrescentados ao painel original composto por 29 doenças congênitas, e todos são apresentados na [Tabela 32-3](#).

De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (2012b), os programas foram bem-sucedidos e são custo-efetivos. Por exemplo, em um trabalho holandês, demonstrou-se que a triagem neonatal para surdez diagnóstica o problema em média seis meses mais cedo, com melhores resultados em longo prazo (Durieux-Smith, 2008). Um pro-



**TABELA 32-3** Painel central para triagem de recém-nascidos – o número estimado de crianças identificadas nos Estados Unidos em 2006 é apresentado entre parênteses

Distúrbios da acilcarnitina <sup>a</sup>				
Metabolismo dos ácidos orgânicos	Metabolismo dos ácidos graxos	Metabolismo dos aminoácidos <sup>a</sup>	Distúrbios hemoglobínicos	Outros
Isovalérico (32)	Acil-CoA-desidrogenase de cadeia média (239)	Fenilcetonúria (215)	Doença SS (1.128)	Hipotireoidismo congênito (2.156)
Glutárico tipo I (38)	Acil-CoA-desidrogenase de cadeia muito longa (69)	Doença do xarope de bordo (urina) (26)	S-β-talassemia (163)	Biotinidase (62)
3-hidroxi-3-metil glutárico (3)	3-OH acil-CoA-desidrogenase de cadeia longa (13)	Homocistinúria (11)	Doença SC (484)	Hiperplasia suprarrenal congênita (202)
Carboxilase múltipla (3)	Proteína trifuncional (2)	Citrulinemia (24)		Galactosemia (224)
metilmalônico-mutase (50)	Captção de carnitina (85)	Arginossuccínico (7)		Perda auditiva (leve) (5.073)
3-metilcrotonil-CoA-carboxilase (100)		Tirosinemia I		Fibrose cística (1.248)
Ácido metilmalônico (cobalamina A, B) (12)				Cardiopatia congênita crítica <sup>b</sup>
Propiônico (15)				Imunodeficiência combinada grave <sup>b</sup>
β-cetotiolase (7)				

<sup>a</sup>Determinada por espectrometria de massa em *tandem*.  
<sup>b</sup>Adicionado após 2006.  
Dos Centers for Disease Control and Prevention, 2012b; Watson, 2006.

grama bem-sucedido de triagem para deficiência de acil-CoA-desidrogenase de cadeia média foi descrito em um estudo dinamarquês (Anderson, 2012). O uso de oximetria de pulso para triagem de cardiopatia congênita grave foi revisado por Thangaratinam (2012).

Na maioria dos estados norte-americanos é obrigatória a realização dos exames para esse painel central. Na página da *internet* do Maternal and Child Health Bureau estão listadas as doenças suplementares – *alvos secundários*. Em alguns estados norte-americanos é obrigatória a triagem para algumas dessas 24 doenças adicionais além daquelas do painel central. Todos os profissionais devem estar familiarizados com as exigências legais em seu estado, que estão disponíveis em: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/resources/consumer/statemap.htm> e em <http://www.hrsa.gov/advisorycommittee/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/index/html>.

**CUIDADOS ROTINEIROS AO RECÉM-NASCIDO**

**■ Estimativa da idade gestacional**

A idade gestacional do recém-nascido pode ser estimada logo após o nascimento. A relação entre idade gestacional e peso ao nascer deve ser usada para identificar neonatos sob risco de complicações (McIntire, 1999). Por exemplo, os neonatos pequenos ou grandes para a idade gestacional têm maior risco de hipoglicemia e policitemia, havendo indicação para medir a glicemia e avaliar o hematócrito (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

**■ Cuidados com a pele e com o cordão umbilical**

O excesso de vernix, sangue e mecônio deve ser gentilmente removido no momento do nascimento, ao mesmo tempo em que se mantém o recém-nato aquecido. Qualquer quantidade de vernix remanescente será rapidamente absorvida, desapare-

cendo completamente no prazo de 24 horas. O primeiro banho deve ser postergado até que a temperatura do neonato tenha se estabilizado.

Devem-se observar precauções assépticas estritas nos cuidados imediatos ao cordão. A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetrics and Gynecologists (2012) concluíram que manter o cordão seco é suficiente. O cordão umbilical começa a se desidratar a partir da geleia de Wharton, logo após o nascimento. Nas primeiras 24 horas, o coto umbilical perde a coloração branca-azulada e o aspecto úmido para se tornar seco e preto. Em alguns dias a semanas, o coto cai, deixando uma ferida pequena e granulomatosa que, após a cicatrização, formará a cicatriz umbilical. A queda do cordão em geral ocorre nas primeiras duas semanas, podendo variar entre 3 e 45 dias (Novack, 1988). O cordão umbilical sofre ressecamento e cai mais rapidamente quando exposto ao ar. Portanto, não se recomendam curativos.

Em países com poucos recursos, justifica-se proceder à profilaxia. A aplicação do corante triplo (*triple dye*) ao cordão mostrou-se superior ao uso de água e sabão para prevenção de colonização e formação de exsudato (Janssen, 2003). Em um estudo realizado no Nepal, a limpeza do coto com clorexidina a 4% reduziu a taxa de onfalite grave em 75% em comparação com lavagem com água e sabão (Mullany, 2006). De forma semelhante, o talco de clorexidina a 0,1% foi superior ao cuidado tradicional mantendo o cordão limpo e seco (Kapellen, 2009).

A despeito das precauções, algumas vezes observa-se infecção umbilical (onfalite) grave. Em um estudo alemão com mais de 750 recém-nascidos com cuidados assépticos do cordão, 1,3% desenvolveu onfalite (Kapellen, 2009). Os microrganismos mais isolados foram *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e estreptococos do grupo B. Os sinais típicos de celulite e a secreção do coto geralmente auxiliam no diagnóstico. Entretanto, é comum haver eritema leve e algum grau de sangramento no coto com a queda do cordão, e alguns casos podem se apresentar sem sinais externos. Portanto, o diagnóstico pode ser difícil.



## Alimentação e perda de peso

De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a), é preferível que a criança seja alimentada exclusivamente com leite materno até 6 meses de idade. Em muitos hospitais, as crianças já são amamentadas na sala de parto. A maioria dos recém-nascidos a termo se desenvolve melhor quando alimentada 8 a 12 vezes por dia, durante cerca de 15 minutos por mamada. Os prematuros e os recém-nascidos com crescimento restrito requerem alimentação com intervalos menores.

Uma das metas do programa *Healthy People 2020* do United States Department of Health and Human Services (2010) é aumentar a proporção de mães que amamentam seus filhos. Obteve-se progresso significativo na direção dessa meta. Em 2009, 77% dos recém-nascidos eram inicialmente amamentados pela mãe, 47% ainda se mantinham em aleitamento materno aos 6 meses, e 26%, aos 12 meses (Centers for Disease Control and Prevention, 2012a). O aleitamento materno será discutido no **Capítulo 36**. Considerando que a maioria dos neonatos recebe poucos nutrientes nos primeiros 3 ou 4 dias de vida, eles perdem peso progressivamente até que tenha se estabelecido o fluxo de leite materno, ou até que outra forma de alimentação tenha sido instituída. Os neonatos prematuros perdem relativamente mais peso e o recuperam de maneira mais lenta. Por outro lado, os recém-nascidos com restrição de crescimento, mas de resto saudáveis, recuperam seu peso inicial mais rapidamente do que aqueles nascidos prematuros. Com alimentação apropriada, o peso ao nascer dos neonatos a termo geralmente é recuperado ao final de 10 dias de vida.

## Fezes e urina

Nos primeiros 2 a 3 dias de nascido, o colo contém mecônio amolecido e de cor verde-amarronzada. O mecônio é composto por células epiteliais do trato intestinal descamadas, muco, células epidérmicas e lanugo (pelo fetal) deglutido junto com líquido amniótico. A cor característica resulta de pigmentos biliares. Durante a vida fetal e por algumas horas após o nascimento, o conteúdo intestinal é estéril, mas bactérias rapidamente colonizam o intestino.

A eliminação de mecônio é observada em 90% dos neonatos nas primeiras 24 horas e na maioria dos demais ao longo de 36 horas. Os recém-natos geralmente urinam logo após o nascimento, mas isso pode não ocorrer até o segundo dia. A eliminação de mecônio e de urina indica patência dos tratos gastrintestinal e urinário, respectivamente. A ausência de diurese e de evacuação após esse período sugere alguma malformação congênita, como ânus imperfurado ou válvula uretral. Após o terceiro ou quarto dia, como consequência da ingestão de leite, o mecônio é substituído por fezes homogêneas amarelo-claras com consistência semelhante à da pasta de amendoim.

## Icterícia neonatal

Entre o segundo e o quinto dias de vida, cerca de 33% dos neonatos desenvolvem a chamada icterícia fisiológica do recém-nato. Essa icterícia tem importância específica, considerando que a maioria dos hospitais tem políticas de alta precoce. Como consequência, esse tema tem sido objeto de revisões recentes e será discutido em mais detalhes no **Capítulo 33** (Dijk, 2012; Gazzin, 2011; Hansen, 2011; Lauer, 2011).

## Circuncisão em neonatos masculinos

A circuncisão neonatal tem sido tema de debates nos EUA no mínimo há 25 anos. Durante séculos, neonatos do sexo masculino vêm sendo circuncidados em rituais religiosos. Não obstante, há evidências científicas corroborando diversos benefícios médicos, entre os quais estão incluídos prevenção de fimose, parafimose e balanopostite. A circuncisão também reduz a incidência de câncer de pênis e de câncer de colo entre as parceiras sexuais. Em 1999, a American Academy of Pediatrics concluiu que as evidências existentes seriam insuficientes para recomendar circuncisão neonatal *rotineira*. Parece que essas políticas tiveram efeito desprezível sobre a prática nos EUA. Especificamente, os Centers for Disease Control and Prevention (2011) estimaram que a taxa de circuncisão de recém-nascidos masculinos foi reduzida ao longo de 12 meses, tendo passado de 60% em 2009 para 55% em 2010.

Estudos subsequentes novamente endossaram os benefícios da circuncisão à saúde. Em dois grandes ensaios randomizados realizados em regiões da África com elevada prevalência do vírus da imunodeficiência humana (HIV), concluiu-se que a circuncisão de adultos do sexo masculino reduziu pela metade o risco de contrair a infecção por HIV (Bailey, 2007; Gray, 2007). Também se relatou que a circuncisão de homens adultos reduziu as incidências das infecções por HIV, papilomavírus humano (HPV) e herpes (Tobian, 2009). Esses e outros estudos foram considerados pelo Grupo de Trabalho sobre Circuncisão da American Academy of Pediatrics (2012). Esse Grupo de Trabalho concluiu que os benefícios à saúde obtidos com a circuncisão de recém-nascidos masculinos superavam os riscos e, assim, justificava-se o acesso ao procedimento às famílias que desejassem. Entre os benefícios citados estão prevenção de infecção urinária, câncer de pênis e da transmissão de algumas infecções sexualmente transmissíveis, incluindo por HIV. O Grupo de Trabalho passou perto de recomendar a circuncisão a *todos* os recém-nascidos. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011a) endossou esses pontos de vista.

## Anestesia para circuncisão

O Grupo de Trabalho da American Academy of Pediatrics (2012) recomenda que, para que seja realizada circuncisão, deve-se prover analgesia durante o procedimento. Foram descritas várias técnicas para alívio da dor, incluindo creme tópico de lidocaína-prilocaína, infiltração com anestésico local, bloqueio do nervo dorsal do pênis ou bloqueio em anel. Diversos trabalhos atestam a eficácia do bloqueio do nervo dorsal do pênis (Arnett, 1990; Stang, 1988). Há estudos que demonstram que as técnicas de bloqueio do nervo dorsal do pênis e de bloqueio em anel são ambas superiores à analgesia tópica (Hardwick-Smith, 1998; Lander, 1997; Taddio, 1997). O uso de chupeta embebida em sacarose é um adjunto útil a esses métodos (Kaufman, 2002).

Após a assepsia apropriada do pênis, procede-se à técnica de bloqueio em anel infiltrando-se uma bolha de lidocaína a 1% na base do pênis e avançando-se a agulha em um arco de 180° ao redor da base do pênis, primeiro para um lado e depois para o outro, obtendo-se, assim, um anel circunferencial de analgesia. A dose máxima de lidocaína é 1 mL. *Jamais devem ser usados compostos vasoativos, como epinefrina, associados ao agente anestésico.*



### Técnica cirúrgica

A circuncisão deve ser feita apenas em neonatos saudáveis. Outras contraindicações incluem qualquer anomalia genital, como hipospádia e história familiar de algum distúrbio hemorrágico, a não ser que tal possibilidade tenha sido excluída no lactente. Os instrumentos mais usados são mostrados na **Figura 32-7** e incluem as pinças Gomco e Mogen e o dispositivo Plastibell. Kaufman e colaboradores (2002) compararam o procedimento de Gomco com a técnica de Mogen e concluíram que esta última demandaria menos tempo e estaria associada a menor desconforto aparente do recém-nato. Independentemente do método usado, o objetivo é a remoção de pele e epitélio do prepúcio suficiente para que a glândula fique exposta a fim de prevenir fimose. Em todas as técnicas: (1) a quantidade de pele externa a ser removida deve ser estimada com precisão, (2) o orifício do prepúcio deve ser dilatado para visualização da glândula, e para assegurar que esteja normal, (3) o epitélio interno do prepúcio deve estar liberado do epitélio da glândula e (4) o dispositivo para circuncisão deve ser mantido no local por tempo suficiente para produzir hemostasia antes da amputação do prepúcio (Lerman, 2001). Para uma descrição detalhada das técnicas cirúrgicas, ver a segunda edição de *Operative Obstetrics* (Mastrobattista, 2002).

### Complicações da circuncisão

Assim como para qualquer procedimento cirúrgico, há risco de sangramento, infecção e formação de hematoma. Tais riscos, entretanto, são baixos (Christakis, 2000). Entre as complicações raras relatadas como casos isolados estão amputação do segmento distal da glândula, contaminação com o HIV-1 ou outras doenças sexualmente transmissíveis, estenose de meato,

desnudação peniana, destruição do pênis por eletrocoagulação, cisto de inclusão epidérmico subsequente e fistula uretrocutânea, e isquemia por uso inapropriado de lidocaína com epinefrina (Amukele, 2003; Berens, 1990; Gearhart, 1989; Neulander, 1996; Nicoll, 1997; Pippi-Salle, 2013; Upadhyay, 1998).

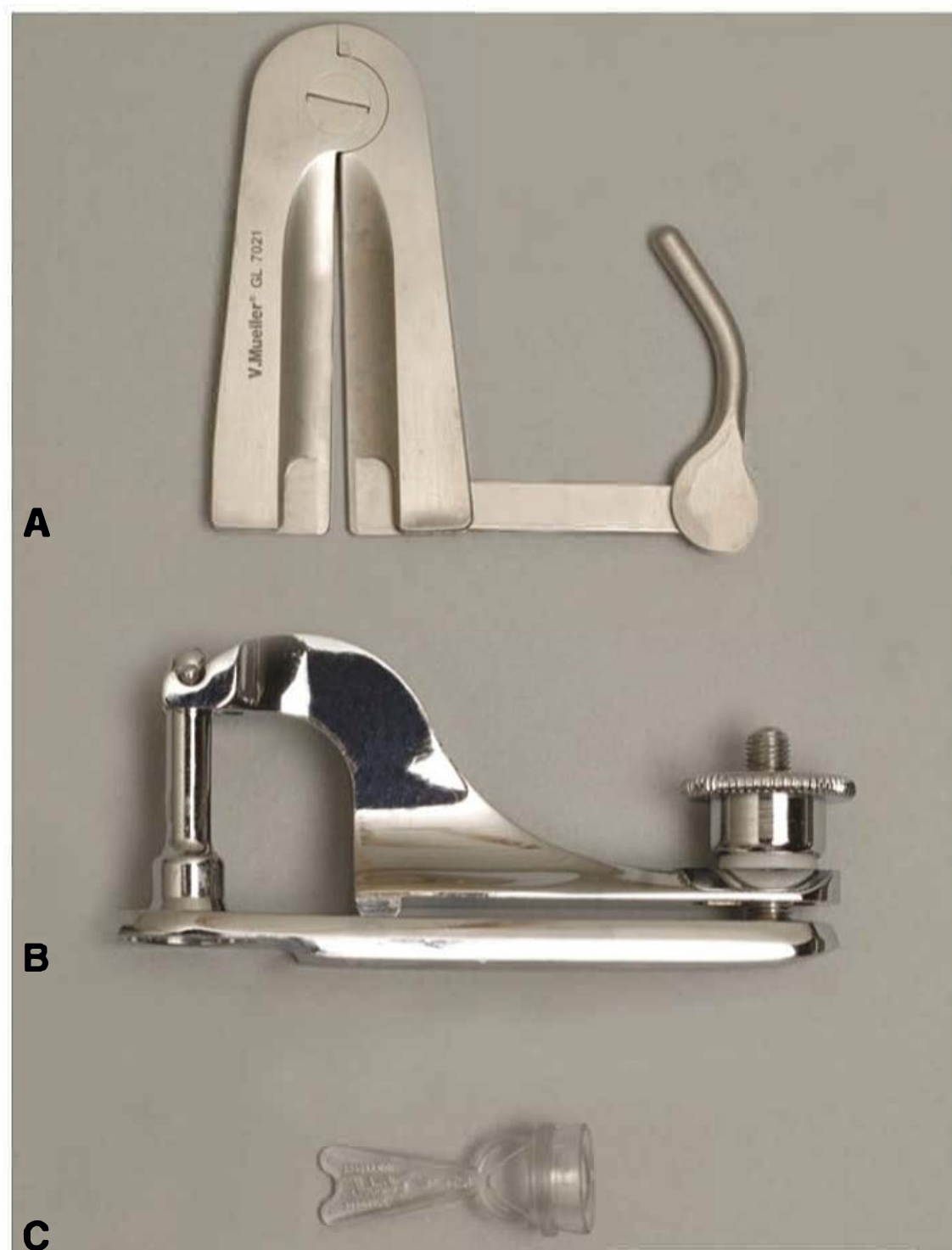
### Alojamento conjunto

Neste modelo de atenção obstétrica, os neonatos permanecem no quarto da mãe, e não no berçário. Denominada alojamento conjunto, essa abordagem surgiu em hospitais dos EUA no início da década de 1940 (Temkin, 2002). Em parte, o alojamento conjunto tem origem na tendência de tornar todas as fases da maternidade naturais e na tentativa de incentivar uma relação mãe e filho precoce. Em 24 horas, a mãe em geral está deambulando plenamente. Daí em diante, com o alojamento conjunto, ela será capaz de prover os cuidados de rotina a si própria e a seu filho. Uma vantagem evidente é melhorar sua capacidade para que possa assumir inteiramente os cuidados à criança quando chegar em casa.

### Alta hospitalar

Tradicionalmente, o recém-nato recebe alta junto com sua mãe e, na maioria dos casos, o período de internação da mãe é determinado pelo do recém-nato. Para a alta segura de prematuros tardios, há preocupações específicas (Whyte, 2012). Entre 1970 e meados da década de 1990, o período médio de internação materna reduziu-se de forma constante, e muitas mães receberam alta em menos de 48 horas. Ainda que seja evidente que a maioria dos recém-natos possa receber alta com segurança nas primeiras 48 horas, esse fato não é uma verdade absoluta. Por exemplo, utilizando dados do Canadian Institute for Health Information, Liu e colaboradores (2000) examinaram as taxas de readmissão em mais de 2,1 milhões de altas de recém-nascidos. À medida que a permanência hospitalar reduziu-se de 4,2 dias em 1990 para 2,7 dias em 1997, a taxa de readmissão aumentou de 27 para 38 por 1.000 nascimentos. Desidratação e icterícia foram os principais motivos para essas reinternações, e a lesão cerebral causada por icterícia neonatal será discutida no **Capítulo 33**. Utilizando os dados de alta neonatal do estado de Washington, Malkin e colaboradores (2000) observaram que a taxa de mortalidade em 28 dias aumentou quatro vezes e a taxa de mortalidade em um ano aumentou duas vezes entre os recém-nascidos que receberam alta nas primeiras 30 horas após o nascimento.

Em razão da maior atenção dada à tendência a períodos menores de internação, foi aprovada, nos EUA, a legislação federal de 1996 – The Newborns' and Mothers' Health Protection Act – proibindo que as seguradoras restringissem o período de internação de mães e recém-natos a menos de dois dias para partos vaginais e quatro dias para cesarianas. Como resultado, a permanência média em hospital para parto aumentou de 2,1 dias em 1995 para 2,5 dias em 2000. Esse aumento refletiu em redução no número de permanências hospitalares muito curtos após partos (Hall, 2002). Embora Mosen e colaboradores (2002) tenham concluído que a implementação da nova legislação foi associada a aumento de 6% nos custos, as taxas de readmissão no prazo de sete dias foram reduzidas praticamente à metade. Em uma análise de cerca de 662.000 nascimentos havidos na Califórnia, Datar e Sood (2006) observaram redução nas taxas de readmissão



**FIGURA 32-7** Três instrumentos diferentes usados para circuncisão. **A.** Pinça de Mogen. Os braços da pinça abrem-se no máximo por 3 mm. **B.** Pinça de Gomco, montada. **C.** Dispositivo Plastibell.



hospitalar em 9, 12 e 20%, respectivamente, 1, 2 e 3 anos após a implementação da legislação.

## REFERÊNCIAS

- Ali A, Khadije D, Elahe A, et al: Prophylaxis of ophthalmia neonatorum comparison of Betadine, erythromycin and no prophylaxis. *J Trop Pediatr* 53(6):388, 2007
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Care of the newborn. In: *Guidelines for Perinatal Care*, 7th ed. Washington, 2012, p 265
- American Academy of Pediatrics, Task Force on Circumcision: Circumcision Policy Statement. *Pediatrics* 103:686, 1999
- American Academy of Pediatrics, Task Force on Circumcision: Circumcision Policy Statement. *Pediatrics* 130(3):585, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Breastfeeding: maternal and infant aspects. Committee Opinion No. 361, Reaffirmed 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Circumcision. Committee Opinion No. 260, October 2001, Reaffirmed 2011a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Newborn screening. Committee Opinion No. 481, March 2011b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Planned home birth. Committee Opinion No. 476, February 2011, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Committee Opinion No. 348, November 2006, Reaffirmed 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Pediatrics: Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. January 2003
- American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Pediatrics: The Apgar score. Committee Opinion No. 333, May 2006, Reaffirmed 2010
- Amukele SA, Lee GW, Stock JA, et al: 20-year experience with iatrogenic penile injury. *J Urol* 170:1691, 2003
- Anderson S, Botti C, Li B, et al: Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected among Hispanics by New Jersey newborn screening. *Am J Med Genet A* 158A(9):2100, 2012
- Apgar V: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32:260, 1953
- Apgar V, Holaday DA, James LS, et al: Evaluation of the newborn infant—second report. *JAMA* 168:1985, 1958
- Armstrong L, Stenson BJ: Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:430, 2007
- Arnett RM, Jones JS, Horger EO III: Effectiveness of 1% lidocaine dorsal penile nerve block in infant circumcision. *Am J Obstet Gynecol* 163:1074, 1990
- Bailey RC, Moses S, Parker CB, et al: Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomized controlled trial. *Lancet* 369:643, 2007
- Berens R, Pontus SP Jr: A complication associated with dorsal penile nerve block. *Reg Anesth* 15:309, 1990
- Biban P, Filipovic-Grcic B, Biarent D, et al: New cardiopulmonary resuscitation guidelines 2010: managing the newly born in delivery room. *Early Hum Dev* 87 Suppl 1:S9, 2011
- Boylan PC, Parisi VM: Fetal acid-base balance. In Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal-Fetal Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1994
- Casey BM, Goldaber KG, McIntire DD, et al: Outcomes among term infants when two-hour postnatal pH is compared with pH at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 184:447, 2001a
- Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ: The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 344:467, 2001b
- Catlin EA, Carpenter MW, Brann BS, et al: The Apgar score revisited: influence of gestational age. *J Pediatr* 109:865, 1986
- Centers for Disease Control and Prevention: Breastfeeding report card—United States, 2012. Available at: <http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard2.htm>. Accessed October 10, 2012a
- Centers for Disease Control and Prevention: CDC grand rounds: newborn screening and improved outcomes. *MMWR* 61(21):390, 2012b
- Centers for Disease Control and Prevention: Trends in in-hospital newborn male circumcision—United States, 1999—2010. *MMWR* 60(34):1167, 2011
- Chauhan SP, Cowan BD, Meydrech EF, et al: Determination of fetal acidemia at birth from a remote umbilical arterial blood gas analysis. *Am J Obstet Gynecol* 170:1705, 1994
- Chernick V: Fetal breathing movements and the onset of breathing at birth. *Clin Perinatol* 5:257, 1978
- Christakis DA, Harvey E, Zerr DM, et al: A trade-off analysis of routine newborn circumcision. *Pediatrics* 105:246, 2000
- Credé CSF: *Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen*. Berlin, Hirschwald, 1884
- Datar A, Sood N: Impact of postpartum hospital-stay legislation on newborn length of stay, readmission, and mortality in California. *Pediatrics* 118:63, 2006
- David M, Rumelt S, Weintraub Z: Efficacy comparison between povidone iodine 2.5% and tetracycline 1% in prevention of ophthalmia neonatorum. *Ophthalmology* 118(7):1454, 2011
- Dawes GS: Breathing before birth in animals or man. *N Engl J Med* 290:557, 1974
- Dickinson JE, Eriksen NL, Meyer BA, et al: The effect of preterm birth on umbilical cord blood gases. *Obstet Gynecol* 79:575, 1992
- Dijk PH, Hulzebos CV: An evidence-based view on hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr Suppl* 101(464):3, 2012
- Duerbeck NB, Chaffin DG, Seeds JW: A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determinations. *Obstet Gynecol* 79:959, 1992
- Durieux-Smith A, Fitzpatrick E, Whittingham J: Universal newborn hearing screening: a question of evidence. *Int J Audiol* 47(1):12, 2008
- Dusheiko G: Interruption of mother-to-infant transmission of hepatitis B: time to include selective antiviral prophylaxis? *Lancet* 379(9830):2019, 2012
- Eisenberg MS, Cummins RO, Ho MT: *Code Blue: Cardiac Arrest and Resuscitation*. Philadelphia, Saunders, 1987, p 146
- Freeman JM, Nelson KB: Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 82:240, 1988
- Gaudier FL, Goldenberg RL, Nelson KG, et al: Acid-base status at birth and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 gm infants. *Am J Obstet Gynecol* 170:48, 1994
- Gazzin S, Tiribelli C: Bilirubin-induced neurological damage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(Suppl 1):154, 2011
- Gearhart JP, Rock JA: Total ablation of the penis after circumcision with electrocautery: a method of management and long-term follow-up. *J Urol* 142:799, 1989
- Gilstrap LC III, Leveno KJ, Burris J, et al: Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 161:825, 1989
- Goldaber KG, Gilstrap LC III, Leveno KJ, et al: Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 78:1103, 1991
- Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al: Male circumcision for HIV prevention in Rakai, Uganda: a randomized trial. *Lancet* 369:657, 2007
- Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM: Transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Rev* 29(11):e59, 2008
- Haddad B, Mercer BM, Livingston JC, et al: Outcome after successful resuscitation of babies born with Apgar scores of 0 at both 1 and 5 minutes. *Am J Obstet Gynecol* 182:1210, 2000
- Hall MJ, Owings MF: 2000 National hospital discharge survey. *Adv Data* 329:1, 2002
- Hammerschlag MR: Chlamydial and gonococcal infections in infants and children. *Clin Infect Dis* 53(3):S99, 2011
- Hansen TW: Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. *Dev Med Child Neurol* 53(Suppl 4): 24, 2011
- Hardwick-Smith S, Mastrobattista JM, Wallace PA, et al: Ring block for neonatal circumcision. *Obstet Gynecol* 91:930, 1998
- Isenberg SJ, Apt L, Wood M: A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Engl J Med* 332:562, 1995
- Janssen PA, Selwood BL, Dobson SR, et al: To dye or not to dye: a randomized clinical trial of a triple dye/alcohol regime versus dry cord care. *Pediatrics* 111:15, 2003
- Kapellen TM, Gebauer CM, Brosteanu O, et al: Higher rate of cord-related adverse events in neonates with dry umbilical cord care compared to chlorhexidine powder. Results of a randomized controlled study to compare efficacy and safety of chlorhexidine powder versus dry care in umbilical cord care of the newborn. *Neonatology* 96(1):13, 2009
- Kattwinkel J: *Textbook of Neonatal Resuscitation*, 5th ed. American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2006, p 1–8
- Kaufman GE, Cimo S, Miller LW, et al: An evaluation of the effects of sucrose on neonatal pain with 2 commonly used circumcision methods. *Am J Obstet Gynecol* 186:564, 2002
- Kiremitci S, Tuzun F, Yesilirmak DC, et al: Is gastric aspiration needed for newborn management in delivery room? *Resuscitation* 82(1):40–4, 2011
- Kotaska K, Urinovska R, Klapkova E, et al: Re-evaluation of cord blood arterial and venous reference ranges for pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, according to spontaneous or cesarean delivery. *J Clin Lab Anal* 24(5):300, 2010



- Lander J, Brady-Fryer B, Metcalfe JB, et al: Comparison of ring block, dorsal penile nerve block, and topical anesthesia for neonatal circumcision: a randomized controlled trial. *JAMA* 278:2157, 1997
- Lauer BJ, Spector ND: Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev* 32(8):341, 2011
- Lerman SE, Liao JC: Neonatal circumcision. *Pediatr Clin North Am* 48:1539, 2001
- Lewis E, Shinefield HR, Woodruff BA, et al: Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration. *Pediatr Infect Dis J* 20:1049, 2001
- Liu S, Wen SW, McMillan D, et al: Increased neonatal readmission rate associated with decreased length of hospital stay at birth in Canada. *Can J Public Health* 91:46, 2000
- Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ: Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 177:1391, 1997
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ: Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 172:805, 1995
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ: Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol* 170:1081, 1994
- Malkin JD, Garber S, Broder MS, et al: Infant mortality and early postpartum discharge. *Obstet Gynecol* 96:183, 2000
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: Final Data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1), 2012
- Mastrobattista JM, Swaim LS: Circumcision. In Gilstrap LC III, Cunningham FG, VanDorsten JP (eds): *Operative Obstetrics*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p 657
- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ: Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 340:1234, 1999
- Mokarami P, Wiberg N, Olofsson P: An overlooked aspect on metabolic acidosis at birth: blood gas analyzers calculate base deficit differently. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(5):574, 2012
- Mosen DM, Clark SL, Mundorff MB, et al: The medical and economic impact of the Newborns' and Mothers' Health Protection Act. *Obstet Gynecol* 99:116, 2002
- Mullany LC, Darmstadt GL, Khatri SK, et al: Topical applications of chlorhexidine to the umbilical cord for prevention of omphalitis and neonatal mortality in southern Nepal: a community-based, cluster randomized trial. *Lancet* 367:910, 2006
- Nelson KB, Ellenberg JH: Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 68:36, 1981
- Neulander E, Walfisch S, Kaneti J: Amputation of distal penile glans during neonatal ritual circumcision—a rare complication. *Br J Urol* 77:924, 1996
- Nicoll A: Routine male neonatal circumcision and risk of infection with HIV-1 and other sexually transmitted diseases. *Arch Dis Child* 77:194, 1997
- Novack AH, Mueller B, Ochs H: Umbilical cord separation in the normal newborn. *Am J Dis Child* 142:220, 1988
- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al: Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 122(16 Suppl 2):S516, 2010
- Pippi-Salle JL, Jesus LE, Lorenzo AJ, et al: Glans amputation during routine neonatal circumcision: mechanism of injury and strategy for prevention. *J Pediatr Urol* 9:763, 2013
- Ramin SM, Gilstrap LC, Leveno KJ, et al: Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstet Gynecol* 74:256, 1989
- Riley RJ, Johnson JWC: Collecting and analyzing cord blood gases. *Clin Obstet Gynecol* 36:13, 1993
- Saunders RA, Milner AD: Pulmonary pressure/volume relationships during the last phase of delivery and the first postnatal breaths in human subjects. *J Pediatr* 93:667, 1978
- Siggaard-Anderson O: Blood acid-base alignment nomogram. *Scand J Clin Laborat Invest* 15:211, 1963
- Socol ML, Garcia PM, Riter S: Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. *Am J Obstet Gynecol* 170:991, 1994
- Stang HJ, Gunnar MR, Snellman L, et al: Local anesthesia for neonatal circumcision: effects on distress and cortisol response. *JAMA* 259:1507, 1988
- Taddio A, Stevens B, Craig K, et al: Efficacy and safety of lidocaine-prilocaine cream for pain during circumcision. *N Engl J Med* 336:1197, 1997
- Temkin E: Rooming-in: redesigning hospitals and motherhood in Cold War America. *Bull Hist Med* 76:271, 2002
- Teoh D, Reynolds S: Diagnosis and management of pediatric conjunctivitis. *Pediatr Emerg Care* 19:48, 2003
- Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, et al: Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379:2459, 2012
- Thorngren-Jerneck K, Herbst A: Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 98:65, 2001
- Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al: Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 360(13):1298, 2009
- Tran TT: Hepatitis B: treatment to prevent perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol* 55(2):541, 2012
- United States Department of Health and Human Services: Healthy People 2020: Maternal, Infant, and Child Health. 2010. Available at: <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/objectiveslist.aspx?topicId=26>. Accessed December 27, 2012
- Upadhyay V, Hammodat HM, Pease PWB: Post circumcision meatal stenosis: 12 years' experience. *N Z Med J* 111:57, 1998
- Valero J, Desantes D, Perales-Puchalt A, et al: Effect of delayed umbilical cord clamping on blood gas analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 162(1):21, 2012
- Vento M, Saugstad OD: Oxygen supplementation in the delivery room: updated information. *J Pediatr* 158(2 Suppl):e5, 2011
- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, et al: Newborn screening: towards a uniform screening panel and system. Executive summary. *Genet Med* 8(Suppl 5):1S, 2006
- White CR, Mok T, Doherty DA, et al: The effect of time, temperature and storage device on umbilical cord blood gas and lactate measurement: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(6):587-94, 2012
- Whyte RK: Neonatal management and safe discharge of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal neonatal Med* 17(3):153, 2012
- Yeh P, Emary K, Impey L: The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 119(7):824, 2012
- Zuppa AA, D'Andrea V, Catenazzi P, et al: Ophthalmia neonatorum: what time of prophylaxis? *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(6):769, 2011



# Doenças e Lesões do Recém-nascido a Termo

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO ..... 637

ENCEFALOPATIA E PARALISIA CEREBRAL NEONATAL ..... 638

DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS ..... 643

LESÕES DO RECÉM-NASCIDO..... 645

Os recém-nascidos a termo são suscetíveis a um amplo espectro de doenças. Em muitos casos, as manifestações clínicas desses distúrbios são extensões dos efeitos patológicos já produzidos no feto. Um exemplo comum é o do recém-nascido deprimido e acidótico em razão de septicemia intraparto. Como muitos desses distúrbios têm apresentação distinta, aqueles mais comuns nos recém-nascidos a termo serão considerados aqui, enquanto os mais comuns nos recém-nascidos prematuros serão discutidos no [Capítulo 34](#). Os distúrbios específicos que ocorrem em consequência direta de doenças maternas serão discutidos nos capítulos pertinentes.

## SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

No momento do nascimento, o recém-nascido deve rapidamente se adaptar à respiração de ar, conforme descrito no [Capítulo 7](#). Com a inspiração, ocorre expansão dos alvéolos, eliminação de líquido e secreção de surfactante pelos pneumócitos II para impedir que haja colapso pulmonar. A interferência com essas funções pode produzir insuficiência respiratória com hipoxemia e taquipneia compensatória, em geral denominada *síndrome do desconforto respiratório* (SDR) do neonato. Em prematuros, a SDR é causada por imaturidade pulmonar e insuficiência de surfactante, podendo ser encontradas variantes em crianças maiores e adultos com enfermidade grave ([Capítulo 47](#)). Todos os prematuros têm algum grau de deficiência de componentes do surfactante porque o agente causador danifica o epitélio alveolar. À medida que o feto se aproxima do termo da gestação, reduz-se a deficiência de surfactante como causa da SDR. Em um relato de Pequim, no qual foram descritos os casos de 125 recém-nascidos a termo com SDR, as causas mais frequentes

foram infecção perinatal com síndrome de sepse em 50%, cesariana eletiva em 27%, asfixia grave em 10% e aspiração de mecônio em 7% (Liu, 2010).

### Deficiência de surfactante

A secreção insuficiente de surfactante que leva à SDR se torna menos frequente com o aumento da idade gestacional. Isto posto, mesmo com baixa incidência em recém-nascido a termo, a SDR por deficiência de surfactante não é rara (Berthelot-Ricou, 2012). Sexo masculino e raça branca são fatores de risco independentes (Anadkat, 2012). Além disso, mutações em genes que codificam a síntese da proteína surfactante aumentam essa deficiência (Garmany, 2008; Wambach, 2012). Independentemente da etiologia, quando a secreção de surfactante está reduzida, a fisiopatologia pulmonar, a evolução clínica e a abordagem terapêutica são semelhantes às observadas em recém-nascidos prematuros. O tratamento inclui ventilação mecânica e reposição do surfactante por insuflação ([Capítulo 34](#)). Não há evidências de que o tratamento antenatal com administração de corticosteroide à gestante aumente a síntese de surfactante em fetos prematuros tardios (Gyamfi-Bannerman, 2012). O prognóstico em recém-nascidos a termo depende em grande parte de causa, gravidade e resposta ao tratamento.

### Síndrome de aspiração de mecônio

A fisiologia da eliminação de mecônio com contaminação do líquido amniótico foi estudada em detalhes no [Capítulo 24](#). Em algumas situações, a inalação de líquido amniótico meconial no momento ou próximo do parto causa obstrução aguda das vias aéreas, pneumonite química, disfunção ou inativação de surfactante e hipertensão pulmonar (Swarnam, 2012). Se for grave, a hipoxemia pode causar morte neonatal ou sequelas neurológicas em longo prazo nos sobreviventes.

Dada a frequência elevada (10 a 20%) de líquido amniótico meconial em parturientes a termo, seria razoável presumir que a aspiração de mecônio fosse relativamente comum. Felizmente, a aspiração grave causando insuficiência respiratória fran-



décadas seguintes, persistiu a crença – ainda que errônea – de que eventos intraparto causariam a maioria das incapacidades neurológicas. Esse foi o principal motivo para a escalada nos índices de cesariana com início nos anos de 1970. Infelizmente, como na maioria dos casos a gênese da paralisia cerebral ocorre muito antes do trabalho de parto, esse aumento pouco fez para reduzir o risco de paralisia cerebral (O’Callaghan, 2013).

Esses fatos estimularam a investigação científica para determinar a etiopatogenia dos distúrbios cerebrais fetais e incluir aqueles que causam paralisia cerebral. As primeiras observações foram as de Nelson e Ellenberg (1984, 1985, 1986a), discutidas na sequência. Esses investigadores receberam merecidamente o crédito por terem comprovado que esses distúrbios neurológicos são produzidos por processos multifatoriais complexos causados por uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e obstétricos. É importante ressaltar que esses estudos demonstraram que poucos distúrbios neurológicos estiveram associados a eventos periparto. O interesse internacional juntou-se para esclarecer o possível papel dos eventos intraparto. Em 2000, o Presidente do American College of Obstetricians and Gynecologists, Frank Miller, nomeou um grupo de trabalho para estudar as vicissitudes da encefalopatia e da paralisia cerebral neonatal. A partir de então, os achados do Grupo de Trabalho foram publicados em 2003 pelo American College of Obstetricians and Gynecologists e pela American Academy of Pediatrics (2003). A coalizão de especialidades revisou os dados contemporâneos e estabeleceu os critérios para definir os diversos distúrbios cerebrais neonatais.

Em 2010, 10 anos mais tarde, o então Presidente do American College of Obstetricians and Gynecologists, Richard Waldman, nomeou um segundo Grupo de Trabalho para atualizar esses achados. O Grupo de Trabalho publicou seus achados em 2014 (American College of Obstetricians and Gynecologists e American Academy of Pediatrics, 2014). Os achados desse Grupo de Trabalho são mais circunspectos em comparação com os anteriores. Especificamente, são citadas mais limitações para a identificação das causas da *encefalopatia hipóxico-isquêmica* em comparação com as de outras etiologias da encefalopatia neonatal. O Grupo de Trabalho de 2014 recomenda avaliação multidimensional de cada recém-nascido afetado, sendo advertido que nenhuma estratégia é infalível e, portanto, não é possível obter 100% de certeza ao atribuir uma causa para a encefalopatia neonatal com qualquer estratégia específica.

■ **Encefalopatia neonatal**

O Grupo de Trabalho de 2014 definiu encefalopatia neonatal como uma síndrome de disfunção neurológica identificada nos primeiros dias de vida de recém-nascidos com 35 semanas de gestação ou mais. Manifesta-se por níveis de consciência sub-normais ou por crises convulsivas frequentemente acompanhadas por dificuldade em iniciar e manter a respiração e por depressão no tônus muscular e nos reflexos. A incidência de encefalopatia citada é de 0,27 a 1,1 por 1.000 nascidos a termo vivos, sendo muito mais frequente em prematuros (Ensing, 2013; Plevani, 2013; Takenouchi, 2012; Wu, 2011). Embora o Grupo de Trabalho de 2014 tenha concluído que há muitas causas de encefalopatia e paralisia cerebral, ele se concentrou naquelas sob a denominação *encefalopatia hipóxico-isquêmica* (EHI), que se acredita que tenham ocorrido intraparto. Para identificar as crianças afetadas, há necessidade de avaliação completa, incluindo história materna, antecedentes obstétricos, fatores

intraparto, patologia placentária e evolução neonatal, além dos achados laboratoriais e de neuroimageamento.

Há três níveis clinicamente definidos. A *encefalopatia leve* é caracterizada pela presença de hipervigilância, irritabilidade, inquietação e hipertonía e hipotonía. A *encefalopatia moderada* manifesta-se por letargia, hipertonía grave e crises convulsivas ocasionais. A *encefalopatia grave* manifesta-se por coma, múltiplas convulsões e apneia recorrente.

O Grupo de Trabalho de 2014 também concluiu que, das diversas formas de paralisia cerebral, apenas o tipo *tetraplégico espástico* pode resultar de isquemia primária periparto. É improvável que as outras formas – *paralisia cerebral hemiparética* ou *hemiplégica*, *diplegia espástica* e *ataxia* – sejam causadas por um evento intraparto. A paralisia cerebral discinética ou atáxica, em especial quando acompanhada por algum distúrbio de aprendizagem, geralmente tem origem genética (Nelson, 1998).

**Critérios para encefalopatia hipóxico-isquêmica**

O Grupo de Trabalho de 2014 revisou radicalmente os critérios de 2003 usados para definir um evento periparto agudo consistente com episódio hipóxico-isquêmico e com encefalopatia neonatal. Esses critérios estão descritos na **Tabela 33-1** e são considerados com as seguintes advertências.

**Índice de Apgar.** Índices de Apgar de 5 e 10 minutos baixos estão associados a aumento no risco de disfunção neurológica. Há muitas causas para índices de Apgar baixos, e a maioria desses recém-nascidos não evoluirá com paralisia cerebral. Se o Apgar de 5 minutos tiver sido  $\geq 7$ , é improvável que uma EHI periparto tenha causado paralisia cerebral.

**Estudos acidobásicos.** Níveis baixos de déficit de base e de pH aumentam a probabilidade de que a encefalopatia neonatal tenha sido causada por EHI. Níveis decrescentes formam um *continuum* de aumento de risco, mas a maioria dos recém-nascidos acidêmicos será neurologicamente normal (Wayock, 2013). Níveis de pH arterial do cordão  $> 7,2$  tornam muito improvável a associação com EHI.

**Exames de neuroimagem.** A imagem por ressonância magnética (RM) ou a espectroscopia por ressonância magnética

**TABELA 33-1** Achados consistentes com evento periparto ou intraparto agudo levando a encefalopatia hipóxico-isquêmica

<b>Achados neonatais</b>
Índice de Apgar: $< 5$ aos 5 e 10 minutos
Acidemia arterial umbilical: pH $< 7,0$ e/ou déficit de base $\geq 12$ mmol/L
Neuroimagens com evidências de lesão cerebral aguda: imagem por RM ou ERM consistentes com EHI
Envolvimento multissistêmico consistente com EHI
<b>Tipo e momento de ocorrência de fatores contribuintes</b>
Evento sentinela de hipoxia ou isquemia ocorrendo imediatamente antes ou durante o nascimento
Padrões de monitoramento da frequência cardíaca fetal consistentes com evento periparto ou intraparto agudo

EHI, encefalopatia hipóxico-isquêmica; RM, ressonância magnética; ERM, espectroscopia por ressonância magnética.  
De American College of Obstetricians and Gynecologists e American Academy of Pediatrics, 2014.



(ERM) é a melhor modalidade para visualizar os sinais consistentes com EHI. O Grupo de Trabalho de 2014 concluiu que a ultrassonografia do crânio e a tomografia computadorizada (TC) não teriam sensibilidade no recém-nascido. Imagens por RM e ERM normais após as primeiras 24 horas de vida excluem efetivamente uma causa hipóxico-isquêmica para a encefalopatia. A RM realizada entre 24 e 96 horas talvez seja mais sensível para o momento de ocorrência da lesão cerebral, e a RM entre 7 e 21 dias após o nascimento é a melhor técnica para definir a extensão da lesão cerebral.

**Envolvimento multissistêmico.** Manifestações de lesão multissistêmica neonatal são consistentes com EHI. Estão incluídas lesões renais, gastrintestinais, hepáticas ou cardíacas; anormalidades hematológicas; ou alguma combinação destas. A gravidade da lesão neurológica não necessariamente mantém correlação com as lesões desses outros sistemas.

### Fatores contribuintes

O Grupo de Trabalho de 2014 também concluiu que determinados fatores contribuintes podem ser consistentes com um evento periparto agudo.

**Evento sentinela.** Os eventos obstétricos adversos que possam levar a resultados clínicos catastróficos são denominados eventos sentinela. Entre os exemplos utilizados pelo Grupo de Trabalho de 2014 estão ruptura uterina, descolamento grave de placenta, prolapso de cordão e embolia de líquido amniótico. Martinez-Biarge e colaboradores (2012) estudaram quase 58.000 partos e identificaram 192 casos com um desses eventos sentinela. Desses 192 recém-nascidos, 6% morreram intraparto ou no período neonatal imediato, e 10% evoluíram com encefalopatia neonatal. Em um estudo de 307 casos com prolapso de cordão, a taxa de morte fetal foi de 6,8% (Hartigan, 2013). Além desses eventos sentinelas, outros fatores de risco para acidose neonatal incluem cesariana prévia, idade materna  $\geq 35$  anos, mecônio espesso, corioamnionite e anestesia geral (Johnson, 2014; Maisonneuve, 2011).

**Padrões de frequência cardíaca fetal.** O Grupo de Trabalho de 2014 enfatizou a importância de diferenciar entre o traçado de frequência cardíaca fetal (FCF) anormal à apresentação e aquele que se desenvolve subsequentemente. A classificação nas categorias 1 ou 2 de traçados de FCF associados a Apgar de 5 minutos  $\geq 7$ , gasometria de cordão normal ( $\pm 1$  desvio-padrão), ou ambos, não se mostrou consistente com evento agudo de EHI (Anderson, 2013). Um padrão de FCF no momento da apresentação com variabilidade persistente mínima ou ausente e sem acelerações, com duração  $\geq 60$  minutos e, até mesmo, sem desacelerações, é sugestivo de feto já comprometido. O Grupo de Trabalho recomenda que, se o bem-estar fetal não puder ser confirmado com a presença desses achados, a gestante deva ser avaliada para determinar o melhor método e o momento do parto.

### Aplicação dos critérios do Grupo de Trabalho de 2003

Pareceu provável que a adesão estrita a todos os critérios estabelecidos pelo Grupo de Trabalho de 2003 iria excluir algumas crianças que evoluíram com paralisia cerebral como resultado de encefalopatia neonatal (Strijbis, 2006). Para testar esses critérios, Phelan e colaboradores (2011) aplicaram retrospectivamente os critérios do Grupo de Trabalho de 2003 a 39 crianças nascidas a termo que apresentavam incapacidade permanente

do sistema nervoso central. Esses autores observaram que os critérios do Grupo de Trabalho e esses 39 casos mantinham correlação em vários graus. Dos critérios essenciais, pH  $< 7,0$  e déficit de base  $\geq 12$  mmol/L demonstraram correlação de 97 e 100%, respectivamente; encefalopatia moderada a grave – correlação de 97%; tetraplegia espástica ou forma discinética – 92%, e nenhuma outra causa identificável – 100%. Dos critérios inespecíficos, a identificação de evento hipóxico sentinela manteve correlação de 80%; requisitos para FCF – 100%; Apgar  $\leq 3$  após 5 minutos – 29%; e envolvimento multissistêmico – 100%. Como discutiremos adiante, a ocorrência isolada de evento sentinela teve valor preditivo de apenas 10% para encefalopatia neonatal (Martinez-Biarge, 2012).

### Prevenção

Em sua maioria, as medidas profiláticas para encefalopatia neonatal foram avaliadas em recém-nascidos prematuros (Capítulo 42). Uma delas (a hipotermia) mostrou-se capaz de prevenir a morte e mitigar incapacidade neurológica moderada a grave em recém-nascidos a termo (Nelson, 2014; Pfister, 2010; Shankaran, 2005, 2012). Exames de RM demonstraram atraso das anormalidades difusionais e menor número de infartos com o uso de hipotermia (Bednarek, 2012; Shankaran, 2012). A maioria dos ensaios randomizados demonstrou melhores resultados com hipotermia aplicada a recém-nascidos com 36 semanas ou mais de gestação (Azzopardi, 2009; Guillet, 2012; Jacobs, 2011). Em uma metanálise com mais de 1.200 recém-nascidos, Tagin e colaboradores (2012) concluíram que a hipotermia melhora a taxa de sobrevivência e o desenvolvimento neurológico. Recentemente, estão sendo conduzidos ensaios clínicos realizados para avaliar a terapia concomitante com eritropoietina para neuroprofilaxia (Wu, 2012). Os dados preliminares de um estudo multicêntrico holandês com terapia materna usando alopurinol indicam algum grau de mitigação dos danos cerebrais causados por hipoxia e isquemia (Kaandorp, 2013).

### Paralisia cerebral

O termo refere-se a um grupo de distúrbios não progressivos do movimento ou da postura causados por desenvolvimento anormal ou por dano dos centros cerebrais de controle motor. A paralisia cerebral é classificada pelo tipo de disfunção neurológica – espástica, discinética ou atáxica –, assim como pelo número e pela distribuição dos membros envolvidos – tetraplegia, diplegia, hemiplegia ou monoplegia. Os principais tipos são *tetraplegia espástica* (a mais comum), com forte associação com deficiência intelectual e distúrbios convulsivos; *diplegia*, que é comum em recém-nascidos prematuros ou com baixo peso ao nascer; *hemiplegia*; *tipos coreoatetóticos*; e *variedades mistas*. Embora epilepsia e deficiência intelectual frequentemente acompanhem a paralisia cerebral, poucas vezes estão associados à asfixia perinatal na ausência de paralisia cerebral.

### Incidência e correlação epidemiológica

De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (2011), a prevalência de paralisia cerebral tem relatos variáveis nos Estados Unidos. Em um programa de vigilância em diversos locais em 2006, a prevalência média foi de 2,9 por 1.000 crianças com 8 anos de idade. *É essencial enfatizar que essa taxa foi calculada a partir de todas as crianças – incluindo as prematuras.* Em razão do aumento impressionante na taxa de sobrevivência das crianças prematuras, a taxa global de paralisia cerebral e de outras in-



capacidades do desenvolvimento relatadas nos anos de 1950 se manteve essencialmente inalterada (Boyle, 2011). Estudos de acompanhamento em longo prazo de mais de 900.000 recém-nascidos a termo sem anomalias na Noruega citam incidência de 1 por 1.000 (Moster, 2008). Em contraste, a incidência foi de 91 por 1.000 para recém-nascidos entre 23 e 27 semanas de gestação. Em números absolutos, os recém-nascidos a termo representam metade dos casos de paralisia cerebral, uma vez que há proporcionalmente muito menos recém-nascidos prematuros. Novamente, é preciso enfatizar que a maioria dos estudos não faz distinção entre recém-nascidos a termo e prematuros.

Como observado anteriormente, Nelson e Ellenberg (1984, 1985, 1986a) fizeram diversas observações fundamentais acerca da paralisia cerebral. Seus estudos iniciais tiveram origem em dados do Collaborative Perinatal Project. Nesse projeto, foram incluídas crianças nascidas de quase 54.000 gestações que foram acompanhadas até os 7 anos de idade. Os autores observaram que os fatores de risco para paralisia cerebral mais frequentemente associados foram: (1) evidências de anormalidades genéticas, como deficiência intelectual materna ou malformações congênitas fetais; (2) peso ao nascer < 2.000 g; (3) nascimento antes de 32 semanas; e (4) infecção perinatal. Esses autores também observaram que as complicações obstétricas não se mostraram fortemente preditivas, e apenas 20% das crianças afetadas tinham marcadores de asfixia perinatal. *Pela primeira vez, identificavam-se evidências consistentes de que a causa da maioria dos casos de paralisia cerebral era desconhecida e, mais importante, de que apenas uma pequena proporção seria causada por EHI neonatal.* Igualmente importante, não se verificou qualquer intervenção isolada que pudesse prevenir uma grande proporção de casos.

Desde então, numerosos trabalhos confirmaram muitos desses achados e identificaram uma lista impressionante de outros fatores de risco, apresentados na **Tabela 33-2**. Como esperado, o nascimento prematuro continua a ser o fator de risco isoladamente mais importante (Goepfert, 1996; Thorngren-Jerneck, 2006). Os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional também estão sob maior risco. Stoknes e colaboradores (2012) demonstraram que, em mais de 90% dos recém-nascidos com restrição do crescimento, a paralisia cerebral foi causada por fatores anteriores ao parto. Diversos outros fatores de risco placentários e neonatais foram correlacionados com anomalias no desenvolvimento neurológico (Ahlin, 2013; Avagliano, 2010; Blair, 2011; Redline, 2005, 2008). Alguns fatores placentários foram discutidos no **Capítulo 6**; para dar apenas um exemplo, observou-se aumento substantivo no risco com corioamnionite (Gilbert, 2010; Shatrov, 2010). Um exemplo de causa neonatal é o acidente vascular encefálico arterial isquêmico neonatal, que pode estar associado a trombofilias fetais herdadas (Gibson, 2005; Harteman, 2013; Kirton, 2011). Além disso, recém-nascidos com cardiopatias congênitas isoladas têm maior risco de microcefalia, possivelmente em razão de hipoxemia fetal crônica (Barbu, 2009). Outras causas de paralisia cerebral são anemia fetal, transfusão feto-fetal, transfusões intrauterinas e síndrome alcoólica fetal (DeJong, 2012; Lindenburg, 2013; O’Leary, 2012; Rossi, 2011; Spruijt, 2012).

**Eventos intraparto.** Com o National Collaborative Perinatal Project, observou-se que a hipoxemia intraparto esteve ligada à minoria dos casos de paralisia cerebral. Entretanto, como o estudo foi realizado na década de 1960, os critérios utilizados para determinar a causa de forma precisa eram inconsistentes. A participação da EHI nos distúrbios neurológicos subsequen-

**TABELA 33-2** Fatores de risco perinatais aumentados em crianças com paralisia cerebral

Fatores de risco	Razão de risco	IC 95%
Polidrâmnio	6,9	1,0-49,3
Descolamento da placenta	7,6	2,7-21,1
Intervalo entre gestações < 3 meses ou > 3 anos	3,7	1,0-4,4
Parto prematuro espontâneo	3,4	1,7-6,7
Parto prematuro entre 23 e 27 semanas	78,9	56,5-110
Apresentação pélvica ou de face, situação transversa	3,8	1,6-9,1
Malformação grave ao nascer	5,6	8,1-30,0
Malformação não grave ao nascer	6,1	3,1-11,8
Tempo para chorar > 5 minutos	9,0	4,3-18,8
Baixo peso da placenta	3,6	1,5-8,4
Infarto placentário	2,5	1,2-5,3
Corioamnionite		
Clínica	2,4	1,5-3,8
Histológica	1,8	1,2-2,9
Outras <sup>a</sup>	—	—

IC, índice de confiança.  
<sup>a</sup>Inclui síndrome do desconforto respiratório, aspiração de mecônio, cesariana de emergência ou parto vaginal instrumental, hipoglicemia, hipertensão gestacional, hipotensão, idade materna avançada, parto noturno, crise convulsiva, restrição do crescimento fetal, sexo masculino e nuliparidade.  
De Ahlin, 2013; Blair, 2011; Livinec, 2005; McIntyre, 2013; Moster, 2008; Nelson, 1985, 1986a, 2012; O’Callaghan, 2011; Redline, 2005; Shatrov, 2010; Takenouchi, 2012; Torfs, 1990; Wu, 2012.

tes foi discutida em detalhes anteriormente. Assim, o Grupo de Trabalho de 2003 aplicou esses critérios para desfechos mais contemporâneos e determinou que apenas 1,6 caso de paralisia cerebral a cada 10.000 nascimentos poderia ser atribuído unicamente à hipoxia intraparto. Esse dado foi corroborado por um estudo realizado na Austrália entre 1975 e 1980 (Stanley, 1991). Esses pesquisadores concluíram que em 92% dos casos seria improvável que uma lesão intraparto fosse a causa da paralisia cerebral; em 3% seria possível, e em apenas 5% seria provável. Em outra revisão de 209 crianças com incapacidade neurológica, 75% foram classificados como não preveníveis (Phelan, 1996). Em outro estudo com 213 dessas crianças, apenas em 2% dos casos o quadro poderia ser atribuído à hipoxia intraparto (Strijbis, 2006).

**Monitoramento intraparto dos batimentos cardíacos fetais**

Apesar das persistentes tentativas de validar o monitoramento eletrônico fetal contínuo intraparto como meio efetivo de prevenir resultados perinatais adversos, as evidências não corroboram sua capacidade de predizer ou de reduzir o risco de paralisia cerebral (Clark, 2003; Devoe, 2011; MacDonald, 1985; Thacker, 1995). É importante ressaltar que nenhum padrão específico de FCF se mostrou preditivo de paralisia cerebral, e não se encontrou qualquer relação entre resposta clínica aos padrões anormais e resultados neurológicos (Melone, 1991; Nelson, 1996). De fato, a existência de padrão anormal de FCF e de evolução final com paralisia cerebral talvez reflita



uma anormalidade neurológica preexistente (Phelan, 1994). Em razão desses trabalhos, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) concluiu que o monitoramento fetal eletrônico não reduz a incidência de incapacidades neurológicas em longo prazo.

Índices de Apgar

De forma geral, os índices de Apgar de 1 e 5 minutos são preditores fracos de incapacidade neurológica em longo prazo. Entretanto, quando o Apgar de 5 minutos é menor que 3, aumentam substancialmente os riscos de óbito neonatal e de sequelas neurológicas (Dijxhoorn, 1986; Nelson, 1984). Em um estudo sueco, 5% dessas crianças necessitaram de ensino especial subsequentemente (Stuart, 2011). Em um estudo norueguês, a incidência desses índices baixos de Apgar foi de 0,1% em mais de 235.000 recém-nascidos. Quase 25% vieram a óbito, e 10% dos sobreviventes evoluíram com paralisia cerebral (Moster, 2001).

A persistência além de 5 minutos desses índices extremamente baixos manteve correlação forte com risco aumentado de morbidade neurológica e morte (Grünebaum, 2013). Evidentemente que isso não é absoluto, e o Grupo de Trabalho de 2003 citou risco de 10% de paralisia cerebral em recém-nascidos com Apgar entre 0 e 3 aos 10 minutos. Para Apgar de 15 minutos ≤ 2, a taxa de mortalidade foi de 53% e a de paralisia cerebral foi de 36%, e para Apgar aos 20 minutos ≤ 2, a taxa de mortalidade foi de 60% e a de paralisia cerebral foi de 57%. Alguns desfechos no estudo norueguês nos recém-nascidos com esses índices de Apgar baixos aos 5 minutos são apresentados na [Tabela 33-3](#). Os sobreviventes com Apgar 0 aos 10 minutos têm desfechos ainda piores. Em uma revisão feita com 94 desses lactentes, 78 morreram, e todos os sobreviventes apresentaram incapacidades em longo prazo (Harrington, 2007).

Gasometria no sangue do cordão umbilical

Como descrito anteriormente, as evidências objetivas de acidose metabólica – pH do sangue arterial do cordão < 7,0 e déficit de base ≥ 12 mmol/L – representam fator de risco para encefalopatia, assim como para paralisia cerebral. O risco aumenta quando a acidose piora. A partir da revisão que fizeram de 51 trabalhos, Malin e colaboradores (2010) concluíram que

TABELA 33-3 Comparação de mortalidade e morbidade em recém-nascidos noruegueses pesando > 2.500 g em função do Apgar aos 5 minutos

Resultado	Apgar 0-3	Apgar 7-10	Risco relativo (IC 95%)
Número	292	233.500	
Taxa de mortalidade			
Neonatal	16,5%	0,05%	386 (270-552)
Lactentes	19,2%	0,3%	76 (56-103)
1-8 anos	3%	0,2%	18 (8-39)
Taxa de morbidade			
Paralisia cerebral	6,8%	0,09%	81 (48-128)
Deficiência intelectual	1,3%	0,1%	9 (3-29)
Outras neurológicas	4,2%	0,5%	9 (5-17)
Não neurológicas	3,4%	2,0%	2 (0,8-5,5)

Dados de Moster, 2001.

o pH baixo no sangue do cordão mantém correlação com risco aumentado de encefalopatia e de paralisia cerebral. Contudo, quando usadas isoladamente, essas determinações não são acuradas na predição de sequelas neurológicas em longo prazo (Dijxhoorn, 1986; Yeh, 2012).

Dados de vários trabalhos demonstraram que o pH < 7,0 é o limite para acidemia clinicamente significativa (Gilstrap, 1989; Goldaber, 1991). A probabilidade de morte neonatal aumenta quando o pH arterial do cordão cai a 7,0 ou menos. Casey e colaboradores (2001) relataram que, quando o pH foi igual ou inferior a 6,8, a taxa de mortalidade neonatal aumentou 1.400 vezes. Quando o pH do sangue do cordão foi ≤ 7,0 e o Apgar de 5 minutos foi de 0 a 3, houve aumento de 3.200 vezes no risco de morte neonatal.

No estudo realizado em Oxford, houve resultados neurológicos adversos em 0,36% daqueles com pH < 7,1 e em 3% daqueles com pH < 7,0 (Yeh, 2012). Como mencionamos, as complicações no recém-nato aumentam em conjunto com a gravidade da acidemia ao nascimento. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012d), ocorre encefalopatia em 10% dos recém-nascidos cujo déficit de base no sangue arterial do cordão umbilical esteja entre 12 e 16 mmol/L, e em 40% daqueles cujo déficit seja > 16 mmol/L. Em um estudo sueco, os pesquisadores observaram que os níveis de lactato no sangue do cordão talvez sejam superiores ao déficit de base para o prognóstico de distúrbios neurológicos (Wiberg, 2010).

Glóbulos vermelhos nucleados e linfócitos

Glóbulos vermelhos e linfócitos imaturos entram na circulação de recém-nascidos a termo em resposta à hipoxia ou à hemorragia. Nas últimas duas décadas, a quantificação dessas células foi proposta como forma de medição de hipoxia, mas a maioria dos estudos não confirmou essa premissa (Hankins, 2002; Silva, 2006; Walsh, 2011, 2013). O Grupo de Trabalho de 2003 concluiu que seu uso estava sob investigação.

Neuroimageamento em encefalopatia e paralisia cerebral

Várias técnicas de neuroimageamento proporcionaram *insights* importantes sobre a etiologia e a evolução da EHI perinatal e posterior paralisia cerebral. É importante ressaltar que os achados são altamente dependentes da idade fetal. O cérebro do prematuro no período neonatal responde de forma muito diferente a um episódio isquêmico em comparação ao de um recém-nascido a termo. Outros fatores são intensidade e duração da agressão, assim como restauração da hipoperfusão vascular encefálica. Assim, a datação precisa de uma lesão com exames de neuroimageamento não é uma meta realista. Os relatos são de dois tipos – aqueles em que o exame de neuroimageamento foi realizado durante o período neonatal e aqueles exames realizados quando a criança mais crescida foi diagnosticada com paralisia cerebral.

Neuroimageamento no período neonatal

Sobre o uso precoce, o Grupo de Trabalho de 2014 concluiu que essas técnicas de imageamento proporcionam as seguintes informações:

- 1. Os exames ultrassonográficos em geral são normais no dia do nascimento. Começa-se a observar aumento da ecogenicidade nos núcleos talâmicos e nos gânglios da base



aproximadamente após 24 horas. Esse sinal evolui ao longo de 2 a 3 dias e persiste por 5 a 7 dias.

2. Os exames de TC geralmente estão normais no primeiro dia em recém-nascidos a termo. A redução da densidade no tálamo ou nos gânglios da base começa a ser identificada em torno de 24 horas e persiste por 5 a 7 dias.
3. As imagens por RM detectam algumas anormalidades no primeiro dia. Nas primeiras 24 horas, a RM pode revelar restrição na difusão hídrica com pico em torno de cinco dias e desaparecimento no prazo de duas semanas. As aquisições com imagens ponderadas em T1 e T2 revelam anormalidades variadas, cujo início ocorre com menos de 24 horas até vários dias. Em um trabalho realizado com 175 recém-nascidos a termo com encefalopatia aguda, relatou-se que a imagem por RM demonstrando lesões nos gânglios da base foi capaz de prever de forma acurada incapacidade motora aos 2 anos de idade (Martinez-Biarge, 2012).

O Grupo de Trabalho de 2014 concluiu que, para recém-nascidos a termo, os exames de imagem são úteis para avaliar o momento da lesão, mas fornecem apenas uma janela de tempo sem precisão absoluta. Os achados em recém-nascidos prematuros serão considerados no [Capítulo 34](#).

### Neuroimageamento em crianças maiores com paralisia cerebral

Os exames de imagem realizados em crianças diagnosticadas com paralisia cerebral costumam revelar achados anormais. Wu e colaboradores (2006) utilizaram TC e RM para estudar 273 crianças nascidas após 36 semanas de gestação que mais tarde foram diagnosticadas com paralisia cerebral. Embora 33% desses estudos tenham sido normais, observou-se infarto arterial focal em 22%, malformações cerebrais em 14% e lesão periventricular da substância branca em 12%. Em outro estudo com 351 crianças com paralisia cerebral – cerca de metade delas nascidas próximo do termo –, houve achados anormais da RM em 88% (Bax, 2006). Achados semelhantes foram relatados em um estudo australiano (Robinson, 2008).

Também foram usadas técnicas de TC e de RM em crianças maiores na tentativa de definir o momento da lesão cerebral fetal ou perinatal. Wiklund e colaboradores (1991a,b) estudaram 83 crianças com idades entre 5 e 16 anos, nascidas a termo e que evoluíram com paralisia cerebral hemiplégica. Quase 75% apresentaram achados anormais na TC, e esses pesquisadores concluíram que mais da metade apresentava achados de TC que sugeriam *lesão pré-natal*. Cerca de 20% dos casos foram atribuídos a *lesão perinatal*. Em um estudo semelhante, Robinson e colaboradores (2008) utilizaram imagem por RM. Eles relataram achados patológicos em 84% das crianças com tetraplegia espástica, que foi a lesão neurológica que o Grupo de Trabalho de 2014 relatou estar correlacionada com encefalopatia neonatal.

### Deficiência intelectual e transtornos convulsivos

A expressão *deficiência intelectual* atualmente é preferida em detrimento da anterior, culturalmente insensível, *retardo mental* (Centers for Disease Control and Prevention, 2012). Ela descreve um espectro de incapacidades e transtornos convulsivos que costumam acompanhar a paralisia cerebral. Contudo,

quando qualquer um deles se manifesta isoladamente, é raro que tenham sido causados por hipoxia perinatal (Nelson, 1984, 1986a,b). A deficiência intelectual grave tem prevalência de 3 em cada 1.000 crianças, e suas causas mais frequentes são distúrbios cromossômicos, mutações genéticas e outras malformações congênitas. Finalmente, nascimento prematuro é uma associação comum nesses casos (Moster, 2008).

Os principais preditores de distúrbios convulsivos são malformações (cerebrais e não cerebrais), história familiar de crises convulsivas, e crises convulsivas neonatais (Nelson, 1986b). A encefalopatia neonatal causa uma pequena proporção dos distúrbios convulsivos. Os relatos da Neonatal Research Network e de outros estudos concluíram que a gravidade crescente da encefalopatia mantém maior correlação com as crises convulsivas (Glass, 2011; Kwon, 2011).

### Transtornos do espectro autista

De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (2012), a frequência de autismo é de quase 0,5%, e a dos transtornos de hiperatividade e déficit de atenção é de 6,7%. Embora esses quadros possam estar associados com condições metabólicas maternas, nenhum foi convincentemente ligado a eventos periparto (Krakowiak, 2012).

## DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS

Há alguns distúrbios neonatais de eritrócitos, plaquetas e da coagulação com os quais o obstetra deve estar familiarizado. Como ocorre com a maioria das demais condições manifestadas pelo recém-nascido logo após o nascimento, muitos desses problemas hematológicos são adquiridos pelo feto e persistem no período neonatal.

### Anemia

Após 35 semanas de gestação, a concentração média de hemoglobina no sangue do cordão é de cerca de 17 g/dL, e valores abaixo de 14 g/dL são considerados anormais. Em uma revisão de quase 3.000 partos, concluiu-se que o pinçamento tardio do cordão esteve associado a aumento médio de 2,2 g/dL na hemoglobina (McDonald, 2008). Infelizmente, essa prática quase dobrou a incidência de hiperbilirrubinemia a necessitar de fototerapia. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) concluiu que o momento ideal para o pinçamento do cordão em recém-nascidos a termo não foi determinado. Por outro lado, a concentração de hemoglobina no sangue do cordão pode estar anormalmente baixa ou cair após o nascimento. A anemia fetal tem muitas causas e foi discutida no Capítulo 15.

Observa-se anemia aguda com hipovolemia em partos nos quais a placenta é seccionada ou dilacerada, algum vaso fetal é perfurado ou lacerado, ou em que o feto é seguro bem acima do nível da placenta por algum tempo antes do pinçamento do cordão. Lesões intracranianas ou extracranianas ou traumatismos em órgãos intra-abdominais também podem causar hemorragia com anemia aguda (Akin, 2011).

### Policitemia e hiperviscosidade

A policitemia neonatal com hiperviscosidade sanguínea está associada à hipoxia crônica na vida intrauterina, síndrome de transfusão feto-fetal, restrição do crescimento placentário



e fetal, macrosomia por diabetes materno e transfusão no momento do nascimento. As recomendações atuais publicadas pelo International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) é atrasar o pinçamento do cordão no mínimo por 1 minuto após o nascimento (Davis, 2012). Quando o hematócrito ultrapassa 65, a viscosidade sanguínea aumenta de maneira acentuada, podendo causar pletora neonatal, cianose ou aberrações neurológicas. Em razão do menor tempo de vida dos eritrócitos macrocíticos fetais, a hiperbilirrubinemia com frequência acompanha a policitemia, como será discutido subsequentemente. Outros achados seriam trombocitopenia, eritrócitos fragmentados e hipoglicemia. Talvez haja necessidade de exsanguineotransfusão parcial em alguns neonatos.

### ■ Hiperbilirrubinemia

A maturação hepática não é completa, mesmo em fetos a termo, e, como consequência, alguma bilirrubina não conjugada – ligada à albumina ou livre – é retirada por transferência à placenta para ser conjugada no fígado materno (**Capítulo 7**). Após o nascimento, a proteção do feto contra a bilirrubina não conjugada se perde caso não haja depuração rápida. Como a depuração é totalmente dependente da função hepática do neonato, o resultado são graus variáveis de hiperbilirrubinemia neonatal. Mesmo no recém-nascido a termo, a bilirrubina sérica em geral aumenta durante 3 a 4 dias para atingir níveis de até 10 mg/dL. Após esse período, a concentração costuma diminuir rapidamente. Em um trabalho de grande porte, 1 a 2% dos lactentes nascidos com 35 semanas ou mais de gestação apresentaram nível de bilirrubina total > 20 mg/dL (Eggert, 2006). Em cerca de 15% dos recém-nascidos a termo, os níveis de bilirrubina causam alterações clinicamente evidentes na coloração da pele, naquilo que é denominado *icterícia fisiológica* (Burke, 2009). Como esperado, em recém-nascidos prematuros, o aumento dos níveis de bilirrubina é mais acentuado e prolongado.

### Encefalopatia bilirrubínica aguda e kernicterus

Níveis séricos excessivamente altos de bilirrubina podem ser neurotóxicos aos recém-nascidos (Dijk, 2012; Watchko, 2013). A patogênese é complexa e a toxicidade assume duas formas. A *encefalopatia bilirrubínica aguda* é encontrada nos primeiros dias de vida e caracteriza-se por hipotonia, dificuldade de alimentação, letargia e respostas anormais ao potencial evocado auditivo (Kaplan, 2011). A identificação e o tratamento imediatos em geral reduzem a neurotoxicidade progressiva. A forma crônica é denominada *kernicterus* – do grego, *icterícia dos núcleos*. A neurotoxicidade segue-se ao depósito de bilirrubina com tingimento dos gânglios da base e do hipocampo e é complementarmente caracterizada por degeneração neuronal profunda. Os sobreviventes apresentam espasticidade, incoordenação muscular e graus variáveis de deficiência intelectual. Embora haja correlação direta entre *kernicterus* e níveis de bilirrubina não conjugada acima de 18 a 20 mg/dL, o quadro pode ocorrer com concentrações muito mais baixas, em especial em recém-nascidos muito prematuros (Sgro, 2011). A hemólise contínua é um fator de risco para *kernicterus*, e a experiência acumulada no Collaborative Perinatal Project indica que níveis de bilirrubina  $\geq 25$  mg/dL estão diretamente relacionados com *kernicterus* apenas com hemólise Coombs-positiva em andamento (Kuzniewicz, 2009). Esse fato foi recentemente confirmado em um trabalho publicado por Vandborg e colaboradores (2012).

### Tratamento e prevenção

Diversas formas de fototerapia são usadas para prevenir e tratar a hiperbilirrubinemia neonatal (Hansen, 2011). Esses “banhos de luz” emitem um espectro de 460 a 490 nm, o que aumenta a oxidação da bilirrubina e sua depuração renal, reduzindo os níveis séricos. A luz que penetra a pele acelera o fluxo sanguíneo periférico, o que também aumenta a foto-oxidação. É problemático que os dispositivos disponíveis não estejam padronizados (Bhutani, 2011). Outra vantagem é que a exsanguineotransfusão raramente se faz necessária com a fototerapia. Há estudos realizados tanto em prematuros quanto em recém-nascidos a termo que atestam a eficácia da fototerapia (Watchko, 2013). Em um trabalho realizado pela Neonatal Research Network, concluiu-se que a fototerapia agressiva em neonatos de baixo peso reduziu as taxas de prejuízo ao desenvolvimento neurológico (Newman, 2006).

Para recém-nascidos a termo, a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) reiteram a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento imediato com fototerapia para prevenção de encefalopatia bilirrubínica. Apesar dessas medidas, a encefalopatia bilirrubínica persiste ocorrendo, o que está de certo modo correlacionado com altas hospitalares precoces (Gazzin, 2011; Kaplan, 2011; Sgro, 2011). De acordo com Burke e colaboradores (2009), as hospitalizações para tratamento de kernicterus em recém-nascidos a termo ocorriam a uma taxa de 5,1 a cada 100.000 em 1988. Contudo, desde então, essa taxa foi reduzida para 0,4 a 2,7 casos por 100.000 nascidos (Watchko, 2013).

### ■ Doença hemorrágica do recém-nascido

Esse distúrbio é caracterizado pela presença de sangramento espontâneo interno ou externo iniciado a qualquer momento depois do nascimento. A maioria das doenças hemorrágicas resulta de níveis anormalmente baixos dos fatores da coagulação dependentes de vitamina K – os fatores V, VII, IX, X, protrombina e proteínas C e S (Zipursky, 1999). Os recém-nascidos cujas mães tenham sido tratadas com anticonvulsivantes têm risco aumentado, pois esses medicamentos suprimem a síntese de alguns desses fatores no fígado materno (**Capítulo 60**). A doença hemorrágica clássica em geral se evidencia 2 a 5 dias após o nascimento quando não se administra vitamina K profilática no momento do parto (Busfield, 2013). A hemorragia tardia pode ocorrer entre 2 e 12 semanas nos recém-nascidos que estejam sendo alimentados exclusivamente com leite materno, uma vez que o leite humano contém níveis muito baixos de vitamina K. Outras causas de hemorragia neonatal são hemofilia, sífilis congênita, sepse, púrpura trombocitopênica, eritroblastose e hemorragia intracraniana.

A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam profilaxia rotineira para doença hemorrágica com a aplicação intramuscular de uma dose de 0,5 a 1 mg de vitamina K<sub>1</sub> (fitonadiona). A administração por via oral não é efetiva, e a administração da vitamina K à mãe resulta em transporte muito pequeno ao feto. Para o tratamento de sangramento ativo, a vitamina K deve ser injetada por via intravenosa.

### ■ Trombocitopenia

Contagens excessivamente baixas de plaquetas em recém-nascidos a termo podem ter várias etiologias, como distúrbios imu-



nológicos, infecções, drogas ou defeitos plaquetários herdados, ou podem fazer parte de uma síndrome congênita. Em muitos casos, a trombocitopenia é uma extensão de algum distúrbio fetal, como infecção por parvovírus B19, citomegalovírus, toxoplasmose e outros discutidos nos [Capítulos 64 e 65](#). Os recém-nascidos a termo admitidos em unidades de terapia intensiva neonatal, em especial com sepse, apresentam aumento no consumo de plaquetas (Eissa, 2013). Nesses casos, por vezes haverá necessidade de transfusão (Sallmon, 2012).

Trombocitopenia imune

Nas mulheres com doença autoimune, como lúpus eritematoso sistêmico ou trombocitopenia imunológica, ocorre transferência de imunoglobulina (Ig) G antiplaquetas ao feto, o que acelera a destruição de plaquetas. Em sua maioria, os casos são leves, e a contagem de plaquetas em geral atinge o nadir em 48 a 72 horas. O tratamento da mãe com corticosteroides geralmente não tem efeito sobre as plaquetas fetais. É raro haver necessidade de coleta de amostra de sangue fetal para contagem de plaquetas, e o número de plaquetas costuma ser suficiente para prevenir hemorragia fetal durante o parto ([Capítulo 56](#)).

Trombocitopenia aloimune

A trombocitopenia aloimune (TAI), ou trombocitopenia aloimune neonatal (TAIN), é causada por disparidade antigênica entre plaquetas maternas e fetais. Se houver aloimunização materna, a migração transplacentária de anticorpos IgG antiplaquetas causa trombocitopenia fetal grave, que foi discutida em detalhes no [Capítulo 15](#).

Síndrome de pré-eclâmpsia

A função e a destruição das plaquetas maternas podem ser intensamente afetadas em mulheres com pré-eclâmpsia grave. Isto posto, a trombocitopenia fetal ou neonatal raramente é causada por síndrome de pré-eclâmpsia, mesmo quando a gestante apresenta trombocitopenia grave. O estudo de grande porte com pares de mães e neonatos nascidos no Parkland Hospital refutou relatos anteriores que indicavam associação entre trombocitopenia neonatal e pré-eclâmpsia (Pritchard, 1987). A trombocitopenia neonatal foi associada a parto prematuro e suas diversas complicações ([Capítulo 34](#)).

LESÕES DO RECÉM-NASCIDO

O tocotraumatismo pode complicar qualquer parto. Assim, embora alguns tipos estejam mais associados a parto “traumático” com fórceps ou a vácuo, outros são encontrados em partos de resto não complicados por via vaginal ou por cesariana. Nesta seção, algumas lesões serão discutidas de forma geral, mas lesões específicas serão ou foram descritas em outras seções, junto com as complicações obstétricas com as quais estão associadas, como apresentação pélvica no [Capítulo 28](#) ou gestação multifetal no [Capítulo 45](#).

Incidência

Nos três estudos populacionais nos quais foram incluídos mais de 8 milhões de recém-nascidos a termo, a incidência global de tocotraumatismo foi de 20 a 26 por 1.000 nascimentos (Baskett, 2007; Linder, 2012; Moczygemba, 2010). Desses estudos, os dados da Nova Escócia, no Canadá, estão apresenta-

TABELA 33-4 Incidência de traumatismos maiores e menores no parto – Nova Escócia, 1988-2001

Tipo de parto (taxa de trauma por 1.000)	Número	Tocotraumatismo (taxa por 1.000)	
		Maior <sup>a</sup>	Menor <sup>b</sup>
<b>Espontâneo (14)</b>	88.324	1,2	13
<b>Assistido</b>			
Vácuo (71)	3.175	3,7	67
Fórceps (58)	10.478	5,2	53
<b>Assistido malsucedido</b>			
Vácuo (105)	609	8,3	100
Fórceps (56)	714	7,0	50
<b>Cesariana (8,6)</b>	16.132	0,3	8,3
Com trabalho de parto (12)	10.731	0,4	11,9
Sem trabalho de parto (1,2)	5.401	0,2	1,1
<b>Todos (19,5)</b>	119.432	1,6	18

<sup>a</sup>Traumatismo maior = fratura do crânio com afundamento, hemorragia intracraniana, plexopatia braquial, ou uma combinação destas.  
<sup>b</sup>Traumatismo menor = fratura linear do crânio, outras fraturas, paralisia facial, cefalematoma, ou uma combinação destes.  
Dados de Baskett, 2007.

dos na [Tabela 33-4](#) com risco global de traumatismo de 19,5 por 1.000 partos. Apenas 1,6 por 1.000 ocorreu por traumatismo maior, e essas taxas foram máximas com partos instrumentais malsucedidos e mínimas nas cesarianas sem trabalho de parto. Assim, a maior parte das lesões traumáticas foi de pouca importância, com incidência de 18 por 1.000 partos.

No estudo da Maternal-Fetal Medicine Units Network, as lesões associadas a cesariana foram descritas por Alexander e colaboradores (2006). Foram identificadas 400 lesões em um total de 37.100 operações – uma taxa de 11 por 1.000 cesarianas. Embora as lacerações de pele tenham predominado (7 por 1.000), entre as lesões mais graves havidas nesses 400 recém-nascidos estavam 88 cefalo-hematomas, 11 fraturas de clavícula, 11 paralisias de nervo facial, 9 plexopatias braquiais e 6 fraturas de crânio.

Lesões de crânio

Os traumatismos cranianos associados ao trabalho de parto ou ao nascimento podem ser *externos* e evidentes, como nos casos de fratura de crânio ou de mandíbula, e podem ser *intracranianos* e, em alguns casos, *ocultos*. A cabeça do feto tem plasticidade considerável e pode sofrer moldagem acentuada. Raramente, a moldagem intensa resulta em laceração de veias corticais que drenam para o seio sagital, as veias cerebrais internas, a veia de Galeno ou para o próprio tentório. Como consequência, é possível encontrar hemorragia intracraniana, subdural e, até mesmo, peridural após parto vaginal aparentemente sem intercorrências (Scheibl, 2012). O sangramento também pode ser assintomático. Por outro lado, a hemorragia subgaleal associada a parto instrumental pode ser letal (Doumouchtsis, 2008; Swanson, 2012). Em casos raros de traumatismo craniano grave, ocorre embolia de tecido cerebral fetal para o coração ou para os pulmões (Cox, 2009).



Hemorragia intracraniana

A hemorragia intracraniana está relacionada principalmente com a idade gestacional. Especificamente, a maioria das hemorragias em recém-nascidos prematuros resulta de hipoxia e isquemia, enquanto nos recém-nascidos a termo o traumatismo é a causa mais frequente. Algumas variedades são apresentadas na Tabela 33-5. É importante ressaltar que, em alguns recém-nascidos, não se encontra uma suposta causa. Em muitos casos, a hemorragia intracraniana é assintomática. A incidência relatada varia, mas é máxima nos partos operatórios – tanto vaginal quanto cesariano. No trabalho publicado por Moczygemba e colaboradores (2010), considerando mais de 8 milhões de fetos únicos nascidos, a taxa global de hemorragia intracraniana foi de cerca de 0,2 por 1.000 nascidos – 1 por 5.000. Em um estudo realizado na cidade de Nova Iorque, Werner e colaboradores (2011) citaram incidência combinada de 0,12% em partos operatórios de fetos únicos em nulíparas, ou cerca de 1 em 750 procedimentos. As taxas de hemorragia intracraniana foram de 1:385 com extração a vácuo, 1:515 com fórceps, e 1:1.210 com cesariana. Em outro estudo, a incidência foi próxima de 1% nos partos com extração a vácuo (Simonson, 2007). De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a), a incidência de hemorragia intracraniana por traumatismo do parto foi substancialmente reduzida com a eliminação dos partos vaginais operatórios difíceis. Esse fato foi confirmado em um relatório recente sobre partos cuidadosamente conduzidos com fórceps Kielland (Burke, 2012).

O prognóstico nos casos de hemorragia depende de sua localização e extensão, como mostra a Tabela 33-5. Por exemplo, as hemorragias subdural e subaracnóidea raramente resultam em anormalidades neurológicas, enquanto os hematomas volumosos são graves. Qualquer sangramento para dentro do parênquima em razão de hemorragia intraventricular ou intracerebelar com frequência causa danos graves e permanentes, ou morte. A hemorragia periventricular raramente causa o tipo de sequela que é comum nos prematuros (Capítulo 34).

Os recém-nascidos com hemorragia subdural ou infratentorial traumática apresentam anormalidades neurológicas no

momento do nascimento (Volpe, 1995). Aqueles gravemente afetados apresentam estupor ou coma, rigidez de nuca e opistótono que se agravam em minutos a horas. Alguns recém-nascidos deprimidos parecem melhorar até cerca de 12 horas de vida, quando sonolência, apatia, choro débil, palidez, incapacidade de sugar, dispneia, cianose, vômitos e convulsões se tornam evidentes.

A hemorragia intracraniana espontânea também tem sido documentada em neonatos saudáveis nascidos a termo (Huang, 2004; Rutherford, 2012). Em um estudo prospectivo utilizando imagens de RM, Whitby e colaboradores (2004) observaram que 6% daqueles nascidos espontaneamente e 28% dos nascidos a fórceps apresentaram hemorragia subdural. Nenhum desses neonatos apresentava sinais clínicos, e os hematomas se resolveram em até quatro semanas em todos os casos.

Hematomas extracranianos

Essas coleções de sangue se acumulam do lado de fora da calvária e são classificadas como cefalematoma ou hemorragia subgaleal (Figura 33-1). A partir da camada mais superficial, o escalpo é composto por pele, tecido subcutâneo, gálea aponeurótica, espaço subgaleal e periósteo da calvária. A gálea aponeurótica é um tecido fibroso denso, enquanto o espaço subgaleal contém tecido fibroareolar frouxo. Cruzando o espaço subgaleal encontramos grandes veias sem válvula ditas emissárias, que comunicam os seios duros no interior do crânio com as veias superficiais do escalpo. Tanto a gálea aponeurótica quanto o espaço subgaleal atravessam os ossos occipital, parietais e frontal. Por outro lado, o periósteo reveste cada osso individual do crânio e não cruza as linhas de sutura.

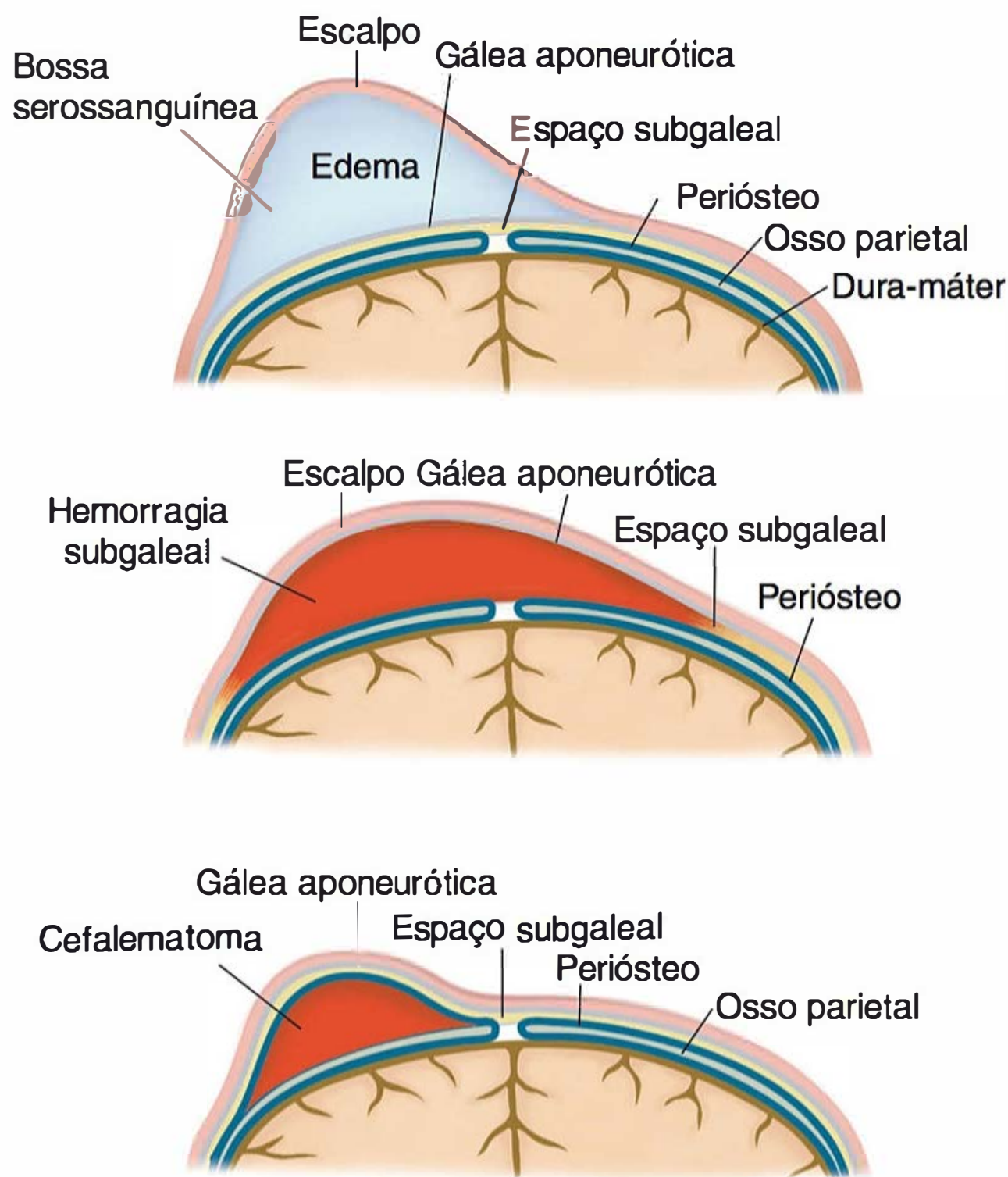
Os cefalematomas são hematomas no espaço subperiosteal. Desenvolvem-se a partir de forças de cisalhamento durante o trabalho de parto e o nascimento capazes de lacerar as veias emissárias ou diploicas. Felizmente, o periósteo densamente aderido impede a distensão rápida e limita o tamanho final do hematoma. A hemorragia pode se estender sobre um ou ambos os ossos parietais, mas é possível determinar os limites por palpação conforme o sangue alcança os limites do periósteo. Esses hematomas devem ser diferenciados da

TABELA 33-5 Principais tipos de hemorragia intracraniana neonatal

Tipo	Etiologia e neuropatogêneses	Evolução clínica
Subdural	Trauma – laceração tentorial, da foice, ou venosa (seio) causando hematoma	Rara, mas potencialmente grave; o início dos sintomas é variável dependendo da expansão do hematoma, mas geralmente ocorre com < 24 horas: irritabilidade, letargia e compressão do tronco encefálico
Subaracnóidea primária	Possivelmente causada por traumatismo ou por hipoxia – excluir HSA associada a hemorragia subdural, intraventricular, intracerebral (MAV, aneurisma) ou intracerebelar	Comum, mas quase sempre benigna
Intracerebelar	Traumatismo e talvez hipoxia – a maioria dos casos em prematuros	Rara, mas grave
Intraventricular	Traumatismo e hipoxia (sem causa identificável em 25%) – hemorragia geralmente a partir do plexo coroide	Rara, mas grave; sintomas semelhantes aos da hemorragia subdural
Diversas	Traumatismo com hemorragia peridural ou intracerebral Infarto hemorrágico – embolia ou trombose em artéria ou veia Coagulopatias – trombocitopenia ou deficiência hereditária de fatores Defeito vascular – aneurisma ou MAV	Depende da causa

HSA, hemorragia subaracnóidea; MAV, malformação arteriovenosa.  
Dados de Volpe, 1995.





**FIGURA 33-1** Ilustração das lesões extracranianas em neonatos.

bossa serossanguínea (*caput succedaneum*), também mostrada na [Figura 33-1](#). O cefalematoma pode não ser evidente até horas após o nascimento, quando há sangue em volume suficiente para elevar o periosteio. Após sua identificação, com frequência ele continua a crescer e persiste por semanas ou meses, podendo ser suficiente para causar anemia. Por outro lado, com a bossa serossanguínea, o inchaço do escalpo é causado por edema que recobre o periosteio. A bossa é máxima no momento do nascimento e rapidamente se reduz, em geral desaparecendo no prazo de horas ou poucos dias. Às vezes, sofre infecção e forma-se um abscesso (Kersten, 2008).

Os cefalematomas são comuns, e no estudo realizado na Nova Escócia e apresentado na [Tabela 33-3](#), eles correspondem a 80% das lesões traumáticas com incidência de 16 em 1.000 (Baskett, 2007). Raramente ocorrem na ausência de traumatismo de parto, e foi relatada incidência de 11% em 913 recém-nascidos a termo com parto usando extração a vácuo (Simonson, 2007). No estudo da Network sobre resultados de cesarianas, citado anteriormente, a incidência de cefalematoma foi de 2,4 por 1.000 operações (Alexander, 2006). Outros autores relataram incidências mais baixas, não obstante a ocorrência de cefalematoma ser mais comum com extração a vácuo do que com parto a fórceps – 0,8 contra 2,7 em 1.000 partos operatórios (Werner, 2011).

A hemorragia subgaleal resulta de laceração de uma das veias emissárias, com sangramento entre a gálea aponeurótica e o periosteio do crânio. Em razão do tecido areolar frouxo e da grande área de superfície, é possível o acúmulo de grandes volumes de sangue nesse espaço potencial, que pode se estender desde o pescoço até as órbitas e lateralmente até a fáscia temporal acima das orelhas. A hipotensão resultante pode causar morbidade significativa, e as taxas de mortalidade publicadas variam entre 12 e 18% (Chang, 2007; Kilani, 2006).

### Fraturas de crânio

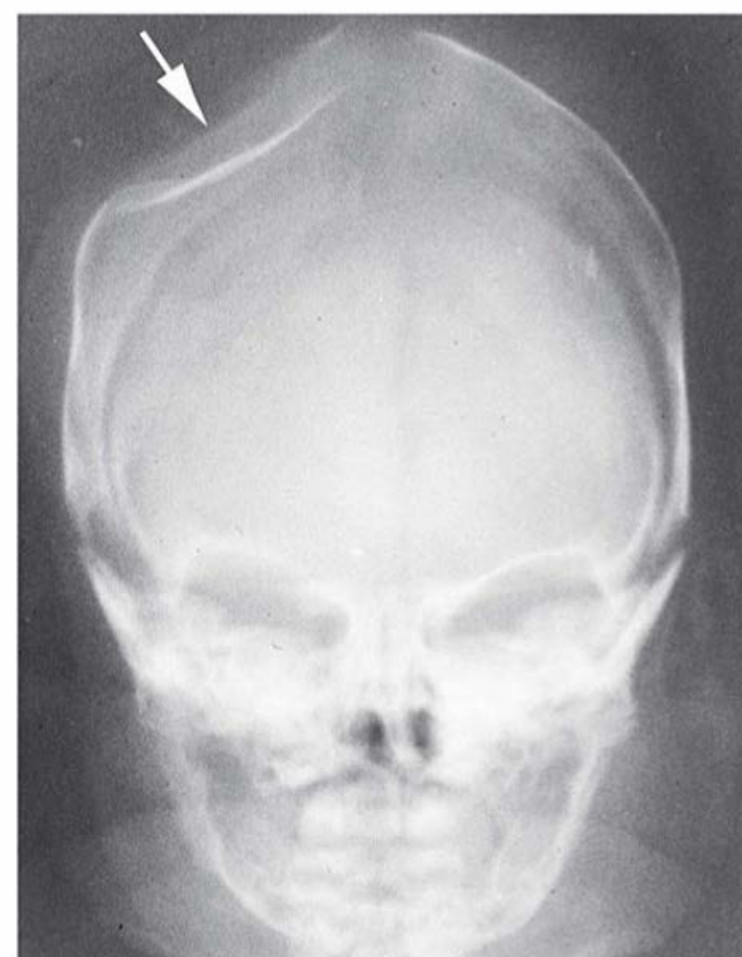
As fraturas de crânio são raras, mas particularmente preocupantes em razão de sua associação com hemorragias intracranianas graves, conforme discutido anteriormente. Volpe (1995) considera três tipos de lesões de crânio como fraturas – fraturas lineares e deprimidas e osteodiátese occipital. Em um estudo francês com quase 2 milhões de partos entre 1990 e 2000, a incidência de fraturas de crânio foi de 3,7 em 100.000 nascimentos, e 75% delas estiveram associadas a parto operatório vaginal (Dupuis, 2005). Essas fraturas podem ser encontradas em parto espontâneo ou em cesariana, como a fratura com afundamento de crânio apresentada na [Figura 33-2](#). Essas últimas fraturas são mais comuns quando a cabeça está firmemente impactada na pelve. Nesses casos, há pelo menos três causas possíveis. Uma fratura pode resultar da compressão do crânio contra o promontório do sacro, da pressão manual usada para levantar a cabeça durante cesariana, ou da pressão manual transvaginal produzida pelo assistente ao empurrar a cabeça fetal para cima. As fraturas são tratadas com descompressão cirúrgica, embora seja possível haver resolução espontânea (Basaldella, 2011).

### Lesão na medula espinal

Hiperestiramento da medula espinal e hemorragia e edema associados são lesões raras. A causa geralmente é tração excessiva da coluna vertebral nos sentidos longitudinal ou lateral, ou torção durante o período expulsivo. Em alguns casos, há fratura ou luxação de vértebras. Menticoglou e colaboradores (1995) descreveram 15 neonatos com esse tipo de lesão medular alta e observaram que todas as lesões estavam associadas a rotações com fórceps. Também pode haver lesão medular nos partos com apresentação pélvica. Ross e colaboradores (2006) descreveram luxação vertebral em C<sub>5-6</sub> associada à manobra de Zavanelli aplicada em razão de distopia de ombro ([Capítulo 27](#)).

### Lesão de nervo periférico

As lesões traumáticas de nervos podem ser graves e angustiantes, em especial se permanentes. A lesão pode envolver um



**FIGURA 33-2** Fratura com afundamento do crânio (seta) evidente imediatamente após cesariana. Houve evolução do trabalho de parto com a cabeça mantida profundamente na pelve. O deslocamento da cabeça do canal do parto foi feito por um assistente usando pressão manual para cima através da vagina.



único nervo ou pode afetar uma raiz, um plexo ou um tronco nervoso (Volpe, 1995).

### Plexopatia braquial

As lesões do plexo braquial são relativamente comuns, sendo identificadas entre 1 e 3 casos por 1.000 nascidos a termo (Baskett, 2007; Joyner, 2006; Lindqvist, 2012). No estudo com mais de 8 milhões de fetos únicos nascidos relatado por Moczygamba e colaboradores (2010), a incidência de lesão do nervo braquial foi de 1,5 por 1.000 partos vaginais e de 0,17 em 1.000 cesarianas. Apresentação pélvica e distopia de ombro são fatores de risco para esse trauma. Entretanto, também é possível haver plexopatia grave sem fatores de risco ou distopia de ombro (Torki, 2012).

A plexopatia na verdade é a lesão das raízes nervosas que suprem o plexo braquial – C<sub>5-8</sub> e T<sub>1</sub>. Quando há hemorragia e edema, a função axonal pode ser temporariamente prejudicada, mas as chances de recuperação são boas. Entretanto, quando há avulsão, o prognóstico é reservado. Em 90% dos casos, há dano às raízes nervosas de C<sub>5-6</sub> causando *paralisia de Erb* ou *Duchenne* (Volpe, 1995). As lesões nos casos de parto com apresentação pélvica em geral são desse tipo, enquanto lesões mais extensas se seguem a partos difíceis com apresentação cefálica (Ubachs, 1995). As raízes de C<sub>5-6</sub> unem-se para formar o tronco superior do plexo, e a lesão leva à paralisia de deltoide, supraespal e dos flexores do antebraço. O braço afetado apresenta-se estendido, rodado internamente com o cotovelo estendido e o punho e os dedos flexionados. A função dos dedos geralmente está preservada. Considerando que nas apresentações normais de vértice costuma ser empregada tração lateral da cabeça para o desprendimento dos ombros, a maioria dos casos de paralisia de Erb ocorre após partos que não pareceram difíceis. A lesão das raízes C<sub>8</sub>-T<sub>6</sub> que suprem os plexos inferiores produz a *paralisia de Klumpke*, na qual se observa flacidez da mão. O envolvimento total de todas as raízes do plexo braquial resulta em flacidez de braço e mão e, em caso de lesão grave, é possível haver também *síndrome de Horner*.

Infelizmente, conforme discutimos no **Capítulo 27**, não é possível prever de modo confiável a ocorrência de distopias de ombro. Na maioria dos casos, não há morte axonal e o prognóstico é bom. Lindqvist e colaboradores (2012) relataram recuperação total em 86% das crianças com traumatismo em C<sub>5-6</sub>, a lesão mais comum, e em 38% daquelas com lesão em C<sub>5-7</sub>. Contudo, todas as crianças com lesões globais em C<sub>5-8</sub>-T<sub>1</sub> tiveram incapacidade permanente. Com exploração cirúrgica e possível reparo talvez seja possível melhorar a função se houver paralisia permanente (Malesy, 2009).

### Paralisia facial

É comum haver traumatismo de nervo facial no ponto em que emerge do forame estilomastóideo, e essa lesão pode causar paralisia facial (**Figura 33-3**). A incidência, que varia entre 0,2 e 7,5 por 1.000 nascidos a termo, provavelmente é influenciada pelo vigor com que o diagnóstico é buscado (Al Tawil, 2010; Moczygamba, 2010). A paralisia facial pode ser evidente no momento do parto ou se desenvolver cedo após o nascimento. Na maioria dos casos está associada a parto vaginal sem complicações. Entretanto, em uma série publicada, 25% dos casos ocorreram com cesariana (Alexander, 2006; Al Tawil, 2010; Moczygamba, 2010). A lesão do nervo facial provavelmente é mais comum com fórceps baixo (Hagadorn-Freathy, 1991; Levine,



**FIGURA 33-3** Lesão do nervo facial esquerdo. O quadro se resolveu quase totalmente dois dias após o nascimento.

1984). A lesão pode ser causada pela pressão exercida pelo ramo posterior quando o fórceps é aplicado obliquamente sobre a cabeça fetal. Nesses casos, as marcas do fórceps indicam a causa da lesão. A regra é recuperação espontânea em poucos dias, mas foi descrita paralisia permanente (Al Tawil, 2010; Duval, 2009).

### Fraturas

Na maioria dos casos, as fraturas de ossos longos seguem-se aos partos difíceis, embora nem sempre seja esse o caso. Indica-se palpação, no mínimo, das clavículas e dos ossos longos de todos os recém-nascidos após parto difícil. As presenças de crepitação ou irregularidades incomuns indicam a necessidade de exame radiográfico.

*Fraturas de clavícula* são complicações comuns, imprevisíveis e inevitáveis do nascimento normal. Sua incidência varia entre 5 e 10 por 1.000 nascidos vivos (Linder, 2012; Moczygamba, 2010). Além de sexo feminino, não foram identificados fatores de risco específicos – incluindo peso ao nascer e modalidade do parto.

As *fraturas de úmero* são raras, e 70% delas se seguem a parto sem intercorrência (Turpenney, 1993). Outros casos foram associados à dificuldade de liberar os ombros de fetos com apresentação cefálica e o braço estendido nas apresentações pélvicas. Radiologicamente, as fraturas de úmero em geral são do tipo em galho verde, ainda que possa haver fraturas completas com sobreposição óssea. Também se pode usar ultrassonografia para confirmar o diagnóstico (Sherr-Lurie, 2011).

As *fraturas de fêmur* são relativamente raras e costumam estar associadas à apresentação pélvica em parto vaginal. Às vezes ocorrem em cesariana, sendo que, em um relato, houve fratura bilateral (Cebesoy, 2009). Como atualmente a maioria dos fetos com apresentação pélvica nasce por cesariana, a maioria dessas fraturas está associada a essa modalidade de parto (Alexander, 2006; Cebesoy, 2009).

Houve relatos de *fraturas de mandíbula*, que são raras e foram revisadas por Vasconcelos e colaboradores (2009). Os raros casos de luxação de vértebra cervical em fetos nascidos com apresentação pélvica ou após manobra de Zavanelli foram discutidos anteriormente (Ross, 2006).



## ■ Lesões musculares

A lesão do músculo esternocleidomastóideo em geral era encontrada nos partos com apresentação pélvica (Roemer, 1954). Os hematomas do músculo ou da bainha fascial podem ter resolução prolongada com contração cicatricial. Com o crescimento normal do pescoço, o músculo danificado com menos elasticidade não se alonga o suficiente. Como resultado, a cabeça é gradualmente girada para o lado da lesão – *torcicolo*.

## ■ Lesões de tecido mole

Qualquer órgão ou parte fetal pode sofrer lesão com parto vaginal ou cesariano. Algumas dessas lesões são hematomas subcapsulares hepáticos, que se apresentam como hematoma inguinal ou escrotal. Nesses casos, as equimoses na região inguinal são denominadas *senal de Stabler*, e aquelas na bolsa escrotal recebem o nome de *senal de Bryant* (Heyman, 2011; Lee, 2011). A hemorragia traumática da glândula tímica naqueles com hiperplasia ou cisto subjacente foi descrita, durante e após o nascimento (Eifinger, 2007; Saksenberg, 2001). Também foram descritas lesões ao sexto nervo craniano com paralisia do músculo reto ocular lateral, seguindo-se a parto vaginal instrumental (Galbraith, 1994).

## ■ Lesões com deformidades congênicas

Há diversas lesões criando defeitos morfológicos que o feto pode apresentar muito antes do nascimento. Uma delas é a síndrome da banda amniótica, quando uma faixa livre de âmnio forma um anel focal ao redor de um membro ou dedo. O resultado pode ser deformidade ou amputação. Por vezes, pode-se encontrar a parte amputada dentro do útero. A gênese dessas bandas é motivo de debate e foi discutida no [Capítulo 6](#). Uma anomalia semelhante é a *malformação com redução de membros* associada à coleta de amostra de vilosidades coriônicas antes de nove semanas, conforme discutimos no [Capítulo 14](#).

Diversas anomalias posturais congênicas formam-se quando a estrutura fetal normalmente formada torna-se deformada por fatores mecânicos intrauterinos. São exemplos oligoidramnia crônica, restrição dos movimentos fetais imposta por cavidade uterina pequena ou com formato anormal, ou presença de fetos adicionais. Algumas deformações mecânicas são talipes equinovaro (pé torto), escoliose e luxação de quadril (Miller, 1981). Talipes e outras deformidades posicionais do pé estão associados à ruptura de membrana por amniocentese precoce realizada entre 11 e 13 semanas de gestação ([Capítulo 14](#)). Finalmente, de alguma forma relacionados, pulmões hipoplásicos podem resultar de oligoidramnia ([Capítulo 11](#)).

## REFERÊNCIAS

- Ahlin K, Himmelmann K, Hagberg G, et al: Cerebral palsy and perinatal infection in children born at term. *Obstet Gynecol* 122:41, 2013
- Akin MA, Coban D, Doganay S, et al: Intrahepatic and adrenal hemorrhage as a rare cause of neonatal anemia. *J Perinat Med* 39(3):353, 2011
- Alexander JM, Leveno KJ, Hauth J, et al: Fetal injury associated with cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108:885, 2006
- Al Tawil K, Saleem N, Kadri H, et al: Traumatic facial nerve palsy in newborns: is it always iatrogenic? *Am J Perinatol* 27:711, 2010
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care. 7th ed. Washington, 2012, p 301
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Practice Bulletin No. 106, July 2009, Reaffirmed 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of delivery of a newborn with meconium-stained amniotic fluid. Committee Opinion No. 379, 2007, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Amnioinfusion does not prevent meconium aspiration syndrome. Committee Opinion No. 346, 2006, Reaffirmed 2012c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Committee Opinion No. 348, November 2006, Reaffirmed 2012d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Operative vaginal delivery. Practice Bulletin No. 17, June 2000, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Timing of cord clamping after birth. Committee Opinion No. 543. December 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics: Neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington, January 2003
- American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, 2nd ed. Washington, March 2014
- Anadkat KS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, et al: Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *J Perinatol* 32(10):750, 2012
- Anderson C, Witter F, Graham E: Identification of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) using debt-time, a measure of intrapartum electronic fetal heart rate (FHR). Abstract No. 749, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S315, 2013
- Avagliano L, Marconi AM, Candiani M, et al: Thrombosis of the umbilical vessels revisited. An observational study of 317 consecutive autopsies at a single institution. *Hum Pathol* 41:971, 2010
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 361:1349, 2009
- Barbu D, Mert I, Kruger M, et al: Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: microcephaly at birth. *Am J Obstet Gynecol* 201(1):43.e1, 2009
- Basaldella L, Marton E, Bekelis K, et al: Spontaneous resolution of atraumatic intrauterine ping-pong fractures in newborns delivered by cesarean section. *J Child Neurol* 26:1149, 2011
- Baskett TF, Allen VM, O'Connell CM, et al: Fetal trauma in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 197:499.e1, 2007
- Bax M, Tydeman C, Flodmark O: Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European cerebral palsy study. *JAMA* 296:1602, 2006
- Bednarek N, Mathur A, Inder T, et al: Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology* 78:1420, 2012
- Berthelot-Ricou A, Lacroze V, Courbiere B, et al: Respiratory distress syndrome after elective caesarean section in near term infants: a 5-year cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(2):176, 2012
- Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics: Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 128(4):e1046, 2011
- Blair E, de Groot JH, Nelson KD: Placental infarction identified by macroscopic examination and risk of cerebral palsy in infants at 35 weeks of gestational age and over. *Am J Obstet Gynecol* 205(2):124.e1, 2011
- Bloom S, Ramin S, Neyman S, et al: Meconium stained amniotic fluid: is it associated with elevated erythropoietin levels? *Am J Obstet Gynecol* 174:360, 1996
- Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, et al: Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997–2008. *Pediatrics* 127:1034, 2011
- Bryne DL, Gau G: In utero meconium aspiration: an unpreventable cause of neonatal death. *BJOG* 94:813, 1987
- Burke BL, Robbins JM, Bird TM, et al: Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988–2005. *Pediatrics* 123(2):524, 2009
- Burke N, Field K, Mujahid F, et al: Use and safety of Kielland's forceps in current obstetric practice. *Obstet Gynecol* 120(4):766, 2012
- Busfield A, Samuel R, McNinch A, et al: Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006–2008. *Arch Dis Child* 98:41, 2013
- Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ: The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 344:467, 2001



- Cebesoy FB, Cebesoy O, Incebiyik A: Bilateral femur fracture in a newborn: an extreme complication of cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 279:73, 2009
- Centers for Disease Control and Prevention: Cerebral palsy occurrence in the US. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Health Communication Science Office. 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/Features/dsCerebralPalsy>. Accessed June 6, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Key findings: trends in the prevalence of developmental disabilities in U.S. children 1997–2008. 2012. Available at: <http://www.cdc.gov/ncbddd/features/birthdefects-dd-keyfindings.html>. Accessed June 6, 2013
- Chang HY, Peng CC, Kao HA, et al: Neonatal subgaleal hemorrhage: clinical presentation, treatment, and predictors of poor prognosis. *Pediatr Int* 49(6):903, 2007
- Choi HJ, Hahn S, Lee J, et al: Surfactant lavage therapy for meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 101:183, 2012
- Clark SL, Hankins GD: Temporal and demographic trends in cerebral palsy—fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 188:628, 2003
- Cox P, Silvestri E, Lazda E, et al: Embolism of brain tissue in intrapartum and early neonatal deaths: report of 9 cases. *Pediatr Dev Pathol* 12(6):464, 2009
- Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, et al: Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 158(3):383, 2011
- Davis PG, Dawson JA: New concepts in neonatal resuscitation. *Curr Opin Pediatr* 24(2):147, 2012
- Davis RO, Phillips JB III, Harris BA Jr, et al: Fatal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. *Am J Obstet Gynecol* 141:731, 1985
- DeJong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, et al: Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 206(3):204.e1, 2012
- Devoe LD: Electronic fetal monitoring: does it really lead to better outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 204(6):455, 2011
- Dijk PH, Hulzebos C: An evidence-based view on hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr Suppl* 101(464):3, 2012
- Dijkhoorn MJ, Visser GHA, Fidler VJ, et al: Apgar score, meconium and acidemia at birth in relation to neonatal neurological morbidity in term infants. *Br J Obstet Gynaecol* 86:217, 1986
- Dooley SL, Pesavento DJ, Depp R, et al: Meconium below the vocal cords at delivery: correlation with intrapartum events. *Am J Obstet Gynecol* 153:767, 1985
- Doumouchtsis SK, Arulkumaran S: Head trauma after instrumental births. *Clin Perinatol* 35:69, 2008
- Dupuis O, Silveira R, Dupont C, et al: Comparison of “instrument-associated” and “spontaneous” obstetric depressed skull fractures in a cohort of 68 neonates. *Am J Obstet Gynecol* 192:165, 2005
- Duval M, Daniel SJ: Facial nerve palsy in neonates secondary to forceps use. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:634, 2009
- Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, et al: The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 117:e855, 2006
- Eifinger F, Ernestus K, Benz-Bohm G, et al: True thymic hyperplasia associated with severe thymic cyst bleeding in a newborn: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 11:358, 2007
- Eissa DS, El-Farrash RA: New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis. *Platelets* 24(2):122, 2013
- El Shahed AI, Dargaville P, Ohisson A, et al: Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD002054, 2007
- Ensing S, Abu-Hanna A, Schaaf J, et al: Trends in birth asphyxia among live born term singletons. Abstract No. 453, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S197, 2013
- Fischer C, Rybakowski C, Ferdynus C, et al: A population-based study of meconium aspiration syndrome in neonates born between 37 and 43 weeks of gestation. *Int J Pediatr* 2012:321545, 2012
- Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, et al: Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. Amnioinfusion Trial Group. *N Engl J Med* 353:909, 2005
- Galbraith RS: Incidence of sixth nerve palsy in relation to mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 170:1158, 1994
- Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, et al: Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res* 63(6):645, 2008
- Gazzin S, Tiribelli C: Bilirubin-induced neurological damage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24:154, 2011
- Gibson CS, MacLennan AH, Hague WM, et al: Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 193:1437, 2005
- Gilbert WM, Jacoby BN, Xing G: Adverse obstetric events are associated with significant risk of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 203:328, 2010
- Gilstrap LC III, Leveno KJ, Burris J, et al: Diagnosis of asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 161:825, 1989
- Glass HG, Hong KJ, Rogers EE, et al: Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 70(5):535, 2011
- Goepfert AR, Goldenberg RL, Hauth JC, et al: Obstetrical determinants of neonatal neurological morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 174:470, 1996
- Goldaber KG, Gilstrap LC III, Leveno KJ, et al: Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 78:1103, 1991
- Grünebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, et al: Apgar score of 0 at 5 minutes and neonatal seizures or serious neurologic dysfunction in relation to birth setting. *Am J Obstet Gynecol* 200:323.e1, 2013
- Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, et al: Seven-to-eight year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 71(12):205, 2012
- Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, et al: Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. *Obstet Gynecol* 119:555, 2012
- Hagadorn-Freathy AS, Yeomans ER, Hankins GD: Validation of the 1988 ACOG forceps classification system. *Obstet Gynecol* 77(3):356, 1991
- Hankins GD, Koen S, Gei AF, et al: Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 99:688, 2002
- Hansen TWR: Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. *Dev Med Child Neurol* 53(Suppl 4):24, 2011
- Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, et al: Long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol* 196:463, 2007
- Harteman J, Groenendaal F, Benders M, et al: Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 73(1):80, 2013
- Hartigan L, Hehir M, McHugh A, et al: Analysis of incidence and outcomes of umbilical cord prolapse over 20 years at a large tertiary referral center. Abstract No. 431, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S188, 2013
- Heyman S, Vervloessem D: Bryant's and Stabler's signs after a difficult delivery. *N Engl J Med* 365:1824, 2011
- Huang AH, Robertson RL: Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage in term neonates. *AJNR Am J Neurodiol* 25(3):469, 2004
- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al: Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(8):692, 2011
- Johnson C, Burd I, Northington F, et al: Clinical chorioamnionitis is associated with a more severe metabolic acidosis in neonates with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 210:S205, 2014
- Joyner B, Soto MA, Adam HM: Brachial plexus injury. *Pediatr Rev* 27:238, 2006
- Kaandorp J, Benders M, Schuit E, et al: Maternal allopurinol administration during term labor for neuroprotection in case of fetal asphyxia: a multicenter randomized controlled trial. Abstract No. 20, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S14, 2013
- Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C: Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are these still problems in the third millennium? *Neonatology* 100(4):354, 2011
- Katz VL, Bowes WA Jr: Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obstet Gynecol* 166(1 Pt 1):171, 1992
- Kersten CM, Moellering CM, Mato S: Spontaneous drainage of neonatal cephalohematoma: a delayed complication of scalp abscess. *Clin Pediatr* 47(2):183, 2008
- Kilani RA, Wetmore J: Neonatal subgaleal hematoma: presentation and outcome—radiological findings and factors associated with mortality. *Am J Perinatol* 23(1):41, 2006
- Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al: Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 128(6):e1402, 2011
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al: Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 129(5):1, 2012



- Kuzniewicz M, Newman TB: Interaction of hemolysis and hyperbilirubinaemia on neurodevelopmental outcomes in the collaborative perinatal project. *Pediatrics* 123(3):1045, 2009
- Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, et al: Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. *J Child Neurol* 26:322, 2011
- Lee JH, Im SA: Neonatal subcapsular hepatic hematomas presenting as a scrotal wall hematoma. *Pediatr Int* 53:777, 2011
- Leveno KJ, Quirk JG Jr, Cunningham FG, et al: Prolonged pregnancy. I. Observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 150:465, 1984
- Levine MG, Holroyde J, Woods JR, et al: Birth trauma: incidence and predisposing factors. *Obstet Gynecol* 63:792, 1984
- Lindenburg IT, van Klink JM, Smits-Wintjens EHJ, et al: Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review. *Prenat Diagn* 33:815, 2013
- Linder I, Melamed N, Kogan A, et al: Gender and birth trauma in full-term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(9):1603, 2012
- Lindqvist PG, Erichs K, Molnar C, et al: Characteristics and outcome of brachial plexus birth palsy in neonates. *Acta Paediatr* 101(6):579, 2012
- Liu J, Shi Y, Dong JY, et al: Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Clin Med J (Engl)* 123:2640, 2010
- Livinec F, Ancel PY, Marret S, et al: Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstet Gynecol* 105:1341, 2005
- MacDonald D, Grant A, Sheridan-Pereira M, et al: The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 152:524, 1985
- Maisonneuve E, Audibert F, Guilbaud L, et al: Risk factors for severe neonatal acidosis. *Obstet Gynecol* 118(4):818, 2011
- Malessy MJ, Pondaag W: Obstetric brachial plexus injuries. *Neurosurg Clin North Am* 20(1):1, 2009
- Malin GL, Morris RK, Khan KS: Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c1471, 2010
- Martinez-Biarge M, Madero R, Gonzalez A, et al: Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *Am J Obstet Gynecol* 206(2):148, 2012
- McDonald SJ, Middleton P: Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD004074, 2008
- McIntyre S, Blair E, Badawi N, et al: Antecedents of cerebral palsy and perinatal death in term and late preterm singletons. *Obstet Gynecol* 122:869, 2013
- Melone PJ, Ernest JM, O'Shea MD Jr, et al: Appropriateness of intrapartum fetal heart rate management and risk of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 165:272, 1991
- Menticoglou SM, Perlman M, Manning FA: High cervical spinal cord injury in neonates delivered with forceps: report of 15 cases. *Obstet Gynecol* 86:589, 1995
- Miller ME, Graham JM Jr, Higginbottom MC, et al: Compression-related defects from early amnion rupture: evidence for mechanical teratogenesis. *J Pediatr* 98:292, 1981
- Moczygemba CK, Paramsothy P, Meikle S, et al: Route of delivery and neonatal birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 202(4):361.e1, 2010
- Mostert D, Lie RT, Irgens LM: The association of the Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: a population-based study in term infants. *J Pediatr* 138(6):798, 2001
- Mostert D, Lie RT, Markestad T: Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 359:262, 2008
- Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ III, et al: Meconium: a 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 83(3):329, 1994
- Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD, et al: Obstetric antecedents to body cooling treatment of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol*, In press, 2014
- Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, et al: Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford network encephalopathy registry. *Pediatrics* 130(5):878, 2012
- Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, et al: Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 334:613, 1996
- Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 315:81, 1986a
- Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of cerebral palsy: univariate analysis of risks. *Am J Dis Child* 139:1031, 1985
- Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of seizure disorders in early childhood. *Am J Dis Child* 140:1053, 1986b
- Nelson KB, Ellenberg JH: Obstetric complications as risk factors for cerebral palsy or seizure disorders. *JAMA* 251:1843, 1984
- Nelson KB, Grether JK: Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 179:507, 1998
- Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al: Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 354:1889, 2006
- O'Callaghan M, MacLennan A: Cesarean delivery and cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 122:1169, 2013
- O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, et al: Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 118(3):576, 2011
- O'Leary CM, Watson L, D'Antoine H, et al: Heavy maternal alcohol consumption and cerebral palsy in the offspring. *Dev Med Child Neurol* 54:224, 2012
- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al: Part 11: Neonatal resuscitation. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 122:S516, 2010
- Pfister RH, Soll RF: Hypothermia for the treatment of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 30(Suppl):S82, 2010
- Phelan JP, Ahn MO: Perinatal observations in forty-eight neurologically impaired term infants. *Am J Obstet Gynecol* 171:424, 1994
- Phelan JP, Ahn MO, Korst L, et al: Is intrapartum fetal brain injury in the term fetus preventable? *Am J Obstet Gynecol* 174:318, 1996
- Phelan JP, Korst LM, Martin GI: Application of criteria developed by the Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy to acutely asphyxiated neonates. *Obstet Gynecol* 118(4):824, 2011
- Plevani C, Pozzi I, Locatelli A, et al: Risk factors of neurological damage in infants with asphyxia. Abstract No. 414, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S182, 2013
- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, et al: How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol* 69:292, 1987
- Redline RW: Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 22:S86, 2008
- Redline RW: Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol* 192:452, 2005
- Ramachandrapa A, Rosenberg ES, Wagoner S, et al: Morbidity and mortality in late preterm infants with severe hypoxic respiratory failure on extra-corporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 159(2):192, 2011
- Richey S, Ramin SM, Bawdon RE, et al: Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 172:1212, 1995
- Robinson MN, Peake LJ, Ditchfield MR, et al: Magnetic resonance imaging findings in a population-based cohort of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 51(1):39, 2008
- Roemer RJ: Relation of torticollis to breech delivery. *Am J Obstet Gynecol* 67:1146, 1954
- Ross MG, Beall MH: Cervical neck dislocation associated with the Zavarelli maneuver. *Obstet Gynecol* 108:737, 2006
- Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH: Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 118(5):1145, 2011
- Rutherford MA, Ramenghi LA, Cowan FM: Neonatal stroke. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97(5):F377, 2012
- Saksenberg V, Bauch B, Reznik S: Massive acute thymic haemorrhage and cerebral haemorrhage in an intrauterine fetal death. *J Clin Pathol* 54:796, 2001
- Sallmon H, Sola-Visner M: Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. *Curr Opin Pediatr* 24(1):16, 2012
- Scheibl A, Calderon EM, Borau MJ, et al: Epidural hematoma. *J Pediatr Surg* 47(2):e19, 2012
- Sgro M, Campbell D, Barozzino T, et al: Acute neurological findings in a national cohort of neonates with severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 31(6):392, 2011
- Shankaran S, Branes PD, Hintz SR, et al: Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97(6):F398, 2012
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al: Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353:1574, 2005
- Shatrov JG, Birch SC, Lam FT, et al: Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116:387, 2010



- Sherr-Lurie N, Bialik GM, Ganel A, et al: Fractures of the humerus in the neonatal period. *Isr Med Assoc J* 13(6):363, 2011
- Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, et al: Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol* 107:550, 2006
- Simonson C, Barlow P, Dehennin N, et al: Neonatal complications of vacuum-assisted delivery. *Obstet Gynecol* 110:189, 2007
- Singh BS, Clark RH, Powers RJ, et al: Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol* 29(7):497, 2009
- Spong CY, Ogundipe OA, Ross MG: Prophylactic amnioinfusion for meconium stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 171:931, 1994
- Spruijt M, Steggerda S, Rath M, et al: Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 120(1):15, 2012
- Stanley FJ, Blair E: Why have we failed to reduce the frequency of cerebral palsy? *Med J Aust* 154:623, 1991
- Stoknes M, Andersen GL, Dahlseng MO, et al: Cerebral palsy and neonatal death in term singletons born small for gestational age. *Pediatrics* 130(6):e1629, 2012
- Strijbis EM, Oudman I, van Essen P, et al: Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 107:1357, 2006
- Stuart A, Olausson PO, Kallen K: Apgar scores at 5 minutes after birth in relation to school performance at 16 years of age. *Obstet Gynecol* 118 (2 Pt 1):201, 2011
- Swanson AE, Veldman A, Wallace EM, et al: Subgaleal hemorrhage: risk factors and outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(2):260, 2012
- Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S: Advances in the management of meconium aspiration syndrome. *Int J Pediatr* 2012:359571, 2012
- Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, et al: Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 166(6):558, 2012
- Takenouchi T, Kasdorf E, Engel M, et al: Changing pattern of perinatal brain injury in term infants in recent years. *Pediatr Neurol* 46(2):106, 2012
- Thacker SB, Stroup DF, Peterson HB: Efficacy and safety of intrapartum electronic fetal monitoring: an update. *Obstet Gynecol* 86:613, 1995
- Thorngren-Jerneck K, Herbst A: Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstet Gynecol* 108:1499, 2006
- Torfs CP, van den Berg B, Oechsli FW, et al: Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 116:615, 1990
- Torki M, Barton L, Miller D, et al: Severe brachial plexus palsy in women without shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 120(3):539, 2012
- Turpenny PD, Nimmo A: Fractured clavicle of the newborn in a population with a high prevalence of grand-multiparity: analysis of 78 consecutive cases. *Br J Obstet Gynaecol* 100:338, 1993
- Ubachs JMH, Slooff ACJ, Peeters LLH: Obstetric antecedents of surgically treated obstetric brachial plexus injuries. *Br J Obstet Gynaecol* 102:813, 1995
- Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, et al: Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 364:597, 2004
- Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, et al: Follow-up of neonates with total serum bilirubin levels  $\geq 25$  mg/dL: a Danish population-based study. *Pediatrics* 130(1):61, 2012
- Vasconcelos BC, Lago CA, Nogueira RV, et al: Mandibular fracture in a premature infant: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 67(1):218, 2009
- Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1995, p 373
- Walsh B, Boylan G, Dempsey E, et al: Association of nucleated red blood cells and severity of encephalopathy in normothermic and hypothermic infants. *Acta Paediatr* 102(2):e64, 2013
- Walsh BH, Bovian GB, Murray DM: Nucleated red blood cells and early EEG: predicting Sarnat stage and two year outcome. *Early Hum Dev* 87(5):335, 2011
- Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, et al: Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 130(6):e1575, 2012
- Watchko JF, Tiribelli C: Bilirubin-induced neurologic damage--mechanisms and management approaches. *N Engl J Med* 369:21, 2013
- Wayock C, Greenberg B, Jennings J, et al: Perinatal risk factors for severe hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates treated with whole body hypothermia. Abstract No. 176, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S76, 2013
- Wenstrom KD, Andrews WW, Maher JE: Amnioinfusion survey: prevalence, protocols, and complications. *Obstet Gynecol* 86:572, 1995
- Werner EF, Janevic TM, Illuzzi J, et al: Mode of delivery in nulliparous women and neonatal intracranial injury. *Obstet Gynecol* 118(6):1239, 2011
- Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, et al: Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetrical factors. *Lancet* 363:846, 2004
- Wiberg N, Kallen K, Herbst A, et al: Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89:1263, 2010
- Wiklund LM, Uvebrant P, Flodmark O: Computed tomography as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy, 1. Children born preterm. *Neuropediatrics* 22:50, 1991a
- Wiklund LM, Uvebrant P, Flodmark O: Computed tomography as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy, 2. Children born at term. *Neuropediatrics* 22:121, 1991b
- Williams, JW: *Obstetrics: a Text-book for the Use of Students and Practitioners*. New York, Appleton, 1903
- Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS: Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics* 85:715, 1990
- Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, et al: Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics* 130(4):683, 2012
- Wu YW, Croen LA, Shah SJ, et al: Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics* 118:691, 2006
- Wu YW, Pham TN, Danielsen B, et al: Nighttime delivery and risk of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 204(1):37.e1, 2011
- Yeh P, Emary K, Impey L: The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 119(7):824, 2012
- Zipursky A: Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol* 104:430, 1999



# O Neonato Prematuro

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO . . . . .

653

AMNIOCENTESE PARA CONFIRMAÇÃO DA  
MATURIDADE PULMONAR FETAL. . . . .

655

ENTEROCOLITE NECROSANTE . . . . .

655

RETINOPATIA DA PREMATURIDADE. . . . .

656

HEMORRAGIA INTRACRANIANA . . . . .

656

PARALISIA CEREBRAL . . . . .

658

Os conceitos prematuros são suscetíveis a diversas complicações clínicas graves durante o período neonatal, assim como a morbidades que se estenderão até mais tarde em suas vidas (**Tabela 34-1**). Tais complicações são consequência principalmente da imaturidade de órgãos como resultado da abreviação da gestação. Uma causa menos citada de morbidade e mortalidade são as malformações congênitas, muito mais prevalentes nos prematuros. Por exemplo, entre 2010 e 2013, no Parkland Hospital, foram diagnosticadas malformações maiores em 67 de cada 1.000 fetos únicos nascidos com < 37 semanas de gestação. Esses dados são comparáveis com os 15 a cada 1.000 naqueles com ≥ 38 semanas – uma diferença de quase cinco vezes. No entanto, a principal complicação é a *síndrome do desconforto respiratório* (SDR). Essa síndrome resulta da imaturidade dos pulmões, que são incapazes de manter a oxigenação necessária. A hipoxia resultante é uma causa associada subjacente a lesões neurológicas como a paralisia cerebral. Além disso, a hiperoxia, um efeito colateral do tratamento da SDR, causa displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade. Essas complicações da prematuridade devem ser colocadas em perspectiva em termos de suas *consequências humanas*. Em 2009, dois terços de todos os lactentes mortos nos Estados Unidos faziam parte dos 12% nascidos com < 37 semanas de gestação (Mathews, 2013).

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

Para que haja troca de gases sanguíneos imediatamente após o nascimento, os pulmões devem ser preenchidos com ar após a eliminação dos líquidos. Ao mesmo tempo, o fluxo sanguíneo arterial pulmonar deve aumentar de forma extraordinária. Parte dos líquidos é removida à medida que o tórax é comprimido durante o parto vaginal, e o restante é absorvido pelos linfáticos pulmonares. É essencial que o surfactante sintetizado pelos pneumócitos do tipo II seja suficiente para estabilizar os alvéolos expandidos com ar. O surfactante reduz a tensão superficial e, com isso, evita que haja colapso pulmonar durante a expiração (**Capítulo 7**). Se a quantidade de surfactante for inadequada, formam-se membranas hialinas nos bronquíolos distais e nos alvéolos, e a criança evolui com a SDR. Embora a insuficiência respiratória em geral seja uma doença dos recém-natos prematuros, também pode ocorrer em neonatos a termo, em especial em caso de sepse ou de aspiração de mecônio.

Evolução clínica

Nos casos típicos de SDR, observam-se taquipneia, retração da parede torácica e expiração acompanhada por *roncos* e *batimentos de asa de nariz*. O desvio de sangue para o pulmão não ventilado contribui para a hipoxemia e para as acidoses metabólica e respiratória. Podem ser evidentes a redução da circulação periférica e a hipotensão sistêmica. A radiografia de tórax revela a presença de infiltrado reticulogranular difuso e árvore traqueobrônquica cheia de ar – *broncograma aéreo*. Como discutido no **Capítulo 33**, a insuficiência respiratória também pode ser causada por sepse, pneumonia, aspiração de mecônio, pneumotórax, persistência de circulação fetal, insuficiência cardíaca e malformações envolvendo estruturas torácicas, como a hérnia diafragmática. Há evidências que se acumulam sugerindo que mutações comuns na produção da proteína surfactante possam causar SDR (Garmany, 2008; Shulenin, 2004).



TABELA 34-1 Complicações da prematuridade

Síndrome do desconforto respiratório (SDR) (DMH)
Displasia broncopulmonar (DBP)
Pneumotórax
Pneumonia/seps
Persistência do canal arterial (PCA)
Enterocolite necrosante (ECN)
Retinopatia da prematuridade
Hemorragia intraventricular (IVH)
Leucomalácia periventricular (LPV)
Paralisia cerebral (PC)

DMH, doença da membrana hialina.

■ Patologia

Havendo insuficiência de surfactante, os alvéolos ficam instáveis, e a baixa pressão ao final da expiração produz seu colapso. A nutrição dos pneumócitos é comprometida por hipoxia e hipotensão sistêmica. É possível que haja persistência parcial da circulação fetal levando à hipertensão pulmonar e *shunt* direito-esquerdo relativo. Finalmente, as células alveolares sofrem necrose isquêmica. Quando se inicia a terapia com oxigênio, ocorre dilatação do leito vascular pulmonar com reversão do *shunt*. Há extravasamento de líquido rico em proteínas para os ductos alveolares, e as células que os revestem sofrem degradação. Formam-se membranas hialinas compostas por proteína rica em fibrina e restos celulares que revestem os alvéolos e os bronquíolos terminais dilatados. O epitélio subjacente à membrana sofre necrose. Utilizando coloração com hematoxilina-eosina, essas membranas aparecem como estruturas amorfas e eosinofílicas, como cartilagem hialina. Por isso, o desconforto respiratório do recém-nato também é denominado *doença da membrana hialina*.

■ Tratamento

O fator mais importante a influenciar a sobrevida é o cuidado intensivo neonatal. Embora a hipoxemia determine suplementação imediata de oxigênio, o excesso de oxigênio pode danificar o epitélio pulmonar e a retina. Contudo, o aprimoramento da tecnologia de ventilação mecânica aumentou as taxas de sobrevida neonatal. Por exemplo, a *pressão positiva contínua nas vias aéreas* (CPAP, de *continuous positive airway pressure*) evita que haja colapso de alvéolos instáveis. Com isso, é possível reduzir a concentração de oxigênio no ar inspirado, minimizando, assim, a toxicidade. Entre as desvantagens estão alterações no endotélio e no epitélio, que são causadas por estiramento excessivo e que resultam em barotrauma e redução do retorno venoso (Verbrugge, 1999). A *ventilação oscilatória de alta frequência* talvez reduza o risco de barotrauma, já que utiliza pressão constante, com baixa capacidade de distensão, e pequenas oscilações para promover a patência alveolar. Essa técnica permite que se mantenha o volume pulmonar em nível ótimo e que se elimine dióxido de carbono sem produzir danos aos alvéolos. Embora a ventilação mecânica tenha indubitavelmente aumentado as taxas de sobrevida, também é um fator importante na gênese de doença pulmonar crônica – a *displasia broncopulmonar*.

Durante muitos anos indicou-se tratamento com *glicocorticoides* para os neonatos dependentes de ventilação para prevenção de doença pulmonar crônica. A American Academy of Pediatrics atualmente não recomenda seu uso em razão dos be-

nefícios limitados e do aumento dos efeitos neurofisiológicos adversos (Watterberg, 2010). Yeh e colaboradores (2004) descreveram prejuízos significativos nas funções motoras e cognitivas e no desempenho escolar das crianças expostas. Uma revisão feita por Halliday e colaboradores (2009) é favorável ao tratamento com corticosteroides no período pós-natal tardio apenas para os lactentes que não consigam sair da ventilação mecânica. Em alguns estudos, demonstrou-se que a *inalação de óxido nítrico* estaria associada a melhores resultados em lactentes submetidos à ventilação mecânica (Ballard, 2006; Kinsella, 2006; Mestan, 2005). Outros trabalhos não mostraram benefícios (van Meurs, 2005). Atualmente, esse tratamento é considerado experimental (Chock, 2009; Stark, 2006).

■ Profilaxia com surfactante

O uso de surfactante exógeno pode prevenir a SDR. Esses produtos contêm surfactantes biológicos ou animais de origem bovina, de bezerro, suína, ou sintética. O lucinactant é uma forma sintética que contém o peptídeo sinapultide KL4 para reduzir a inflamação pulmonar (Zhu, 2008). Em uma revisão Cochrane, Pfister e colaboradores (2007) concluíram que os surfactantes sintéticos e de origem animal seriam comparáveis.

A terapia com surfactante foi responsável pela maior queda nas taxas de mortalidade infantil observada em 25 anos (Jobe, 1993). Tem sido usada para *profilaxia* em prematuros sob risco e para *salvamento* naqueles com doença estabelecida. O uso associado de corticosteroides antes do parto e surfactantes resultou em queda ainda maior na taxa global de mortalidade. Seger e Soll (2009) observaram que as crianças tratadas profilaticamente com surfactante tiveram menores riscos de pneumotórax, enfisema intersticial, displasia broncopulmonar e mortalidade.

■ Complicações

A hiperoxia persistente produz lesão pulmonar, em especial nos alvéolos e nos capilares. Concentrações elevadas de oxigênio administradas em alta pressão podem causar *displasia broncopulmonar*. Como consequência, a lesão do epitélio alveolar e brônquico leva à hipoxia, hipercarbia e dependência crônica de oxigenoterapia causada por fibrose peribrônquica e intersticial. De acordo com Baraldi e Filippone (2007), atualmente a maioria dos casos é de fetos nascidos com menos de 30 semanas de gestação e representa um distúrbio do desenvolvimento secundário a problemas na alveolarização. Contudo, as taxas de doença grave e de morte estão diminuindo, ainda que sejam encontradas disfunções pulmonares em longo prazo. A *hipertensão pulmonar* é outra complicação frequente. Se a hiperoxemia for mantida, o lactente também corre risco de evoluir com a chamada *retinopatia da prematuridade*, antigamente denominada *fibroplasia retrolental*. Quando uma dessas complicações ocorre, é maior a probabilidade de disfunção neurosensorial subsequente (Schmidt, 2003).

■ Prevenção

Corticoterapia antenatal

O National Institutes of Health (1994, 2000) concluiu que uma série única de terapia com corticosteroide antes do nascimento reduz o número de casos de desconforto respiratório e de hemorragia intraventricular em fetos prematuros nascidos com

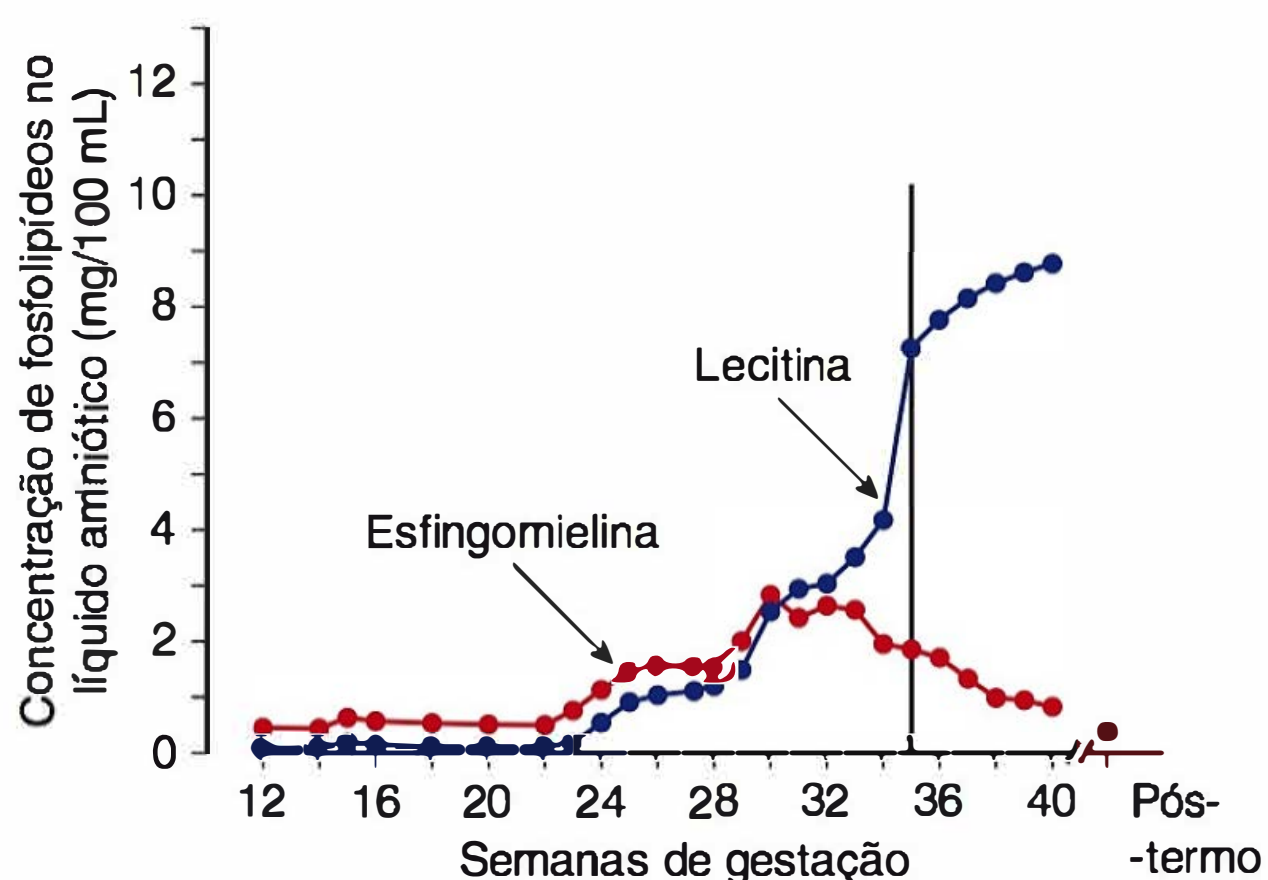


24 a 34 semanas de gestação. O American College of Obstetricians and Gynecologists e a American Academy of Pediatrics (2012) avaliam que todas as mulheres sob risco de parto prematuro e que estejam nessa faixa de idade gestacional devam ser consideradas candidatas ao tratamento. Esse tema será discutido com mais detalhes no **Capítulo 42**. Após 34 semanas, cerca de 4% dos lactentes desenvolvem SDR (Consortium on Safe Labor, 2010).

### Amniocentese para confirmação da maturidade pulmonar fetal

O parto deve ser antecipado por indicações fetais quando os riscos a que o feto está submetido por um ambiente intrauterino hostil forem maiores do que os problemas neonatais graves, mesmo quando o feto for prematuro. Se este grau de risco não estiver presente e não estiverem contemplados os critérios para parto eletivo a termo, há indicação de amniocentese com análise do líquido amniótico para confirmar a maturidade fetal. Para tanto, podem ser usados vários métodos para determinar a concentração relativa de fosfolípidos ativos surfactantes no líquido amniótico. A coleta de líquido amniótico é semelhante àquela descrita para amniocentese do segundo trimestre (ver **Capítulo 16**). Com esse tipo de coleta, ocorrem complicações implicando parto urgente em até 1% dos procedimentos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008). Após o exame, a probabilidade de haver desconforto respiratório em um dado recém-nato depende do tipo de teste realizado e da idade gestacional. É importante ressaltar que a administração de corticosteroides para induzir a maturação pulmonar produz efeitos variados em alguns desses exames.

**Razão lecitina-esfingomielina (L/E).** Ainda que não seja mais tão usada quanto no passado, a *razão L/E* durante muitos anos foi considerada o exame padrão-ouro. A dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, de *dipalmitoylphosphatidylcholine*), ou seja, a lecitina, em conjunto com o fosfatidilinositol e, em especial, o fosfatidilglicerol, é um componente importante da camada superficial ativa que previne o colapso alveolar (**Capítulo 32**). Antes de 34 semanas, a lecitina e a esfingomielina estão presentes no líquido amniótico em concentrações semelhantes. Entre 32 e 34 semanas de gestação, a concentração de lecitina começa a aumentar em relação à da esfingomielina (**Figura 34-1**).



**FIGURA 34-1** Alterações nas concentrações médias de lecitina e esfingomielina no líquido amniótico durante gestação normal. (Reproduzida de Gluck, 1973, com autorização.)

Gluck (1971) relatou que o risco de desconforto respiratório do recém-nato seria menor sempre que a concentração de lecitina fosse no mínimo duas vezes a da esfingomielina (razão L/E). Por outro lado, há aumento do risco de desconforto respiratório quando essa razão é  $< 2$ . Como a lecitina e a esfingomielina são encontradas no sangue e no mecônio, a contaminação por essas duas substâncias reduz falsamente uma razão L/E que, de fato, indicaria maturidade.

**Fosfatidilglicerol.** Antigamente supunha-se que o desconforto respiratório pudesse ocorrer apesar de razão L/E  $> 2$  nos filhos de mães diabéticas. Alguns recomendam que o fosfatidilglicerol seja documentado no líquido amniótico dessas mulheres. Com base nas evidências atuais, não é possível esclarecer se o diabetes *per se* ou seu grau de controle causam resultados falso-positivos para maturidade pulmonar no teste de fosfolípideo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008).

**Polarização fluorescente.** Esse ensaio automatizado mede a razão surfactante-albumina no líquido amniótico não centrifugado e fornece resultados em cerca de 30 minutos. Uma razão  $\geq 50$  no teste *TDx-FLM*, disponível comercialmente, foi capaz de prever maturidade pulmonar fetal em 100% dos casos (Steinfeld, 1992). Em pesquisas subsequentes, observou-se que o *TDx-FLM* seria igual ou superior à razão L/E, ao índice de estabilidade da espuma e à avaliação do fosfatidilglicerol, inclusive nas gestantes diabéticas (Eriksen, 1996; Karcher, 2005). O teste *TDx-FLM II*, recentemente modificado, é usado por muitos hospitais como teste primário para avaliação da maturidade pulmonar, com razão limiar de 55 mg/g.

**Outros testes.** O teste da estabilidade da espuma ou *shake test* depende da capacidade do surfactante existente no líquido amniótico de produzir espuma estável na interface ar-líquido quando apropriadamente misturado com etanol (Clements, 1972). Entre os problemas estão os erros causados por contaminação superficial e resultados falso-negativos frequentes. Alternativamente, o teste *Lumadex-FSI*, a polarização fluorescente e a absorbância no comprimento de onda de 650 nm no líquido amniótico foram usados com sucesso variável. A contagem de corpos lamelares é um método rápido, simples e preciso de avaliação da maturidade pulmonar fetal, com resultados comparáveis aos do *TDx-FLM* e da razão L/E (Karcher, 2005).

## ENTEROCOLITE NECROSANTE

Os sinais clínicos desse distúrbio intestinal do recém-nato são distensão abdominal, íleo paralítico e fezes sanguinolentas. Em geral, há sinais radiológicos de *pneumatose intestinal* – presença de gás na parede intestinal originado de bactérias invasivas. A perfuração intestinal pode determinar a ressecção imediata. A doença é diagnosticada principalmente em recém-natos de baixo peso, mas também pode ser encontrada em neonatos maduros. Entre as várias causas hipotéticas estão hipotensão perinatal, hipoxia, sepse, cateterismo umbilical, transfusões de troca e alimentação com leite de vaca e soluções hipertônicas (Kliegman, 1984). Todas elas podem levar à isquemia intestinal, e a lesão por reperfusão provavelmente tem sua importância (Czyrko, 1991). A hipótese unificadora para esse processo patológico é que ele resultaria de resposta inflamatória incontrolada à colonização bacteriana do intestino imaturo (Grave, 2007).



O tratamento da enterocolite necrosante é controverso (van Vliet, 2013). Em um ensaio randomizado comparando laparotomia e drenagem peritoneal não se encontrou diferença na sobrevida em lactentes prematuros (Moss, 2006). Contudo, em um estudo observacional, Blakely (2006) observou que as taxas de morte e o desenvolvimento neurológico avaliados entre 18 e 22 meses foram mais favoráveis com a laparotomia em comparação com a drenagem.

## RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

Na década de 1950, então conhecida como *fibroplasia retrolental*, a retinopatia da prematuridade tornou-se a principal causa de cegueira nos Estados Unidos. Após a descoberta de que essa doença seria causada por hiperoxemia, sua frequência diminuiu de forma marcante. A retina fetal é vascularizada de maneira centrífuga a partir do nervo óptico, iniciando-se aproximadamente no quarto mês de gestação e persistindo até pouco antes do nascimento. Durante a vascularização, o excesso de oxigênio induz vasoconstrição intensa na retina com lesão endotelial e obstrução de vasos, em especial na porção temporal. Como consequência, ocorre neovascularização, e os novos vasos penetram a retina e se estendem ao vítreo. Nesse local, os vasos tendem a sofrer extravasamento de proteínas ou se rompem com hemorragia subsequente. Formam-se aderências, que causam descolamento da retina.

Não foram determinados com precisão os níveis de hiperoxemia que podem ser mantidos sem causar retinopatia. O nascimento prematuro causa hiperoxia “relativa” quando comparado ao conteúdo de oxigênio na fase intrauterina mesmo nos lactentes não expostos à  $\text{FiO}_2$  mais alta. Para compreender melhor o limiar de saturação de oxigênio necessário para minimizar a retinopatia sem agravar outros resultados adversos, a Neonatal Network do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) realizou um ensaio randomizado de oxigenação em 1.316 bebês nascidos entre 24 e 27 semanas de gestação (SUPPORT Study Group, 2010). O alvo para saturação de oxigênio ficou na faixa entre 85 e 89% em um dos braços do estudo, e entre 91 e 95% no outro braço. A frequência de morte antes da alta foi significativamente maior no grupo tratado com menor saturação de oxigênio – 20 contra 16%. Entretanto, retinopatia grave entre os sobreviventes ocorreu com frequência significativamente menor no grupo tratado com menor saturação de oxigênio – 8,6 contra 17,9%. Esse estudo gerou grande controvérsia sobre se o processo de consentimento teria sido adequado para um ensaio com tais desfechos (Drazen, 2013).

## DISTÚRBIOS CEREBRAIS

A lesão do sistema nervoso central em conceptos prematuros em geral produz diferentes sequelas neuroanatômicas em comparação com aquelas nos recém-natos a termo (**Capítulo 33**). Nos prematuros, entre as lesões cerebrais detectadas por neuroimageamento estão hemorragia intraventricular, infarto hemorrágico periventricular, leucomalácia cística periventricular e lesão difusa da substância branca. Todas elas mantêm associação forte com resultados adversos no desenvolvimento neurológico. Locatelli e colaboradores (2010) observaram aumento significativo na incidência de lesão neurológica em prematuros que haviam tido hemorragia periventricular, leucomalácia periventricular, ou ambas.

A ultrassonografia transfontanela continua sendo a abordagem preferencial para a detecção das anormalidades cerebrais mais frequentes e dos episódios agudos. É um exame facilmente disponível e confiável para detecção das anormalidades comuns e para monitoramento do crescimento cerebral. Como as lesões císticas podem levar 2 a 5 semanas para evoluir, exames seriados devem ser realizados durante esse período. Nos lactentes cujos achados sejam transitórios e se resolvam no período neonatal, o prognóstico é melhor em comparação com aqueles cujas lesões se mantenham e evoluam. Contudo, ao mesmo tempo, entre 4 e 10% das crianças nascidas prematuramente podem desenvolver paralisia cerebral na ausência de lesões. Dito de outra forma, 90 a 96% dos lactentes prematuros com paralisia cerebral apresentam lesões detectáveis pela ultrassonografia transfontanela.

### Hemorragia intracraniana

Há quatro categorias principais de hemorragia intracraniana nos neonatos (Volpe, 1995). A *hemorragia subdural* costuma ser causada por traumatismo. A *hemorragia subaracnóidea* e a *hemorragia intracerebelar* em geral resultam de traumatismo nos fetos a termo e hipoxia nos prematuros. A *hemorragia periventricular-intraventricular* resulta de traumatismo ou asfixia em 50% dos fetos a termo, e em 25% não se encontra uma causa específica. Nos neonatos prematuros, a patogênese da hemorragia periventricular é multifatorial e inclui eventos hipóxico-isquêmicos, fatores anatômicos, coagulopatia, entre muitos outros. Havendo hemorragia, o prognóstico depende de sua localização e extensão. Por exemplo, nas hemorragias subdural e subaracnóidea, em geral não se observam anormalidades neurológicas ou, quando ocorrem, são mínimas. Contudo, o sangramento intraparenquimatoso pode causar danos permanentes graves.

### Hemorragia periventricular-intraventricular

Quando os frágeis capilares na matriz germinativa se rompem, há sangramento nos tecidos circundantes que pode se estender ao sistema ventricular e ao parênquima cerebral. Esse tipo de hemorragia é comum em neonatos prematuros, em especial naqueles nascidos com menos de 32 semanas. Contudo, também pode ocorrer em neonatos com maior idade gestacional e a termo. A maioria das hemorragias ocorre nas primeiras 72 horas após o nascimento, mas já foram observadas até 24 dias após o parto (Perlman, 1986). Considerando que a hemorragia intraventricular em geral é identificada nos três dias seguintes ao nascimento, sua gênese costuma ser erroneamente relacionada com episódios durante o parto. É importante saber que também é possível ocorrer hemorragia intraventricular *antes do parto* (Achiron, 1993; Nores, 1996).

Quase metade das hemorragias é clinicamente silenciosa, e a maioria das pequenas hemorragias da matriz germinativa e aquelas restritas aos ventrículos cerebrais se resolvem sem causar incapacidades (Weindling, 1995). As lesões de grande volume podem causar hidrocefalia ou áreas de degeneração cística, denominadas *leucomalácia periventricular*. É importante ressaltar que a extensão da leucomalácia periventricular se correlaciona com o risco de paralisia cerebral.

**Patologia.** O dano à rede capilar da matriz germinativa predispõe ao extravasamento subsequente de sangue nos tecidos circundantes. Nos lactentes prematuros, essa rede capilar é especialmente frágil por várias razões. Primeira, a matriz germinativa subependimal fornece suporte deficiente aos vasos que nela



cursam. Segunda, a anatomia venosa nessa região causa estase e congestão, o que torna os vasos suscetíveis a rompimento com o aumento da pressão intravascular. Terceira, a autorregulação vascular é menor antes de se completarem 32 semanas (Matsuda, 2006; Volpe, 1987). Mesmo quando a hemorragia extensiva ou outras complicações do nascimento prematuro não causam a morte da criança, os sobreviventes podem evoluir com deficiências importantes no desenvolvimento neurológico. DeVriers e colaboradores (1985) atribuem a maior parte das sequelas em longo prazo de hemorragia intraventricular-periventricular à *leucomalácia periventricular*. Essas áreas de degeneração cística surgem *mais* comumente como resultado de isquemia e *menos* comumente como resposta direta à hemorragia.

**Incidência e gravidade.** A incidência de hemorragia ventricular depende da idade gestacional ao nascimento. Cerca de 50% de todos os nascidos antes de 34 semanas de gestação e apenas 4% daqueles nascidos a termo apresentarão alguma evidência de hemorragia (Hayden, 1985). Os lactentes de peso muito baixo ao nascer são os que apresentam o início mais precoce de hemorragia, a maior probabilidade de envolvimento do parênquima e, conseqüentemente, a maior taxa de mortalidade (Perlman, 1986). Os fetos prematuros negros apresentam risco distinto de hemorragia intraventricular (Reddick, 2008).

A gravidade da hemorragia intraventricular pode ser avaliada com exames de neuroimageamento. Papile e colaboradores (1978) criaram o esquema de pontuação mais utilizado para quantificar a extensão de uma lesão e estimar o prognóstico.

*Grau I* – hemorragia restrita à matriz germinativa

*Grau II* – hemorragia intraventricular

*Grau III* – hemorragia com dilatação do ventrículo

*Grau IV* – hemorragia com extensão ao parênquima

Os dados mais recentes da Neonatal Research Network indicam que 30% dos lactentes nascidos com peso entre 501 e 1.500 g desenvolvem hemorragia intracraniana, e 12% são classificados nos graus III e IV (Fanaroff, 2007). Jakobi e colaboradores (1992) demonstraram que os lactentes com hemorragia intraventricular de grau I ou II tiveram taxa de sobrevivência acima de 90% e taxa de 3% de incapacidade – taxas semelhantes às dos neonatos sem hemorragia e com a mesma idade usados como controle. Entretanto, a taxa de sobrevida dos recém-nascidos com hemorragia de grau III ou IV foi de apenas 50%. Os neonatos com peso extremamente baixo ao nascer e hemorragia de grau I ou II tiveram resultados piores no desenvolvimento neurológico avaliado aos 20 meses em comparação com os controles (Patra, 2006).

**Fatores contribuintes.** Os eventos que predisõem à hemorragia na matriz germinativa e à leucomalácia periventricular subsequente são multifatoriais e complexos. Conforme já mencionado, os fetos prematuros têm vasos sanguíneos intracranianos frágeis que os tornam particularmente suscetíveis. Além disso, o parto prematuro com frequência está associado a infecção, o que aumenta a predisposição a ativação endotelial, agregação plaquetária e trombos (Redline, 2008). SDR e ventilação mecânica costumam estar associadas (Sarkar, 2009).

**Prevenção antenatal com corticosteroides.** Quando administrados pelo menos 24 horas antes do nascimento, esses agentes parecem prevenir ou reduzir a incidência e a gravidade da hemorragia intraventricular. Na conferência de consenso (Consensus Development Conference) do National Institutes of

Health (1994), concluiu-se que esse tratamento reduz as taxas de mortalidade, desconforto respiratório e hemorragia intraventricular em fetos prematuros nascidos com idade gestacional entre 24 e 32 semanas e que seus benefícios são complementares aos obtidos com a terapia com surfactante. O painel de consenso também concluiu que os benefícios da terapia antenatal com corticosteroides provavelmente se estendem às mães com rompimento prematuro das membranas. Uma segunda declaração de consenso, esta do National Institutes of Health (2000), recomendou contra a administração de cursos repetidos de corticosteroides. Os autores observaram que os dados existentes seriam insuficientes para comprovar os benefícios ou atestar a segurança de cursos múltiplos (**Capítulo 42**).

Subsequentemente, a Maternal-Fetal Medicine Units Network relatou que cursos repetidos de corticosteroides estariam associados com melhores resultados na evolução dos recém-natos prematuros, mas também com redução do peso ao nascimento e maior risco de restrição do crescimento fetal (Wapner, 2006). Com o acompanhamento desta coorte até os 2 ou 3 anos de idade, concluiu-se que as crianças expostas a cursos repetidos – em comparação com dose única de esteroides – não apresentaram alterações significativas nas avaliações físicas ou neurocognitivas (Wapner, 2007). Entretanto, foi preocupante a constatação de aumento não significativo de 5,7 vezes no risco relativo de paralisia cerebral nos lactentes expostos a sequências múltiplas de corticosteroides. Na mesma ocasião, o acompanhamento por dois anos do Australasian Collaborative Trial foi relatado por Crowther e colaboradores (2007). Em mais de 1.100 lactentes, a incidência de paralisia cerebral foi praticamente idêntica – 4,2 contra 4,8% –, respectivamente, naqueles que receberam doses repetidas em comparação com dose única.

**Outros métodos preventivos.** A eficácia do uso de *fenobarbital*, *vitamina K*, *vitamina E* ou *indometacina* para redução da frequência e da gravidade da hemorragia intracraniana, quando administrados ao neonato ou à mãe durante o trabalho de parto, continua objeto de controvérsias (Chiswick, 1991; Hanigan, 1988; Thorp, 1995). Dados de diversas fontes sugerem que o *sulfato de magnésio* pode prevenir as sequelas da hemorragia periventricular, conforme discutido adiante.

Em geral, todos concordam que evitar hipoxia significativa antes e após parto prematuro é essencial (Low, 1995). Contudo, não há evidências convincentes de que a indicação rotineira de cesariana para fetos prematuros com apresentação cefálica reduza a incidência de hemorragia periventricular. Anderson e colaboradores (1992) não encontraram diferenças significativas na frequência global de hemorragia em fetos com peso ao nascer inferior a 1.750 g e que nasceram sem trabalho de parto, comparados àqueles nascidos durante trabalho de parto ativo ou latente. Contudo, os fetos nascidos de mães em trabalho de parto ativo tenderam a ter mais hemorragias de grau III ou IV.

### Leucomalácia periventricular

Essa descrição patológica refere-se a áreas císticas localizadas profundamente na substância branca cerebral que ocorrem após hemorragia ou infarto isquêmico. A isquemia tecidual causa necrose regional. Como o tecido cerebral não se regenera e o neonato prematuro possui gliose mínima, as áreas com lesão irreversível aparecem como cistos ecoluscentes nos exames de imagem. As lesões em geral requerem no mínimo duas semanas para se formarem, mas há registros de terem se desenvolvido



até quatro meses após a agressão inicial. Assim, sua presença ao nascimento pode ajudar a determinar o momento em que terá ocorrido o episódio hemorrágico.

### Paralisia cerebral

Esse termo refere-se a um grupo de condições caracterizadas por anormalidades crônicas nos movimentos ou na postura, de origem cerebral, instalação precoce na vida e caráter não progressivo (Nelson, 2003). Epilepsia e deficiência intelectual costumam acompanhar a paralisia cerebral. As causas de paralisia cerebral são diferentes em neonatos prematuros e a termo (Capítulo 33).

A paralisia cerebral costuma ser classificada pelo tipo de disfunção neurológica (espástica, discinética ou atáxica), assim como pelo número e pela distribuição dos membros envolvidos (tetraplegia, diplegia, hemiplegia ou monoplegia). Os principais tipos e suas frequências são:

1. *Tetraplegia espástica*, com forte associação a deficiência intelectual e distúrbios convulsivos – 20%
2. *Diplegia*, comum em lactentes prematuros ou com baixo peso ao nascer – 30%
3. *Hemiplegia* – 30%
4. *Tipos coreoatetóticos* – 15%
5. *Variedades mistas* (Freeman, 1988; Rosen, 1992)

### Incidência e correlatos epidemiológicos

De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention, a prevalência de paralisia cerebral nos Estados Unidos, no ano 2000, foi de 3,1 para cada 1.000 crianças (Bhasin, 2006). É importante ressaltar que esse índice se manteve essencialmente inalterado ou aumentou desde a década de 1950 (Torfs, 1990; Winter, 2002). Em alguns países, a incidência aumentou em razão das evoluções ocorridas nos cuidados aos fetos muito prematuros e do consequente aumento na sobrevivência, mas não no prognóstico neurológico. Por exemplo, Moster e colaboradores (2008) apresentaram o acompanhamento em longo prazo de mais de 900.000 nascimentos na Noruega. Entre os lactentes a termo sem anomalias, o índice de paralisia cerebral foi de 0,1% em comparação aos 9,1% entre aqueles nascidos entre 23 e 27 semanas de gestação. De forma semelhante, O'Callaghan e colaboradores (2011) estudaram as associações epidemiológicas da paralisia cerebral e concluíram que a prematuridade é o maior fator de risco.

### Hemorragia intraventricular

Vários dados clínicos e patológicos correlacionam a hemorragia intraventricular (graus III e IV) e a leucomalácia periventricular resultante com paralisia cerebral. Conforme descrevemos anteriormente, as hemorragias de grau I ou II em geral se resolvem sem lesão tecidual extensiva. Luthy (1987) relatou aumento de 16 vezes no risco de paralisia cerebral em fetos com baixo peso ao nascer que apresentassem hemorragia de grau III ou IV em comparação com o risco em lactentes sem hemorragia ou com hemorragia de grau I ou II.

### Isquemia

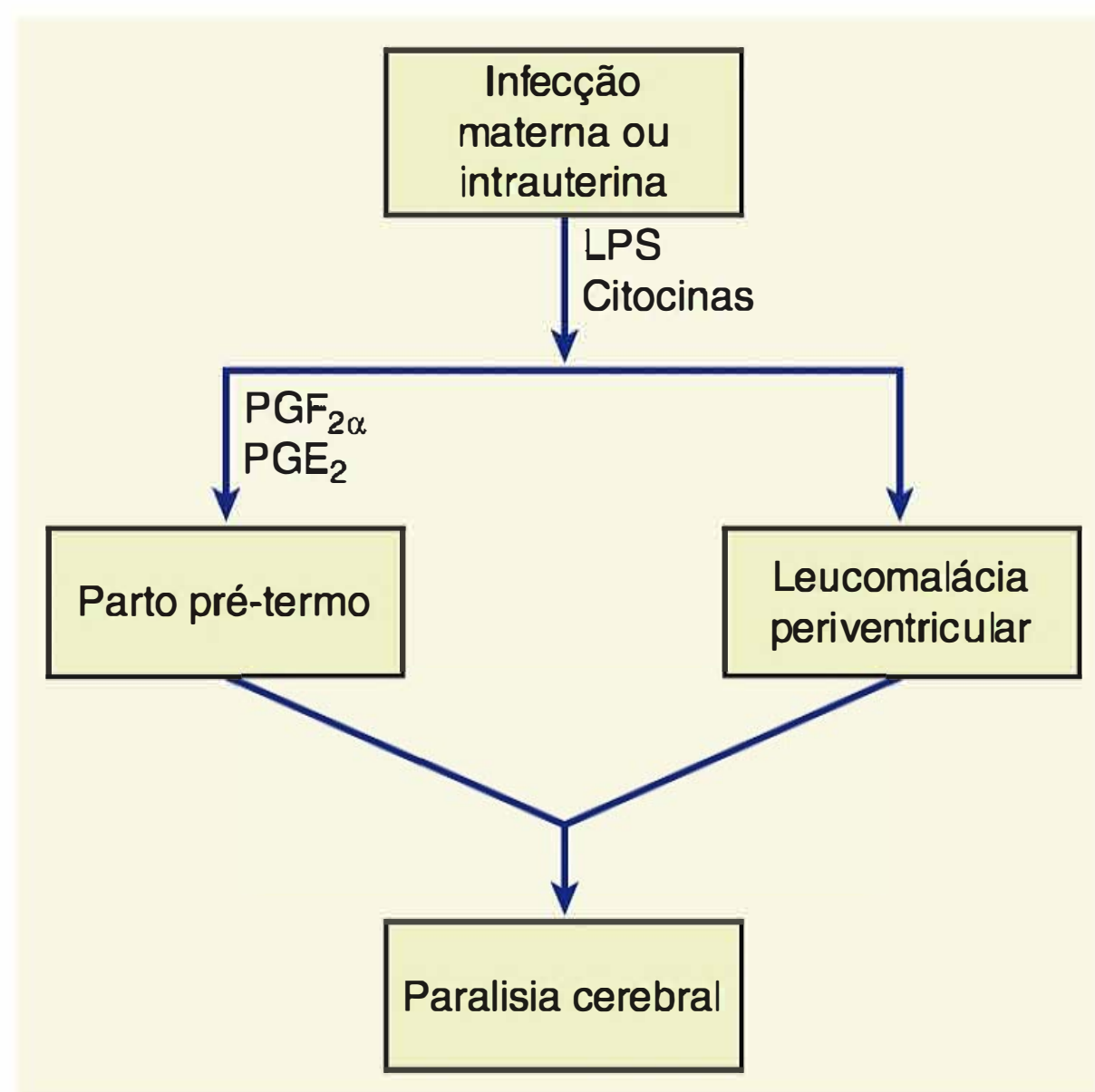
Os recém-natos prematuros são mais suscetíveis à isquemia cerebral e leucomalácia periventricular. Antes de 32 semanas, a anatomia vascular do cérebro é composta por dois sistemas. Um deles penetra o córtex – o *sistema ventriculopedal*. O outro

desce aos ventrículos para então sofrer um desvio e se dirigir para fora – o *sistema ventriculofugal* (Weidling, 1995). Não há anastomoses ligando esses dois sistemas. Como consequência, a região entre eles, pela qual passa o trato piramidal na proximidade dos ventrículos cerebrais laterais, é uma área vulnerável à isquemia. A ocorrência de insuficiência vascular antes de 32 semanas de gestação que levasse à isquemia afetaria essa região em primeiro lugar. A lesão do trato piramidal resultante causaria diplegia espástica. Depois de 32 semanas, o fluxo vascular é deslocado na direção do córtex. Assim, depois desse período, a hipoxia produz lesões principalmente corticais.

### Infecção perinatal

A leucomalácia periventricular está mais fortemente ligada à infecção e à inflamação do que à hemorragia intraventricular. Zupan e colaboradores (1996) estudaram 753 lactentes nascidos entre 24 e 32 semanas de gestação, sendo que 9% deles evoluíram com leucomalácia periventricular. Aqueles nascidos com menos de 28 semanas ou que tiveram episódios inflamatórios durante os últimos dias ou semanas antes do nascimento, ou ambos, apresentaram maior risco. Perlman e colaboradores (1996) concluíram que a leucomalácia periventricular estaria fortemente associada a maior período decorrido desde a ruptura das membranas, corioamnionite e hipotensão neonatal. Bailis e colaboradores (2008) relataram que a inflamação crônica – e não a aguda – da placenta estaria associada à leucomalácia.

A infecção fetal pode ser o elemento-chave na via entre nascimento prematuro e paralisia cerebral (Burd, 2012; Leviton, 2010). Na via proposta na Figura 34-2, a infecção antenatal no trato reprodutivo estimula a produção de citocinas, como o fator de necrose tumoral e as interleucinas 1, 6 e 8. Esses, por sua vez, estimulam a produção de prostaglandina e o parto prematuro (Capítulo 42). No feto prematuro, os vasos sanguíneos intracranianos são mais suscetíveis a ruptura e lesões, e as



**FIGURA 34-2** Representação esquemática da via hipotética entre infecção materna ou intrauterina e parto prematuro ou leucomalácia periventricular. Ambos potencialmente causam paralisia cerebral. LPS, lipopolissacarídeo; PG, prostaglandina.



citocinas que estimulam o parto prematuro também produzem efeitos tóxicos diretos sobre os oligodendrócitos e a mielina. A ruptura de vasos, a hipoxia tecidual e os danos mediados pelas citocinas resultam em morte massiva de neurônios. Há liberação de glutamato, o que estimula os receptores de membrana a permitir a entrada excessiva de cálcio nos neurônios. Níveis intracelulares de cálcio elevados são tóxicos para a substância branca, e o glutamato pode ter efeito tóxico direto sobre os oligodendrócitos (Oka, 1993).

Muitos estudos demonstraram que infecção e citocinas podem causar lesões diretamente no cérebro imaturo. A inoculação de *Escherichia coli* em embriões de coelho produziu danos histológicos na substância branca (Yoon, 1997a). Além disso, o fator de necrose tumoral e a interleucina-6 foram encontrados com mais frequência nos cérebros de fetos que morreram com leucomalácia periventricular (Yoon, 1997b). As citocinas estão fortemente relacionadas com lesões da substância branca mesmo quando não é possível demonstrar a presença de microrganismos (Yoon, 2000).

Andrews e colaboradores (2008) publicaram dados que questionam a maior incidência de evoluções adversas no desenvolvimento neurológico relacionadas com corioamnionite. Em uma coorte de lactentes nascidos entre 23 e 32 semanas de gestação, os autores estudaram diversos indicadores substitutos e marcadores diretos de inflamação intrauterina. Entre eles estavam sinais clínicos, níveis de citocinas, achados histológicos e resultados de cultura microbiológica. Os lactentes submetidos a testes psiconeurológicos abrangentes apresentaram incidências semelhantes de quociente de inteligência (QI) < 70, paralisia cerebral, ou ambos, independentemente desses marcadores. Os autores concluíram que seus achados corroborariam práticas correntes que envidam esforços para postergar o parto nas gestações pré-termo na ausência de infecção intrauterina franca. Isso não se aplica às gestações pré-termo nas quais seja diagnosticada corioamnionite (Soraisham, 2009). Dos 3.094 fetos únicos nascidos com menos de 33 semanas, 15% apresentaram sinais clínicos de corioamnionite, incluindo líquido amniótico com odor forte, febre materna, dor à palpação do útero, taquicardia fetal e leucocitose materna. Comparados aos lactentes não infectados, os casos complicados por corioamnionite apresentaram aumento significativo nas taxas de sepse de instalação precoce – 4,8 contra 0,9% – e de hemorragia intraventricular – 22 contra 12%.

## Prevenção – neuroproteção

Considerando que evidências epidemiológicas sugeriram que o tratamento da gestante com sulfato de magnésio teria efeito neuroprotetor para o feto, três grandes ensaios randomizados foram realizados para investigar essa hipótese. Esses trabalhos serão discutidos em detalhes no [Capítulo 42](#), assim como outras evidências de que o sulfato de magnésio é efetivo para a redução da paralisia cerebral em lactentes prematuros.

## REFERÊNCIAS

Achiron R, Pinchas OH, Reichman B, et al: Fetal intracranial haemorrhage: clinical significance of in-utero ultrasonic diagnosis. *Br J Obstet Gynaecol* 100:995, 1993

American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal lung maturity. Practice Bulletin No. 97, September 2008

American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics: Guidelines for perinatal care. 7th ed. Washington, 2012

Anderson GD, Bada HS, Shaver DC, et al: The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 166:1091, 1992

Andrews WW, Cliver SP, Biasini F, et al: Early preterm birth: association between in utero exposure to acute inflammation and severe neurodevelopmental disability at 6 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 198:466, 2008

Bailis A, Maleki Z, Askin F, et al: Histopathological placental features associated with development of periventricular leukomalacia in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 199(6):S43, 2008

Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al: Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 355:343, 2006

Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 357:1946, 2007

Bhasin TK, Brocksen S, Avchen RN, et al: Prevalence of four developmental disabilities among children aged 8 years—metropolitan Atlanta developmental disabilities surveillance program, 1996 and 2000. *MMWR* 55:22, 2006

Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al: Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* 117:e680, 2006

Burd I, Balakrishnan B, Kannan S: Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 67(4):287, 2012

Chiswick M, Gladman G, Sinha S, et al: Vitamin E supplementation and periventricular hemorrhage in the newborn. *Am J Clin Nutr* 53:370S, 1991

Chock VY, Van Meurs KP, Hintz SR, et al: Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia. *Am J Perinatol* 26(4):317, 2009

Clements JA, Platzker ACG, Tierney DF, et al: Assessment of the risk of respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *N Engl J Med* 286:1077, 1972

Consortium on Safe Labor: Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 304(4):419, 2010

Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al: Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 357:1179, 2007

Czyrko C, Steigman C, Turley DL, et al: The role of reperfusion injury in occlusive intestinal ischemia of the neonate: malonaldehyde-derived fluorescent products and correlation of histology. *J Surg Res* 51:1, 1991

DeVries LS, Dubowitz V, Lary S, et al: Predictive value of cranial ultrasound in the newborn baby: a reappraisal. *Lancet* 2:137, 1985

Drazen JM, Solomon CG, Greene MF: Informed consent and SUPPORT. *N Engl J Med* 368(20):1929, 2013

Eriksen N, Tey A, Prieto J, et al: Fetal lung maturity in diabetic patients using the TDx FLM assay. *Am J Obstet Gynecol* 174:348, 1996

Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al: Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 196:147.e1, 2007

Freeman JM, Nelson KB: Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 82:240, 1988

Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, et al: Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res* 63(6):645, 2008

Gluck L, Kulovich MV: Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 115:539, 1973

Gluck L, Kulovich MV, Borer RC Jr, et al: Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 109:440, 1971

Grave G, Nelson SA, Walker A, et al: New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res* 62:1, 2007

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW: Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001145, 2009

Hanigan WC, Kennedy G, Roemisch F, et al: Administration of indomethacin for the prevention of periventricular-intraventricular hemorrhage in high-risk neonates. *J Pediatr* 112:941, 1988

Hayden CK, Shattuck KE, Richardson CJ, et al: Subependymal germinal matrix hemorrhage in full-term neonates. *Pediatrics* 75:714, 1985

Jakobi P, Weissman A, Zimmer EZ, et al: Survival and long-term morbidity in preterm infants with and without a clinical diagnosis of periventricular, intraventricular hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 46:73, 1992

Jobe AH: Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 328:861, 1993

Karcher R, Sykes E, Batton D, et al: Gestational age-specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count and surfactant-to-albumin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 193:1680, 2005



- Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al: Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 355:354, 2006
- Kliegman RM, Fanaroff AA: Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 310:1093, 1984
- Leviton A, Allred EN, Kuban KCK, et al: Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. The ELGAN study. *Pediatr Res* 67:95, 2010
- Locatelli A, Andreani M, Pizzardi A, et al: Antenatal variables associated with severe adverse neurodevelopmental outcome among neonates born at less than 32 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 152(2):143, 2010
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ: Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 172:805, 1995
- Luthy DA, Shy KK, Strickland D, et al: Status of infants at birth and risk for adverse neonatal events and long-term sequelae: a study in low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 157:676, 1987
- Mathews TJ, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 61(8):1, 2013
- Matsuda T, Okuyama K, Cho K, et al: Cerebral hemodynamics during the induction of antenatal periventricular leukomalacia by hemorrhagic-hypotension in chronically instrumented fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 194:1057, 2006
- Mestan KK, Marks JD, Hecox K, et al: Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 353:23, 2005
- Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al: Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 354:2225, 2006
- Moster D, Lie RT, Markestad T: Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 359:262, 2008
- National Institutes of Health: Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement* 17(2):1, 2000
- National Institutes of Health: The effects of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH Consens Statement* 12(2):1, 1994
- Nelson KB: Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med* 349:1765, 2003
- Nores J, Roberts A, Carr S: Prenatal diagnosis and management of fetuses with intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 174:424, 1996
- O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson, CS, et al: Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 118:576, 2011
- Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, et al: Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms, and prevention. *J Neurosci* 13:1441, 1993
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 92:529, 1978
- Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, et al: Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 149:169, 2006
- Perlman JM, Risser R, Broyles RS: Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 97:822, 1996
- Perlman JM, Volpe JJ: Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. *Am J Dis Child* 140:1122, 1986
- Pfister RH, Soll RF, Wiswell T: Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006069, 2007
- Reddick K, Canzonieri B, Roeder H, et al: Racial disparities and neonatal outcomes in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 199(6):S71, 2008
- Redline RW: Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 22:S86, 2008
- Rosen MG, Dickinson JC: The incidence of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 167:417, 1992
- Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, et al: Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 26:419, 2009
- Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al: Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months. *JAMA* 289:1124, 2003
- Seger N, Soll R: Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007836, 2009
- Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, et al: ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 350:1296, 2004
- Soraisham AS, Singhal Nalini, McMillan DD, et al: A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 200:372.e1, 2009
- Stark AR: Inhaled NO for preterm infants—getting to yes? *N Engl J Med* 355:404, 2006
- Steinfeld JD, Samuels P, Bulley MA, et al: The utility of the TDx test in the assessment of fetal lung maturity. *Obstet Gynecol* 79:460, 1992
- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 362(21):1959, 2010
- Thorp JA, Ferette-Smith D, Gaston L, et al: Antenatal vitamin K and phenobarbital for preventing intracranial hemorrhage in the premature newborn: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 172:253, 1995
- Torfs CP, van den Berg B, Oechsli FW, et al: Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 116:615, 1990
- van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al: Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 353:13, 2005
- van Vliet EO, de Klieviet JF, Oosterlaan J, et al: Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 167(7):662, 2013
- Verbrugge SJ, Lachmann B: Mechanisms of ventilation-induced lung injury: physiological rationale to prevent it. *Monaldi Arch Chest Dis* 54:22, 1999
- Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1995, p 373
- Volpe JJ, Hill A: Neurologic disorders. In Avery GB (ed): *Neonatology*, 3rd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1987, p 1073
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al: Long-term outcomes after repeated doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 357:1190, 2007
- Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al: Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 195:633, 2006
- Watterberg KL; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Policy statement—postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 126(4):800, 2010
- Weindling M: Periventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia. *Br J Obstet Gynaecol* 102:278, 1995
- Winter S, Autry A, Boyle C, et al: Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics* 110:1220, 2002
- Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 350:1304, 2004
- Yoon BH, Kim CJ, Romero R, et al: Experimentally induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesions in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 177:797, 1997a
- Yoon BH, Romero R, Kim CJ, et al: High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 177:406, 1997b
- Yoon BH, Romero R, Park JS, et al: Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 182:675, 2000
- Zhu Y, Miller TL, Chidekel A, et al: KL4-surfactant (lucinactant) protects human airway epithelium from hyperoxia. *Pediatr Res* 64(2):154, 2008
- Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, et al: Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 38:1061, 1996



# Natimorto

DEFINIÇÃO DE MORTALIDADE FETAL ..... 661

CAUSAS DE MORTE FETAL ..... 661

FATORES DE RISCO PARA MORTE FETAL ..... 662

INVESTIGAÇÃO DO NATIMORTO ..... 663

ASPECTOS PSICOLÓGICOS ..... 665

CONDUÇÃO DAS PACIENTES COM NATIMORTO PRÉVIO . . . 665

A morte fetal – morte intrauterina de feto em qualquer idade gestacional – é considerada um grande problema de saúde pública, mas que com frequência é negligenciado. Estima-se que haja mais de 1 milhão de mortes fetais a cada ano nos Estados Unidos, sendo que a maioria ocorre antes de 20 semanas de gestação. Os dados sobre mortalidade fetal no sistema do National Vital Statistics em geral apresentam mortes fetais com 20 semanas ou mais (MacDorman, 2012). Usando essa definição, há quase tantas mortes fetais quanto mortes neonatais (Figura 35-1). Como mostra a Figura 35-2, as taxas de mortes fetais com 20 semanas ou mais estão relacionadas com a idade gestacional, alcançando o nadir em platô entre cerca de 27 e 33 semanas. Depois disso, há aumento progressivo da taxa.

DEFINIÇÃO DE MORTALIDADE FETAL

A definição de morte fetal adotada pelo National Center for Health Statistics dos Centers for Disease Control and Prevention tem como base as definições recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (MacDorman, 2012). Segue-se a definição:

*Denomina-se morte fetal aquela que ocorre antes da expulsão ou da extração completas dos produtos da concepção humana da gestante, independentemente da duração da gestação, e que não seja uma interrupção induzida da gravidez. A morte é indicada pelo fato de, após essa expulsão ou extração, o feto não respirar nem mostrar qualquer evidência de vida, como batimentos cardíacos, pulsação*

*no cordão umbilical ou movimentos musculares voluntários definidos. Os batimentos cardíacos devem ser diferenciados de contrações cardíacas transitórias; os movimentos respiratórios devem ser diferenciados dos esforços passageiros ou suspiros (gasps).*

Nos Estados Unidos, as exigências para comunicação das mortes fetais são determinadas por cada estado e, assim, diferem de modo significativo (Capítulo 1). A maioria dos estados requer a comunicação das mortes fetais ocorridas com 20 semanas ou mais de gestação, ou com peso mínimo ao nascer de 350 g – grosso modo, equivalentes a 20 semanas – ou alguma combinação desses dois parâmetros. Sete estados requerem a comunicação de mortes fetais ocorridas antes de 20 semanas, e um estado estabelece o limite em 16 semanas. Três estados exigem comunicação das mortes fetais com peso igual ou superior a 500 g – grosso modo, equivalentes a 22 semanas. Há evidências substanciais de que nem todas as mortes fetais para as quais haveria exigência de comunicação são de fato registradas (MacDorman, 2012). Isso provavelmente ocorre nas gestações em fase inicial contidas nas normas de diversos estados.

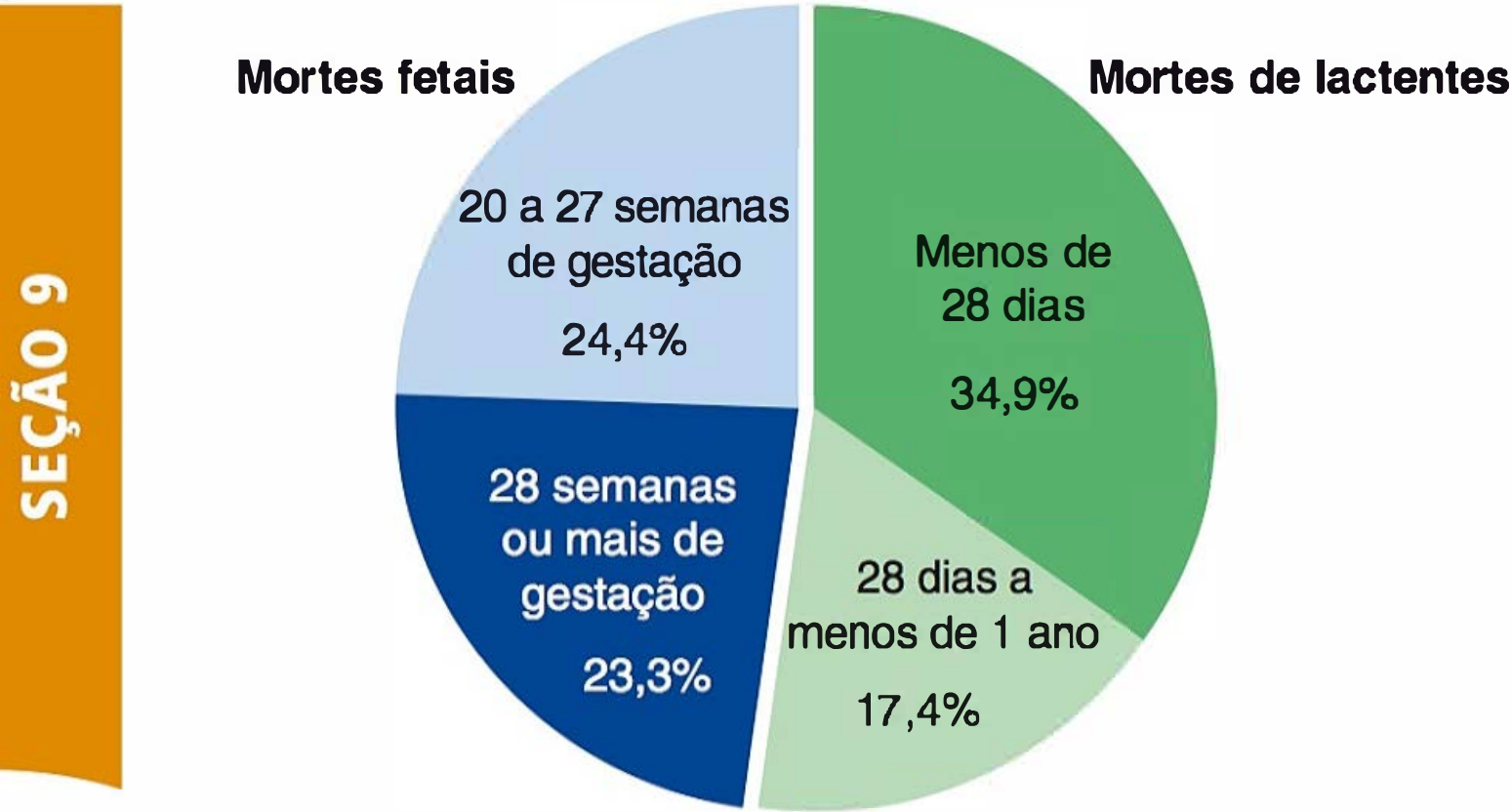
A taxa de mortalidade fetal global com 20 semanas ou mais nos Estados Unidos tem declinado constantemente desde 1985, passando de 7,8 para 6,1 por 1.000 nascidos em 2006 (MacDorman, 2012). Antes disso, as quedas foram ainda mais impressionantes, o que provavelmente ocorreu em razão da eliminação das mortes de fetos anômalos ocorridas em períodos mais tardios da gestação e que foram “evitadas” por interrupções precoces dessas gestações (Fretts, 1992).

A mortalidade fetal costuma ser dividida em três períodos: precoce, ou < 20 semanas completas; intermediária, 20 a 27 semanas, e tardia, 28 semanas ou mais. A taxa de mortalidade fetal após 28 semanas tem se reduzido desde 1990, enquanto as mortes entre 20 e 27 semanas se mantêm inalteradas (Figura 35-3).

CAUSAS DE MORTE FETAL

O Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) criou a Stillbirth Collaborative

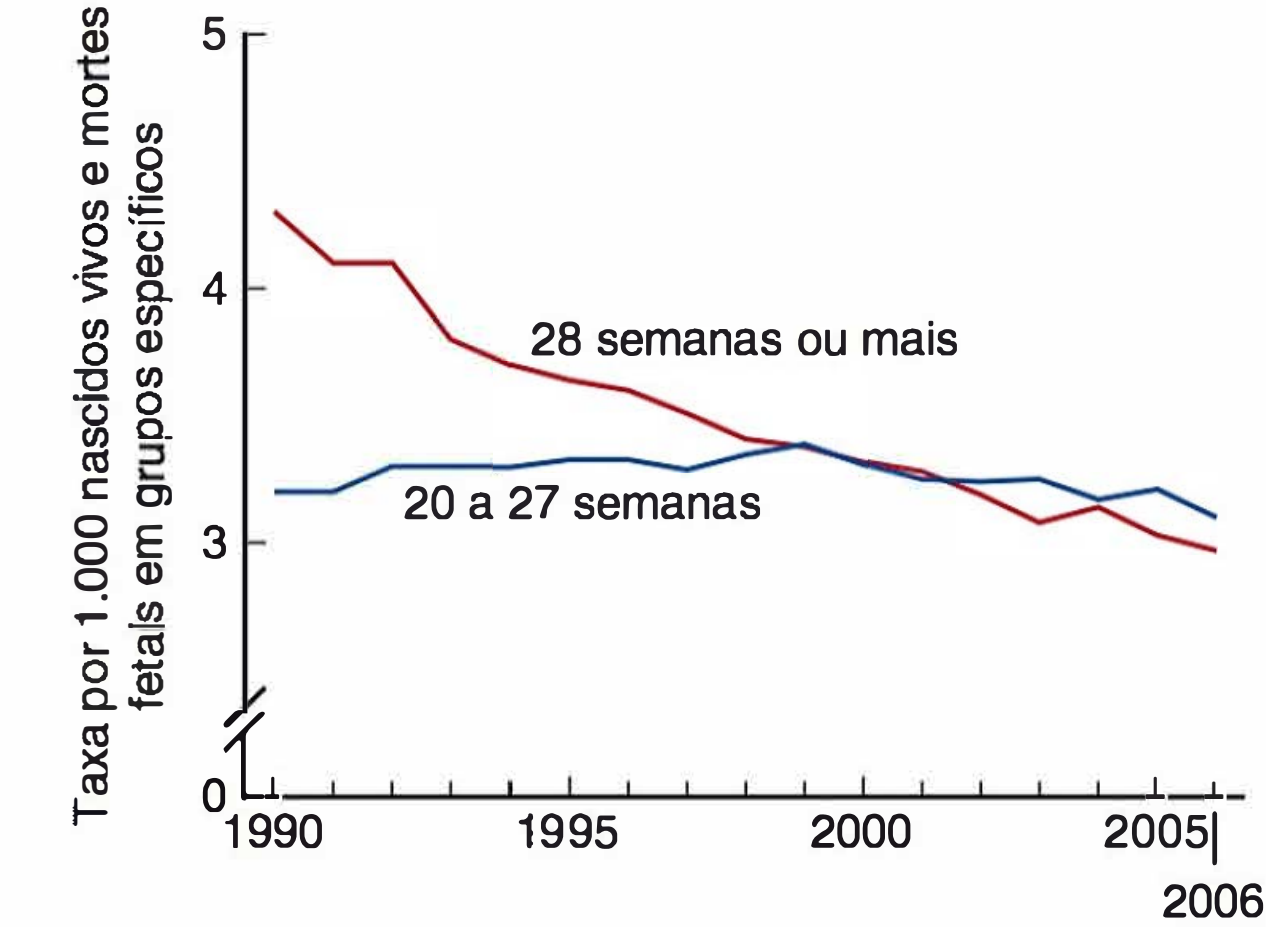




**FIGURA 35-1** Distribuição percentual de mortes fetais com 20 semanas ou mais de gestação e mortes de lactentes: Estados Unidos, 2006. (De MacDorman, 2012.)

Research Network para determinar as causas de natimortalidade nas diversas populações racial e geograficamente diversas nos Estados Unidos. Para tanto, o Stillbirth Collaborative Research Writing Group (2011b) averiguou os natimortos com 20 semanas ou mais de gestação, entre 2006 e 2008, em 59 centros de atenção terciária e hospitais comunitários de cinco estados. Foram realizadas investigações padronizadas, incluindo necropsia, histologia placentária e testes de sangue/tecidos maternos e fetais (inclusive cariotipagem fetal), em 500 mulheres e 512 natimortos. Destes, 83% ocorreram antes do trabalho de parto e foram considerados natimortos anteparto. As causas da natimortalidade foram divididas em oito categorias, apresentadas na **Tabela 35-1**. Essas categorias foram então classificadas como prováveis, possíveis ou desconhecidas. Como exemplo, o diabetes foi considerado *causa provável* se o feto apresentasse embriopatia diabética com anomalias letais, ou se a mãe tivesse apresentado cetoacidose diabética, mas foi considerado *causa possível* se a gestante tivesse controle insuficiente da glicemia e o feto apresentasse crescimento anormal. Em geral, identificou-se uma causa provável ou possível em 76% dos casos.

Esse estudo da Network não encontra precedentes nos Estados Unidos por diversas razões. Trata-se de um estudo de coorte de base populacional sobre natimortos, todos submetidos a uma investigação sistemática e completa. Todas as causas de morte fetal designadas são razoavelmente diretas e compreensíveis,

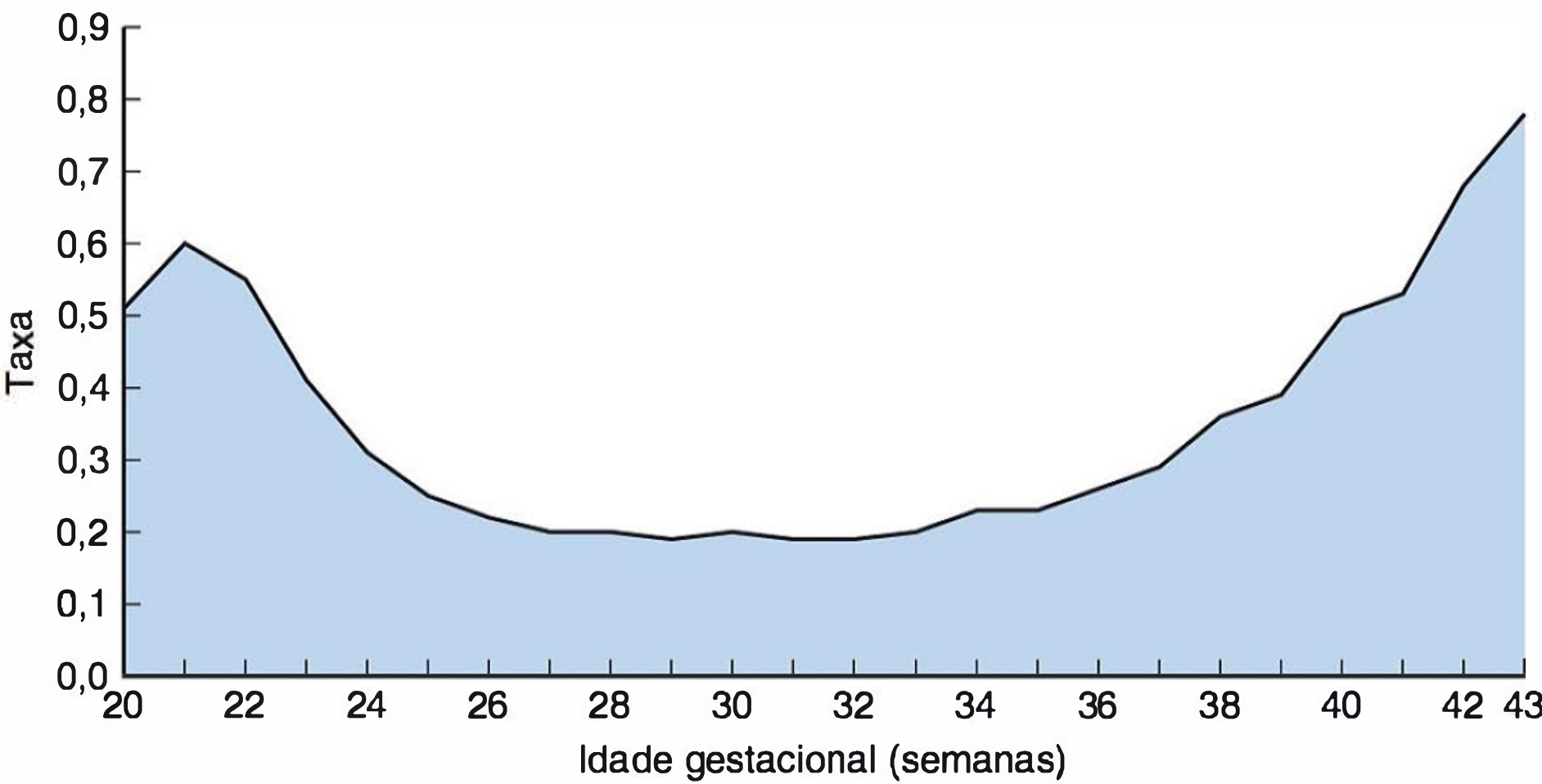


**FIGURA 35-3** Taxas de mortalidade fetal por período de gestação: Estados Unidos, 1990 a 2006. (De MacDorman, 2012.)

exceto para a categoria “anormalidades placentárias”, na qual foi incluída “insuficiência placentária”, além de algumas outras entidades com definição menos clara. Então, as principais razões para morte fetal foram complicações obstétricas, que incluíram principalmente descolamento de placenta, gestação multifetal e trabalho de parto espontâneo ou ruptura de membranas antes da viabilidade do conceito. A principal contribuição desse trabalho foi que a investigação sistemática leva à causa provável de cerca de 75% dos natimortos. Essa taxa é consideravelmente maior que a maioria das análises sobre etiologias de natimortos e serve para enfatizar a importância das investigações cuidadosas.

**FATORES DE RISCO PARA MORTE FETAL**

Os fatores associados a aumento no risco de morte anteparto incluem idade avançada da gestante; afrodescendência; tabagismo; uso de drogas ilícitas; doenças clínicas da mãe – como diabetes melito franco ou hipertensão arterial crônica; tecnologia de reprodução assistida; nuliparidade; obesidade e resultados adversos em gestação prévia – como nascimento prematuro ou neonato com crescimento restrito (Reddy, 2010; Varner, 2014). Houve dois grandes ensaios recentes nos quais os pesquisadores avaliaram se seria possível identificar fatores de risco para natimortalidade antes ou pouco após a confirmação da gravidez.



**FIGURA 35-2** Taxa de mortalidade fetal por 1.000 nascidos por semana de gestação: Estados Unidos, 2006. (de MacDorman, 2012.)



TABELA 35-1 Causas de 512 natimortos no estudo da Stillbirth Collaborative Research Network

Causa	Exemplos	Percentual
Complicações obstétricas	Descolamento; gestação multifetal; ruptura prematura de membranas com 20 a 24 semanas	29
Anormalidades placentárias	Insuficiência uteroplacentária; distúrbios vasculares maternos	24
Malformações fetais	Anormalidades estruturais maiores e/ou anormalidades genéticas	14
Infecção	Envolvendo o feto ou a placenta	13
Anormalidades do cordão umbilical	Prolapso; estenose; trombose	10
Distúrbios hipertensivos	Pré-eclâmpsia; hipertensão crônica	9
Complicações médicas	Diabetes; síndrome do anticorpo antifosfolípideo	8
Indeterminada	NA	24

NA, não aplicável.  
Os percentuais estão arredondados e a soma ultrapassa 100% porque alguns casos tiveram mais de uma causa. Em geral, alguma causa foi identificada em 76% dos natimortos.  
Adaptada do Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011b.

Reddy e colaboradores (2010) analisaram dados do Consortium on Safe Labor do NICHD. Em resumo, foram analisados os resultados da gestação de 206.969 mulheres que deram à luz entre 2002 e 2008 em 19 hospitais nos Estados Unidos. A **Figura 35-4** mostra a distribuição dos natimortos em função da idade gestacional. Fica evidente que a tragédia da natimortalidade ocorre principalmente em gestações a termo. Reddy e colaboradores (2010) observaram que fatores de risco específicos como raça, paridade, idade materna avançada e obesidade tiveram desempenho insatisfatório como preditores de natimortalidade a termo. Eles concluíram que esses resultados não corroboravam a prática de vigilância antenatal rotineira para qualquer um desses fatores de risco demográficos. Isso será discutido subsequentemente.

A segunda análise recente de fatores de risco para natimortalidade foi incluída no estudo da Stillbirth Collaborative Research Network descrito anteriormente. Os pesquisadores estudaram a predição de natimortalidade com base em fatores de risco identificados no início da gestação. Eles observaram que os fatores de risco identificados no início da gravidez representaram uma pequena proporção do risco de natimortalidade. Com exceção de natimorto ou perda de gravidez anterior, como

nascimento pré-termo ou restrição do crescimento fetal, outros riscos tiveram valor preditivo limitado (Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011a). A importância de natimorto prévio como fator de risco para nova ocorrência foi enfatizada por Sharma e colaboradores (2006). Especificamente, o risco de natimortalidade foi cinco vezes maior em mulheres com natimorto prévio, e esse risco de recorrência foi quase triplicado em mulheres negras. Rasmussen (2009) analisou 864.531 nascimentos na Noruega, entre 1967 e 2005, e relatou que nascimento pré-termo, restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia e descolamento de placenta prévios estiveram fortemente associados com natimortalidade subsequente. A **Tabela 35-2** mostra as estimativas de risco de natimortalidade em função de fatores maternos, incluindo perda de gravidez prévia.

INVESTIGAÇÃO DO NATIMORTO

O esclarecimento da causa da morte fetal ajuda na adaptação psicológica materna a uma perda significativa, auxilia a atenuar a culpa que faz parte do sofrimento, torna mais preciso o acon-

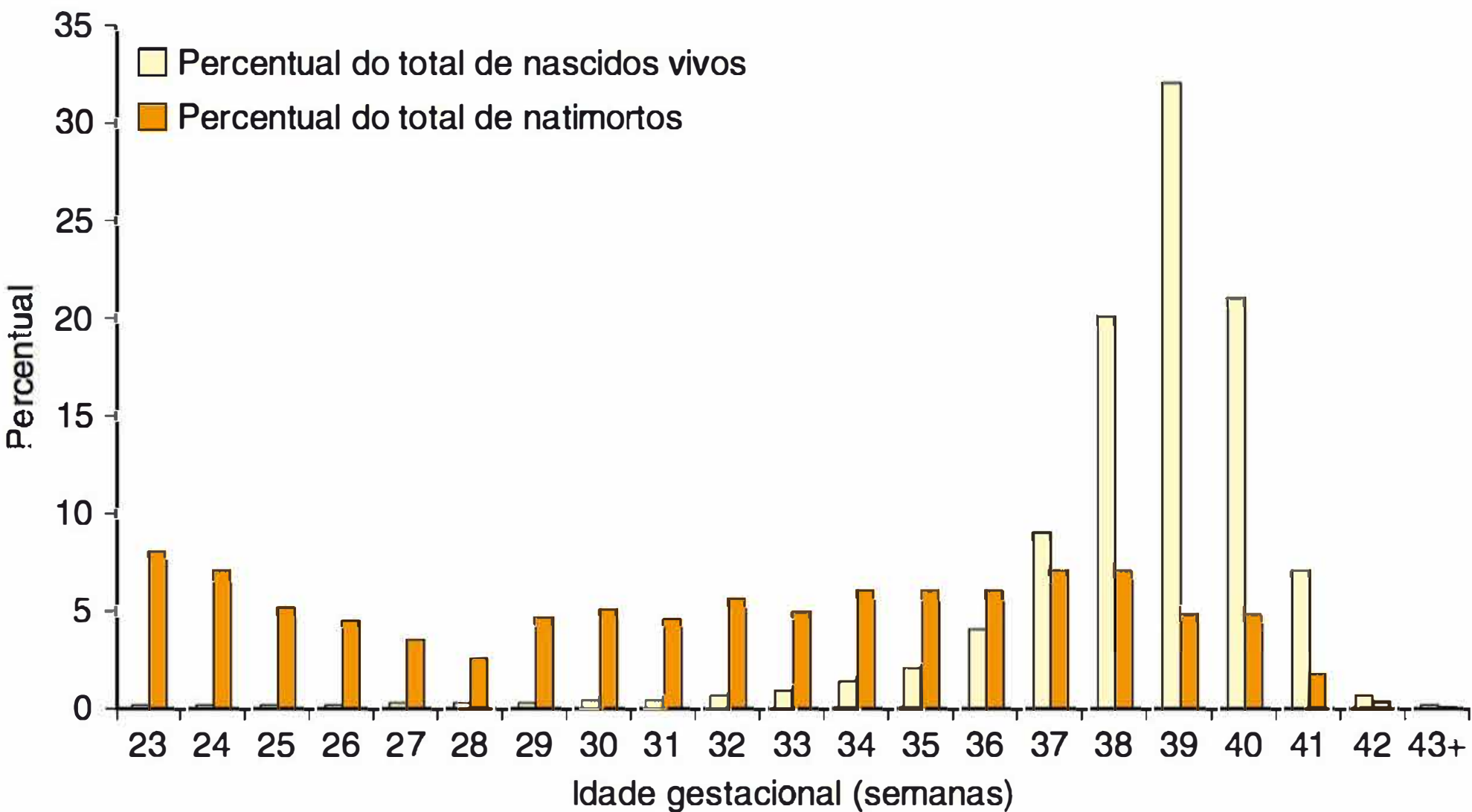


FIGURA 35-4 Distribuição de nascidos vivos e natimortos no National Institute of Child Health and Development Safe Labor Consortium em função da idade gestacional. (De Reddy, 2010.)



TABELA 35-2 Estimativa de fatores de risco maternos para natimortalidade

Condição	Prevalência (%)	Taxa estimada de natimortos (por 1.000 nascidos)	OR <sup>a</sup>
Todas as gestações		6,4	1,0
Gestações de baixo risco	80	4,0-5,5	0,86
Distúrbios hipertensivos			
Hipertensão crônica	6-10	6-25	1,5-2,7
Hipertensão induzida pela gravidez			
Leve	5,8-7,7	9-51	1,2-4,0
Grave	1,3-3,3	12-29	1,8-4,4
Diabetes			
Apenas dieta	2,5-5	6-10	1,2-2,2
Insulina + dieta	2,4	6-35	1,7-7,0
Lúpus eritematoso sistêmico	< 1	40-150	6-20
Doença renal	< 1	15-200	2,2-30
Doença da tireoide	0,2-2	12-20	2,2-3,0
Trombofilia	1-5	18-40	2,8-5,0
Colestase da gravidez	< 0,1	12-30	1,8-4,4
Tabagismo > 10 cigarros	10-20	10-15	1,7-3,0
Obesidade			
IMC 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	21	12-15	1,9-2,7
IMC > 30	20	13-18	2,1-2,8
Educação (< 12 anos vs. ≥ 12 anos)	30	10-13	1,6-2,0
Feto prévio com restrição do crescimento (< 10%)	6,7	12-30	2-4,6
Natimorto prévio	0,5-1	9-20	1,4-3,2
Gestação múltipla			
Gêmeos	2,7	12	1,0-2,8
Trigêmeos	0,14	34	2,8-3,7
Idade materna (referência < 35 anos)			
35-39 anos	15-18	11-14	1,8-2,2
≥ 40 anos	2	11-21	1,8-3,3
Negras comparadas com brancas	15	12-14	2,0-2,2

<sup>a</sup>Razão de chance (OR, de *odds ratio*) com o fator presente comparada ao risco com fator ausente.  
IMC, índice de massa corporal.  
De Fretts, 2005, com autorização.

selhamento com referência a uma possível recorrência, e talvez determine a terapia ou a intervenção necessárias à prevenção de um resultado semelhante na gestação seguinte (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). A identificação das síndromes congênitas também fornece informações úteis para outros membros da família.

Exame clínico

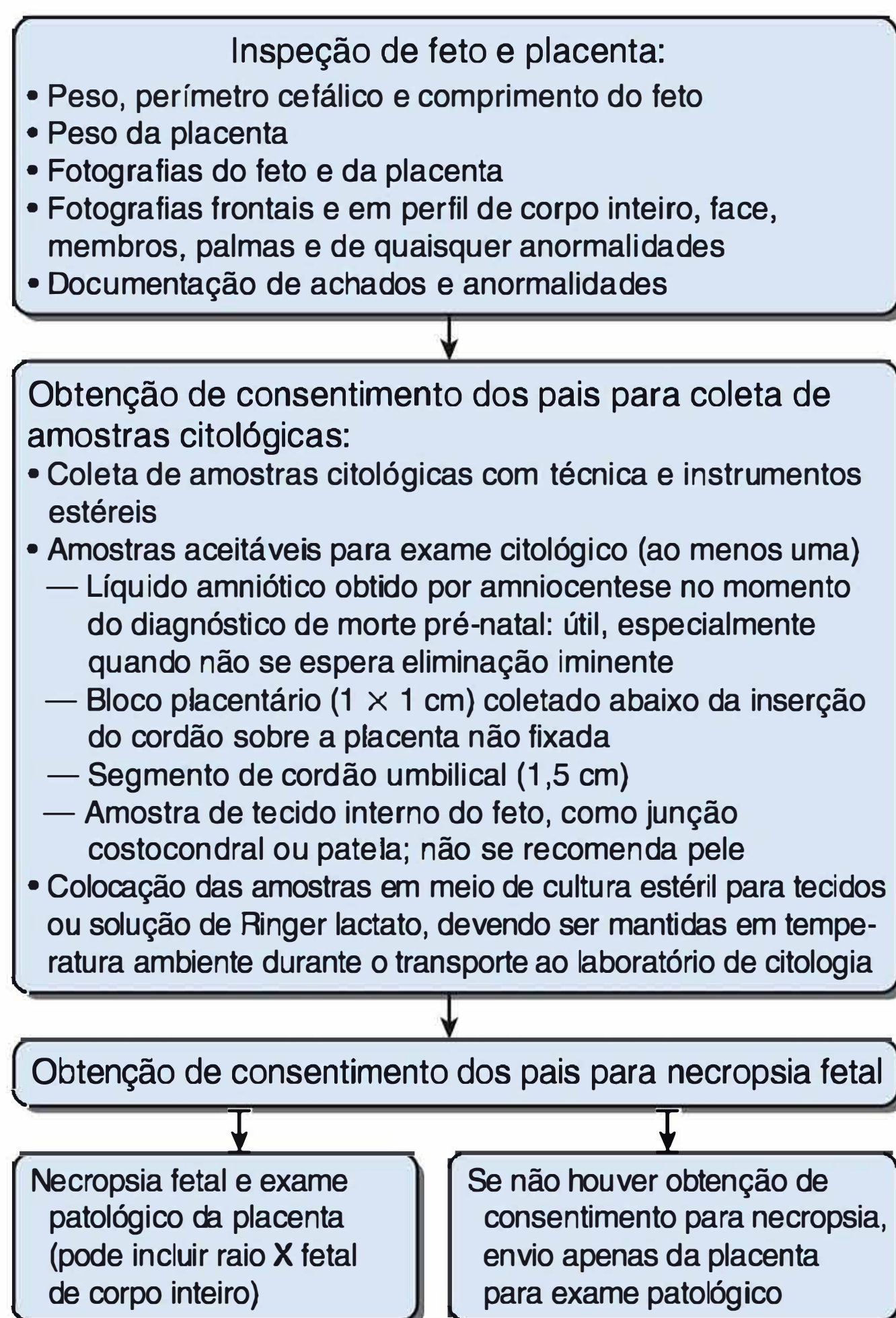
Os testes mais importantes na investigação da natimortalidade são necropsia e cariotipagem do neonato, e exame de placenta, cordão umbilical e membranas (Pinar, 2014). A Figura 35-5 apresenta um algoritmo do American College of Obstetricians and Gynecologists (2012). Recomenda-se exame minucioso de feto, placenta e membranas no momento do parto, com documentação cuidadosa no prontuário médico. Também devem ser registrados os detalhes relevantes dos eventos pré-natais. Sempre que possível, devem ser feitas fotografias e uma radiografia total do feto – “fetografia” – para registro. A

imagem por ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia podem ser especialmente importantes para que se obtenham informações anatômicas caso os pais não concordem com a realização da necropsia.

Investigação laboratorial

Quando são realizados necropsia e exame cromossômico, até 35% dos natimortos apresentam anomalias estruturais maiores (Faye-Petersen, 1999). Cerca de 20% apresentam características dismórficas ou anormalidades no esqueleto, e 8% apresentam anormalidades cromossômicas (Pauli, 1994; Saller, 1995). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomenda que seja realizada cariotipagem de todos os natimortos. Reddy e colaboradores (2012) recentemente publicaram que, com a análise por *microarray*, é maior a probabilidade de obter um diagnóstico genético, em comparação com a cariotipagem convencional, principalmente em razão de seu sucesso no exame de tecidos inviáveis. Quando não há anomalias mor-





**FIGURA 35-5** Fluxograma para avaliação fetal e placentária. (De Management of stillbirth. ACOG Practice Bulletin No. 102. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2009; 113:748-61.)

fológicas, até 5% dos natimortos apresentam anormalidades cromossômicas (Korteweg, 2008).

Deve-se obter consentimento informado para a coleta de amostras de tecidos fetais, incluindo líquidos retirados *post-mortem* com aspiração por agulha. Colocam-se 3 mL de sangue fetal, obtidos do cordão umbilical ou por punção cardíaca, em um frasco esterilizado e heparinizado para exames citogenéticos. Se não for possível coletar sangue, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomenda pelo menos uma das seguintes amostras: (1) bloco placentário medindo cerca de 1 × 1 cm coletado abaixo do local de inserção do cordão umbilical na peça não fixada; (2) segmento de cordão umbilical com cerca de 1,5 cm de comprimento; ou (3) amostra de tecido interno do feto como junção costocondral ou patela. É importante ressaltar que não se recomenda mais a pele como amostra de tecido. O tecido deve ser lavado com soro fisiológico antes de ser colocado em solução de Ringer lactato ou meio citogenético estéril. A colocação em formol ou álcool mata as células viáveis remanescentes e impede a realização do exame citogenético.

Talvez não seja possível realizar cariotipagem completa nos casos com morte fetal ocorrida há mais tempo. Por exemplo, Korteweg e colaboradores (2008) relataram que apenas em 33% dos fetos macerados foi possível realizar com sucesso o exame citogenético. Pode-se utilizar hibridização *in situ* fluo-

rescente para excluir anormalidades numéricas ou comprovar algumas deleções comuns, como a causadora de síndrome de DiGeorge. O sangue materno deve ser obtido para a coloração de Kleihauer-Betke, para a identificação de anticorpos anti-fosfolipídeos e de anticoagulante lúpico, caso haja indicação, e para a medição da glicemia para excluir a possibilidade de diabetes melito franco (Silver, 2013).

## Necropsia

Aos pais deve-se solicitar e estimular a permissão para necropsia completa. Entretanto, é possível obter informações valiosas com exames limitados. Pinar e colaboradores (2012) descreveram o protocolo de necropsia usado na Stillbirth Collaborative Research Network. Se não houver permissão para necropsia, uma inspeção externa, combinada com fotografias, radiografias, RM, culturas para bactérias e uso seletivo de exames cromossômicos e histopatológicos, frequentemente ajuda a determinar a causa da morte.

Com a necropsia completa, é maior a probabilidade de obter informações valiosas. Após a análise de 400 mortes fetais consecutivas no País de Gales, concluiu-se que a necropsia alterou a causa presumida de morte em 13% dos casos e forneceu novas informações em outros 26% (Cartlidge, 1995). Os trabalhos apontam que a necropsia alterou as estimativas quanto ao risco de recorrência e o aconselhamento dos pais em 25 a 50% dos casos (Faye-Petersen, 1999; Silver, 2007).

De acordo com uma pesquisa conduzida por Goldenberg e colaboradores (2013), a maioria dos hospitais não audita os casos de natimortos. Em outros centros, contudo, os registros maternos e os achados à necropsia são revisados mensalmente por um comitê de natimortalidade composto por obstetras, especialistas em medicina materno-fetal, neonatologistas, geneticistas clínicos e patologistas perinatais. Se possível, a causa da morte é determinada com base nas evidências disponíveis. E, o que é mais importante, os pais podem ser contatados e aconselhados no que diz respeito à causa da morte, ao risco de recorrência, se houver, e às possíveis estratégias para evitar a recorrência em futuras gestações.

## ASPECTOS PSICOLÓGICOS

A morte de um feto é psicologicamente traumática para a mãe e sua família. O estresse agrava-se quando há intervalo de mais de 24 horas entre o diagnóstico de morte fetal e a indução do parto, pela impossibilidade de ver sua criança pelo tempo que desejar, e pela ausência de marcos de recordação (Radestad, 1996). Como será discutido no Capítulo 61, a mulher que vivencia um filho natimorto, ou mesmo um abortamento prematuro, tem maior risco de depressão pós-parto e deve ser acompanhada de perto (Nelson, 2013). Esses e outros episódios significativos na vida aumentam o risco de natimortos subsequentes (Hogue, 2013).

## CONDUÇÃO DAS PACIENTES COM NATIMORTO PRÉVIO

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) publicou uma linha de conduta para acompanhamento de pacientes com natimorto prévio (Tabela 35-3). É importante res-



**TABELA 35-3** Acompanhamento de gestações subsequentes a um caso de natimortalidade

<b>Pré-concepcional ou na primeira consulta de pré-natal</b>
Histórias clínica e obstétrica detalhadas
Avaliação e exame de rotina do natimorto prévio
Determinação do risco de recorrência
Abandono do tabagismo
Perda de peso em caso de obesidade (apenas pré-concepcional)
Aconselhamento genético caso haja doença genética familiar
Rastreamento para diabetes melito
Rotina para trombofilia: anticorpos antifosfolídeos (apenas se houver indicação específica)
Apoio e tranquilização
<b>Primeiro trimestre</b>
Ultrassonografia para datação
Triagem do primeiro trimestre: proteína A plasmática associada à gravidez, gonadotrofina coriônica humana e translucência nucal <sup>a</sup>
Apoio e tranquilização
<b>Segundo trimestre</b>
Pesquisa anatômica fetal com ultrassonografia com 18 a 20 semanas de gestação
Rastreamento do soro materno (quádruplo) ou marcador apenas para α-fetoproteína dependendo do rastreamento do primeiro trimestre <sup>a</sup>
Apoio e tranquilização
<b>Terceiro trimestre</b>
Rastreamento ultrassonográfico para restrição do crescimento fetal após 28 semanas
Contagem de movimentos fetais com início em 28 semanas
Vigilância fetal anteparto iniciando com 32 semanas ou 1 a 2 semanas antes do episódio anterior de morte fetal
Apoio e tranquilização
<b>Parto</b>
Indução eletiva com 39 semanas
Nascimento antes de 39 semanas apenas com maturidade pulmonar fetal comprovada por amniocentese

<sup>a</sup>Determina modificação do risco, mas não altera a conduta.  
Adaptada de American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012; Reddy, 2007.

saltar que essas recomendações têm como base principalmente evidências científicas limitadas ou inconsistentes ou a opinião de especialistas. Infelizmente, há poucos estudos que abordam o acompanhamento dessas mulheres. Aquelas com fatores de risco modificáveis, como hipertensão arterial ou diabetes melito, requerem estratégias específicas de controle. De acordo com Reddy (2007), considerando que quase 50% das mortes fetais estão associadas à restrição do crescimento, há indicação de avaliação anatômica ultrassonográfica do feto com início na metade da gestação. Isso deve ser seguido por estudos seriados sobre o crescimento iniciados com 28 semanas.

Weeks e colaboradores (1995) avaliaram os testes biofísicos de fetos de 300 mulheres cuja indicação foi natimorto prévio. Houve apenas um caso de recorrência de natimortalidade, e apenas três fetos tiveram resultados anormais nos testes antes de 32 semanas. Não foi encontrada correlação entre idade gestacional do natimorto anterior e incidência ou momento de ocorrência de resultados anormais ou ameaça ao feto nas gestações subsequentes. Os autores concluíram que a vigilância anteparto deveria se iniciar com 32 semanas ou mais de gestação

nas mulheres de resto saudáveis com história de natimortalidade. Essa recomendação foi corroborada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) com a observação de que ela aumenta a taxa de partos prematuros iatrogênicos.

Recomenda-se parto com 39 semanas por indução ou por cesariana naquelas com contraindicação para indução. Essa conduta minimiza a taxa de mortalidade fetal, embora o grau de redução do risco seja maior nas mulheres de mais idade (Page, 2013).

**REFERÊNCIAS**

American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of stillbirth. Practice Bulletin No.102, March 2009, Reaffirmed 2012

Cartlidge PHT, Stewart JH: Effect of changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. *Lancet* 346:486, 1995

Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD: Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol* 94(6):915, 1999

Fretts RC: Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 193(6):1923, 2005

Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, et al: The changing pattern of fetal death, 1961–1988. *Obstet Gynecol* 79:35, 1992

Goldenberg RL, Farrow V, McClure EM, et al: Stillbirth: knowledge and practice among U.S. obstetrician-gynecologists. *Am J Perinatol* 30(10):813, 2013

Hogue CJR, Parker CB, Willinger M, et al: A population-based case-control study of stillbirth: the relationship of significant life events to the racial disparity for African Americans. *Am J Epidemiol* 177(8):755, 2013

Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, et al: Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths. *Obstet Gynecol* 111:865, 2008

MacDorman MF, Kirmeyer SE, Wilson EC: Fetal and perinatal mortality, United States, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 60(8):1, 2012

Nelson DB, Freeman MP, Johnson, NL, et al: A prospective study of postpartum depression in 17,648 parturients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(12):1155, 2013

Page JM, Snowden JM, Cheng YW, et al: The risk of stillbirth and infant death by each additional week of expectant management stratified by maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 209(4):375.e1, 2013

Pauli RM, Reiser CA: Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet* 50:135, 1994

Pinar H, Goldenberg RL, Koch MA, et al: Placental findings in singleton stillbirths. *Obstet Gynecol* 123:325, 2014

Pinar H, Koch MA, Hawkins H, et al: The Stillbirth Collaborative Research Network Postmortem Examination protocol. *Am J Perinatol* 29:187, 2012

Radestad I, Steineck G, Nordin C, et al: Psychological complications after stillbirth—influence of memories and immediate management: population based study. *BMJ* 312:1505, 1996

Rasmussen S, Irgens LM, Skjaerven R, et al: Prior adverse pregnancy outcome and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 114(6):1259, 2009

Reddy UM: Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 110:1151, 2007

Reddy UM, Laughon SK, Sun L, et al: Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 116:1119, 2010

Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al: Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 367(23):2185, 2012

Saller DN Jr, Lesser KB, Harrel U, et al: The clinical utility of the perinatal autopsy. *JAMA* 273:663, 1995

Sharma PP, Salihu HM, Oyelese Y, et al: Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 107(2 Pt 1):391, 2006

Silver RM: Fetal death. *Obstet Gynecol* 109:153, 2007

Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al: Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 122(3):641, 2013

Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group: Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. *JAMA* 306(22):2469, 2011a

Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group: Causes of death among stillbirths. *JAMA* 306(22):2459, 2011b

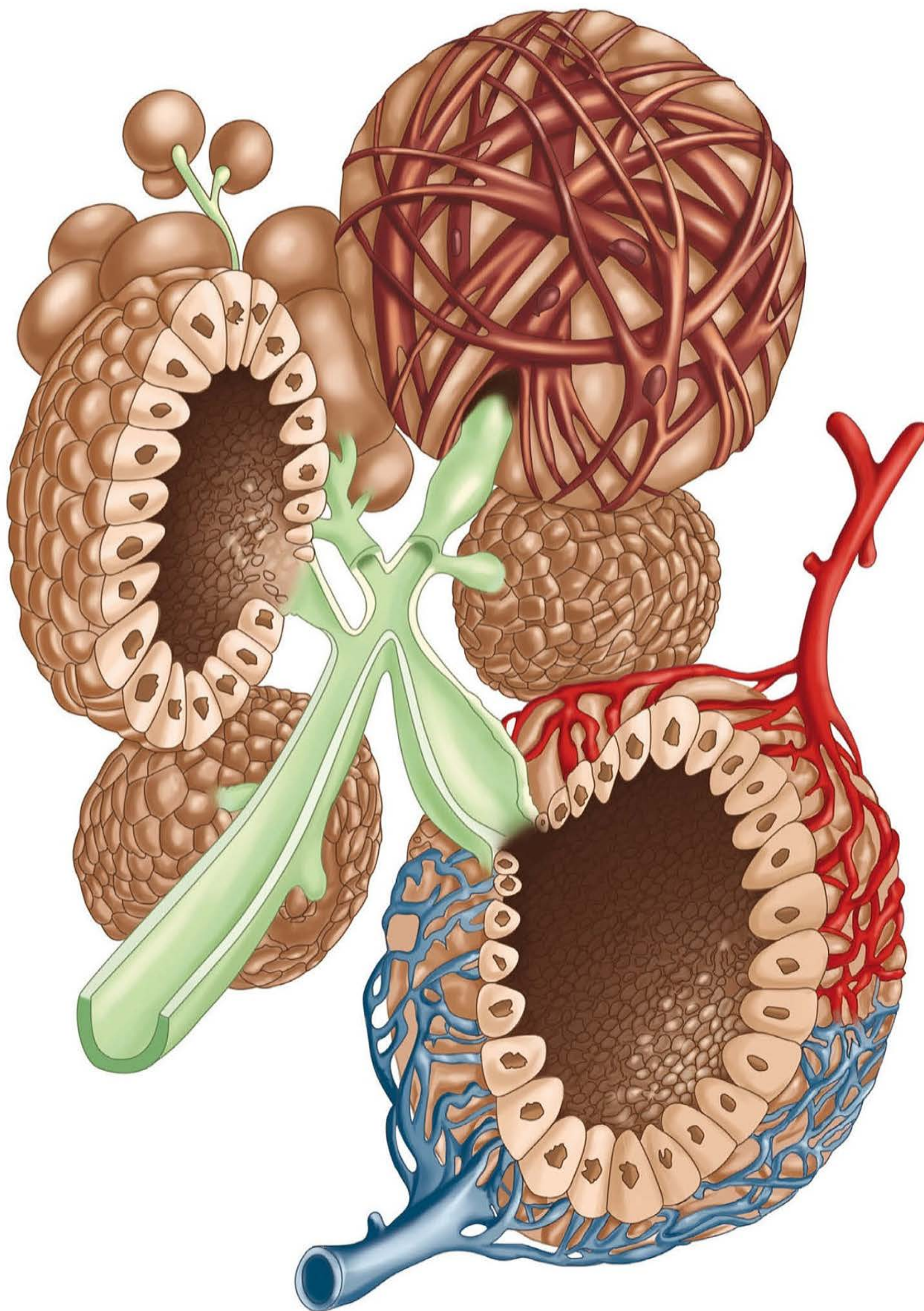
Varner JW, Silver RM, Rowland Hogue CJ, et al: Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol* 123:113, 2014

Weeks JW, Asrat T, Morgan MA, et al: Antepartum surveillance for a history of stillbirth: when to begin? *Am J Obstet Gynecol* 172:486, 1995



SEÇÃO 10

# O PUERPÉRIO





# O Puerpério

INVOLUÇÃO DO TRATO REPRODUTIVO . . . . . 668

INVOLUÇÃO DO SÍTIO DE IMPLANTAÇÃO DA PLACENTA . . . 670

TRATO URINÁRIO . . . . . 671

PERITÔNIO E PAREDE ABDOMINAL . . . . . 671

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E HIPERVOLEMIA DA GRAVIDEZ . . . . . 671

MAMAS E LACTAÇÃO . . . . . 672

CUIDADOS MATERNOS NO PUERPÉRIO . . . . . 675

CUIDADOS DOMICILIARES . . . . . 678

O termo *puerpério* origina-se do latim – *puer*, criança + *parus*, trazer à luz. Hoje, esse termo define o intervalo que transcorre depois do nascimento, durante o qual as alterações anatômicas e fisiológicas maternas induzidas pela gravidez retornam a seu estado original. Compreensivelmente, a duração desse período é variável, embora se considere que dure cerca de 4 a 6 semanas. Ainda que seja muito menos complexo quando comparado com a gravidez, o puerpério inclui alterações consideráveis, algumas delas podendo ser incômodas ou preocupantes para a mulher que se tornou mãe. É importante ressaltar que várias complicações podem ocorrer e que algumas são graves.

O puerpério pode ser um período de intensa ansiedade para algumas mulheres. Certas mães sentem-se abandonadas depois do parto porque o foco das atenções agora está voltado para o bebê. Kanotra e colaboradores (2007) analisaram os desafios que as mulheres enfrentam no período de 2 a 9 meses depois do parto. Um terço dessas mulheres que se tornaram mães sentia necessidade de apoio social, e 25% tinham preocupações quanto à amamentação ([Tabela 36-1](#)).

INVOLUÇÃO DO TRATO REPRODUTIVO

Canal do parto

O retorno ao estado pré-concepcional começa pouco depois do nascimento. A vagina e seu trato de saída diminuem gradati-

vamente de tamanho, mas raramente retornam às dimensões que apresentam nas mulheres nulíparas. O pregueado começa a reaparecer em torno da terceira semana, mas não se mostra tão proeminente quanto antes. O hímen é representado por vários pequenos fragmentos de tecido, que cicatrizam formando as *carúnculas mirtiiformes*. O epitélio vaginal começa a proliferar com cerca de 4 a 6 semanas, o que em geral coincide com o reinício da produção de estrogênio pelos ovários. As lacerações ou o estiramento do períneo durante o parto podem causar o relaxamento da abertura vaginal. Algum grau de lesão do soalho pélvico pode ser inevitável, e o parto vaginal predispõe à incontinência urinária e ao prolapso dos órgãos pélvicos. Isso é discutido em detalhes na [Capítulo 27](#).

Útero

O aumento profuso do fluxo sanguíneo uterino necessário para manter a gravidez é possibilitado pela hipertrofia e pela remodelagem significativas dos vasos da pelve. Depois do parto, os calibres desses vasos sanguíneos retornam às dimensões aproximadas que tinham antes da gravidez. No útero da puérpera, os vasos sanguíneos mais calibrosos são obliterados por alterações hialinas, reabsorvidos gradativamente e substituídos por outros menores. Entretanto, os vestígios sutis dos vasos mais calibrosos podem persistir por muitos anos.

Durante o trabalho de parto, a borda do colo dilatado, que corresponde ao orifício externo, pode ser lacerada. O orifício cervical contrai-se lentamente, acomodando facilmente dois dedos nos primeiros dias depois do parto. Ao final da primeira semana, esse orifício estreita-se, o colo fica mais espesso, e o canal cervical reconstitui-se. O orifício externo não readquire inteiramente seu aspecto pré-concepcional. Ele se mantém um pouco mais largo, e, nos casos típicos, as depressões ectocervicais existentes nos locais das lacerações tornam-se irreversíveis. Essas alterações são típicas do colo das mulheres que tiveram filhos ([Figura 36-1](#)). O segmento uterino inferior de paredes acentuadamente finas contrai-se e retrai-se, mas não de forma tão vigorosa quanto o corpo uterino. Durante as próximas semanas, o segmento uterino inferior é convertido de uma subestrutura nitidamente diferente com dimensões suficientes para acomodar o crânio fetal em um istmo uterino praticamente indiscernível localizado entre o corpo e o orifício interno.



**TABELA 36-1** Pregnancy Risk Assessment Surveillance System (PRAMS)<sup>a</sup> – Preocupações referidas pelas mulheres nos primeiros 2 a 9 meses depois do parto

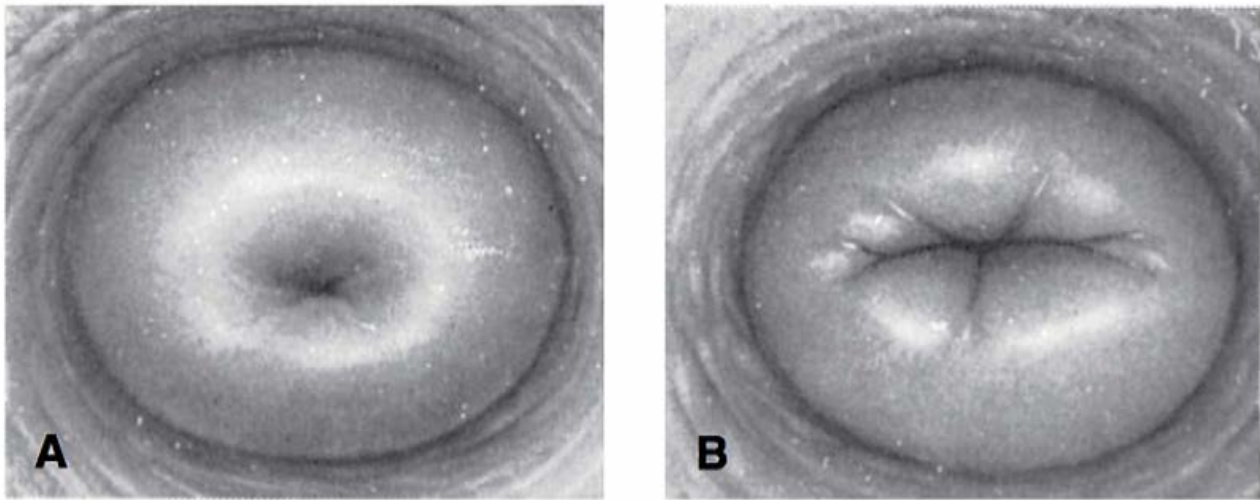
Preocupações	Percentual
Necessidade de apoio social	32
Problemas relativos à amamentação	24
Informações insuficientes quanto aos cuidados do recém-nascido	21
Ajuda para superar a depressão pós-parto	10
Necessidade percebida de permanecer mais tempo no hospital	8
Necessidade de cobertura do seguro materno no pós-parto	6

<sup>a</sup>Centers for Disease Control and Prevention, 2012b.  
Dados de Kanotra, 2007.

O epitélio cervical também passa por considerável remodelagem e, na verdade, isso pode ser saudável. Ahdoot e colaboradores (1998) demonstraram que cerca da metade das mulheres teve regressão da displasia de grau avançado depois do parto vaginal. Kaneshiro e colaboradores (2005) evidenciaram regressão semelhante – cerca de 60% em geral –, independentemente do tipo de parto.

No período pós-parto, o fundo do útero contraído está localizado um pouco abaixo da cicatriz umbilical. O fundo uterino consiste basicamente em miométrio coberto por serosa e revestido internamente por decídua basal. As paredes anterior e posterior, em aposição direta, medem 4 a 5 cm de espessura cada (Buhimschi, 2003). Nessa ocasião, o útero pesa cerca de 1.000 g. Como os vasos sanguíneos são comprimidos pelo miométrio contraído, o útero examinado ao corte parece isquêmico em comparação com o órgão gravídico hiperêmico de cor vermelho-purpúrea.

A involução miometrial é uma *reviravolta (tour de force)* realmente notável de destruição ou desconstrução que começa em torno do segundo dia depois do nascimento, como se pode

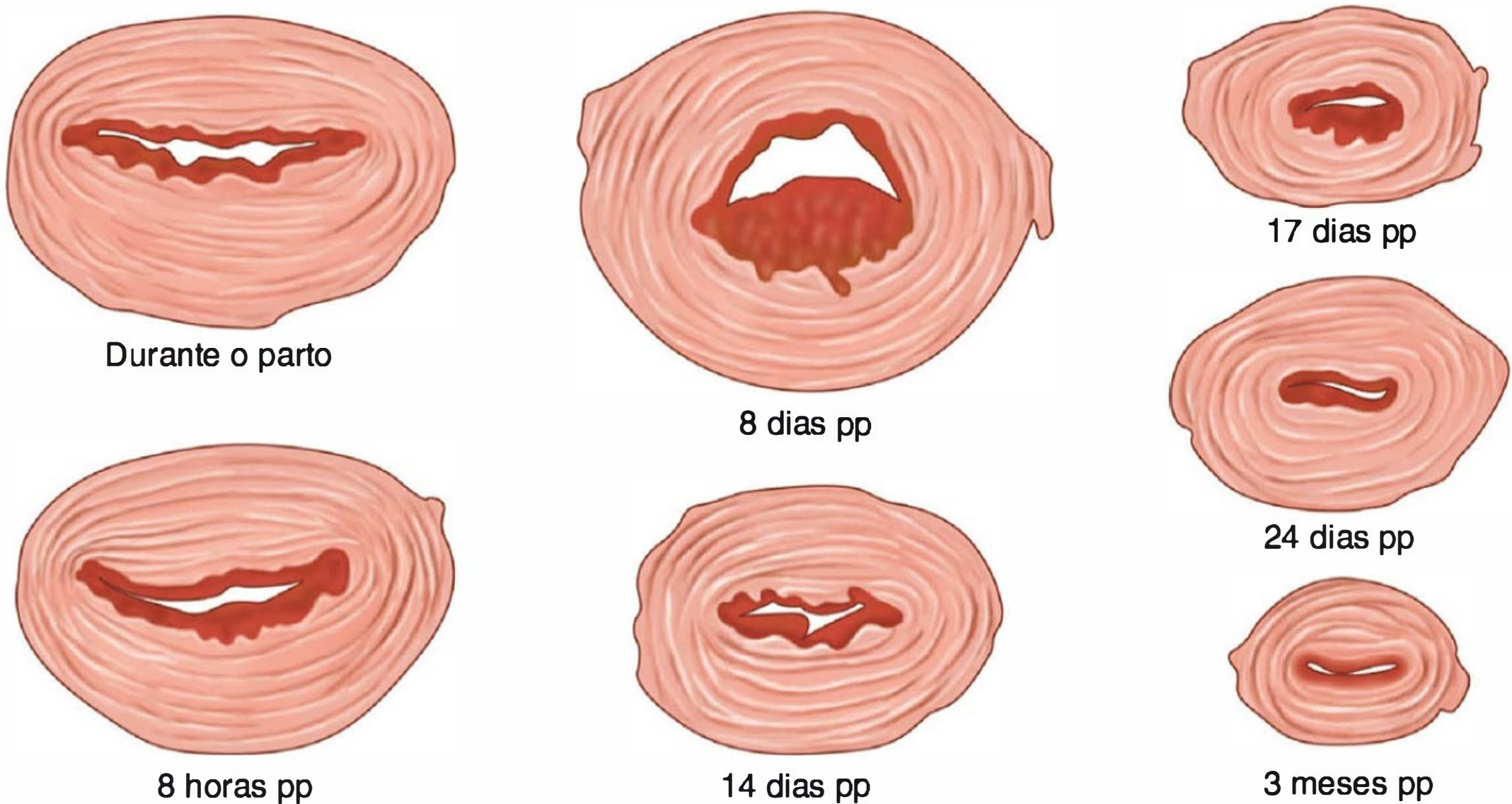


**FIGURA 36-1** Aspecto comum dos colos de mulheres nulíparas (A) e multíparas (B).

observar na **Figura 36-2**. Conforme foi enfatizado por Hytten (1995), os estudos que descreveram o grau de redução do peso uterino depois do parto são de má qualidade. As melhores estimativas são de que, depois de uma semana, o útero pese cerca de 500 g; depois de duas semanas, cerca de 300 g, e com quatro semanas, a involução esteja completa e o útero pese cerca de 100 g. Depois de cada gestação sucessiva, o útero em geral fica um pouco maior que antes da gravidez mais recente. O número total de miócitos não diminui de modo considerável – pelo contrário, suas dimensões diminuem acentuadamente.

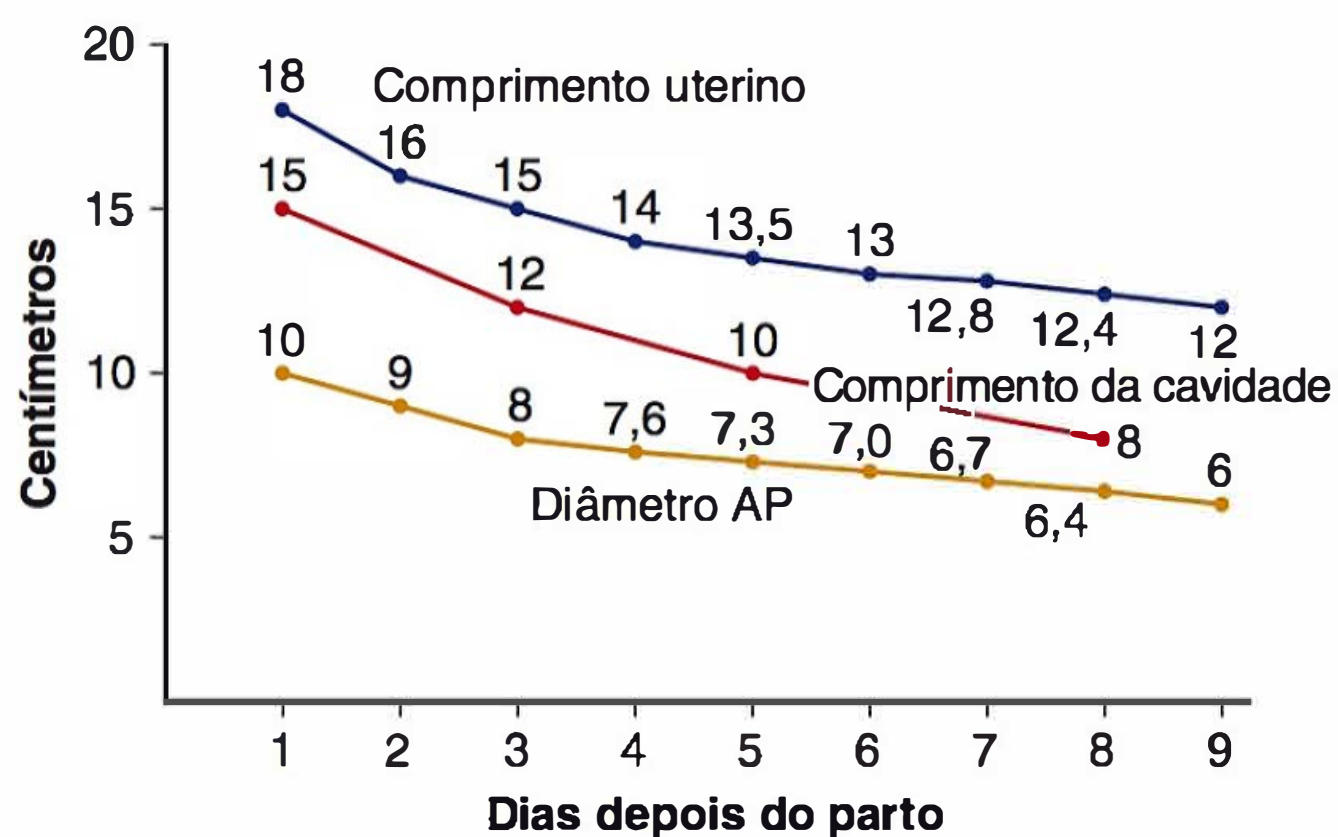
**Alterações à ultrassonografia**

O tamanho do útero diminui rapidamente na primeira semana (**Figura 36-3**). O útero e o endométrio retornam ao estado pré-gestacional em torno de oito semanas depois do nascimento (Belachew, 2012; Steinkeler, 2012). Em um estudo de 42 mulheres normais no período pós-parto, Tekay e Jouppila (1993) detectaram líquido na cavidade endometrial de 78% com duas semanas, 52% com três semanas, 30% com quatro semanas, e 10% com cinco semanas. O conteúdo demonstrável da cavidade uterina aparece por até dois meses depois do nascimento. Belachew e colaboradores (2012) utilizaram ultrassonografia tridimensional (3D) e detectaram tecidos intracavitários em um terço das mulheres no 1º dia, 95% no 7º dia, 87% no 14º dia, e 28% no 28º dia. Com 56 dias, a cavidade diminuta estava vazia. Sohn e colaboradores (1988) descreveram os resultados do



**FIGURA 36-2** Cortes transversais do útero realizados no nível da área de implantação da placenta em involução em várias ocasiões depois do parto. pp, pós-parto. (Redesenhada com base em Williams, 1931.)





**FIGURA 36-3** Medidas ultrassonográficas da involução uterina durante os primeiros dias depois do parto. AP, anteroposterior. (Dados de Hytten, 1995.)

ecodoppler e demonstraram aumento contínuo da resistência vascular das artérias uterinas durante os primeiros cinco dias depois do parto.

### Decídua e regeneração endometrial

Como a separação da placenta e das membranas envolve a camada esponjosa, a decídua basal não se desprende. A decídua que permanece apresenta marcantes variações de espessura, tem aspecto irregular e entalhado, e está infiltrada por vasos sanguíneos, em especial no sítio de implantação da placenta (ver [Figura 36-2](#)).

Nos primeiros dois ou três dias depois do parto, a decídua restante diferencia-se em duas camadas. A camada superficial sofre necrose, desprendendo-se na forma de lóquios. A camada basal adjacente ao miométrio permanece intacta e é a fonte do endométrio recém-formado. O endométrio origina-se da proliferação dos resquícios das glândulas endometriais e do estroma de tecido conectivo interglandular.

A regeneração endometrial é rápida, exceto no sítio de implantação da placenta. Dentro de uma semana ou mais, a superfície livre torna-se coberta por epitélio, e Sharman (1953) encontrou endométrio totalmente recuperado em todos os espécimes de biópsia obtidos do 16º dia em diante. A endometrite histológica faz parte do processo de reparação normal. Além disso, as alterações inflamatórias microscópicas típicas de salpingite aguda são detectadas em cerca de 50% das mulheres entre o 5º e o 15º dia, mas essas alterações não refletem infecção (Andrews, 1951).

### Aspectos clínicos

**Contrações puerperais (cólicas do pós-parto).** Nas primíparas, o útero tende a manter-se em contração tônica depois do parto. Contudo, nas multíparas, o útero em geral contrai-se vigorosamente a intervalos regulares, e isso provoca as chamadas *contrações puerperais*, que são semelhantes às contrações do trabalho de parto, embora mais brandas. Essas contrações são mais acentuadas à medida que aumenta o número de gestações e pioram quando o bebê mama, provavelmente em razão da secreção de ocitocina (Holdcroft, 2003). Em geral, as contrações uterinas do puerpério diminuem em intensidade e tornam-se brandas ao final do terceiro dia. Nosso grupo detectou contrações puerperais excepcionalmente graves e persistentes nas mulheres com infecções uterinas do pós-parto.

**Lóquios.** Nos primeiros dias do puerpério, o desprendimento dos tecidos da decídua resulta em quantidades variáveis de secreção vaginal. Essa secreção é conhecida como *lóquios* e contém eritrócitos, decídua desprendida, células epiteliais e bactérias. Durante os primeiros dias depois do parto, há sangue suficiente para conferir uma coloração avermelhada – *lóquios rubros*. Depois de 3 a 4 dias, os lóquios tornam-se progressivamente pálidos – *lóquios serosos*. Depois de cerca de 10 dias, em razão de uma mistura de leucócitos e da redução do teor de líquidos, os lóquios adquirem uma coloração esbranquiçada ou amarelo-esbranquiçada – *lóquios brancos*. A duração média dos lóquios varia de 24 a 36 dias (Fletcher, 2012).

### Involução do sítio de implantação da placenta

A extrusão completa do sítio de implantação da placenta demora até seis semanas (Williams, 1931). Logo depois do parto, o sítio placentário tem o tamanho aproximado da palma da mão. Algumas horas depois do parto, ele normalmente é formado por muitos vasos trombosados que, por fim, passam por um processo de organização (ver [Figura 36-2](#)). Ao final da segunda semana, a área mede cerca de 3 a 4 cm de diâmetro.

A involução do sítio de implantação placentário é um processo de esfoliação, que é desencadeado em grande parte pela substituição dessa área pela proliferação de endométrio recém-formado (Williams, 1931). Desse modo, a involução não é simplesmente absorção *in situ*. A esfoliação consiste em extensão e “proliferação profunda” do endométrio a partir das margens do sítio de implantação da placenta, bem como no desenvolvimento dos tecidos endometriais a partir das glândulas e do estroma que persistem nos planos profundos da decídua basal depois do desprendimento da placenta. Anderson e Davis (1968) concluíram que a esfoliação do sítio de implantação da placenta resulta do desprendimento dos tecidos superficiais infartados e necróticos, seguido de um processo de remodelação.

### Subinvolução

Em alguns casos, a involução uterina é dificultada por infecção, retenção de fragmentos placentários ou outras causas. Essa subinvolução é acompanhada de períodos variados de lóquios e também de sangramento uterino irregular ou excessivo. Ao toque bimanual, o útero mostra-se maior e mais macio que o esperado. Alguns autores recomendam a administração de ergonovina ou metilergonovina (0,2 mg a cada 3 a 4 horas, durante 24 a 48 horas) para tratar a subinvolução, mas sua eficácia é duvidosa. Desses dois fármacos, apenas a metilergonovina está disponível hoje nos Estados Unidos. Quando há infecção, o tratamento com antibióticos em geral produz uma resposta satisfatória. Em um estudo mais antigo, Wager e colaboradores (1980) relataram que um terço desses casos tardios de metrite puerperal era causado por *Chlamydia trachomatis*. O tratamento empírico com azitromicina ou doxiciclina em geral causa regressão, independentemente da etiologia bacteriana.

Outra causa de subinvolução é a remodelação parcial das artérias uteroplacentárias (Andrew, 1989; Kavalir, 2012). Essas artérias não involuídas são preenchidas por trombos e não têm revestimento endotelial. Os trofoblastos perivasculares também são encontrados nas paredes dos vasos, sugerindo uma interação anormal entre as células uterinas e os trofoblastos.



## Hemorragia puerperal tardia

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) define *hemorragia puerperal secundária* como sangramentos que ocorrem 24 horas a 12 semanas depois do parto. Cerca de 1% das gestantes tem hemorragias uterinas clinicamente preocupantes dentro de 1 a 2 semanas depois do parto. Na maioria dos casos, esse sangramento resulta da involução anormal do sítio de implantação da placenta. Em alguns casos, isso é causado pela retenção de fragmentos placentários ou por um pseudoaneurisma da artéria uterina. Em geral, os produtos retidos sofrem necrose com a deposição de fibrina e, por fim, podem formar o chamado *pólipo placentário*. À medida que a escara do pólipo se desprende do miométrio, a hemorragia pode ser profusa. Conforme descrito no [Capítulo 56](#), a hemorragia puerperal tardia também pode ser causada por doença de von Willebrand ou outras coagulopatias hereditárias (Lipe, 2011).

Com base em nossa experiência, poucas mulheres com hemorragia tardia têm fragmentos placentários retidos. Por essa razão, nossa equipe e outros grupos não costumam realizar curetagem (Lee, 1981). Outra preocupação é que a curetagem possa agravar o sangramento por causar avulsão de parte do sítio de implantação placentário. Por essa razão, nas pacientes estáveis, se o exame ultrassonográfico demonstrar que a cavidade está vazia, deve-se administrar ocitocina, metilergonovina ou um análogo das prostaglandinas. Os antibióticos devem ser acrescentados quando há suspeita de infecção uterina. Quando a ultrassonografia evidencia trombos grandes na cavidade uterina, deve-se considerar a curetagem por aspiração *suave*. Nos demais casos, a curetagem deverá ser realizada apenas se o sangramento considerável persistir ou recomeçar depois do tratamento clínico.

## TRATO URINÁRIO

A hiperfiltração glomerular induzida pela gestação normal persiste no primeiro dia depois do parto, mas retorna aos níveis pré-gestacionais dentro de duas semanas (Hladunewich, 2004). Além disso, a dilatação das pelves renais e dos ureteres retorna a seu estado pré-gestacional durante as primeiras 2 a 8 semanas depois do parto. Em consequência dessa dilatação do sistema coletor, somada à urina residual e à bacteriúria da bexiga traumatizada, as infecções urinárias são um problema preocupante no puerpério.

O traumatismo da bexiga está mais diretamente associado à duração do parto e, por essa razão, é até certo ponto uma consequência normal do parto vaginal. Funnell e colaboradores (1954) realizaram cistoscopias logo depois do parto e descreveram diversos graus de hemorragia e edema da submucosa. No puerpério, a bexiga tem maior capacidade e insensibilidade relativa à pressão intravesical. Por essa razão, a distensão excessiva, o esvaziamento incompleto e a urina residual excessiva são comuns. O tratamento dessas condições está descrito adiante.

A incontinência urinária raramente evidencia-se durante o puerpério. Desse modo, pesquisadores têm dedicado muita atenção ao desenvolvimento subsequente potencial de incontinência urinária e outros distúrbios do soalho pélvico nos anos seguintes ao parto. No [Capítulo 30](#), há uma descrição mais detalhada desse problema.

## PERITÔNIO E PAREDE ABDOMINAL

Os ligamentos largo e redondo precisam de um tempo significativo para se recuperar do estiramento e do afrouxamento que ocorrem durante a gravidez. Em consequência da ruptura das fibras elásticas da pele e da distensão prolongada causada pelo útero gravídico, a parede abdominal continua mole e flácida. Quando o abdome está excessivamente flácido ou pendente, em geral é suficiente utilizar uma cinta comum. Na melhor das hipóteses, a faixa abdominal deve ser uma medida temporária. Várias semanas são necessárias para que essas estruturas voltem ao normal, e a recuperação é facilitada pela prática de exercícios. Os exercícios podem ser iniciados a qualquer tempo depois do parto vaginal e tão logo diminua a dor abdominal depois da cesariana. Estrias abdominais prateadas costumam se desenvolver na forma de *estrias gravídicas* ([Capítulo 4](#)). Com exceção das estrias, a parede abdominal em geral readquire o aspecto que tinha antes da gravidez. Entretanto, quando os músculos continuam atônicos, a parede abdominal também se mantém frouxa. Em consequência, a paciente pode desenvolver separação acentuada dos músculos retos abdominais – condição conhecida como *diástase dos retos*.

## PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E HIPERVOLEMIA DA GRAVIDEZ

### Alterações hematológicas e distúrbios da coagulação

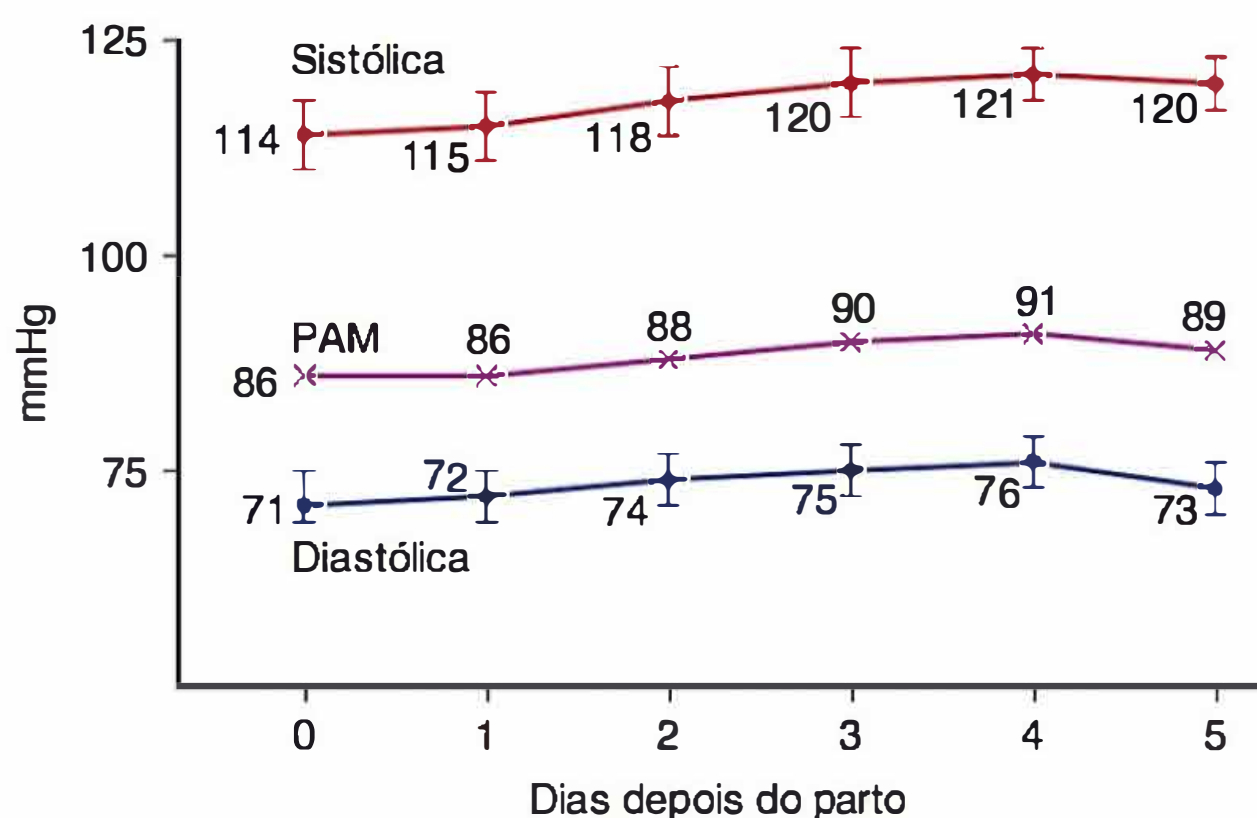
Durante e depois do parto, podem ocorrer leucocitose e trombose acentuadas. Em alguns casos, a contagem dos leucócitos chega a 30.000/ $\mu$ L, e esse aumento é atribuído predominantemente aos granulócitos. Há linfopenia relativa e eosinopenia absoluta. Normalmente, durante os primeiros dias depois do parto, a concentração da hemoglobina e o hematócrito oscilam moderadamente. Quando diminuem muito abaixo dos níveis detectados pouco antes do parto, a paciente deve ter perdido volumes consideráveis de sangue (ver [Capítulo 41](#)).

Ao final da gestação, podem ocorrer alterações dos parâmetros laboratoriais que avaliam a coagulação (Kenny, 2014). Essas alterações estão descritas no [Capítulo 4](#) e relacionadas no Apêndice. Algumas delas persistem no puerpério. Um exemplo é que o aumento acentuado dos níveis do fibrinogênio plasmático persiste no mínimo ao longo da primeira semana e, como consequência, isso também acontece com a velocidade de hemossedimentação.

### Hipervolemia induzida pela gravidez

Quando o volume sanguíneo alcançado pela hipervolemia gestacional normal é perdido na forma de hemorragia pós-parto, a paciente readquire quase imediatamente seu volume sanguíneo pré-gestacional ([Capítulo 41](#)). Quando a perda é menor durante o parto, parece que, na maioria dos casos, o volume sanguíneo praticamente retorna a seu nível pré-gestacional em torno da primeira semana depois do parto. Em geral, o débito cardíaco mantém-se elevado por 24 a 48 horas depois do parto e diminui aos níveis pré-gestacionais em 10 dias (Robson, 1987). A frequência cardíaca acompanha esse padrão. A resistência vascular sistêmica e a pressão arterial aumentam ([Figura 36-4](#)). A resistência vascular sistêmica permanece na faixa





**FIGURA 36-4** Durante os primeiros estágios do puerpério, a pressão arterial normalmente aumenta até os valores pré-gestacionais. PAM, pressão arterial média.

inferior típica da gravidez por dois dias depois do parto e, em seguida, começa a aumentar continuamente até chegar aos níveis pré-concepcionais normais (Hibbard, 2014).

A gestação normal está associada a um aumento considerável do sódio e da água extracelulares, e a diurese do pós-parto é uma reversão fisiológica desse processo. Chesley e colaboradores (1959) demonstraram redução do volume de sódio em cerca de 2 L durante a primeira semana depois do parto. Isso também corresponde à regressão da hipervolemia gestacional residual. Nas pacientes com pré-eclâmpsia, a retenção patológica de líquidos antes do parto e sua diurese pós-parto podem ser enormes (Capítulo 40).

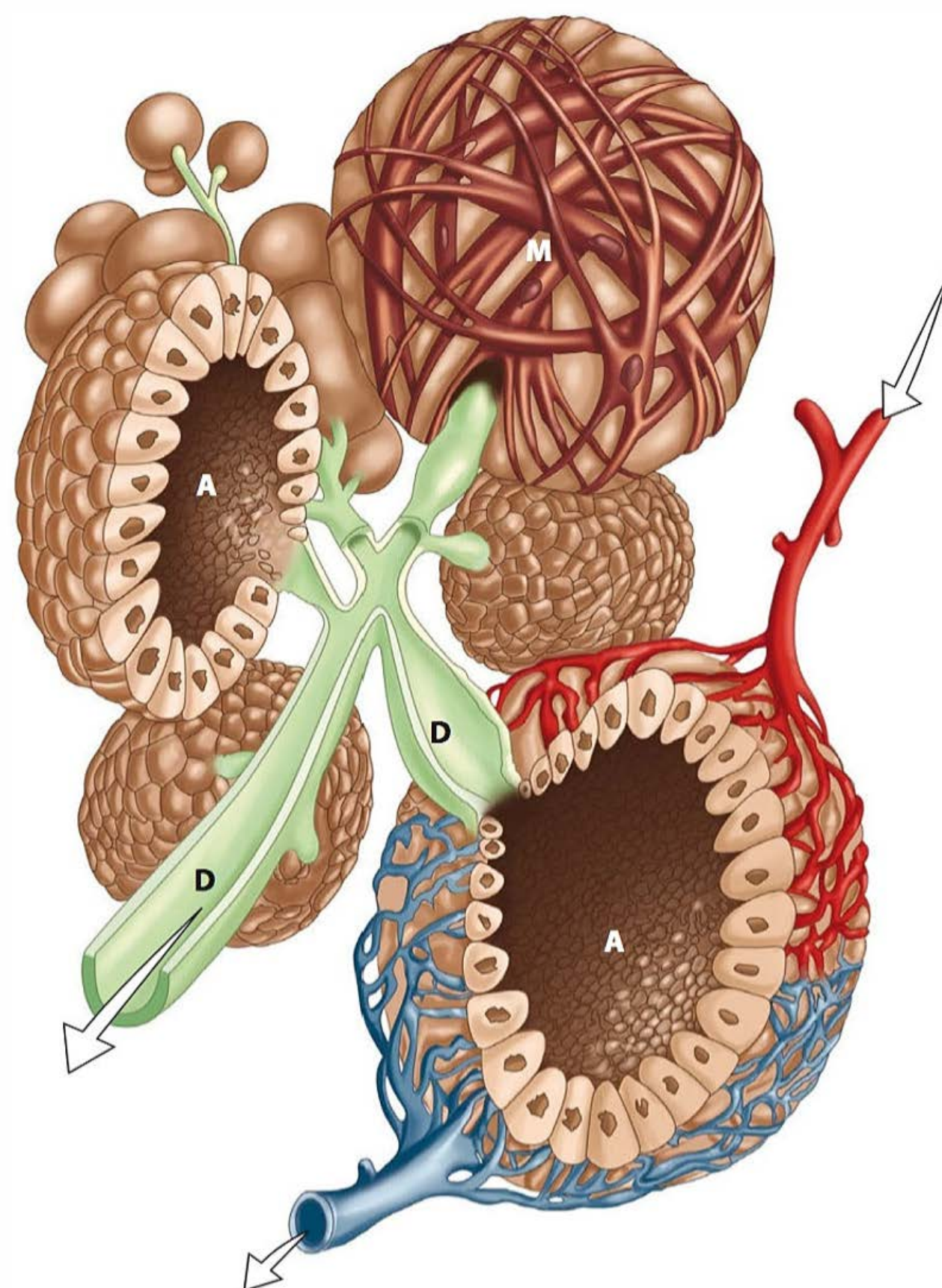
A diurese pós-parto causa redução relativamente rápida do peso em 2 a 3 kg, que se somam aos 5 a 6 kg perdidos durante o parto e à perda sanguínea normal. A perda de peso atribuída à própria gravidez provavelmente é máxima ao final da segunda semana do puerpério. Por essa razão, qualquer aumento residual do peso em comparação com os valores pré-gestacionais provavelmente representa reservas adiposas, que persistem por mais tempo. De acordo com Schauburger e colaboradores (1992), as mulheres aproximam-se de seus pesos pré-concepcionais autorrelatados dentro de seis meses depois do parto, mas ainda assim conservam aumentos médios de 1,4 kg.

## MAMAS E LACTAÇÃO

### Anatomia das mamas e lactação

Cada glândula mamária ou mama bem formada é composta de 15 a 25 lobos, que estão dispostos radialmente e são separados uns dos outros por quantidades variadas de gordura. Cada lobo consiste em vários lóbulos, que, por sua vez, são formados por numerosos alvéolos. Como está ilustrado na Figura 36-5, cada alvéolo é provido de um pequeno ducto, que se reúne aos demais para formar um ducto mais calibroso para cada lobo. Esses *ductos lactíferos* abrem-se separadamente no mamilo, onde podem ser identificados por orifícios diminutos, ainda que bem demarcados. O epitélio secretor alveolar sintetiza os vários componentes do leite, o que é descrito a seguir.

Depois do parto, as mamas começam a secretar *colostr*, um líquido de cor amarelo-limão escuro. Em geral, essa secreção pode ser espremida dos mamilos no segundo dia depois do parto. Em comparação com o leite maduro, o colostro é rico



**FIGURA 36-5** Ilustração esquemática do sistema alveolar e ductal durante a lactação. Observe as fibras mioepiteliais (M) que circundam a superfície externa do alvéolo mais superior. As secreções originadas dos elementos glandulares são descarregadas no interior dos alvéolos (A) e ejetadas pelas células mioepiteliais no sistema ductal (D), que sai pelo mamilo. A irrigação sanguínea arterial dos alvéolos é identificada pela seta superior direita, e a drenagem venosa, pela inferior.

em componentes imunes e contém mais sais minerais e aminoácidos (Ballard, 2013). Além disso, o colostro contém mais proteínas, principalmente globulinas, embora menos açúcar e gordura. A secreção de colostro persiste por 5 dias a 2 semanas, com conversão gradativa ao leite maduro depois de 4 a 6 semanas. A concentração de imunoglobulina A (IgA) do colostro confere proteção ao recém-nascido contra os patógenos entéricos. Outros fatores de resistência do hospedeiro encontrados no colostro e no leite são complemento, macrófagos, linfócitos, lactoferrina, lactoperoxidase e lisozimas.

O leite maduro é um líquido biológico dinâmico e complexo que inclui gorduras, proteínas, carboidratos, fatores bioativos, sais minerais e vitaminas, hormônios e muitos produtos celulares. As concentrações e os teores do leite humano alteram-se, mesmo durante uma única mamada, e são influenciados pela dieta materna e também pela idade, pela saúde e pelas necessidades do lactente. As mães que amamentam produzem facilmente 600 mL de leite por dia, e o ganho ponderal materno durante a gestação tem pouco impacto em sua quantidade ou qualidade (Institute of Medicine, 1990). O leite é isotônico com o plasma, e a lactose é responsável por 50% de sua pressão osmótica. Os aminoácidos essenciais originam-se do sangue, e os aminoácidos não essenciais são derivados em parte do sangue ou sintetizados na glândula mamária. A maior parte das



proteínas do leite é específica e consiste em  $\alpha$ -lactalbumina,  $\beta$ -lactoglobulina e caseína. Os ácidos graxos são sintetizados nos alvéolos a partir da glicose e depois são secretados por um processo apócrino. Muitas vitaminas estão presentes no leite humano, embora em quantidades variáveis. A vitamina K está praticamente ausente e, por essa razão, administra-se uma dose intramuscular ao recém-nascido (**Capítulo 33**). O teor de vitamina D é baixo – 22 UI/mL. Desse modo, a American Academy of Pediatrics também recomenda a suplementação dessa vitamina aos recém-nascidos (Wagner, 2008).

*Lactossoro* é o soro do leite e, de acordo com alguns estudos, contém grandes quantidades de interleucina-6 (Saito, 1991). O leite humano apresenta razão entre lactossoro:caseína de 60:40, que é considerada ideal à absorção. A *prolactina* parece ser secretada ativamente no leite materno (Yuen, 1988). O *fator de crescimento epidérmico* (EGF, de *epidermal growth factor*) também foi detectado no leite humano e, como ele não é destruído pelas enzimas proteolíticas do estômago, pode ser absorvido para estimular a proliferação e a maturação da mucosa intestinal do recém-nascido (McCleary, 1991). Outros componentes fundamentais do leite humano são lactoferrina, melatonina, oligossacarídeos e ácidos graxos essenciais.

### ■ Endocrinologia da lactação

Os mecanismos humorais e neurais exatos envolvidos na lactação são complexos. A progesterona, o estrogênio e o lactogênio placentário – além da prolactina, do cortisol e da insulina – parecem atuar conjuntamente de forma a estimular o crescimento e o desenvolvimento do sistema lactífero (Porter, 1974). Com o parto, há redução súbita e profunda dos níveis de progesterona e estrogênio. Essa redução anula a ação inibitória da progesterona na produção de  $\alpha$ -lactalbumina e estimula a lactose-síntese a aumentar a lactose do leite. A ausência da progesterona também permite que a prolactina atue sem oposição de forma a estimular a produção de  $\alpha$ -lactalbumina. A serotonina é sintetizada nas células epiteliais mamárias e desempenha um papel importante na manutenção da produção de leite. Isso pode explicar a redução da produção de leite nas mulheres que utilizam inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) (Collier, 2012).

A profusão e a duração da lactação subsequente são controladas, em grande parte, pela estimulação repetitiva da amamentação e pelo esvaziamento do leite presente na mama. A prolactina é essencial à lactação, e as mulheres com necrose hipofisária grave – *síndrome de Sheehan* – não amamentam (ver **Capítulo 58**). Embora os níveis de prolactina plasmática diminuam depois do parto até níveis inferiores aos detectados durante a gravidez, cada episódio de amamentação aumenta suas concentrações (McNeilly, 1983). Aparentemente, um estímulo originado da mama suprime a secreção de dopamina (também conhecida como fator de inibição da prolactina) pelo hipotálamo. Por sua vez, isso aumenta transitoriamente a secreção de prolactina.

A neuro-hipófise secreta ocitocina em padrão pulsátil. Isso estimula a expressão do leite da mama causando a contração das células mioepiteliais dos alvéolos e dos pequenos ductos lactíferos (ver **Figura 36-4**). A ejeção do leite, ou *reflexo de descida*, é estimulada principalmente pela sucção, que estimula a neuro-hipófise a secretar ocitocina. Esse reflexo também pode ser ativado pelo choro do bebê, mas pode ser inibido pelo medo ou estresse materno.

### ■ Consequências imunológicas da amamentação

O leite humano contém várias substâncias imunes protetoras, inclusive IgA secretora e fatores de crescimento. Os anticorpos do leite humano estão dirigidos especificamente contra antígenos do ambiente materno, inclusive *Escherichia coli* (Iyengar, 2012). Como consequência, os lactentes amamentados estão menos sujeitos às infecções entéricas que os bebês alimentados com leite artificial (Cravioto, 1991). O leite humano também confere proteção contra infecções por rotavírus, que é uma das causas importantes de gastroenterite do bebê (Newburg, 1998). Além disso, os riscos de desenvolver dermatite atópica e infecções respiratórias são menores (Ip, 2009). Bartick e Reinhold (2010) calcularam que os ônus econômicos expressivos impostos pelas doenças pediátricas poderiam ser reduzidos com o aumento dos índices de aleitamento materno.

Estudos enfatizaram expressivamente o papel dos linfócitos do leite materno nos processos imunológicos do recém-nascido. O leite contém linfócitos B e T, mas estes últimos parecem diferir dos encontrados no sangue. Em termos mais específicos, os linfócitos T do leite são representados quase exclusivamente por células que apresentam antígenos específicos na membrana. Essas células T de memória parecem atuar como um mecanismo do efeito benéfico conferido pela experiência imune materna (Bertotto, 1990).

### ■ Amamentação

O leite humano é o alimento ideal para os recém-nascidos e fornece nutrientes específicos para a faixa etária, além de fatores imunes e substâncias antibacterianas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). O leite também contém fatores que atuam como sinais biológicos, promovendo o crescimento e a diferenciação das células. A American Academy of Pediatrics (2012) publicou uma lista de benefícios dose-dependentes da amamentação (**Tabela 36-2**). Para a mãe e o bebê, os benefícios da amamentação são duradouros. Por exemplo, as mulheres que amamentam têm risco menor de câncer de mama e reprodutivo, e seus filhos apresentam coeficientes de inteligência mais altos quando adultos, independentemente da gama de fatores que podem confundir essas análises (Jong, 2012; Kramer, 2008). A amamentação está associada à redução da retenção de peso no puerpério (Baker, 2008). Além disso, a incidência da síndrome de morte súbita do bebê é significativamente menor entre os lactentes amamentados. Por fim, no Nurses' Health Study, as mulheres que relataram ter amamentado por no mínimo dois anos cumulativos tinham 23%

**TABELA 36-2** Vantagens do aleitamento materno

Nutricionais
Imunológicas
Relativas ao desenvolvimento
Psicológicas
Sociais
Econômicas
Ambientais
Crescimento e desenvolvimento ideais
Riscos menores de doenças agudas e crônicas

Resumida da American Academy of Pediatrics e do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012.



**TABELA 36-3** Dez passos para a amamentação bem-sucedida

1. Dispor de normas por escrito para a amamentação, transmitidas regularmente a todos os profissionais de saúde.
2. Treinar todos os membros da equipe nas habilidades necessárias à adoção dessas normas.
3. Informar todas as gestantes sobre os benefícios e a manutenção da amamentação.
4. Ajudar as mães a iniciarem a amamentação na primeira hora depois do nascimento do bebê.
5. Demonstrar às mães como amamentar e manter a lactação, mesmo que estejam separadas de seus bebês.
6. Oferecer aos recém-nascidos apenas leite, a menos que haja alguma indicação médica, e, em nenhuma circunstância, fornecer substitutos do leite, mamadeiras ou chupetas grátis ou a baixo custo.
7. Praticar o alojamento conjunto, que permite que as mães e os bebês fiquem juntos o dia inteiro.
8. Estimular a amamentação de acordo com a demanda do bebê.
9. Não oferecer chupetas aos bebês amamentados.
10. Ajudar a formar grupos de apoio à amamentação e encaminhar as mães a esses grupos.

Adaptada da Organização Mundial da Saúde, 1989.

menos risco de desenvolver doença arterial coronariana (Stuebe, 2009). Por todas essas razões, a American Academy of Pediatrics (2012) referendou as recomendações da Organização Mundial da Saúde (2011) de aleitamento materno exclusivo até a idade de 6 meses como forma de evitar a exposição às proteínas do leite de vaca.

O Surgeon General of the U.S. Department of Health and Human Services (2011) relacionou alguns dos obstáculos à amamentação e sugeriu medidas práticas para contorná-los. As iniciativas educacionais que incluem aconselhamento do pai e das companheiras da gestante podem aumentar esses índices (Pisacane, 2005; Wolfberg, 2004). A *Iniciativa Hospital Amigo da Criança* é um programa internacional desenvolvido para aumentar os índices de amamentação exclusiva e prolongar sua duração. Esse programa tem como base os *Dez passos para a amamentação bem-sucedida* da Organização Mundial da Saúde (1989) (Tabela 36-3). Em todo o mundo, existem quase 20.000 hospitais “amigos da criança”. Forrester-Knauss e colaboradores (2013) descreveram tendências bem-sucedidas no sentido do aleitamento materno exclusivo na Suíça durante os nove anos que se seguiram à implementação da Iniciativa Hospital Amigo da Criança. Entretanto, no ano de 2011 nos EUA, menos de 10% dos nascimentos ocorridos em 43 estados e no distrito de Columbia ocorreram em hospitais “amigos da criança” (Centers for Disease Control and Prevention, 2012a). Em um estudo populacional de grande porte, menos de dois terços dos recém-nascidos a termo eram amamentados exclusivamente ao peito por ocasião da alta hospitalar (McDonald, 2012).

Também existem vários recursos disponíveis para as mães que desejam amamentar, inclusive informações *on-line* da American Academy of Pediatrics (<http://www.aap.org>) e da Liga Internacional das Amigas do Peito (<http://lalecheleague.org>).

### Cuidados com as mamas

Os mamilos requerem poucos cuidados além de limpeza e atenção para evitar fissuras da pele. As fissuras mamilares tornam a amamentação dolorosa e podem afetar negativamente a produ-

ção de leite. Essas rachaduras também funcionam como portas de entrada para bactérias piogênicas. Como o leite ressecado tende a se acumular e irritar os mamilos, a limpeza da aréola com água e sabão neutro é recomendável antes e depois da amamentação. Quando os mamilos estão irritados ou rachados, pode ser necessário aplicar lanolina tópica e utilizar um protetor mamilar por 24 horas ou mais. Se a fissura for grave, o bebê não poderá mamar no mamilo afetado. Em vez disso, a mama deverá ser esvaziada regularmente com uma bomba, até que as lesões tenham cicatrizado. A adaptação inadequada da boca do recém-nascido à mama pode causar essas fissuras. A técnica correta de posicionamento da mãe e do bebê durante a *pegada* e a amamentação foi revisada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a).

### Contraindicações da amamentação

A amamentação está contraindicada às mulheres que utilizam drogas ilícitas ou não têm controle sobre a ingestão de álcool; tiveram bebês com galactosemia; são portadoras da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); têm tuberculose em atividade e ainda não tratada; utilizam determinados fármacos; ou fazem tratamento para câncer de mama (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012; Faupel-Badger, 2013). Durante algum tempo, o aleitamento materno foi reconhecido como mecanismo de transmissão do HIV e proscrito nos países desenvolvidos, nos quais a nutrição adequada estava disponível por outros meios (Capítulo 65). Outras infecções virais não contraindicam a amamentação. Por exemplo, com a infecção materna por citomegalovírus, o vírus e os anticorpos estão presentes no leite materno. Além disso, embora o vírus da hepatite B seja secretado no leite, a amamentação não está contraindicada quando os bebês de mães afetadas recebem imunoglobulina contra a hepatite B. A infecção materna pelo vírus da hepatite C não é contraindicação, pois nenhum estudo demonstrou que a amamentação transmite essa infecção. As mulheres com infecção ativa pelo herpes-vírus simples podem amamentar seus bebês, desde que não tenham lesões nas mamas e sejam tomados cuidados especiais de limpeza das mãos antes da amamentação.

### Fármacos secretados no leite

A maioria dos fármacos administrados às mães é secretada no leite materno, embora a quantidade ingerida pelo bebê em geral seja pequena. Muitos fatores influenciam a excreção dos fármacos, inclusive concentração plasmática, grau de ligação às proteínas, pH do plasma e do leite, grau de ionização, lipossolubilidade e peso molecular (Rowe, 2013). A razão entre as concentrações do fármaco no leite e no plasma materno é representada pela *razão leite-plasma das concentrações do fármaco*. A maioria dos fármacos está associada a razões  $\leq 1$ , cerca de 25% à razão  $> 1$ , e cerca de 15% à razão  $> 2$  (Ito, 2000). Em condições ideais, de forma a minimizar a exposição do bebê, a escolha dos fármacos a serem administrados à mãe deve dar preferência aos compostos que tenham meias-vidas curtas, não sejam bem absorvidos por via oral e sejam menos lipossolúveis. Se for necessário administrar várias doses do fármaco ao longo do dia, cada dose deverá ser ingerida pela mãe *depois* da amamentação mais próxima. Os fármacos administrados em dose única diária podem ser ingeridos pouco antes do intervalo de sono mais longo do bebê – em geral, à hora de deitar (Spencer, 2002).



Existem apenas poucos fármacos absolutamente contraindicados durante o aleitamento materno (Berlin, 2013; Bertino, 2012). Os agentes citotóxicos podem interferir no metabolismo celular e causar imunossupressão ou neutropenia, afetar o crescimento e, ao menos teoricamente, aumentar o risco de desenvolver cânceres na infância. Exemplos são ciclofosfamida, ciclosporina, doxorubicina, metotrexato e micofenolato. Quando um fármaco suscita preocupação, a importância do tratamento precisa ser confirmada. É necessário determinar se há uma alternativa mais segura, ou se a exposição neonatal pode ser minimizada quando a dose do fármaco é administrada pouco depois de cada mamada (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). A página do National Institutes of Health (LactMed), que pode ser acessada no endereço [www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT](http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT), fornece informações sobre cada fármaco específico.

Os isótopos radioativos de cobre, gálio, índio, iodo, sódio e tecnécio aparecem rapidamente no leite materno. Antes de realizar qualquer exame diagnóstico com esses isótopos, recomenda-se consultar um especialista em medicina nuclear (**Capítulo 46**). O objetivo é utilizar um radionuclídeo com tempo de excreção mais curto no leite materno. A mãe deve ordenhar suas mamas antes do exame e armazenar leite suficiente no congelador para alimentar seu bebê. Depois do exame, ela deve retirar leite com uma bomba para manter a produção, mas deve descartar todo o leite produzido durante o período em que há radioatividade. Isso varia de 15 horas até duas semanas, dependendo do isótopo utilizado. É importante salientar que o iodo radioativo concentra-se e persiste na tireoide. As considerações especiais relativas a esse isótopo estão descritas no **Capítulo 63**.

### ■ Ingurgitamento mamário

Essa condição é comum nas mulheres que não amamentam e se caracteriza por extravasamento de leite e dor mamária. Essas alterações atingem intensidade máxima dentro de 3 a 5 dias depois do parto (Spitz, 1998). Cerca de 50% dessas mulheres necessitam de analgesia para aliviar a dor mamária, e até 10% relatam que a dor intensa persiste por até 14 dias.

Existem poucas evidências que permitam recomendar com segurança qualquer tratamento específico (Mangesi, 2010). Apesar disso, as mamas podem ser sustentadas por sutiãs firmes, cinta mamária ou “sutiãs esportivos”. Compressas geladas e analgésicos orais administrados por 12 a 24 horas atenuam o desconforto. Os agentes farmacológicos ou hormonais não são recomendados para suprimir a lactação.

A febre causada pela ingurgitação mamária era comum antes do ressurgimento da amamentação. Em um estudo, Almeida e Kitay (1986) relataram que 13% das mulheres puérperas tinham febre causada por ingurgitamento, que variava de 37,8° a 39°C. A febre raramente persiste por mais de 4 a 16 horas. A incidência e a gravidade do ingurgitamento, bem como a febre associada, são muito menores quando as mulheres amamentam. Também é importante excluir outras causas de febre, principalmente as infecciosas. Entre elas, a *mastite* é uma infecção do parênquima mamário. Essa condição é relativamente comum nas mulheres que amamentam e está descrita no **Capítulo 37**.

### ■ Outros problemas da lactação

Com *mamilos invertidos*, os ductos lactíferos abrem-se diretamente em uma depressão existente no centro da aréola. Com esses mamilos deprimidos, a amamentação é difícil. Se a de-

pressão não for profunda, o leite poderá ser aproveitado, em alguns casos com a utilização de uma bomba de ordenha. Por outro lado, quando o mamilo é acentuadamente invertido, durante os últimos meses da gravidez devem ser realizadas tentativas diárias de evertê-lo com as pontas dos dedos.

Mamas extras (*polimastia*) ou mamilos extras (*politelia*) podem formar-se ao longo da crista mamária embrionária primitiva. Também conhecida como *linha do leite*, essa linha estende-se bilateralmente da axila até a virilha. Em algumas mulheres, pode haver tecidos mamários na vulva (Wagner, 2013). A incidência dos tecidos mamários acessórios varia de 0,22 a 6% na população em geral (Loukas, 2007). Essas mamas também podem ser tão pequenas a ponto de serem confundidas com sinais pigmentados, ou, em caso de não haver mamilo, com linfadenopatia ou lipoma. A polimastia não tem significado obstétrico, embora seu crescimento ocasional durante a gestação ou o ingurgitamento depois do parto possa causar desconforto e ansiedade.

*Galactocele* é um ducto lactífero que obstrui em consequência de secreções espessadas. O volume acumulado em geral é pequeno, mas quantidades excessivas podem formar uma massa flutuante – uma galactocele – que pode causar sintomas compressivos e adquirir o aspecto de um abscesso. Essa lesão pode regredir espontaneamente ou requerer aspiração.

A quantidade de leite secretado é muito variável. Grande parte dessa variação depende não das condições gerais de saúde da mãe, mas sim do desenvolvimento das glândulas mamárias. Em casos raros, há ausência completa de secreção mamária – *agalactia*. Em alguns casos, a secreção mamária é excessiva – *poligalactia*.

## ■ CUIDADOS MATERNOS NO PUERPÉRIO

### ■ Cuidados hospitalares

Durante as primeiras duas horas depois do parto, a pressão arterial e o pulso devem ser aferidos a cada 15 minutos, ou em intervalos menores quando há necessidade. A temperatura é aferida a cada quatro horas nas primeiras oito horas e, em seguida, no mínimo a cada oito horas (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). O volume do sangramento vaginal deve ser monitorado, e o fundo do útero deve ser palpado para verificar se está bem contraído. Se for detectada atonia uterina, o útero deverá ser massageado através da parede abdominal até que fique contraído. Em alguns casos, também é necessário administrar fármacos uterotônicos. O sangue pode acumular-se dentro do útero, sem sangramento exterior. Isso pode ser detectado imediatamente pelo crescimento uterino durante a palpação do fundo do útero nas primeiras horas depois do parto. Como a probabilidade de ocorrer hemorragia significativa é maior logo depois do parto, mesmo nas gestantes normais, o útero deve ser cuidadosamente monitorado no mínimo por uma hora depois do parto. A hemorragia pós-parto está descrita no **Capítulo 41**. Se analgesia regional ou anestesia geral tiver sido utilizada durante o parto ou nascimento, a mãe deverá ficar em observação no setor de recuperação com profissionais e equipamentos apropriados.

As mulheres devem deixar o leito algumas horas depois do parto. Ao menos durante a primeira vez que se levantarem, um auxiliar deve estar presente para o caso de ocorrer síncope. As diversas vantagens confirmadas da deambulação imediata incluem menos complicações vesicais, incidência menor de constipação e índices menores de tromboembolismo venoso



do puerpério. Cerca de 50% dos episódios de tromboembolismo associado à gravidez ocorrem no puerpério. Jacobsen e colaboradores (2008) demonstraram que a embolia pulmonar é mais comum nas primeiras seis semanas depois do parto. Em uma investigação recente com mulheres puérperas no Parkland Hospital, os pesquisadores demonstraram que a incidência de tromboembolismo venoso era de 0,008% depois do parto vaginal e de 0,04% depois da cesariana. Nosso grupo atribuiu essa incidência baixa à deambulação precoce. Os fatores de risco e outras medidas recomendadas para diminuir a incidência de tromboembolismo estão descritos no **Capítulo 52**.

As mulheres submetidas a partos vaginais não necessitam de quaisquer restrições dietéticas. Duas horas depois do parto vaginal normal, não havendo complicações, a paciente poderá ter permissão para comer. Se for amamentar, as quantidades de calorias e proteínas consumidas durante a gravidez deverão ser ligeiramente maiores, conforme as recomendações do Food and Nutrition Board do National Research Council (ver **Capítulo 9**). No caso de a mãe não amamentar, as necessidades dietéticas são as mesmas que tinha antes de engravidar. Em nosso hospital, a prática corrente é manter a suplementação oral de ferro no mínimo por três meses depois do parto e avaliar o hematócrito na primeira consulta do puerpério.

### ■ Cuidados perineais

A paciente deve ser instruída a limpar a vulva de frente para trás – da vulva para o ânus. A aplicação de bolsa de gelo no períneo pode ajudar a reduzir o edema e o desconforto durante as primeiras 24 horas, caso tenha ocorrido laceração ou episiotomia. A maioria das mulheres também parece sentir alívio com a aplicação periódica de um *spray* anestésico local. Em geral, desconforto grave indica algum problema, como hematoma formado em torno do primeiro dia ou infecção depois do terceiro ou quarto dia (**Capítulo 37** e **Capítulo 41**). A *dor perineal, vaginal ou retal grave sempre deve ser avaliada por inspeção e palpação cuidadosas*. Depois das primeiras 24 horas do puerpério, o calor úmido, proporcionado pelos banhos de assento com água morna, pode ser usado para atenuar o desconforto local. Os banhos de banheira depois do parto também são permitidos. Normalmente, a incisão de episiotomia está cicatrizada por completo e é quase assintomática em torno da terceira semana.

Em casos raros, o colo e ocasionalmente uma parte do corpo uterino podem sair pela vulva depois do parto. Essa condição evidencia-se por graus variáveis de prolapso das paredes vaginais anteriores e posteriores. Os sinais e sintomas incluem uma massa palpável no introito vaginal ou depois dele, dificuldade de urinar, ou sensação de pressão no períneo. Nos casos típicos, a proclividade puerperal melhora com o tempo, conforme o peso do útero diminui com a involução. Como medida temporária para os casos de prolapso acentuado, o útero pode ser recolocado e mantido em sua posição por um pessário apropriado.

### ■ Função vesical

Na maioria dos serviços de obstetrícia, os líquidos intravenosos são infundidos durante o parto e durante a primeira hora depois do nascimento. A ocitocina, em doses que produzem efeito antidiurético, em geral deve ser infundida depois do parto, sendo comum ocorrer o enchimento rápido da bexiga. Além disso, a sensibilidade vesical e sua capacidade de esvaziar-se espontaneamente podem ficar reduzidas pela anestesia local ou

analgesia de condução, por trauma à bexiga, pela episiotomia ou por lacerações e pelo parto instrumentado. Assim, retenção urinária com hiperdistensão da bexiga é comum no puerpério imediato. Ching-Chung e colaboradores (2002) detectaram retenção urinária em 4% das mulheres submetidas a partos vaginais. Musselwhite e colaboradores (2007) relataram retenção em 4,7% das mulheres que receberam analgesia peridural no trabalho de parto. Os fatores de risco que aumentaram a chance de ocorrer retenção foram primiparidade, parto induzido ou estimulado pela ocitocina, lacerações do períneo, parto instrumentado, cateterização durante o parto e duração do parto superior a 10 horas.

A profilaxia da hiperdistensão vesical consiste em observar as puérperas depois do parto para assegurar que suas bexigas não estejam cheias e que esvaziem adequadamente depois de cada micção. A bexiga dilatada pode ser palpada na região suprapúbica ou evidenciada indiretamente no abdome à medida que o fundo do útero ascende acima da cicatriz umbilical. Van Os e Van der Linden (2006) estudaram a utilização de um sistema de ultrassonografia automatizada para detectar os volumes vesicais aumentados e, desse modo, a retenção urinária do pós-parto.

Quando a paciente não urina nas primeiras quatro horas depois do parto, não é provável que consiga fazê-lo de maneira espontânea. Se a paciente tiver dificuldade de urinar inicialmente, é provável que também terá problemas adicionais. Desse modo, deve-se realizar um exame para detectar hematomas do períneo e do trato genital. Quando a bexiga está hiperdistendida, o cateter urinário de demora deve permanecer até que os fatores que causaram a retenção tenham regredido. Mesmo que não haja uma causa detectável, em geral é melhor deixar o cateter no local por no mínimo 24 horas. Isso evita recidiva e permite a recuperação do tono e da sensibilidade normais da bexiga.

Quando o cateter é retirado, é necessário demonstrar subsequentemente que a paciente consegue urinar de modo adequado. Se a paciente não conseguir urinar depois de quatro horas, ela deve ser cateterizada, e o volume urinário deve ser medido. Se for maior que 200 mL, a bexiga não está funcionando adequadamente, e o cateter deve permanecer por mais 24 horas. Se o volume drenado de urina for menor que 200 mL, o cateter poderá ser retirado, e a bexiga deve ser reavaliada mais tarde, conforme descrito antes. Harris e colaboradores (1977) relataram que 40% dessas mulheres desenvolvem bacteriúria, razão pela qual é recomendável administrar uma única dose ou um ciclo curto de tratamento com antibiótico depois da remoção do cateter.

### ■ Dor, humor e função cognitiva

O desconforto depois da cesariana e suas causas estão descritos no **Capítulo 30**. Durante as primeiras horas depois do parto vaginal, a mãe pode sentir-se desconfortável em razão de contrações do puerpério, episiotomia e lacerações, ingurgitamento mamário e, por vezes, cefaleia pós-punção lombar. Os analgésicos suaves com codeína, ácido acetilsalicílico ou paracetamol, preferencialmente em combinação, devem ser administrados a cada três horas durante os primeiros dias.

É muito comum que a mãe apresente algum grau de humor deprimido por alguns dias depois do parto. Conhecida como *tristeza pós-parto*, essa condição provavelmente se deve a vários fatores, inclusive abatimento emocional que se segue à excitação e aos medos vivenciados durante a gravidez e o parto; desconfortos do puerpério imediato; fadiga causada pela privação



de sono; ansiedade quanto à capacidade de cuidar adequadamente do bebê, e problemas relativos à imagem corporal.

Na maioria das pacientes, o tratamento eficaz consiste em instruções antecipadas, detecção e tranquilização. Em geral, o distúrbio é brando e autolimitado (2 a 3 dias), embora em alguns casos possa persistir por até 10 dias. Quando esse humor deprimido persiste ou piora, a paciente deve ser avaliada quanto à existência de sintomas de depressão maior (**Capítulo 61**). A ideação suicida ou infanticida deve ser tratada como uma emergência. Como a depressão pós-parto grave recidiva em no mínimo 25% das mulheres em suas gestações subsequentes, alguns autores recomendam que a profilaxia farmacológica seja iniciada no final da gravidez ou logo depois do parto.

Por fim, as alterações hormonais pós-parto de algumas mulheres podem afetar a função cerebral. Bannbers e colaboradores (2013) compararam uma medida da função executiva de mulheres puerperas e de controles e detectaram reduções no grupo de puerperas.

## ■ Problemas musculoesqueléticos

### Neuropatias obstétricas

A compressão dos ramos do plexo dos nervos sacrais durante o trabalho de parto pode ser evidenciada por queixas de neuralgia intensa ou dores espasmódicas que percorrem uma ou ambas as pernas logo que a cabeça do feto desce para a pelve. Se o nervo for lesionado, a dor poderá persistir depois do parto e haver graus variáveis de déficit sensorial ou paralisia muscular. Em alguns casos, a paciente apresenta ptose do pé, que pode ser atribuída à lesão localizada no nível do plexo lombossacro, do nervo ciático ou do nervo fibular (peroneal) comum. Os componentes do plexo lombossacro atravessam o rebordo pélvico e podem ser comprimidos pela cabeça do feto ou pelo fórceps. Os nervos fibulares comuns podem ser comprimidos externamente quando as pernas estão apoiadas nos estribos, principalmente durante o parto com segundo estágio prolongado.

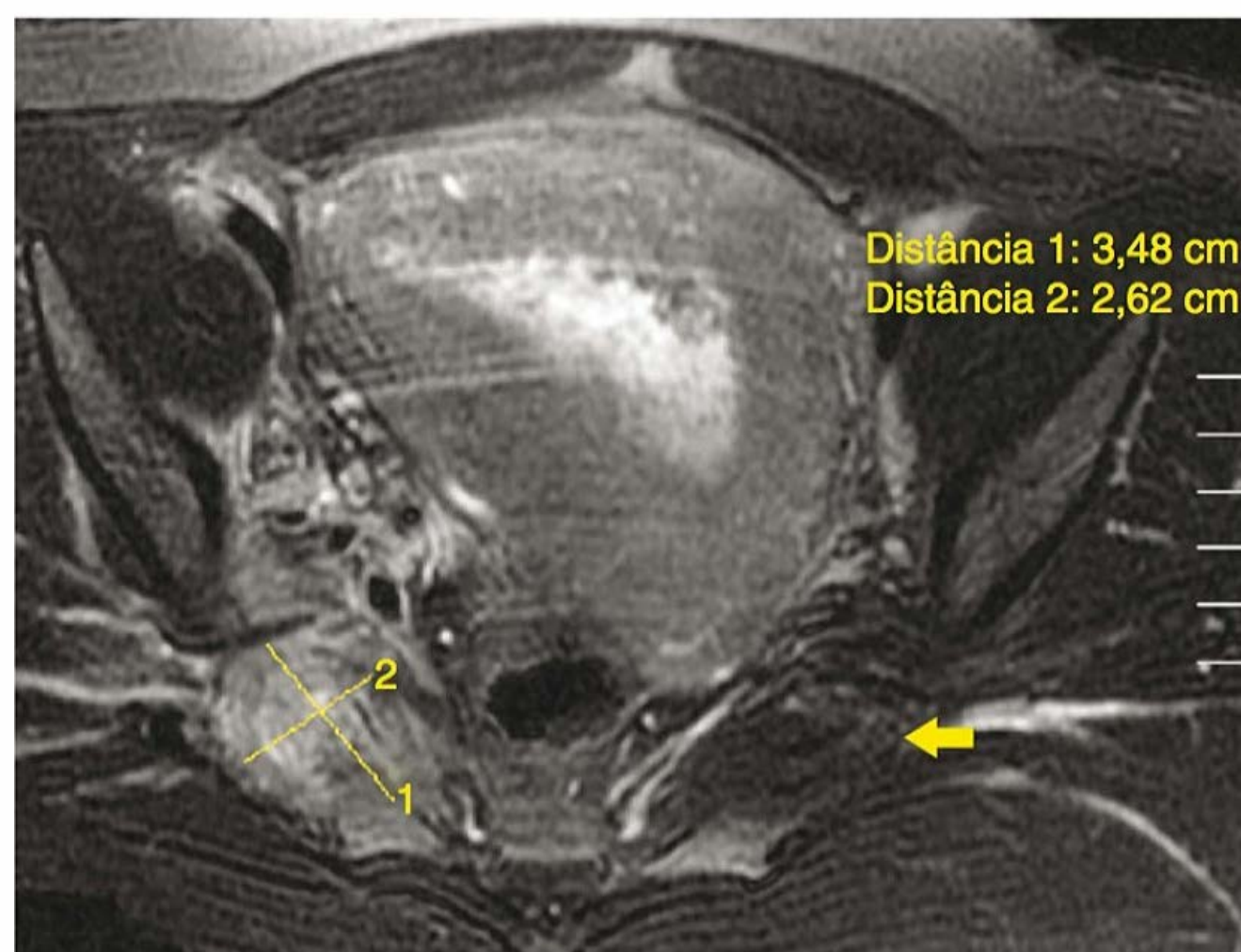
A neuropatia obstétrica é relativamente incomum. Wong e colaboradores (2003) avaliaram mais de 6.000 mulheres que deram à luz e demonstraram que cerca de 1% tinha lesão neural confirmada. As neuropatias do nervo femoral cutâneo lateral eram as mais comuns (24), seguidas das neuropatias do nervo femoral (14). Cerca de 33% das lesões tinham déficit motor associado. Os fatores de risco eram nuliparidade, segundo estágio prolongado e esforço prolongado na posição de semi-Fowler. A duração média dos sintomas foi de dois meses, com variação de 2 semanas a 18 meses.

As lesões neurais associadas à cesariana incluem os nervos ílio-hipogástrico e ílioinguinal (Rahn, 2010). Esses problemas estão descritos em detalhes no **Capítulo 2**.

### Lesões musculoesqueléticas

Dor na cintura pélvica, nos quadris ou nos membros inferiores pode ser causada pelo estiramento ou por lacerações ocorridos durante o parto normal ou difícil. A ressonância magnética (RM) costuma ser explicativa. Um exemplo é o hematoma do músculo piriforme demonstrado na **Figura 36-6**. A maioria das lesões regride com anti-inflamatórios e fisioterapia. Em casos raros, pode haver piomiosite séptica, como ocorre, por exemplo, com abscesso do músculo iliopsoas (Nelson, 2010; Young, 2010).

A separação da sínfise púbica ou de uma das sincondroses sacroilíacas durante o trabalho de parto causa dor e interfere



**FIGURA 36-6** Imagem de ressonância magnética de um hematoma do músculo piriforme. Compare a massa não homogênea volumosa no músculo piriforme direito, compatível com hematoma (*medidas com o cursor amarelo*), com o músculo piriforme esquerdo de aspecto normal (*seta amarela*).

de maneira acentuada com a locomoção. As estimativas das incidências dessas complicações variam de 1 em 600 até 1 em 30.000 partos (Reis, 1932; Taylor, 1986). Com base em nossas experiências, as separações sintomáticas não são comuns. Quando causam sintomas, a dor em geral tem início agudo durante o parto, mas os sintomas podem começar antes do nascimento ou até 48 horas depois do parto (Snow, 1997). Em geral, o tratamento é conservador, com repouso em decúbito lateral e estabilizadores pélvicos bem-adaptados. Em alguns casos, é necessária intervenção cirúrgica para corrigir as separações sínfiseais de mais de 4 cm (Kharrazi, 1997). As recidivas ocorrem em mais de 50% das gestações subsequentes, e Culligan e colaboradores (2002) recomendam cesariana. Em alguns casos, as fraturas de sacro ou ramo púbico são causadas por partos sem complicações (Alonso-Burgos, 2007). Como está descrito no **Capítulo 58**, esse tipo de fratura é mais provável quando há osteoporose associada ao tratamento com heparina ou corticoide (Cunningham, 2005). Em casos raros, embora graves,



**FIGURA 36-7** Osteíte-osteomielite púbica bacteriana causada por *Streptococcus milleri* em uma mulher com separação sintomática da sínfise púbica.



a osteomielite (*osteíte púbica*) bacteriana pode ser devastadora. Lawford e colaboradores (2010) publicaram um desses casos, que causou edema vulvar volumoso.

### Imunizações

As gestantes D-negativo que não foram imunizadas e cujos bebês são D-positivo devem receber 300 µg da imunoglobulina anti-D logo depois do parto (**Capítulo 15**). As pacientes que ainda não são imunes à rubéola ou ao sarampo são as candidatas ideais à vacinação contra rubéola-sarampo-caxumba antes da alta (**Capítulo 9**). A menos que exista contraindicação, a injeção do reforço dos toxoides tetânico e diftérico (dupla) também é aplicada nas puérperas antes da alta no Parkland Hospital.

### Alta hospitalar

Depois do parto vaginal sem complicações, a hospitalização raramente é necessária por mais de 48 horas. As mulheres devem receber instruções sobre as alterações fisiológicas normais esperadas durante o puerpério, como padrões dos lóquios, perda de peso por diurese e descida do leite. Além disso, precisam receber instruções sobre febre, sangramento vaginal excessivo ou dor, edema ou hipersensibilidade nos membros inferiores. Cefaleia, dispneia ou dor torácica justificam avaliação imediata.

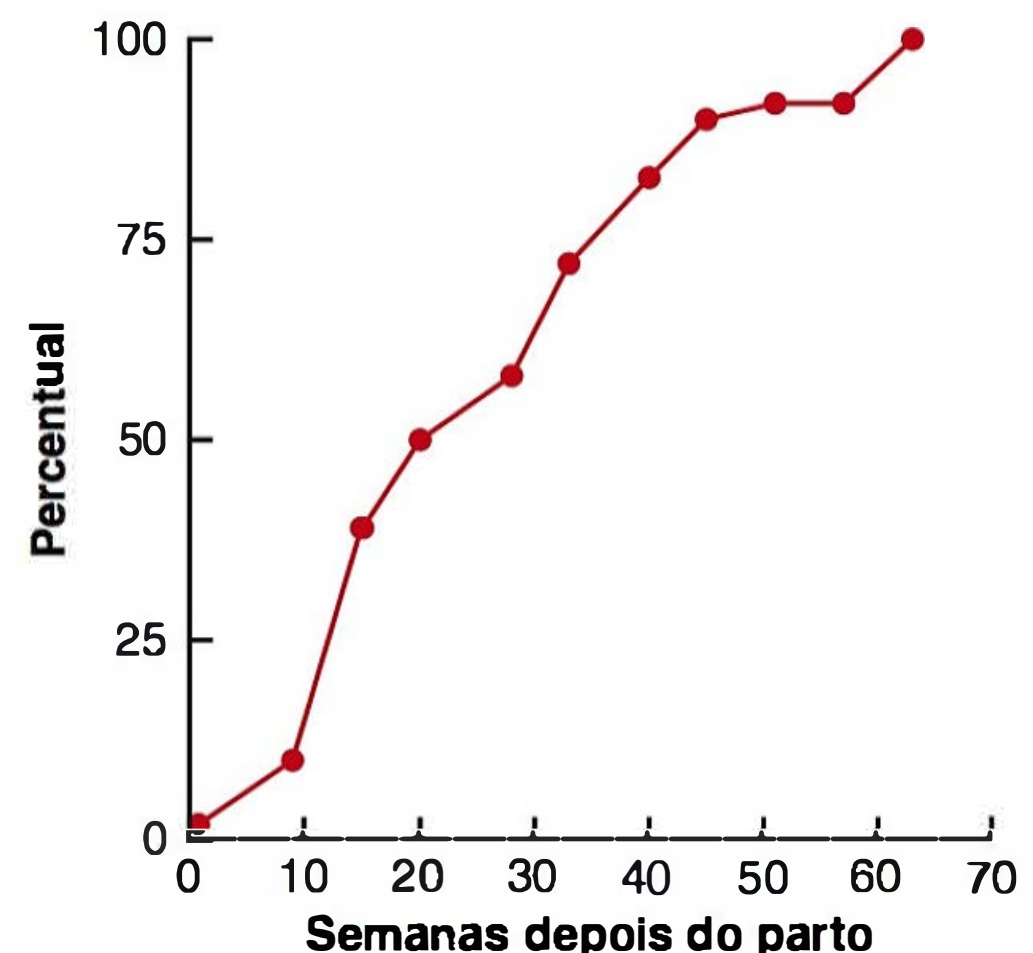
Atualmente, a duração das internações hospitalares depois do parto e do nascimento é regulada por lei federal nos Estados Unidos (**Capítulo 32**). As normas atuais determinam que as internações sejam de até 48 horas depois do parto vaginal sem complicações e de até 96 horas depois da cesariana sem complicações (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). A alta hospitalar mais precoce é aceitável para algumas mulheres adequadamente selecionadas que a desejarem.

### Contracepção

Durante a internação, deve ser realizado um esforço concentrado para dar à família informações sobre planejamento familiar. As várias modalidades de contracepção estão descritas no **Capítulo 38**, e os procedimentos de esterilização, no **Capítulo 39**.

As mulheres que não amamentam devem recomeçar a menstruar, em geral dentro de 6 a 8 semanas. Contudo, em alguns casos, é difícil definir clinicamente uma data específica para o primeiro período menstrual depois do parto. Uma porcentagem pequena das mulheres tem sangramentos pequenos a moderados e intermitentes, que começam logo depois do parto. Em média, a ovulação ocorre dentro de sete semanas, mas esse intervalo varia de 5 a 11 semanas (Perez, 1972). Além disso, também existem relatos de ovulação antes de 28 dias (Hyttén, 1995). Desse modo, a concepção é possível durante o puerpério definido arbitrariamente como um período de seis semanas. As *mulheres sexualmente ativas durante o puerpério e que não desejam engravidar devem iniciar a contracepção*. Por exemplo, Kelly e colaboradores (2005) demonstraram que, em torno do terceiro mês depois do parto, 58% das adolescentes tinham reiniciado suas atividades sexuais, mas apenas 80% delas faziam contracepção. Por essa razão, alguns especialistas recomendam anticoncepcionais reversíveis de ação prolongada (LARCs, de *long-acting reversible contraceptives*) (Baldwin, 2013).

As mulheres que amamentam ovulam com menos frequência, quando comparadas com as que não amamentam, mas existem grandes variações. O reinício da ovulação depende de fa-



**FIGURA 36-8** Porcentagens cumulativas de mulheres que amamentavam e ovularam durante as primeiras 70 semanas depois do parto. (Dados segundo Campbell, 1993.)

tores biológicos individuais e da intensidade da amamentação. As que amamentam podem menstruar pela primeira vez já no segundo mês depois do parto ou demorar até 18 meses. Campbell e Gray (1993) analisaram diariamente amostras de urina para determinar a época da ovulação de 92 mulheres que estavam amamentando. Como se pode observar na **Figura 36-8**, a amamentação em geral atrasa o reinício da ovulação, ainda que, como já foi salientado, nem sempre impeça sua ocorrência. Outros resultados desse estudo foram os seguintes:

1. O reinício da ovulação em geral era evidenciado pelo retorno do sangramento menstrual normal.
2. A amamentação por 15 minutos, sete vezes por dia, atrasava o reinício da ovulação.
3. A ovulação podia ocorrer sem sangramento.
4. O sangramento podia ocorrer sem ovulação.
5. O risco de engravidar para as mulheres que amamentavam era de cerca de 4% ao ano.

Para as mulheres que amamentam, os contraceptivos que contêm apenas progestogênios – minipílulas, depósito de medroxiprogesterona ou implantes de progestogênios – não interferem na qualidade ou na quantidade do leite. Esses contraceptivos podem ser iniciados a qualquer tempo durante o puerpério. Os anticoncepcionais combinados (estrogênio e progestogênio) tendem a reduzir a quantidade de leite materno; contudo, em situações apropriadas, também podem ser usados pelas mulheres que amamentam. Entretanto, esses anticoncepcionais não devem ser usados nas primeiras quatro semanas, em vista do risco mais alto de tromboembolismo das mulheres puérperas. A **Tabela 36-4** resume esses métodos hormonais, que estão descritos no **Capítulo 38**.

## CUIDADOS DOMICILIARES

### Relações sexuais

Não existem recomendações com base em evidência quanto ao reinício das atividades sexuais depois do parto. Aparentemente, é recomendável ter bom senso (Minig, 2009). Depois de duas semanas, as relações sexuais podem ser reiniciadas *conforme*



TABELA 36-4 Alguns esquemas anticoncepcionais hormonais para mulheres que amamentam<sup>a</sup>

Pílula somente de progestogênio (minipílula)
Injeção intramuscular de acetato de medroxiprogesterona
Implantes de liberação de progesterona
Sistemas intrauterinos de liberação de progesterona
Anticoncepcionais orais combinados – estrogênio em dose baixa

<sup>a</sup>Ver Capítulo 38.

o desejo e o conforto. Barrett e colaboradores (2000) relataram que quase 90% das 484 primíparas reiniciaram suas atividades sexuais até o sexto mês. Além disso, embora 65% tenham referido problemas, apenas 15% conversaram sobre isso com um profissional de saúde.

As relações sexuais muito precoces podem ser desagradáveis ou até muito dolorosas em consequência da cicatrização parcial da episiotomia ou das lacerações. Além disso, o epitélio vaginal é fino e há pouquíssima lubrificação depois da estimulação sexual. Isso se deve ao estado de hipoestrogenemia que se segue ao parto e persiste até que a ovulação recomece. Essa dificuldade pode ser particularmente problemática nas mulheres que amamentam e persistem no estado de hipoestrogenemia por muitos meses depois do parto (Palmer, 2003; Wisniewski, 1991). De forma a tratar esse problema, podem ser aplicadas pequenas quantidades de um creme de estrogênio tópico diariamente durante várias semanas nos tecidos vulvares. Além disso, podem ser utilizados lubrificantes vaginais durante o coito.

Morbidade materna tardia

Quando consideradas em conjunto, as morbidades maternas brandas e graves são surpreendentemente comuns nos meses subsequentes ao nascimento do bebê (MacArthur, 1991). Em um estudo com 1.249 mães inglesas acompanhadas por até 18 meses, 3% necessitaram de reinternação hospitalar nas primeiras oito semanas (Glazener, 1995; Thompson, 2002). Problemas de saúde menos graves durante o mesmo período foram relatados por 87% (Tabela 36-5). Além disso, quase 75% das mulheres continuaram a ter vários problemas por até 18 meses. Os médicos devem estar conscientes desses problemas potenciais, que ocorrem em suas pacientes convalescentes do parto.

TABELA 36-5 Morbidades puerperais relatadas com oito semanas

Morbidade	Porcentagem <sup>a</sup>
Fadiga	59
Problemas mamários	36
Anemia	25
Lombalgia	24
Hemorroidas	23
Cefaleia	22
Tristeza	21
Constipação	20
Deiscência das suturas	16
Secreção vaginal	15

<sup>a</sup>De todas as mulheres, 87% referiram no mínimo um sintoma. Dados de Glazener, 1995.

Acompanhamento clínico

Por ocasião da alta, as mulheres que não tiveram complicações podem reassumir a maior parte de suas atividades, como tomar banho, dirigir e cuidar das tarefas domésticas. Jimenez e Newton (1979) tabularam as informações transculturais de 202 sociedades de diferentes regiões geográficas do mundo. Depois do nascimento, a maioria das sociedades não limita as atividades físicas, e cerca de 50% esperam o retorno pleno às obrigações em duas semanas. Wallace e colaboradores (2013) relataram que 80% das mulheres que trabalhavam durante a gravidez retornaram ao trabalho dentro de um ano depois do parto. Apesar disso, Tulman e Fawcett (1988) relataram que apenas 50% das mulheres recuperaram seu nível habitual de vigor em seis semanas. As mulheres que deram à luz por parto vaginal tinham chances duas vezes maiores de referir níveis normais de energia nessa ocasião, em comparação com as gestantes submetidas à cesariana. Em condições ideais, os cuidados e a nutrição do bebê devem ser proporcionados pela mãe, com ampla ajuda do pai.

A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam uma consulta pós-parto entre 4 e 6 semanas. Essa recomendação mostrou-se muito satisfatória para detectar anormalidades que ocorrem depois do puerpério e para iniciar os esquemas anticoncepcionais.

REFERÊNCIAS

Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, et al: The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 178:1116, 1998

Almeida OD Jr, Kitay DZ: Lactation suppression and puerperal fever. *Am J Obstet Gynecol* 154:940, 1986

Alonso-Burgos A, Royo P, Diaz L, et al: Labor-related sacral and pubic fractures. *J Bone Joint Surg* 89:396, 2007

American Academy of Pediatrics: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 129(3):e827, 2012

American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Washington, AAP and ACOG, 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists: Breastfeeding: maternal and infant aspects. Committee Opinion No. 361, February 2007, Reaffirmed 2013a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Postpartum hemorrhage. Practice Bulletin No. 76, October 2006, Reaffirmed 2013b

Anderson WR, Davis J: Placental site involution. *Am J Obstet Gynecol* 102:23, 1968

Andrew AC, Bulmer JN, Wells M, et al: Subinvolution of the uteroplacental arteries in the human placental bed. *Histopathology* 15:395, 1989

Andrews MC: Epithelial changes in the puerperal fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 62:28, 1951

Baker JL, Gamborg M, Heitmann BL, et al: Breastfeeding reduces postpartum weight retention. *Am J Clin Nutr* 88(6):1543, 2008

Baldwin MK, Edelman AB: The effect of longacting reversible contraception on rapid repeat pregnancy in adolescents: a review. *J Adolesc Health* 52(4 Suppl):S47, 2013

Ballard O, Morrow AL: Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 60(1):49, 2013

Bannbers E, Gingnell M, Engman J, et al: Prefrontal activity during response inhibition decreases over time in the postpartum period. *Behav Brain Res* 241:132, 2013

Barrett G, Pendry E, Peacock J, et al: Women’s sexual health after childbirth. *BJOG* 107:186, 2000

Bartick M, Reinhold A: The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. *Pediatrics* 125(5):e1048, 2010

Belachew J, Axelsson O, Mulic-Lutvica A, et al: Longitudinal study of the uterine body and cavity with three-dimensional ultrasonography in the puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(10):1184, 2012



- Berlin CM Jr, van den Anker, JN: Safety during breastfeeding: drugs, foods, environmental chemicals, and maternal infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 18(1):13, 2013
- Bertino E, Varalda A, Di Nicola P, et al: Drugs and breastfeeding: instructions for use. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(Suppl 4):78, 2012
- Bertotto A, Gerli R, Fabietti G, et al: Human breast milk T lymphocytes display the phenotype and functional characteristics of memory T cells. *Eur J Immunol* 20:1877, 1990
- Buhimschi CS, Buhimschi IA, Manlinow AM, et al: Myometrial thickness during human labor and immediately post partum. *Am J Obstet Gynecol* 188:553, 2003
- Campbell OMR, Gray RH: Characteristics and determinants of postpartum ovarian function in women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 169:55, 1993
- Centers for Disease Control and Prevention: Breastfeeding Report Card—United States, 2012a. Available at: <http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard.htm>. Accessed May 18, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: PRAMS, the Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. 2012b. Available at: <http://www.cdc.gov/prams/index.htm>. Accessed May 18, 2013
- Chesley LC, Valenti C, Uichano L: Alterations in body fluid compartments and exchangeable sodium in early puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 77:1054, 1959
- Ching-Chung L, Shuenn-Dhy C, Ling-Hong T, et al: Postpartum urinary retention: assessment of contributing factors and long-term clinical impact. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 42:365, 2002
- Collier RJ, Hernandez LL, Horseman ND: Serotonin as a homeostatic regulator of lactation. *Domest Anim Endocrinol* 43(2):161, 2012
- Cravioto A, Tello A, Villafan H, et al: Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *J Infect Dis* 163:1247, 1991
- Culligan P, Hill S, Heit M: Rupture of the symphysis pubis during vaginal delivery followed by two subsequent uneventful pregnancies. *Obstet Gynecol* 100:1114, 2002
- Cunningham FG: Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 353(18):1975, 2005
- Faupel-Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ, et al: Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst* 105(3):166, 2013
- Fletcher S, Grotegut CA, James AH: Lochia patterns among normal women: a systematic review. *J Womens Health (Larchmt)* 21(12):1290, 2012
- Forrester-Knauss C, Merten S, Weiss C, et al: The Baby-Friendly Hospital Initiative in Switzerland: trends over a 9-year period. *J Hum Lact* 29(4):510, 2013
- Funnell JW, Klawans AH, Cottrell TLC: The postpartum bladder. *Am J Obstet Gynecol* 67:1249, 1954
- Glazener CM, Abdalla M, Stroud P, et al: Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 102:282, 1995
- Harris RE, Thomas VL, Hui GW: Postpartum surveillance for urinary tract infection: patients at risk of developing pyelonephritis after catheterization. *South Med J* 70:1273, 1977
- Hibbard JU, Schroff SG, Cunningham FG: Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancy. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Hladunewich MA, Lafayette RA, Derby GC, et al: The dynamics of glomerular filtration in the puerperium. *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F496, 2004
- Holdcroft A, Snidvongs S, Cason A, et al: Pain and uterine contractions during breast feeding in the immediate post-partum period increase with parity. *Pain* 104:589, 2003
- Hytten F: *The Clinical Physiology of the Puerperium*. London, Farrand Press, 1995
- Institute of Medicine: *Nutrition During Pregnancy*. Washington, National Academy of Science, 1990, p 202
- Ip S, Chung M, Raman G, et al: A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med* 4(Suppl 1):S17, 2009
- Ito S: Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 343:118, 2000
- Iyengar SR, Walker WA: Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(6):641, 2012
- Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM: Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 198:233, 2008
- Jimenez MH, Newton N: Activity and work during pregnancy and the postpartum period: a cross-cultural study of 202 societies. *Am J Obstet Gynecol* 135:171, 1979
- Jong DE, Kikkert HR, Fidler V, et al: Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant formula on cognition and behavior at 9 years of age. *Dev Med Child Neurol* 54(12):1102, 2012
- Kaneshiro BE, Acoba JD, Holzman J, et al: Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 192(5):1452, 2005
- Kanotra S, D'Angelo D, Phares TM, et al: Challenges faced by new mothers in the early postpartum period: an analysis of comment data from the 2000 Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) survey. *Matern Child Health J* 11(6):549, 2007
- Kavalar R, Arko D, Fokter Dovnik N, et al: Subinvolution of placental bed vessels: case report and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 124(19–20):725, 2012
- Kelly LS, Sheeder J, Stevens-Simon C: Why lightning strikes twice: postpartum resumption of sexual activity during adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 18:327, 2005
- Kenny LC, McCrae KR, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Kharrazi FD, Rodgers WB, Kennedy JG, et al: Parturition-induced pelvic dislocation: a report of four cases. *J Orthop Trauma* 11:277, 1997
- Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al: Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 65(5):578, 2008
- Lawford AM, Scott K, Lust K: A case of massive vulvar oedema due to septic pubic symphysisitis complicating pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50(6):576, 2010
- Lee CY, Madrazo B, Drukker BH: Ultrasonic evaluation of the postpartum uterus in the management of postpartum bleeding. *Obstet Gynecol* 58:227, 1981
- Lipe BC, Dumas MA, Ornstein DL: Von Willebrand disease in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 25(2):335, 2011
- Loukas M, Clarke P, Tubbs RS: Accessory breasts: a historical and current perspective. *Am Surg* 73(5):525, 2007
- MacArthur C, Lewis M, Knox EG: Health after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 98:1193, 1991
- Mangesi L, Dowswell T: Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD006946, 2010
- McCleary MJ: Epidermal growth factor: an important constituent of human milk. *J Hum Lact* 7:123, 1991
- McDonald SD, Pullenayegum E, Chapman B, et al: Prevalence and predictors of exclusive breastfeeding at hospital discharge. *Obstet Gynecol* 119(6):1171, 2012
- McNeilly AS, Robinson ICA, Houston MJ, et al: Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. *BMJ (Clin Res Ed)* 286:257, 1983
- Minig L, Trimble EL, Sarsotti C, et al: Building the evidence base for postoperative and postpartum advice. *Obstet Gynecol* 114(4):892, 2009
- Musselwhite KL, Faris P, Moore K, et al: Use of epidural anesthesia and the risk of acute postpartum urinary retention. *Am J Obstet Gynecol* 196:472, 2007
- Nelson DB, Manders DB, Shivvers SA: Primary iliopsoas abscess and pregnancy. *Obstet Gynecol* 116(2 Pt 2):479, 2010
- Newburg DS, Peterson JA, Ruiz-Palacios GM, et al: Role of human-milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. *Lancet* 351(9110):1160, 1998
- Palmer AR, Likis FE: Lactational atrophic vaginitis. *J Midwifery Womens Health* 48:282, 2003
- Perez A, Vela P, Masnick GS, et al: First ovulation after childbirth: the effect of breastfeeding. *Am J Obstet Gynecol* 114:1041, 1972
- Pisacane A, Continisio GI, Aldinucci M, et al: A controlled trial of the father's role in breastfeeding promotion. *Pediatrics* 116:e494, 2005
- Porter JC: Proceedings: Hormonal regulation of breast development and activity. *J Invest Dermatol* 63:85, 1974
- Rahn DD, Phelan JN, Roshanravan SM, et al: Anterior abdominal wall nerve and vessel anatomy: clinical implications for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 202(3):234.e1, 2010
- Reis RA, Baer JL, Arens RA, et al: Traumatic separation of the symphysis pubis during spontaneous labor: with a clinical and x-ray study of the normal symphysis pubis during pregnancy and the puerperium. *Surg Gynecol Obstet* 55:336, 1932
- Robson SC, Dunlop W, Hunter S: Haemodynamic changes during the early puerperium. *BMJ (Clin Res Ed)* 294:1065, 1987
- Rowe H, Baker T, Hale TW: Maternal medication, drug use and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 6(1):275, 2013



- Saito S, Maruyama M, Kato Y, et al: Detection of IL-6 in human milk and its involvement in IgA production. *J Reprod Immunol* 20:267, 1991
- Schauberg CW, Rooney BL, Brimer LM: Factors that influence weight loss in the puerperium. *Obstet Gynecol* 79:424, 1992
- Sharman A: Postpartum regeneration of the human endometrium. *J Anat* 87:1, 1953
- Snow RE, Neubert AG: Peripartum pubic symphysis separation: a case series and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 52:438, 1997
- Sohn C, Fendel H, Kesternich P: Involution-induced changes in arterial uterine blood flow [German]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 192:203, 1988
- Spencer JP, Gonzalez LS III, Barnhart DJ: Medications in the breast-feeding mother. *Am Fam Physician* 65(2):170, 2002
- Spitz AM, Lee NC, Peterson HB: Treatment for lactation suppression: little progress in one hundred years. *Am J Obstet Gynecol* 179:1485, 1998
- Steinkeler J, Coldwell BJ, Warner MA: Ultrasound of the postpartum uterus. *Ultrasound Q* 28(2):97, 2012
- Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, et al: Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):138.e1, 2009
- Taylor RN, Sonson RD: Separation of the pubic symphysis. An underrecognized peripartum complication. *J Reprod Med* 31:203, 1986
- Tekay A, Jouppila P: A longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of the alterations in peripheral vascular resistance of uterine arteries and ultrasonographic findings of the involuting uterus during the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 168(1 Pt 1):190, 1993
- Thompson JF, Roberts CL, Currie M, et al: Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. *Birth* 29:83, 2002
- Tulman L, Fawcett J: Return of functional ability after childbirth. *Nurs Res* 37:77, 1988
- U.S. Department of Health and Human Services. Executive summary: the Surgeon General's call to action to support breastfeeding. 2011. Available at: <http://www.surgeongeneral.gov/library/calls/breastfeeding/executive-summary.pdf>. Accessed May 18, 2013
- Van Os AFM, Van der Linden PJQ: Reliability of an automatic ultrasound system in the post partum period in measuring urinary retention. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85:604, 2006
- Wager GP, Martin DH, Koutsky L, et al: Puerperal infectious morbidity: relationship to route of delivery and to antepartum *Chlamydia trachomatis* infection. *Am J Obstet Gynecol* 138:1028, 1980
- Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122(5):1142, 2008
- Wagner IJ, Damitz LA, Carey E, et al: Bilateral accessory breast tissue of the vulva: a case report introducing a novel labiaplasty technique. *Ann Plast Surg* 70(5):549, 2013
- Wallace M, Saurel-Cubizolles MJ, EDEN mother-child cohort study group: Returning to work one year after childbirth: data from the mother-child cohort EDEN. *Matern Child Health J* 17(8):1432, 2013
- Williams JW: Regeneration of the uterine mucosa after delivery with especial reference to the placental site. *Am J Obstet Gynecol* 22:664, 1931
- Wisniewski PM, Wilkinson EJ: Postpartum vaginal atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 165(4 Pt 2):1249, 1991
- Wolfberg AJ, Michels KB, Shields W, et al: Dads as breastfeeding advocates: results from a randomized controlled trial of an educational intervention. *Am J Obstet Gynecol* 191:708, 2004
- Wong CA, Scavone BM, Dugan S, et al: Incidence of postpartum lumbosacral spine and lower extremity nerve injuries. *Obstet Gynecol* 101:279, 2003
- World Health Organization: Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere. 2011. Available at: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding\\_20110115/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/en/). Accessed May 17, 2013
- World Health Organization: Protecting, promoting and supporting breastfeeding: the special role of maternity services. Geneva, World Health Organization, 1989, p iv
- Young OM, Werner E, Sfakianaki AK: Primary psoas muscle abscess after an uncomplicated spontaneous vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 116(2 Pt 2):477, 2010
- Yuen BH: Prolactin in human milk: the influence of nursing and the duration of postpartum lactation. *Am J Obstet Gynecol* 158:583, 1988



# Complicações do Puerpério

FEBRE PUERPERAL..... 682

INFECÇÃO UTERINA..... 683

INFECÇÕES DA INCISÃO ABDOMINAL..... 686

ABCESSOS ANEXIAIS E PERITONITE ..... 687

FLEIMÃO PARAMETRIAL..... 687

TROMBOFLEBITE PÉLVICA SÉPTICA..... 688

INFECÇÕES PERINEAIS ..... 689

SÍNDROME DO CHOQUE SÉPTICO ..... 690

INFECÇÕES DA MAMA ..... 691

As complicações do puerpério incluem algumas daquelas que também ocorrem durante a gravidez, embora existam complicações que são mais frequentes no puerpério. Uma complicação típica desse período é a infecção pélvica puerperal – uma causa bem conhecida de mortalidade das mulheres puérperas. Outras infecções são mastite e abscessos da mama. O tromboembolismo durante o período curto de seis semanas do puerpério é tão frequente quanto ao longo de todas as 40 semanas de gestação.

## INFECÇÕES PUERPORAIS

Tradicionalmente, o termo *infecção puerperal* descreve qualquer infecção bacteriana do trato genital depois do parto. Em combinação com a pré-eclâmpsia e a hemorragia obstétrica, essas infecções formavam a tríade letal das causas de óbito materno antes e durante o século XX. Felizmente, graças à disponibilidade de agentes antimicrobianos eficazes, as mortes maternas por infecção se tornaram incomuns. Berg e colaboradores (2010) publicaram os resultados do Pregnancy Mortality Surveillance System, que incluiu 4.693 mortes maternas associadas à gestação nos Estados Unidos entre 1998 e 2005. As infecções foram responsáveis por 10,7% das mortes relacionadas com a gravidez e representavam a quinta causa mais

comum de óbito. Em uma análise semelhante da população da Carolina do Norte entre os anos de 1991 e 1999, Berg e colaboradores (2005) demonstraram que 40% dos óbitos maternos por infecção eram evitáveis.

### Febre puerperal

Alguns fatores podem causar febre – temperatura igual ou maior que 38°C – no puerpério. *A maioria dos casos de febre persistente depois do parto é causada por infecções do trato genital.* Usando essa definição conservadora de febre, Filker e Monif (1979) demonstraram que apenas 20% das mulheres que apresentaram febre nas primeiras 24 horas depois do parto vaginal tiveram o diagnóstico subsequente de infecção pélvica. Isso contrastava com o índice de 70% relativo às mulheres que foram submetidas a cesarianas. É importante enfatizar que os picos febris de 39°C ou mais que ocorrem nas primeiras 24 horas depois do parto podem estar associados à infecção pélvica grave causada por estreptococos do grupo A; essa complicação está descrita adiante.

Outras causas de febre puerperal são ingurgitação mamária, infecções urinárias, episiotomia e incisões abdominais, lacerações perineais e complicações respiratórias depois da cesariana (Maharaj, 2007). Cerca de 15% das mulheres que não amamentam apresentam febre puerperal associada à *ingurgitação mamária*. Como está descrito no [Capítulo 36](#), a incidência de febre é menor entre as mulheres que amamentam. A “febre do leite” raramente passa de 39°C nos primeiros dias depois do parto e, em geral, dura menos de 24 horas. As *infecções urinárias* não são comuns depois do parto em razão da diurese normal que ocorre nesse período. Apesar disso, a *pielonefrite aguda* apresenta quadro clínico variável. O primeiro sinal de infecção renal pode ser febre seguida de hipersensibilidade no ângulo costovertebral, náusea e vômitos. A *atelectasia* que ocorre depois do parto por cesariana é causada pela hipoventilação, e a melhor forma de evitar essa complicação é realizar exercícios de tossir e respirar profundamente a intervalos regulares depois do procedimento cirúrgico. A febre associada à atelectasia parece ser decorrente de infecção pela flora bacteriana normal, que prolifera nos segmentos distais aos tampões obstrutivos de muco.



■ Infecção uterina

A infecção uterina pós-parto (ou sepse puerperal) também é descrita por termos variados como *endometrite*, *endometriometrite* e *endoparametrite*. Como a infecção não afeta apenas a decídua, mas também o miométrio e os tecidos parametriaes, preferimos utilizar o termo abrangente *metrite com celulite pélvica*.

Fatores predisponentes

Isoladamente, o tipo de parto é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de infecções uterinas (Burrows, 2004; Conroy, 2012; Koroukian, 2004). No French Confidential Enquiry on Maternal Deaths, Deneux-Tharaux e colaboradores (2006) demonstraram que o coeficiente de mortalidade associada à infecção era quase 25 vezes maior entre as mulheres que foram submetidas a cesarianas, em comparação com os partos vaginais. Os índices de reinternação hospitalar por complicações das feridas e endometrite eram significativamente maiores entre as mulheres submetidas a uma cesariana primária planejada, em comparação com as que tiveram partos vaginais planejados (Declercq, 2007).

**Parto vaginal.** Em comparação com a cesariana, a metrite depois do parto vaginal é relativamente rara. A incidência de metrite entre as mulheres que foram submetidas a partos vaginais no Parkland Hospital variou de 1 a 2%. As gestantes sob alto risco de infecção por ruptura da membrana, trabalho de parto prolongado e exames cervicais repetidos têm incidência de 5 a 6% de metrite após partos vaginais. Quando há corioamnionite intraparto, o risco de infecção uterina persistente aumenta para 13% (Maberry, 1991). Por fim, em um estudo, a extração manual da placenta, conforme descrito no [Capítulo 41](#), aumentou em três vezes o risco de desenvolver metrite puerperal (Baksu, 2005).

**Cesariana.** A profilaxia antimicrobiana perioperatória com dose única é recomendada para todas as mulheres submetidas a uma cesariana (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). Nos últimos 30 anos, essa profilaxia antimicrobiana em dose única reduziu mais a incidência e a gravidade das infecções pós-cesariana que qualquer outra medida. Essas práticas reduzem o risco de infecção pélvica puerperal em 65 a 75% (Smaill, 2010).

A magnitude do risco é exemplificada pelos estudos publicados antes da era da profilaxia antimicrobiana. Cunningham e colaboradores (1978) calcularam a incidência global em 50% das mulheres que foram submetidas a cesarianas no Parkland Hospital. Os fatores de risco importantes para infecção depois da intervenção cirúrgica incluíam trabalho de parto prolongado, ruptura das membranas, exames cervicais repetidos e monitoração fetal interna. As mulheres que tinham todos esses fatores e não receberam profilaxia perioperatória tiveram índice de 90% de infecções pélvicas graves após parto por cesariana (DePalma, 1982).

**Outros fatores de risco.** Em geral, existe consenso de que as infecções pélvicas sejam mais comuns nas mulheres de níveis socioeconômicos mais baixos (Maharaj, 2007). Exceto nos casos extremos, que geralmente não são observados nos EUA, não é provável que a anemia ou a desnutrição predisponha à infecção. A *colonização bacteriana* do trato genital inferior por determinados microrganismos – por exemplo, estreptococos

do grupo B, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Gardnerella vaginalis* – tem sido associada ao aumento do risco de infecção puerperal (Andrews, 1995; Jacobsson, 2002; Watts, 1990). Outros fatores associados ao aumento do risco de infecção incluem anestesia geral, cesariana para gestações multifetais, pouca idade materna e nuliparidade, indução prolongada do trabalho de parto, obesidade e líquido amniótico tinto de mecônio (Acosta, 2012; Jazayeri, 2002; Kabiru, 2004; Leth, 2011; Siriwachirachai, 2010; Tsai, 2011).

Microbiologia

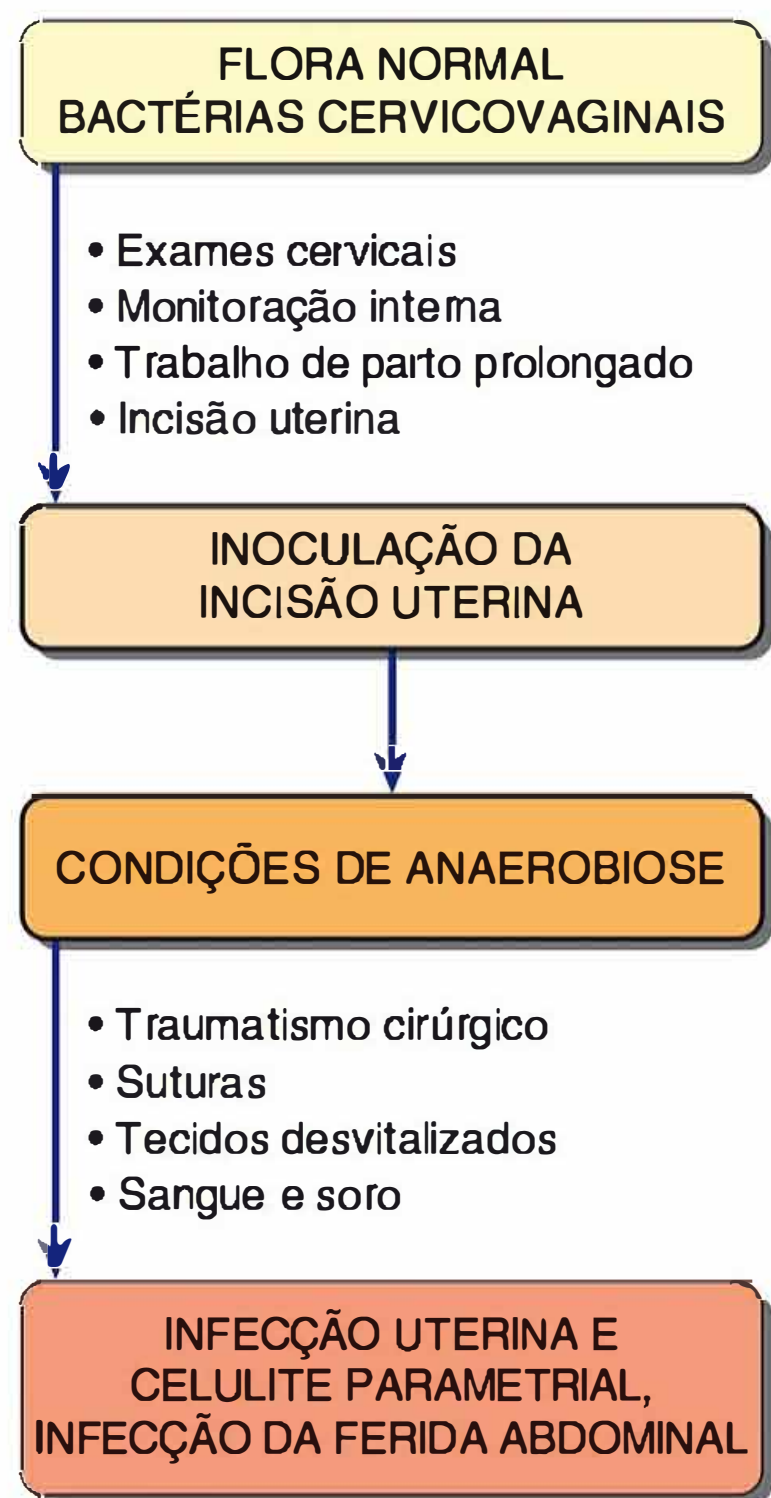
A maioria das infecções pélvicas femininas é causada por bactérias presentes no trato genital feminino. Ao longo dos últimos 20 anos, foram publicados vários estudos demonstrando que os estreptococos  $\beta$ -hemolíticos do grupo A causam uma síndrome semelhante ao choque séptico e infecções potencialmente fatais (Aronoff, 2008; Castagnola, 2008; Nathan, 1994; Palep-Singh, 2007). A ruptura prematura das membranas é um fator de risco importante dessas infecções (Anteby, 1999). Em revisões realizadas por Crum (2002) e Udagawa (1999) e colaboradores, as mulheres que desenvolveram infecções por estreptococos do grupo A antes, durante ou nas primeiras 12 horas depois do parto tinham coeficiente de mortalidade materna de quase 90% e coeficiente de mortalidade fetal maior que 50%. Nos últimos 10 anos, as infecções da pele e dos tecidos moles por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e adquirido na comunidade (MRSA-AC) passaram a ser comuns ([Capítulo 64](#)). Embora essa variante não seja uma causa comum de metrite puerperal, ela costuma estar implicada nas infecções das incisões abdominais (Anderson, 2007; Patel, 2007). Rotas e colaboradores (2007) publicaram um caso de celulite de episiotomia por MRSA-AC e pneumonia necrosante disseminada por via hematogênica.

**Patógenos comuns.** A [Tabela 37-1](#) relaciona as bactérias comumente responsáveis pelas infecções do trato genital feminino. Em geral, essas infecções são polimicrobianas e isso potencializa a sinergia bacteriana. Outros fatores que aumentam a gravidade são hematomas e tecidos desvitalizados. Embora o colo e a vagina normalmente tenham essas bactérias, a cavidade uterina costuma ser estéril antes da ruptura da bolsa amniótica. Como consequência do trabalho de parto e do nascimento, bem como das manipulações necessárias, o líquido amniótico e o útero em geral são contaminados por bactérias anaeróbias e aeróbias ([Figura 37-1](#)). As citocinas e a proteína

**TABELA 37-1** Bactérias comumente responsáveis pelas infecções genitais femininas

<b>Aeróbios</b>
Cocos gram-positivos – estreptococos dos grupos A, B e D; enterococos; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Bactérias gram-negativas – <i>Escherichia coli</i> ; espécies <i>Klebsiella</i> e <i>Proteus</i>
Gram-variável – <i>Gardnerella vaginalis</i>
<b>Outros</b>
Espécies <i>Mycoplasma</i> e <i>Chlamydia</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Anaeróbios</b>
Cocos – espécies <i>Peptostreptococcus</i> e <i>Peptococcus</i>
Outros – espécies <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> e <i>Fusobacterium</i> ; espécies <i>Mobiluncus</i>





**FIGURA 37-1** Patogenia da metrite depois de parto por cesariana. (Adaptada de Gilstrap, 1979.)

C-reativa intra-amnióticas também são marcadores de infecção (Combs, 2013; Marchocki, 2013). Nos estudos realizados antes da utilização da profilaxia antimicrobiana, Gilstrap e Cunningham (1979) enviaram para cultura os líquidos amnióticos obtidos durante as cesarianas das mulheres em trabalho de parto com membranas rompidas há mais de seis horas. Todas tiveram crescimento bacteriano, e, em média, foram identificados 2,5 microrganismos em cada espécime. As bactérias anaeróbias e aeróbias foram isoladas em 63% dos casos; apenas anaeróbias, em 30%, e apenas aeróbias, em 7% das gestantes. Os anaeróbios incluíam espécies *Peptostreptococcus* e *Peptococcus* em 45% dos casos, espécies *Bacteroides* em 9% e espécies *Clostridium* em 3%. Os aeróbios incluíam *Enterococcus* em 14%, estreptococos do grupo B em 8% e *Escherichia coli* em 9% das cepas isoladas. Mais tarde, Sherman e colaboradores (1999) demonstraram que as bactérias isoladas das amostras obtidas durante as cesarianas se correlacionavam com as que foram isoladas três dias depois do parto nas mulheres com metrite.

O papel dos outros microrganismos na etiologia dessas infecções não está evidenciado. As infecções por *Chlamydia* foram implicadas na metrite indolor de início tardio (Ismail, 1985). Os estudos realizados por Chaim e colaboradores (2003) sugeriram que, quando a colonização cervical por *U. urealyticum* é maciça, ela possa contribuir para o desenvolvimento da metrite. Por fim, Jacobsson e colaboradores (2002) demonstraram aumento de três vezes do risco de infecção puerperal em um grupo de mulheres suecas, nas quais havia sido diagnosticada vaginose bacteriana nos primeiros meses da gestação (Capítulo 65).

**Culturas bacterianas.** As culturas rotineiras das secreções do trato genital antes de iniciar o tratamento têm pouca utilidade clínica e aumentam de maneira significativa os custos. Do mesmo modo, as hemoculturas de rotina raramente modificam o

tratamento. Em dois estudos mais antigos realizados antes da utilização da profilaxia perioperatória, as hemoculturas foram positivas em 13% das mulheres com metrite pós-cesariana do Parkland Hospital e em 24% das gestantes atendidas em um hospital municipal de Los Angeles (Cunningham, 1978; DiZerega, 1979). Em um estudo finlandês mais recente, Kankuri e colaboradores (2003) confirmaram bacteriemias em apenas 5% de quase 800 mulheres com sepse puerperal.

### Patogenia e evolução clínica

A infecção puerperal depois do parto vaginal afeta principalmente o local de implantação da placenta, a decídua e o miométrio adjacente, ou as lacerações cervicovaginais. A patogenia da infecção uterina que se desenvolve depois da cesariana é de infecção das incisões cirúrgicas (ver Figura 37-1). As bactérias que colonizam o colo e a vagina têm acesso ao líquido amniótico durante o trabalho de parto. Depois do parto, essas bactérias invadem os tecidos uterinos desvitalizados. Em seguida, há celulite parametrial com infecção do tecido conectivo fibroareolar retroperitoneal pélvico. Com o tratamento imediato, a infecção fica contida nos tecidos paravaginais e parametriaux, mas pode se estender aos planos profundos da pelve.

*Febre é o critério mais importante para o diagnóstico da metrite puerperal.* Intuitivamente, a gravidade da febre parece proporcional à extensão da infecção e da síndrome séptica. As temperaturas em geral oscilam entre 38 e 39°C. Calafrios associados à febre sugerem bacteriemia ou endotoxemia. Em geral, as mulheres queixam-se de dor abdominal, e os exames abdominal e bimanual desencadeiam hipersensibilidade parametrial. A leucocitose pode variar de 15.000 a 30.000 células/ $\mu$ L, mas vale lembrar que a própria cesariana aumenta a contagem dos leucócitos (Hartmann, 2000). Embora possa haver odor fétido, muitas mulheres têm lóquios fétidos sem indícios de infecção, e vice-versa. Algumas outras infecções, principalmente as que são causadas por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos do grupo A, podem estar associadas aos lóquios inodoros escassos.

### Tratamento

Quando a metrite branda ocorre depois do parto vaginal, o tratamento com um antibiótico oral costuma ser suficiente. Contudo, com as infecções moderadas a graves, há indicação para tratamento intravenoso com um antibiótico de amplo espectro. A melhora começa em 48 a 72 horas em quase 90% das mulheres tratadas com um dos vários esquemas preconizados. Depois disso, a persistência da febre exige uma investigação cuidadosa de outras causas de infecção pélvica refratária. Isso inclui fleimão parametrial – uma área de celulite grave; abscesso da incisão abdominal ou da pelve, ou hematoma infectado; e tromboflebite pélvica séptica. Em nossa experiência, a febre persistente raramente se deve às bactérias resistentes aos antibióticos ou é atribuída aos efeitos colaterais dos fármacos. A paciente pode receber alta domiciliar depois que estiver febril há 24 horas no mínimo e quando não for necessário administrar outro tratamento antimicrobiano oral (Dinsmoor, 1991; French, 2004).

**Escolha dos antibióticos.** Embora o tratamento seja empírico, os fármacos utilizados depois do parto por cesariana são dirigidos contra os componentes da flora mista, que estão relacionados na Tabela 37-1. Nos casos de infecções depois de um parto vaginal, cerca de 90% das mulheres respondem aos esquemas com ampicilina combinada com gentamicina. Por outro



TABELA 37-2 Esquemas antimicrobianos para tratamento intravenoso de infecção pélvica depois de cesariana

Esquema	Comentários
Clindamicina + gentamicina	"Padrão de referência", eficácia entre 90 a 97%; o esquema em dose única diária de gentamicina também é aceitável
	<b>mais</b>
	A ampicilina é acrescentada ao esquema quando há síndrome séptica ou suspeita de infecção por enterococos
Clindamicina + aztreonam	Substitutos para a gentamicina quando há insuficiência renal
Penicilinas de espectro amplo	Piperacilina, piperacilina/tazobactamo, ampicilina/sulbactamo, ticarcilina/clavulanato
Cefalosporinas	Cefotetano, cefoxitina, cefotaxima
Vancomicina	Acrescentada aos outros esquemas quando há suspeita de infecção por <i>S. aureus</i>
Metronidazol + ampicilina + gentamicina	O metronidazol oferece cobertura anaeróbia excelente
Carbapenemos	Imipenem/cilastatina, meropenem, ertapenem são reservados para indicações especiais

lado, a cobertura para anaeróbios é incluída nas infecções que se desenvolvem depois da cesariana (Tabela 37-2).

Em 1979, DiZerega e colaboradores compararam a eficácia da clindamicina combinada com a gentamicina e da penicilina G com a gentamicina para o tratamento das infecções pélvicas depois de cesariana. As mulheres que foram tratadas com o esquema de clindamicina-gentamicina apresentaram índice de resposta de 90%, e esse esquema ainda é considerado o mais apropriado, com o qual os demais são comparados (French, 2004). Como as culturas para enterococos podem ser persistentemente positivas, apesar desse tratamento padronizado, alguns autores acrescentam ampicilina ao esquema de clindamicina-gentamicina, seja inicialmente ou se não houver resposta em 48 a 72 horas (Brumfield, 2000).

Alguns especialistas recomendam que os níveis séricos da gentamicina sejam monitorados periodicamente. No Parkland Hospital, nossa equipe não faz monitoração rotineira quando as pacientes têm função renal normal. O esquema de uma dose diária ou várias doses diárias de gentamicina produz níveis séricos apropriados, e os dois esquemas produzem índices de cura semelhantes (Livingston, 2003).

Em razão da nefrotoxicidade e da ototoxicidade associadas potencialmente à gentamicina administrada a pacientes com filtração glomerular reduzida, alguns autores recomendaram a combinação de clindamicina e uma cefalosporina de segunda geração para tratar essas pacientes. Outros recomendaram a combinação de clindamicina com aztreonam, que é um agente monobactâmico com atividade semelhante à dos aminoglicosídeos.

O espectro de ação dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos inclui atividade contra muitas bactérias anaeróbias. Alguns exemplos são as cefalosporinas como cefoxitina, cefotetano, cefotaxima e ceftriaxona, além das penicilinas de espectro ampliado, inclusive piperacilina, ticarcilina e mezlocilina. Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são intrinsecamente mais seguros e, exceto quando ocorrem reações alérgicas, não causam efeitos tóxicos significativos. Os inibidores de  $\beta$ -lactamase, como o ácido clavulânico, o sulbactamo e o tazobactamo, são combinados com a ampicilina, a amoxicilina, a ticarcilina e a piperacilina para ampliar seus espectros. O metronidazol tem maior atividade *in vitro* contra a maioria dos anaeróbios. Quando combinado com a ampicilina e um aminoglicosídeo, o metronidazol oferece cobertura contra a maioria dos microorganismos encontrados nas infecções pélvicas graves. Esse fármaco também é usado para tratar colite causada por *Clostridium difficile*.

O imipenem e os antibióticos semelhantes fazem parte da família dos carbapenemos. Esses fármacos oferecem cobertura de espectro amplo contra a maioria dos microrganismos que causam metrite. O imipenem é utilizado em combinação com a cilastatina, que inibe o metabolismo renal do imipenem. Os resultados preliminares obtidos com o ertapenem indicaram efeitos abaixo do ideal (Brown, 2012). Dos pontos de vista médico e econômico, parece ser razoável reservar esses fármacos para tratar infecções não obstétricas graves.

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico ativo contra bactérias gram-positivas. Esse fármaco é utilizado em combinação com antibióticos betalactâmicos para tratar pacientes com reações alérgicas do tipo 1, sendo também usado quando há suspeita de infecção por *Staphylococcus aureus* e para tratar colite causada por *C. difficile* (Capítulo 54).

Profilaxia perioperatória

Conforme mencionado antes, a administração de profilaxia antimicrobiana durante a cesariana reduziu expressivamente a incidência das infecções pós-operatórias da pelve e das feridas cirúrgicas. Vários estudos demonstraram que os antibióticos profiláticos reduzem a incidência das infecções pélvicas em 70 a 80% (Chelmow, 2001; Dinsmoor, 2009; Smail, 2010; Witt, 2011). O efeito benéfico observado aplica-se tanto às cesarianas eletivas quanto às não eletivas e também inclui uma redução das infecções das incisões abdominais.

A profilaxia com dose única de ampicilina ou uma cefalosporina de primeira geração é ideal, e esses dois antibióticos são tão eficazes quanto os outros agentes de espectro amplo, ou os esquemas em doses múltiplas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). Estudos demonstraram que profilaxia de espectro ampliado com acréscimo de azitromicina a um esquema profilático em dose única reduziu ainda mais a incidência de metrite pós-cesariana (Tita, 2008). Esses resultados precisam ser confirmados. As mulheres comprovadamente colonizadas por MRSA recebem vancomicina e uma cefalosporina (Capítulo 64). Por fim, existem controvérsias quanto à incidência de infecções ser reduzida ainda mais quando o antibiótico escolhido é administrado antes da incisão da pele, em vez de depois do clameamento do cordão umbilical (Baaqeel, 2012; Macones, 2012; Sun, 2013). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) concluiu que as evidências favorecem a administração antes do nascimento. Também podem ser conseguidos mais efeitos benéficos com a limpeza vaginal



pré-operatória com solução de iodo-povidona ou aplicação de gel de metronidazol (Haas, 2013; Reid, 2011; Yildirim, 2012).

**Outros métodos profiláticos.** Vários estudos avaliaram a utilidade das culturas cervicovaginais pré-natais. Essas culturas são efetuadas na expectativa de identificar patógenos que poderiam ser erradicados para reduzir as incidências de trabalho de parto prematuro, corioamnionite e infecções puerperais. Infelizmente, não foi demonstrado que o tratamento das infecções vaginais assintomáticas evita essas complicações. Carey e colaboradores (2000) não detectaram efeitos benéficos para as mulheres tratadas para vaginose bacteriana assintomática. Do mesmo modo, Klebanoff e colaboradores (2001) relataram índices de infecção puerperal semelhantes entre as mulheres tratadas para infecção assintomática por *Trichomonas vaginalis* no segundo trimestre, em comparação com as gestantes que usaram placebo.

Os procedimentos técnicos realizados para alterar a incidência de infecções puerperais foram avaliados com relação à cesariana. Por exemplo, deixar que a placenta se desprenda de maneira espontânea em vez de retirá-la manualmente reduz o risco de infecção. Contudo, a troca das luvas pela equipe cirúrgica depois da retirada da placenta não causa efeito benéfico (Atkinson, 1996). A exteriorização do útero para fechar a histerotomia pode reduzir a morbidade febril (Jacobs-Jokhan, 2004). Nenhum estudo mostrou que a dilatação mecânica do colo e do segmento inferior é eficaz (Liabsuetrakul, 2011). Os pesquisadores não encontraram diferenças nos índices de infecção pós-operatória quando o fechamento do útero foi realizado em uma ou duas camadas (Hauth, 1992). Do mesmo modo, os índices de infecção não foram significativamente alterados pelo fechamento ou pela manutenção do peritônio aberto (Bamigboye, 2003; Tulandi, 2003). É importante ressaltar que, embora o fechamento dos tecidos subcutâneos das mulheres obesas não reduza a incidência de infecções das feridas, essa técnica diminui a incidência de deiscência das feridas (Chelmow, 2004; Magann, 2002; Naumann, 1995). Do mesmo modo, o fechamento da pele com grampos em vez de fios de sutura aumenta a incidência de deiscências cutâneas não infecciosas (Mackeen, 2012; Tuuli, 2011).

### Complicações das infecções uterinas e pélvicas

Em mais de 90% dos casos, a metrite responde ao tratamento em 48 a 72 horas. Em alguns dos demais casos, podem ocorrer várias complicações. Isso inclui infecções da ferida, infecções pélvicas complexas (inclusive fleimões e abscessos) e tromboflebite pélvica séptica (Jaiyeoba, 2012). Assim como ocorre com outros aspectos das infecções puerperais, a incidência e a gravidade dessas complicações diminuem de maneira considerável com a profilaxia antimicrobiana perioperatória.

### Infecções da incisão abdominal

As infecções da ferida cirúrgica são as causas mais comuns de febre persistente nas mulheres tratadas para metrite. Outros fatores de risco para essa complicação incluem obesidade, diabetes, tratamento com corticoide, imunossupressão, anemia, hipertensão e hemostasia inadequada com formação de hematoma. Quando os antibióticos são administrados profilaticamente, conforme foi descrito antes, a incidência de infecção da ferida abdominal depois de cesariana oscila entre 2 e 10%, dependendo dos fatores de risco (Andrews, 2003; Chaim, 2000).

Os abscessos incisionais que se desenvolvem depois da cesariana em geral causam febre persistente ou com início a partir do quarto dia. Em alguns casos, os antibióticos têm sido administrados para tratar infecção pélvica, embora a febre persista. A ferida apresenta eritema e secreção. Ainda que os microrganismos que causam infecções das feridas em geral sejam os mesmos isolados do líquido amniótico por ocasião da cesariana, às vezes patógenos adquiridos nos hospitais causam essa complicação (Emmons, 1988; Owen, 1994). O tratamento inclui antibióticos, drenagem cirúrgica e desbridamentos dos tecidos desvitalizados. A fásia deve ser cuidadosamente examinada para comprovar sua integridade.

Nos casos típicos, os cuidados locais da ferida são realizados duas vezes ao dia. Antes de cada troca do curativo, a analgesia pré-procedimento deve ser ajustada às dimensões e à localização da ferida, e as vias oral, intramuscular e intravenosa são apropriadas. A lidocaína tópica também pode ser acrescentada. Os tecidos necróticos são retirados, e a ferida é recoberta com gaze úmida. Dentro de 4 a 6 dias, tecidos de granulação saudáveis costumam estar presentes, e o fechamento secundário *em bloco* das camadas abertas geralmente pode ser realizado (Wechter, 2005). Com esse tipo de fechamento, um fio de polipropileno ou náilon de espessura apropriada entra a 3 cm de um dos lados da ferida. A sutura atravessa a ferida, de modo a incluir toda sua espessura, e emerge a cerca de 3 cm da outra borda da lesão. Essas suturas são aplicadas sequencialmente para fechar o orifício. Na maioria dos casos, as suturas podem ser retiradas em 10 dias depois do procedimento. O uso de um dispositivo de aspiração da ferida a vácuo tem conquistado popularidade. Contudo, sua eficácia ainda não foi comprovada por estudos randomizados.

### Deiscência das feridas

Deiscência ou rompimento da ferida é o termo utilizado para descrever o desprendimento da camada fascial. Essa complicação é grave e requer fechamento secundário da incisão no centro cirúrgico. McNeeley e colaboradores (1998) detectaram deiscências de feridas em cerca de 1 de cada 300 operações de cerca de 9.000 mulheres que foram submetidas a cesarianas. A maioria dos casos evidenciou-se cerca de cinco dias depois da operação e acompanhava-se de secreção serossanguínea. Dois terços das 27 deiscências fasciais detectadas nesse estudo estavam associados à coexistência de infecção da fásia e necrose dos tecidos.

### Fasceíte necrosante

Essa infecção grave e incomum da ferida cirúrgica está associada a taxas de mortalidade elevadas. Em obstetrícia, a fasceíte necrosante pode envolver as incisões abdominais, ou complicar a episiotomia ou outras lacerações perineais. Como o próprio nome indica, há necrose significativa dos tecidos. Entre os fatores de risco para fasceíte que foram resumidos por Owen e Andrews (1994), três – *obesidade, diabetes e hipertensão* – são relativamente comuns nas gestantes. Assim como ocorre com as infecções pélvicas, a fasceíte necrosante em geral é polimicrobiana e causada por microrganismos que fazem parte da flora vaginal normal. Contudo, em alguns casos, a infecção é causada por apenas uma espécie bacteriana patogenicamente agressiva (p. ex., *estreptococo β-hemolítico do grupo A*). Ocasionalmente, as infecções necrosantes são causadas por patógenos raros (Swartz, 2004).

Goepfert e colaboradores (1997) revisaram suas experiências com fasceíte necrosante no University of Alabama Birmingham Hospital. Nove casos complicaram mais de 5.000





**FIGURA 37-2** Fasceíte necrosante envolvendo a parede abdominal e a incisão de Pfannenstiel. A pele rapidamente tornou-se escura e gangrenada, e havia pus saindo do ângulo esquerdo da incisão. O desbridamento amplo e as medidas terapêuticas de suporte conseguiram salvar a vida dessa paciente.

cesarianas – frequência de 1,8 por 1.000. Em duas pacientes as infecções foram fatais. Em um relatório conjunto do Brigham and Women's Hospital e do Massachusetts General Hospital, Schorge e colaboradores (1998) descreveram cinco mulheres com fasceíte pós-cesariana. Nenhuma dessas pacientes tinha fatores de risco predisponentes e nenhuma morreu.

A infecção pode afetar a pele, os tecidos subcutâneos superficiais e profundos e qualquer uma das camadas fasciais abdominopélvicas (**Figura 37-2**). Em alguns casos, também há envolvimento dos músculos – miofasceíte. Embora algumas infecções graves (p. ex., causadas por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos do grupo A) possam ocorrer no puerpério imediato, a maioria dessas infecções não causa sintomas antes de 3 a 5 dias depois do parto. As manifestações clínicas variam, e em geral é difícil diferenciar entre as infecções perineais superficiais mais benignas e uma infecção fascial profunda perigosa. Um grau elevado de suspeita e a exploração cirúrgica quando o diagnóstico é duvidoso podem salvar vidas. Nossa equipe adota uma abordagem agressiva de exploração imediata. Evidentemente, quando a miofasceíte progride, a paciente adoece em consequência da septicemia. A hemoconcentração profunda causada pelo extravasamento capilar com falência circulatória é comum, e o óbito pode ocorrer pouco tempo depois, conforme descrito no **Capítulo 47**.

Diagnóstico precoce, desbridamento cirúrgico, antibióticos e cuidados intensivos são essenciais ao sucesso do tratamento das infecções necrosantes dos tecidos moles (Gallup, 2004; Urschel, 1999). A intervenção cirúrgica consiste no desbridamento amplo de todos os tecidos infectados, deixando margens de tecido viável. Isso pode incluir desbridamento amplo da vulva ou do abdome, com desprendimento e excisão das fâscias do abdome, da coxa ou das nádegas. A morte é quase certa se não houver tratamento cirúrgico, e as taxas de mortalidade chegam a 50%, mesmo que seja realizado

desbridamento extensivo. Com a ressecção extensa, pode ser necessário usar uma tela sintética para fechar a incisão fascial (Gallup, 2004; McNeeley, 1998).

### ■ Abscessos anexiais e peritonite

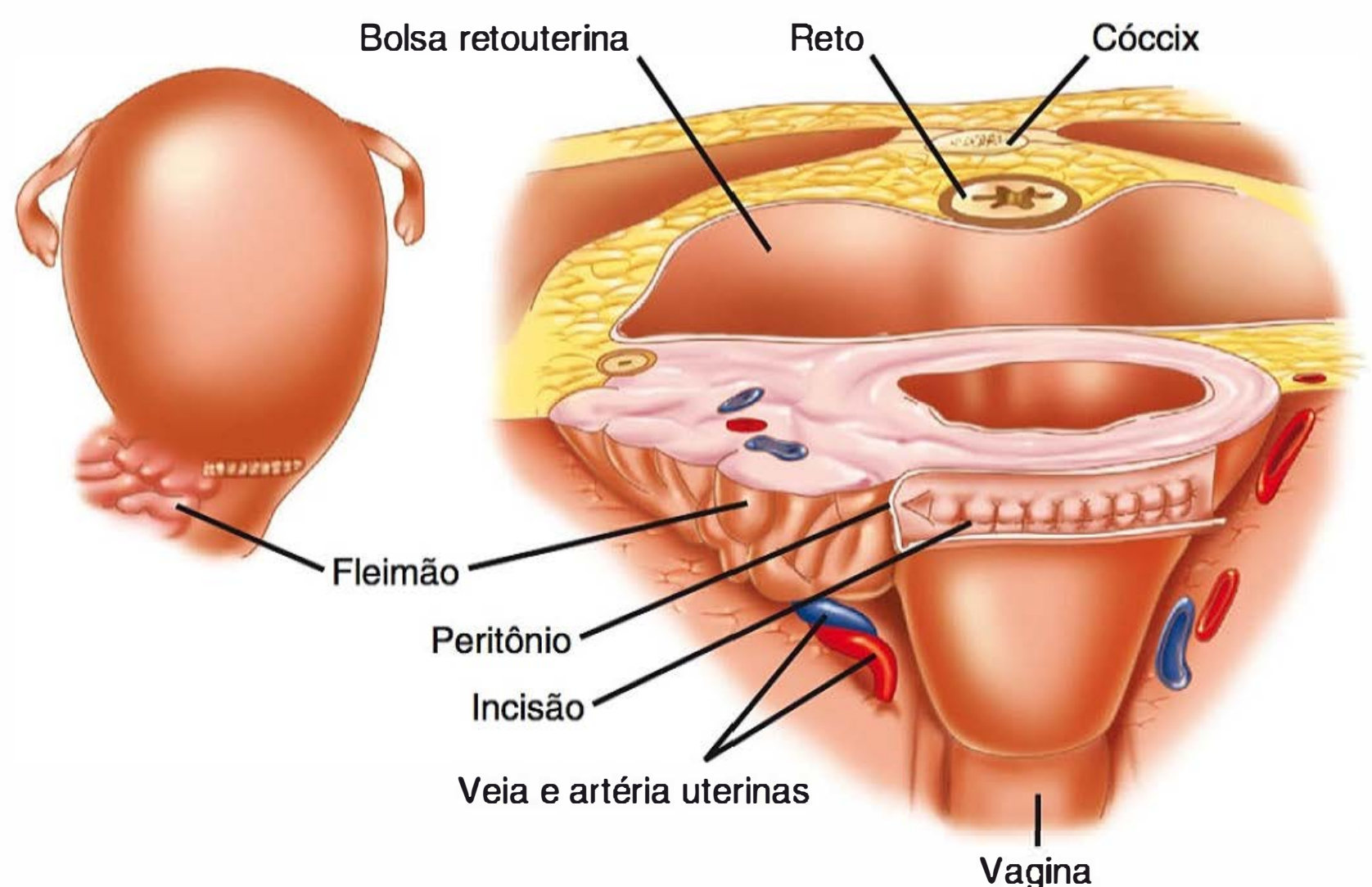
O *abscesso ovariano* é raro no puerpério. Ele é causado presumivelmente pela invasão bacteriana por uma ruptura da cápsula ovariana (Wetchler, 1985). Em geral, esse abscesso é unilateral, e as mulheres apresentam em 1 a 2 semanas depois do parto. A ruptura é comum, e a peritonite pode ser grave.

A peritonite não é comum depois de cesarianas, mas quase sempre é precedida de metrite. Na maioria dos casos, a peritonite é causada por necrose e deiscência da incisão uterina, mas também pode ser devida à ruptura de um abscesso anexial ou à lesão intestinal acidental durante a operação cesariana. Em casos raros, a peritonite ocorre depois de um parto vaginal, e muitos desses casos são ocasionados por cepas virulentas de estreptococos  $\beta$ -hemolíticos do grupo A ou microrganismos semelhantes.

É importante ressaltar que, em mulheres no pós-parto, a rigidez abdominal pode não ser proeminente na peritonite puerperal em consequência da lassidão da parede abdominal depois da gravidez. A dor pode ser intensa, mas em geral os primeiros sintomas da peritonite são aqueles do íleo adinâmico. As pacientes podem ter distensão intestinal extrema, e essa anormalidade não é comum depois da cesariana sem complicações. Quando a infecção começa no útero intacto e se estende ao peritônio, o tratamento antibiótico costuma ser suficiente. Por outro lado, conforme descrito adiante, a peritonite causada por necrose da incisão uterina ou por perfuração intestinal deve ser tratada imediatamente com intervenção cirúrgica.

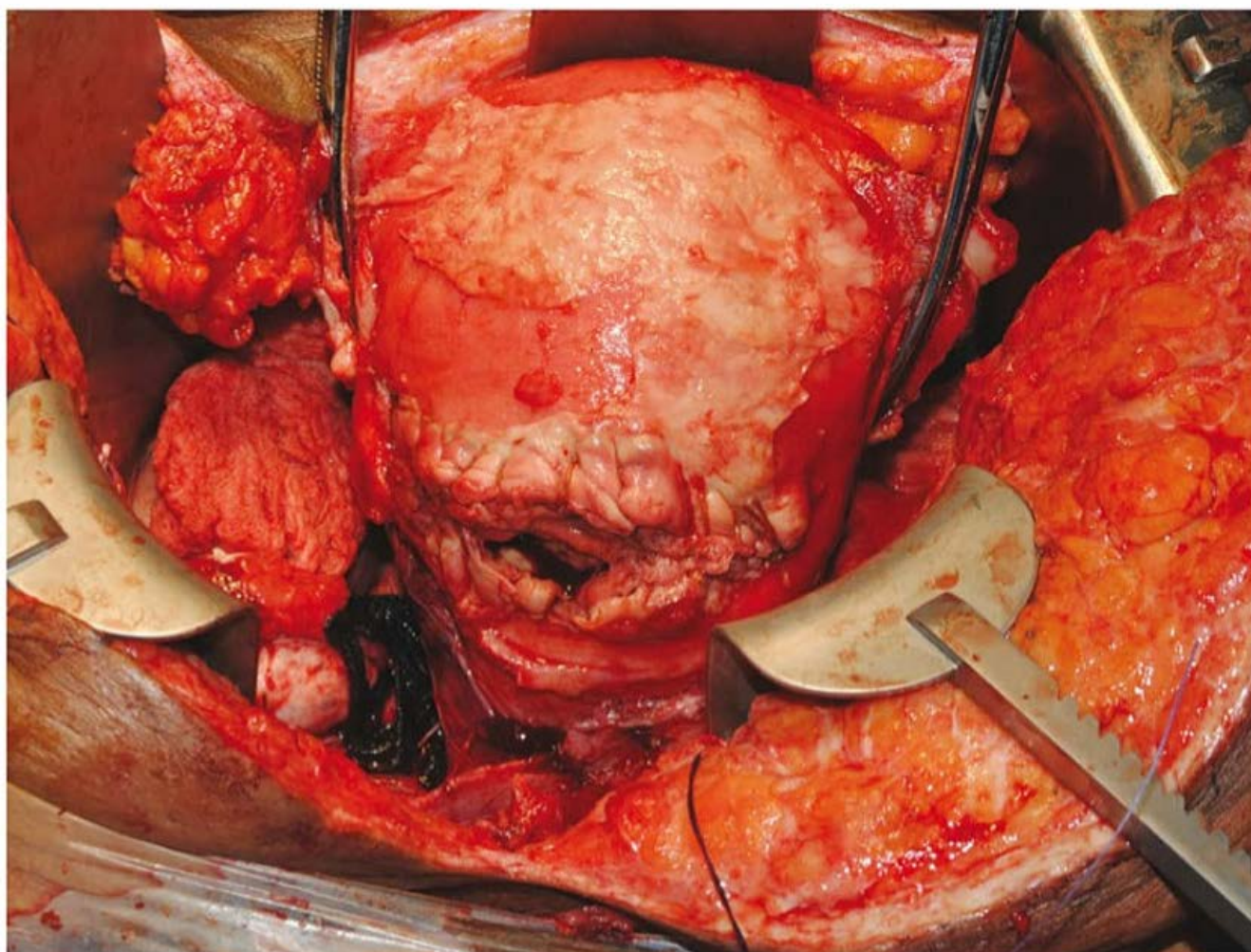
### ■ Fleimão parametrial

Em algumas mulheres que desenvolvem metrite depois da cesariana, a celulite parametrial é grave e forma uma área de enduração (ou *fleimão*) dentro das camadas do ligamento largo (**Figura 37-3**). Essas infecções devem ser consideradas quando a febre persiste por mais de 72 horas, apesar do tratamento antibiótico intravenoso (Brown, 1999; DePalma, 1982).



**FIGURA 37-3** Fleimão parametrial do lado direito: a celulite causa enduração do paramétrio direito adjacente à incisão da histerotomia. A enduração estende-se até a parede lateral da pelve e, ao exame pélvico bimanual, é possível palpar o fleimão na forma de uma massa tridimensional firme.





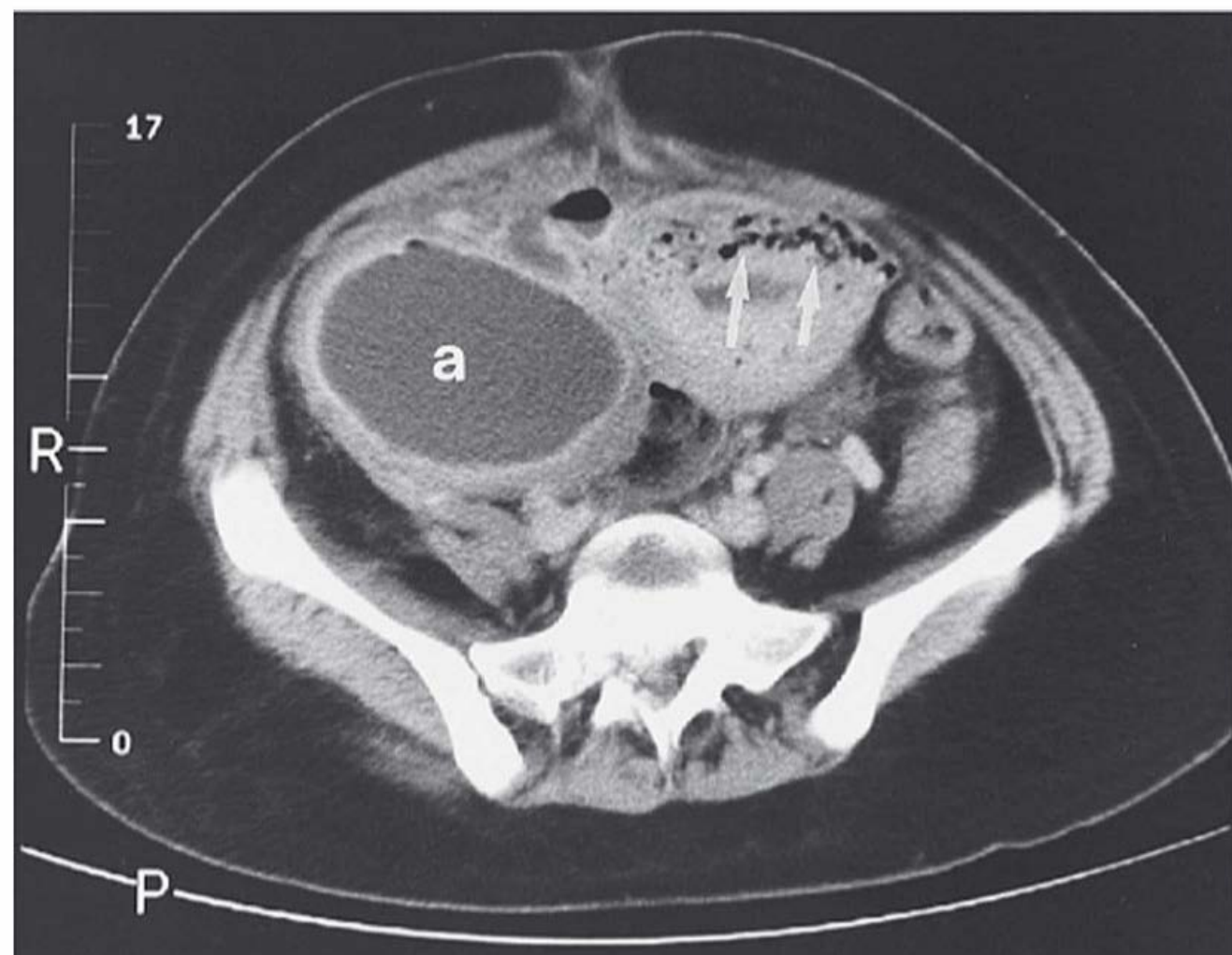
**FIGURA 37-4** Infecção necrótica da histerotomia. A celulite grave da incisão uterina causou deiscência com extravasamento subsequente dentro da cavidade peritoneal. A histerotomia foi necessária para a desbridamento adequado dos tecidos necróticos.

Os fleimões em geral são unilaterais e, em muitos casos, ficam limitados à região parametrial na base do ligamento largo. Quando a reação inflamatória é mais intensa, a celulite estende-se ao longo dos planos de clivagem naturais. O tipo mais comum de extensão é lateralmente ao longo do ligamento largo, com tendência à disseminação para as paredes laterais da pelve. Em alguns casos, a extensão posterior pode afetar o septo retovaginal, formando uma massa firme por trás da cérvix. Na maioria dos casos de fleimão, há melhora clínica com a continuação do tratamento com antibióticos de amplo espectro. Em geral, a febre desaparece em 5 a 7 dias; contudo, em alguns casos, persiste por mais tempo. A absorção da área de endurecimento pode demorar vários dias ou semanas.

Em algumas pacientes, a celulite grave da incisão uterina pode causar necrose e deiscência (Treszezamsky, 2011). Como se pode observar na **Figura 37-4**, a exteriorização do material purulento resulta na formação de abscessos intra-abdominais e peritonite, como já foi mencionado. A intervenção cirúrgica é reservada para as pacientes sob suspeita de necrose da incisão uterina por íleo e peritonite. Na maioria dos casos, histerotomia e desbridamento cirúrgico são necessários e previsivelmente difíceis, pois o colo e o segmento uterino inferior são afetados por um processo inflamatório intenso, que se estende até a parede lateral da pelve. Os anexos raramente são afetados e, em geral, é possível conservar um ou ambos os ovários. Costuma haver sangramento considerável, e podem ser necessárias transfusões.

### Exames de imagem

As infecções puerperais persistentes podem ser avaliadas por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Brown e colaboradores (1991) realizaram TC em 74 mulheres com infecções pélvicas refratárias a cinco dias de tratamento antibiótico. Esses autores encontraram ao menos uma alteração radiológica anormal em 75% dessas pacientes, e, na maioria, essas alterações eram não cirúrgicas. Maldjian e colaboradores (1999) realizaram RM em 50 mulheres com febre persistente e detectaram hematomas do recesso vesical em 66% dos casos. Em três pacientes havia edema parametrial, enquanto duas outras tinham hematomas pélvicos. Na maioria dos



**FIGURA 37-5** Tomografia computadorizada da pelve, mostrando necrose da incisão uterina com acúmulo de gases no miométrio (*setas*). Também havia um volumoso abscesso parametrial à direita (*a*).

casos, os exames de imagem podem ser usados para dispensar exploração cirúrgica.

Como se pode observar na **Figura 37-4**, em alguns casos a deiscência da incisão uterina é sugerida com base nas imagens por TC. Outro exemplo está ilustrado na **Figura 37-5**. Essas alterações devem ser interpretadas no contexto clínico, pois falhas aparentes da incisão uterina, que parecem ser atribuídas ao edema, podem ocorrer mesmo depois de partos por cesariana sem complicações (Twickler, 1991).

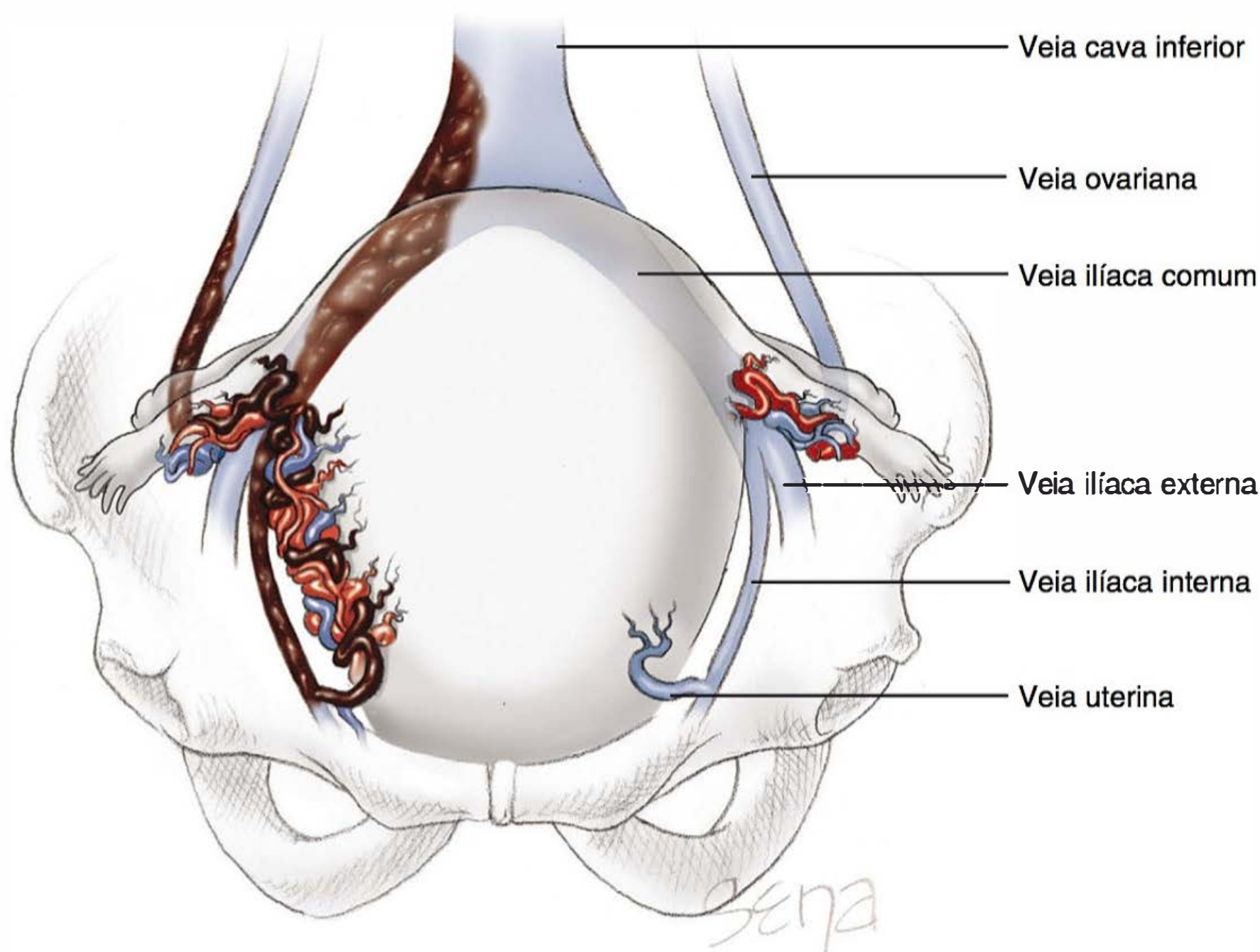
Em casos raros, o fleimão parametrial supura e forma uma massa flutuante no ligamento largo, que pode vir à tona acima do ligamento inguinal. Esses abscessos podem dissecar os planos em direção anterior, conforme está ilustrado na **Figura 37-5**; nesses casos, a drenagem pode ser realizada por agulha dirigida pela TC. Em alguns casos, os abscessos dissecam em direção posterior até o septo retovaginal, onde a drenagem cirúrgica é realizada facilmente por uma colpotomia. O *abscesso de psoas* é raro, e, apesar do tratamento antibiótico, a drenagem percutânea pode ser necessária (Shahabi, 2002; Swanson, 2008).

### Tromboflebite pélvica séptica

Antes da era dos antibióticos, essa complicação era comum. Collins e colaboradores (1951) descreveram tromboflebitides supurativas em 70 mulheres atendidas entre 1937 e 1946 no Charity Hospital de Nova Orleans. A embolização séptica era comum e causou 33% dos óbitos maternos durante esse período. Com o advento dos antibióticos, o coeficiente de mortalidade e a necessidade de realizar intervenção cirúrgica nessas infecções diminuíram.

A flebite séptica ocorre como extensão ao longo dos trajetos venosos e pode causar trombose, como está ilustrado na **Figura 37-6**. Em geral, também há linfangite. Em seguida, as veias ovarianas podem ser afetadas porque drenam a parte superior do útero e, desse modo, o sítio de implantação da placenta. As experiências de Witlin e Sibai (1995) e Brown e colaboradores (1999) sugerem que a tromboflebite séptica puerperal provavelmente afete um ou ambos os plexos venosos ovarianos (**Figura 37-7**). Em 25% das mulheres, o trombo estende-se até a veia cava inferior e, por vezes, até a veia renal.





**FIGURA 37-6** Tromboflebite pélvica séptica: a infecção do útero e do paramétrio pode estender-se a qualquer um dos vasos pélvicos e também à veia cava inferior. O trombo localizado na veia íliaca comum direita estende-se das veias uterina e íliaca interna até a veia cava inferior. A trombose séptica da veia ovariana estende-se a meio caminho até a veia cava.

A incidência de flebite séptica variou nos diversos estudos. Durante cinco anos de acompanhamento de 45.000 mulheres que deram à luz no Parkland Hospital, Brown e colaboradores (1999) calcularam a incidência de tromboflebite pélvica séptica em 1 por 9.000 depois de parto vaginal e em 1 por 800 depois de cesariana. A incidência global de 1 por 3.000 era comparável à incidência de 1 por 2.000 descrita por Dunnihoo e colaboradores (1991). Em uma coorte de 16.650 mulheres que foram submetidas a cesarianas iniciais, Rouse e colaboradores (2004) calcularam a incidência de 1 por 400 partos por cesariana. A incidência

aproximou-se de 1 por 175 intervenções cirúrgicas quando havia antecedente de corioamnionite, mas era de apenas 1 por 500 quando não havia infecção intraparto.

Em geral, as mulheres com tromboflebite séptica têm melhora sintomática com tratamento antibiótico, mas a febre persiste. Embora algumas pacientes se queixem de dor em um ou nos dois quadrantes inferiores, essas mulheres geralmente são assintomáticas, exceto por apresentarem calafrios. O diagnóstico pode ser confirmado por TC ou RM da pelve (Klima, 2008; Sheffield, 2001). Com a utilização dessas duas modalidades de exame, Brown e colaboradores (1999) demonstraram que 20% de 69 mulheres com metrite, que apresentavam febre apesar de cinco dias ou mais de tratamento antibiótico apropriado, tinham tromboflebite pélvica séptica.

Nenhum estudo confirmou que o uso de heparina intravenosa reduza febre e flebite séptica (Brown, 1986; Witlin, 1995). Embora Garcia e colaboradores (2006) e Klima e Snyder (2008) recomendem a administração de heparina, nosso grupo não recomenda a anticoagulação. Em um estudo randomizado com 14 mulheres, Brown e colaboradores (1999) demonstraram que o acréscimo de heparina ao tratamento antibiótico para tromboflebite pélvica séptica não acelerou a recuperação ou melhorou o prognóstico. Evidentemente, não existem evidências a favor da anticoagulação prolongada como a administrada para tromboembolismo venoso não infeccioso.

### Infecções perineais

As infecções das episiotomias não são comuns porque esses procedimentos cirúrgicos são realizados muito menos comumente hoje que no passado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). As razões disso estão descritas no [Capítulo 27](#). Em um estudo antigo, Owen e Hauth (1990) descreveram apenas 10 infecções de episiotomia em 20.000 mulheres que deram à luz no hospital da University of Alabama em Birmingham. Quando há infecção, o risco de deiscência é preocupante. Ramin e colaboradores (1992) calcularam a incidência de deiscência de episiotomia em 0,5% no Parkland Hospital – 80% delas estavam infectadas. Mais recentemente, Uygur e colaboradores (2004) calcularam o índice de 1% de deiscência de feridas e atribuíram 66% dos casos às infecções. Nenhum dado indicava que a deiscência estivesse relacionada com a reparação defeituosa.

A infecção de uma laceração de quarto grau pode ser mais grave. Goldaber e colaboradores (1993) descreveram 390 mulheres com lacerações de quarto grau, sendo que 5,4% tinham morbidades. Nesse grupo, 2,8% tinham infecções e deiscências, 1,8% tinha apenas deiscências, e 0,8% tinha apenas infecção. Stock e colaboradores (2013) detectaram complicações associadas às feridas em 7,3% das mulheres com lesões dos esfíncteres. Além disso, esses autores observaram que os antibióticos administrados durante o parto conferiam proteção contra infecção. Embora o choque séptico potencialmente fatal seja raro, isso pode ocorrer em consequência da infecção da episiotomia



**FIGURA 37-7** Trombose da veia ovariana. A tomografia computadorizada da pelve demonstrou aumento do plexo venoso do ovário direito com densidade baixa em diversos segmentos internos das veias (setas). Os vasos trombosados eram facilmente palpáveis nessa mulher magra que havia dado à luz por parto vaginal três dias antes e estava sendo tratada com antibióticos para metrite.



(Soltész, 1999). Em alguns casos, conforme descrito anteriormente, também pode ocorrer fascíte necrosante.

Patogenia e evolução clínica

Conforme já mencionado, a deiscência da episiotomia está associada mais comumente à infecção. Outros fatores incluem distúrbios da coagulação, tabagismo e infecção por papiloma-vírus humano (Ramin, 1994). Dor localizada e disúria com ou sem retenção urinária são queixas comuns. Ramin e colaboradores (1992) estudaram uma série de 34 mulheres com deiscências de episiotomia e demonstraram que as queixas mais comuns eram dor em 65%, secreção purulenta em 65% e febre em 44% dos casos. Nos casos extremos, toda a vulva pode tornar-se edemaciada, ulcerada e coberta de exsudato.

As lacerações vaginais podem ser infectadas diretamente ou por extensão de um foco infeccioso do períneo. A mucosa torna-se vermelha e edemaciada e, em seguida, pode sofrer necrose e desprender-se. A disseminação parametrial pode causar linfangite.

As lacerações cervicais são comuns, mas raramente têm infecção perceptível, o que pode se evidenciar por metrite. As lacerações profundas que se estendem diretamente aos tecidos localizados na base do ligamento largo podem ser infectadas e causar linfangite, parametrite e bacteriemia.

Tratamento

As episiotomias infectadas são tratadas como qualquer outra ferida cirúrgica infectada. A drenagem deve ser realizada, e, na maioria dos casos, as suturas são retiradas e os tecidos infectados são desbridados. Nas mulheres com celulite evidente, mas sem purulência, observação rigorosa e tratamento com antibióticos de espectro amplo podem ser suficientes. Quando há deiscência, os cuidados locais da ferida são mantidos durante o tratamento antibiótico intravenoso. Hauth e colaboradores (1986) foram os primeiros a recomendar o reparo logo depois do controle da infecção, e outros estudos confirmaram a eficácia dessa abordagem. Hankins e colaboradores (1990) descreveram reparos imediatos das deiscências de episiotomia em 31 mulheres, com um intervalo médio de seis dias entre a deiscência e o reparo da episiotomia. Com exceção de dois casos, os reparos foram bem-sucedidos. Essas duas pacientes nas quais os reparos falharam desenvolveram fístulas retovaginais puntiformes, que depois foram tratadas de maneira eficaz com uma pequena sutura de borda retal. Ramin e colaboradores (1992) descreveram o reparo imediato bem-sucedido em 32 de 34 mulheres (94%), enquanto Uygur e colaboradores (2004) também citaram uma porcentagem alta de sucesso. Em casos raros, pode ser necessário realizar derivação intestinal para permitir a cicatrização (Rose, 2005).

Reparo imediato da episiotomia infectada

Antes de realizar o reparo imediato, a preparação cuidadosa é essencial, conforme descrito na Tabela 37-3. A ferida cirúrgica deve ser adequadamente limpa e depurada de qualquer infecção. Quando a superfície da ferida de episiotomia não tem infecção e exsudato e está coberta por tecidos de granulação rosados, o reparo secundário pode ser realizado. Os tecidos devem ser mobilizados de maneira adequada, com o cuidado especial de identificar e mobilizar o músculo do esfíncter anal. O fechamento secundário da episiotomia é realizado em camadas, conforme descrito para o fechamento primário (Capítulo 27).

TABELA 37-3 Protocolo pré-operatório do reparo imediato da deiscência de episiotomia

Abrir a ferida, retirar as suturas e iniciar o tratamento com antibióticos intravenosos
Cuidados com a ferida:
Indicar banhos de assento várias vezes ao dia, ou hidroterapia
Realizar analgesia ou anestesia adequada – analgesia regional ou anestesia geral pode ser necessária para a paciente tolerar os primeiros desbridamentos
Escovar a ferida duas vezes ao dia com solução de iodo-povidona
Desbridar os tecidos necróticos
Fechar quando a paciente está sem febre e a lesão tem tecidos de granulação saudáveis e rosados
Realizar preparação intestinal para reparos das lacerações de quarto grau

O tratamento pós-operatório inclui cuidados locais da ferida, dieta com poucas fibras, emolientes fecais e nenhuma aplicação pelo reto ou pela vagina até que a lesão esteja cicatrizada.

Síndrome do choque séptico

Essa doença febril aguda com disfunção multissistêmica grave está associada a uma taxa de mortalidade de 10 a 15%. Em geral, a paciente tem febre, cefaleia, confusão mental, erupção macular eritematosa difusa, edema subcutâneo, náuseas e vômitos, diarreia líquida e hemoconcentração profunda. Em pouco tempo, a paciente pode evoluir para insuficiência renal seguida de insuficiência hepática, coagulação intravascular disseminada e colapso circulatório. Na recuperação, as áreas cobertas pela erupção sofrem descamação. Durante algum tempo, o *Staphylococcus aureus* era isolado de quase todas as pacientes afetadas. Especificamente, uma exotoxina estafilocócica, conhecida como *toxina 1 da síndrome do choque tóxico* (TSCT-1), causa as manifestações clínicas porque desencadeia lesão grave do endotélio. Estudos demonstraram que uma quantidade diminuta dessa toxina ativa 5 a 30% das células T e gera uma “tempestade de citocinas”, conforme descrito por Que (2005) e Heying (2007) e colaboradores.

Durante a década de 1990, começaram a aparecer relatos esporádicos de infecção grave por estreptococos β-hemolíticos do grupo A. Em alguns casos, as colonizações ou infecções graves foram complicadas pela *síndrome do choque tóxico estreptocócico*, que ocorre quando a exotoxina pirogênica é produzida. Os sorotipos M1 e M3 são particularmente virulentos (Beres, 2004; Okumura, 2004). Robbie e colaboradores (2000) descreveram manifestações clínicas praticamente idênticas ao choque tóxico nas mulheres com infecções complicadas pela colonização por *Clostridium sordellii*.

Desse modo, em alguns casos de síndrome do choque tóxico, a infecção não é evidente, e a colonização da mucosa parece ser a causa. De todas as gestantes 10 a 20% têm colonização vaginal por *S. aureus*. Por essa razão, não é surpreendente que a doença ocorra nas puérperas quando há proliferação bacteriana abundante na vagina (Chen, 2006; Guerinot, 1982).

O diagnóstico e o tratamento tardios podem estar associados à morte materna (Schummer, 2002). Crum e colaboradores (2002) descreveram um óbito neonatal depois da síndrome do choque tóxico pré-natal. As medidas terapêuticas principais são de suporte, até que haja regressão da lesão do endotélio capilar.



(Capítulo 47). O tratamento antibiótico deve assegurar cobertura para estafilococos e estreptococos. Quando há evidência de infecção pélvica, o tratamento antibiótico também deve incluir fármacos usados para tratar infecções polimicrobianas. As pacientes com essas infecções podem necessitar de desbridamento amplo da ferida e, possivelmente, histerotomia. Como a toxina é muito potente, a taxa de mortalidade é proporcionalmente alta (Hotchkiss, 2003).

## INFECÇÕES DA MAMA

A infecção do parênquima das glândulas mamárias é uma complicação rara antes do parto, mas se estima que ocorra em até um terço das mulheres que amamentam (Barbosa-Cesnik, 2003). Com exceção do ingurgitamento mamário, em nossa experiência e de acordo com Lee e colaboradores (2010), a incidência de mastite é muito menor e provavelmente seja de 1%. Nenhuma evidência indica que alguma das diversas medidas profiláticas recomendadas possa evitar infecção da mama (Crepinsek, 2012). Os fatores de risco incluem dificuldade de amamentar e mães que trabalham fora (Branch-Elliman, 2012). Os sintomas da mastite supurativa raramente aparecem antes do final da primeira semana depois do parto e, em geral, não ocorrem antes da terceira ou quarta semana. A infecção quase sempre é unilateral, e a inflamação geralmente é precedida de acentuado ingurgitamento. Os sintomas consistem em calafrios ou tremores, logo seguidos de febre e taquicardia. A dor é intensa, e a mama fica dura e vermelha (Figura 37-8). Cerca de 10% das mulheres com mastite desenvolvem abscessos. Pode ser difícil detectar flutuação e, em geral, a ultrassonografia confirma o diagnóstico, como também se evidencia na Figura 37-8.

### Etiologia

O *Staphylococcus aureus*, em especial a cepa resistente à metilicina, é o microrganismo mais comumente isolado. Matheson e colaboradores (1988) isolaram essa bactéria de 40% das mulheres com mastite. Outros microrganismos que costumam ser isolados são estafilococos coagulase-positivos e estreptococos do grupo *viridans*. A fonte direta dos microrganismos que causam mastite quase sempre é o nariz e a garganta do bebê. As bactérias penetram na mama pelo mamilo na área de uma fissura ou pequena abrasão. O microrganismo infectante em geral pode ser isolado pela cultura do leite. Existem relatos da síndrome do choque tóxico secundária à mastite causada pelo *S. aureus* (Demey, 1989; Fujiwara, 2001).

Em algumas épocas, a mastite supurativa alcança níveis epidêmicos entre as mulheres que amamentam. Em geral, esses surtos coincidem com o aparecimento de uma cepa nova de estafilococo resistente aos antibióticos. Um exemplo recente é o MRSA-AC, que rapidamente se tornou a espécie de estafilococo mais isolada em algumas regiões (Klevens, 2007; Pallin, 2008). No Parkland Hospital, entre 2000 e 2004, Laibl e colaboradores (2005) demonstraram que um quarto das cepas de MRSA-AC isoladas provinham de mulheres grávidas ou no pós-parto com mastite puerperal. O MRSA adquirido nos hospitais pode causar mastite quando o bebê é colonizado depois do contato com profissionais do berçário colonizados (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Stafford e colaboradores (2008) detectaram incidência mais alta de abscessos



**FIGURA 37-8** Mastite puerperal com abscesso mamário. **A.** A fotografia demonstra pele eritematosa e endurecida sobre a área de infecção da mama direita. **B.** Imagem ultrassonográfica desse abscesso de 5 cm. (Imagens cedidas pela Dra. Emily Adhikari.)

subsequentes entre as mulheres com mastite associada ao MRSA-AC. Em um estudo de abscessos mamários puerperais, 63% eram causados por cepas resistentes à metilicina (Berens, 2010).

### Tratamento

Contanto que o tratamento apropriado à mastite seja iniciado antes de começar a supuração, a infecção em geral regride em 48 horas. Como foi mencionado, a formação de abscessos é mais comum quando há infecção por *S. aureus* (Matheson, 1988). A maioria dos autores recomenda que o leite seja ordenhado da mama afetada com um *swab* e semeado em cultura antes de iniciar o tratamento. A identificação da bactéria e os testes de sensibilidade aos antibióticos fornecem informações essenciais ao sucesso dos programas de vigilância das infecções nosocomiais (Lee, 2010).

A escolha do antibiótico inicial é influenciada pela experiência atual com as infecções estafilocócicas da instituição em questão. Embora a maioria dos agentes etiológicos seja constituída de microrganismos adquiridos na comunidade, conforme



mentado antes, isso comumente inclui o MRSA-AC. A dicloxacilina oral\* (500 mg, quatro vezes ao dia) pode ser iniciada empiricamente. A eritromicina é administrada às mulheres alérgicas à penicilina. Se a infecção for causada por estafilococos resistentes produtores de penicilinase, ou se houver suspeita de microrganismos resistentes enquanto se aguardam os resultados da cultura, deve-se administrar vancomicina ou outro antibiótico eficaz contra MRSA. Mesmo que a resposta clínica possa ser imediata, o tratamento deve ser mantido por 10 a 14 dias.

Marshall e colaboradores (1975) demonstraram a importância de continuar a amamentação. Esses autores relataram que, de 65 mulheres com mastite, as únicas três que desenvolveram abscessos estavam entre as 15 pacientes que pararam de amamentar. A expressão vigorosa do leite pode ser a única medida terapêutica necessária (Thomsen, 1984). Em alguns casos, o lactente não é amamentado na mama inflamada. Isso provavelmente não está relacionado com as alterações do sabor do leite, mas é secundário ao ingurgitamento e ao edema, que podem tornar a aréola mais dura de prender com a boca. Contudo, o bombeamento do leite pode atenuar esse problema. Quando o bebê mama nos dois lados, é melhor começar a mamar na mama normal. Isso permite que o leite desça antes de passar à mama dolorida.

Nos países com escassez de recursos, o aleitamento materno nas mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não está contraindicado. Quando há mastite ou abscesso mamário, recomenda-se interromper a amamentação com a mama infectada. Isso se deve ao fato de que os níveis de RNA do HIV aumentam no leite da mama afetada. Esses níveis voltam aos patamares iniciais depois que os sintomas regredem (Semrau, 2013).

### ■ Abscesso mamário

Em um estudo populacional com quase 1,5 milhão de mulheres suecas, a incidência dos abscessos mamários foi de 0,1% (Kvist, 2005). A possibilidade de um abscesso deve ser considerada quando a febre não regride depois de 48 a 72 horas em tratamento para mastite, ou quando existe uma massa palpável. Também nesses casos, a ultrassonografia é esclarecedora (ver [Figura 37-8](#)). Os abscessos mamários podem ser muito grandes e, em um caso publicado, foram drenados 2 L de pus (Martic, 2012). O tratamento tradicional consiste em drenagem cirúrgica, que costuma requerer anestesia geral. Por motivos estéticos, a incisão deve ser realizada em paralelo às linhas cutâneas de Langer (Stehman, 1990). Nos casos iniciais, uma única incisão sobre a parte mais baixa da área de flutuação geralmente é suficiente. Entretanto, abscessos múltiplos requerem várias incisões e abertura das loculações. A cavidade resultante deve ser preenchida com compressas de gaze sem pressão, que devem ser substituídas, ao final de 24 horas, por uma compressa menor.

Uma técnica utilizada mais recentemente e menos invasiva é a aspiração por agulha dirigida por ultrassonografia com analgesia local. Essa técnica tem índice de sucesso entre 80 e 90% (O'Hara, 1996; Schwarz, 2001). Em um estudo randomizado, Naeem e colaboradores (2012) compararam a drenagem cirúrgica com a aspiração por agulha. Os autores concluíram que a aspiração resultou em cicatrização mais rápida em oito semanas (77 versus 93% dos casos, respectivamente).

## REFERÊNCIAS

- Acosta CD, Bhattacharya S, Tuffnell D, et al: Maternal sepsis: a Scottish population-based case-control study. *BJOG* 119(4):474, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Episiotomy. Practice Bulletin No. 71, April 2006, Reaffirmed 2013
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120, June 2011
- Anderson DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA, et al: Severe surgical site infection in community hospitals: epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28 (9):1047, 2007
- Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, et al: Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for *Ureaplasma urealyticum* to reduce post-cesarean delivery endometritis. *Obstet Gynecol* 101:1183, 2003
- Andrews WW, Shah SR, Goldenberg RL, et al: Association of post-cesarean delivery endometritis with colonization of the chorioamnion by *Ureaplasma urealyticum*. *Obstet Gynecol* 85:509, 1995
- Anteby EY, Yagel S, Hanoch J, et al: Puerperal and intrapartum group A streptococcal infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 7:276, 1999
- Aronoff DM, Mulla ZD: Postpartum invasive group A streptococcal disease in the modern era. *Infect Dis Obstet Gynecol* 796892:1, 2008
- Atkinson MW, Owen J, Wren A, et al: The effect of manual removal of the placenta on post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 87:99, 1996
- Baaqeel H, Baaqeel R: Timing of administration of prophylactic antibiotics for caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 120(6):661, 2013
- Baksu A, Kalan A, Ozkan A, et al: The effect of placental removal method and site of uterine repair on postcesarean endometritis and operative blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84(3):266, 2005
- Bamigboye AA, Hofmeyr GJ: Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000163, 2003
- Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, et al: Lactation mastitis. *JAMA* 289:1609, 2003
- Berens P, Swaim L, Peterson B: Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in postpartum breast abscesses. *Breastfeed Med* 5(3):113, 2010
- Beres SB, Sylva GL, Sturdevant DE, et al: Genome-wide molecular dissection of serotype M3 group A *Streptococcus* strains causing two epidemics of invasive infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:11833, 2004
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116(6):1302, 2010
- Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 106:1228, 2005
- Branch-Elliman W, Golen TH, Gold HS, et al: Risk factors for *Staphylococcus aureus* postpartum breast abscess. *Clin Infect Dis* 54(1):71, 2012
- Brown CEL, Dunn DH, Harrell R, et al: Computed tomography for evaluation of puerperal infection. *Surg Gynecol Obstet* 172:2, 1991
- Brown CEL, Lowe TW, Cunningham FG, et al: Puerperal pelvic thrombophlebitis: impact on diagnosis and treatment using x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 68:789, 1986
- Brown CEL, Stettler RW, Twickler D, et al: Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 181:143, 1999
- Brown KR, Williams SF, Apuzzio JJ: Ertapenem compared to combination drug therapy for the treatment of postpartum endometritis after cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(6):743, 2012
- Brumfield, CG, Hauth JC, Andrews WW: Puerperal infection after cesarean delivery: evaluation of a standardized protocol. *Am J Obstet Gynecol* 182:1147, 2000
- Burrows LJ, Meyn LA, Weber AM: Maternal morbidity associated with vaginal versus cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 103:907, 2004
- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 342:534, 2000
- Castagnola DE, Hoffman MK, Carlson J, et al: Necrotizing cervical and uterine infection in the postpartum period caused by Group A *Streptococcus*. *Obstet Gynecol* 111:533, 2008
- Centers for Disease Control and Prevention: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns—Chicago and Los Angeles County, 2004. *MMWR* 55(12):329, 2006
- Chaim W, Bashiri A, Bar-David J, et al: Prevalence and clinical significance of postpartum endometritis and wound infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 8:77, 2000

\* N. de R.T. Não disponível no Brasil. O preconizado é cefalexina 500 mg 4 vezes ao dia.



- Chaim W, Horowitz S, David JB, et al: *Ureaplasma urealyticum* in the development of postpartum endometritis. *Eur J Obstet Reprod Biol* 15:145, 2003
- Chelmow D, Rodriguez EJ, Sabatini MM: Suture closure of subcutaneous fat and wound disruption after cesarean delivery: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103:974, 2004
- Chelmow D, Ruehli MS, Huang E: Prophylactic use of antibiotics for non-laboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 184:656, 2001
- Chen KT, Huard RC, Della-Latta P, et al: Prevalence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnant women. *Obstet Gynecol* 108:482, 2006
- Collins CG, McCallum EA, Nelson EW, et al: Suppurative pelvic thrombophlebitis: 1. Incidence, pathology, etiology; 2. Symptomatology and diagnosis; 3. Surgical techniques: a study of 70 patients treated by ligation of the inferior vena cava and ovarian veins. *Surgery* 30:298, 1951
- Combs CA, Gravett M, Garite T, et al: Intramniotic inflammation may be more important than the presence of microbes as a determinant of perinatal outcome in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S44, 2013
- Conroy K, Koenig AF, Yu YH, et al: Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. *Rev Obstet Gynecol* 5 (2):69, 2012
- Crepinsek MA, Crowe L, Michener K, et al: Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD007239, 2012
- Crum NF, Chun HM, Gaylord TG, et al: Group A streptococcal toxic shock syndrome developing in the third trimester of pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 10:209, 2002
- Cunningham FG, Hauth JC, Strong JD, et al: Infectious morbidity following cesarean: comparison of two treatment regimens. *Obstet Gynecol* 52:656, 1978
- Declercq E, Barger M, Cabral HJ, et al: Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. *Obstet Gynecol* 109:669, 2007
- Demey HE, Hautekeete MI, Buytaert P, et al: Mastitis and toxic shock syndrome. A case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68:87, 1989
- Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, et al: Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108:541, 2006
- DePalma RT, Cunningham FG, Leveno KJ, et al: Continuing investigation of women at high risk for infection following cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 60:53, 1982
- Dinsmoor MJ, Gilbert S, Landon MB, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis for nonlaboring cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 114(4):752, 2009
- Dinsmoor MJ, Newton ER, Gibbs RS: A randomized, doubleblind placebo-controlled trial of oral antibiotic therapy following intravenous antibiotic therapy for postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 77:60, 1991
- DiZerega G, Yonekura L, Roy S, et al: A comparison of clindamycin-gentamicin and penicillin gentamicin in the treatment of post-cesarean section endomyometritis. *Am J Obstet Gynecol* 134:238, 1979
- Dunniho DR, Gallaspy JW, Wise RB, et al: Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 46:415, 1991
- Emmons SL, Krohn M, Jackson M, et al: Development of wound infections among women undergoing cesarean section. *Obstet Gynecol* 72:559, 1988
- Filker RS, Monif GRG: Postpartum septicemia due to group G streptococci. *Obstet Gynecol* 53:28S, 1979
- French LM, Smaill FM: Antibiotic regimens for endometritis after delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001067, 2004
- Fujiwara Y, Endo S: A case of toxic shock syndrome secondary to mastitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Kansenshogaku Zasshi* 75:898, 2001
- Gallup DG, Meguiar RV: Coping with necrotizing fasciitis. *Contemp Ob/Gyn* 49:38, 2004
- Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, et al: Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006(15614):1, 2006
- Gilstrap LC III, Cunningham FG: The bacterial pathogenesis of infection following cesarean section. *Obstet Gynecol* 53:545, 1979
- Goepfert AR, Guinn DA, Andrews WW, et al: Necrotizing fasciitis after cesarean section. *Obstet Gynecol* 89:409, 1997
- Goldaber KG, Wendel PJ, McIntire DD, et al: Postpartum perineal morbidity after fourth degree perineal repair. *Am J Obstet Gynecol* 168:489, 1993
- Guerinot GT, Gitomer SD, Sanko SR: Postpartum patient with toxic shock syndrome. *Obstet Gynecol* 59:43S, 1982
- Haas DM, Morgan S, Contreras K: Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007892, 2013
- Hankins GDV, Hauth JC, Gilstrap LC, et al: Early repair of episiotomy dehiscence. *Obstet Gynecol* 75:48, 1990
- Hartmann KE, Barrett KE, Reid VC, et al: Clinical usefulness of white blood cell count after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 96:295, 2000
- Hauth JC, Gilstrap LC III, Ward SC, et al: Early repair of an external sphincter ani muscle and rectal mucosal dehiscence. *Obstet Gynecol* 67:806, 1986
- Hauth JC, Owen J, Davis RO: Transverse uterine incision closure: one versus two layers. *Am J Obstet Gynecol* 167:1108, 1992
- Heying R, van de Gevel J, Que YA, et al: Fibronectin-binding proteins and clumping factor A in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis: FnBPA is sufficient to activate human endothelial cells. *Thromb Haemost* 97:617, 2007
- Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:2, 2003
- Ismail MA, Chandler AE, Beem ME: Chlamydial colonization of the cervix in pregnant adolescents. *J Reprod Med* 30:549, 1985
- Jacobs-Jokhan D, Hofmeyr G: Extra-abdominal versus intra-abdominal repair of the uterine incision at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000085, 2004
- Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, et al: Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:1006, 2002
- Jaiyeoba O: Postoperative infections in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 55(4):904, 2012
- Jazayeri A, Jazayeri MK, Sahinler M, et al: Is meconium passage a risk factor for maternal infection in term pregnancies? *Obstet Gynecol* 99(4):548, 2002
- Kabiru W, Raynor BD: Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191:928, 2004
- Kankuri E, Kurki T, Carlson P, et al: Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:730, 2003
- Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al: Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 345:487, 2001
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al: Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 298:1763, 2007
- Klima DA, Snyder TE: Postpartum ovarian vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 111:431, 2008
- Koroukian SM: Relative risk of postpartum complications in the Ohio Medicaid population: vaginal versus cesarean delivery. *Med Care Res Rev* 61:203, 2004
- Kvist LJ, Rydhstroem H: Factors related to breast abscess after delivery: a population-based study. *BJOG* 112:1070, 2005
- Laibl VR, Sheffield JS, Roberts S, et al: Clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 106:461, 2005
- Lee IW, Kang L, Hsu HP, et al: Puerperal mastitis requiring hospitalization during a nine-year period. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):332, 2010
- Leth RA, Uldbjerg N, Norgaard M, et al: Obesity, diabetes, and the risk of infections diagnosed in hospital and post-discharge infections after cesarean section: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90(5):501, 2011
- Liabsuetrakul T, Peeyananjarassri K: Mechanical dilatation of the cervix at non-labour caesarean section for reducing postoperative morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008019, 2011
- Livingston JC, Llata E, Rinehart E, et al: Gentamicin and clindamycin therapy in postpartum endometritis: the efficacy of daily dosing versus dosing every 8 hours. *Am J Obstet Gynecol* 188:149, 2003
- Maberry MC, Gilstrap LC, Bawdon RE, et al: Anaerobic coverage for intra-amniotic infection: maternal and perinatal impact. *Am J Perinatol* 8:338, 1991
- Mackeen AD, Berghella V, Larsen ML: Techniques and materials for skin closure in caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD003577, 2012
- Macones GA, Cleary KL, Parry S, et al: The timing of antibiotics at cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 29(4):273, 2012
- Magann EF, Chauhan SP, Rodts-Palenik S, et al: Subcutaneous stitch closure versus subcutaneous drain to prevent wound disruption after cesarean delivery: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 186:1119, 2002
- Maharaj D: Puerperal pyrexia: a review. Part II: *Obstet Gynecol Surv* 62:400, 2007
- Maldjian C, Adam R, Maldjian J, et al: MRI appearance of the pelvis in the post cesarean-section patient. *Magn Reson Imaging* 17:223, 1999
- Marchocki Z, O'Donoghue M, Collins K, et al: Clinical significance of elevated high-sensitivity C-reactive protein in amniotic fluid obtained at emergency caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S314, 2013



- Marshall BR, Hepper JK, Zirbel CC: Sporadic puerperal mastitis—an infection that need not interrupt lactation. *JAMA* 344:1377, 1975
- Martic K, Vasilj O: Extremely large breast abscess in a breastfeeding mother. *J Hum Lact* 28(4):460, 2012
- Matheson I, Aursnes I, Horgen M, et al: Bacteriological findings and clinical symptoms in relation to clinical outcome in puerperal mastitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 67:723, 1988
- McNeeley SG Jr, Hendrix SL, Bennett SM, et al: Synthetic graft placement in the treatment of fascial dehiscence with necrosis and infection. *Am J Obstet Gynecol* 179:1430, 1998
- Naeem M, Rahimnadjad MK, Rahimnadjad NA, et al: Comparison of incision and drainage against needle aspiration for the treatment of breast abscess. *Am Surg* 78(11):1224, 2012
- Nathan L, Leveno KJ: Group A streptococcal puerperal sepsis: historical review and 1990s resurgence. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1:252, 1994
- Naumann RW, Hauth JC, Owen J, et al: Subcutaneous tissue approximation in relation to wound disruption after cesarean delivery in obese women. *Obstet Gynecol* 85:412, 1995
- O'Hara RJ, Dexter SPL, Fox JN: Conservative management of infective mastitis and breast abscesses after ultrasonographic assessment. *Br J Surg* 83:1413, 1996
- Okumura K, Schroff R, Campbell R, et al: Group A streptococcal puerperal sepsis with retroperitoneal involvement developing in a late postpartum woman: case report. *Am Surg* 70:730, 2004
- Owen J, Andrews WW: Wound complications after cesarean section. *Clin Obstet Gynecol* 27:842, 1994
- Owen J, Hauth JC: Episiotomy infection and dehiscence. In Gilstrap LC III, Faro S (eds): *Infections in Pregnancy*. New York, Liss, 1990, p 61
- Palep-Singh M, Jayaprakasan J, Hopkisson JF: Peripartum group A streptococcal sepsis: a case report. *J Reprod Med* 52 (10):977, 2007
- Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, et al: Increased U.S. emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med* 51:291, 2008
- Patel M, Kumar RA, Stamm AM, et al: USA300 genotype community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of surgical site infection. *J Clin Microbiol* 45 (10):3431, 2007
- Que YA, Haeffliger JA, Piroth L, et al: Fibrinogen and fibronectin binding cooperative for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med* 201:1627, 2005
- Ramin SM, Gilstrap LC: Episiotomy and early repair of dehiscence. *Clin Obstet Gynecol* 37:816, 1994
- Ramin SM, Ramus R, Little B, et al: Early repair of episiotomy dehiscence associated with infection. *Am J Obstet Gynecol* 167:1104, 1992
- Reid VC, Hartmann KE, McMahon M, et al: Vaginal preparation with povidone iodine and postcesarean infections morbidity: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 97:147, 2001
- Robbie LA, Dummer S, Booth NA, et al: Plasminogen activator inhibitor 2 and urokinase-type plasminogen activator in plasma and leucocytes in patients with severe sepsis. *Br J Haematol* 109:342, 2000
- Rose CH, Blessitt KL, Araghizadeh F: Episiotomy dehiscence that required intestinal diversion. *Am J Obstet Gynecol* 193:1759, 2005
- Rotas M, McCalla S, Liu C, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia arising from an infected episiotomy site. *Obstet Gynecol* 109:533, 2007
- Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al: The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration—relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 191:211, 2004
- Schorge JO, Granter SR, Lerner LH, et al: Postpartum and vulvar necrotizing fasciitis: early clinical diagnosis and histopathologic correlation. *J Reprod Med* 43:586, 1998
- Schummer W, Schummer C: Two cases of delayed diagnosis of postpartal streptococcal toxic shock syndrome. *Infect Dis Obstet Gynecol* 10:217, 2002
- Schwarz RJ, Shrestha R: Needle aspiration of breast abscesses. *Am J Surg* 182:117, 2001
- Semrau K, Kuhn L, Brooks DR, et al: Dynamics of breast milk HIV-1 RNA with unilateral mastitis or abscess. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62(3):348, 2013
- Shahabi S, Klein JP, Rinaudo PF: Primary psoas abscess complicating a normal vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 99:906, 2002
- Sheffield JS, Cunningham FG: Detecting and treating septic pelvic thrombophlebitis. *Contemp Ob/Gyn* 3:15, 2001
- Sherman D, Lurie S, Betzer M, et al: Uterine flora at cesarean and its relationship to postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 94:787, 1999
- Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, et al: Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007772, 2010
- Smaill F, Gyte GM: Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007482, 2010
- Soltesz S, Biedler A, Ohlmann P, et al: Puerperal sepsis due to infected episiotomy wound [German]. *Zentralbl Gynakol* 121:441, 1999
- Stafford I, Hernandez J, Laibl V, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. *Obstet Gynecol* 112(3):533, 2008
- Stehman FB: Infections and inflammations of the breast. In Hindle WH (ed): *Breast Disease for Gynecologists*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1990, p 151
- Stock L, Basham E, Gossett DR, et al: Factors associated with wound complications in women with obstetric and sphincter injuries (OASIS). *Am J Obstet Gynecol* 208(4):327.e1, 2013
- Sun J, Ding M, Liu J, et al: Prophylactic administration of cefazolin prior to skin incision versus antibiotics at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 75(3):175, 2013
- Swanson A, Lau KK, Kornman T, et al: Primary psoas muscle abscess in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 48(6):607, 2008
- Swartz MN: Cellulitis. *N Engl J Med* 350:904, 2004
- Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S: Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 149:492, 1984
- Tita ATN, Hauth JC, Grimes A, et al: Decreasing incidence of postcesarean endometritis with extended-spectrum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol* 111:51, 2008
- Treszezamsky AD, Feldman D, Sarabanchong VO: Concurrent postpartum uterine and abdominal wall dehiscence and *Streptococcus anginosus* infection. *Obstet Gynecol* 118(2):449, 2011
- Tsai PS, Hsu CS, Fan YC: General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after cesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study. *Br J Anaesth* 107(5):757, 2011
- Tulandi T, Al-Jaroudi D: Nonclosure of peritoneum: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 189:609, 2003
- Tuuli MG, Rampersad RM, Carbone JF, et al: Staples compared with subcuticular suture for skin closure after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 117(3):682, 2011
- Twickler DM, Setiawan AT, Harrell RS, et al: CT appearance of the pelvis after cesarean section. *AJR Am J Roentgenol* 156:523, 1991
- Udagawa H, Oshio Y, Shimizu Y: Serious group A streptococcal infection around delivery. *Obstet Gynecol* 94:153, 1999
- Urschel JD: Necrotizing soft tissue infections. *Postgrad Med J* 75:645, 1999
- Uygur D, Yesildaglar N, Kis S, et al: Early repair of episiotomy dehiscence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44:244, 2004
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, et al: Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 75:52, 1990
- Wechter ME, Pearlman MD, Hartmann KE: Reclosure of the disrupted laparotomy wound. A systematic review. *Obstet Gynecol* 106:376, 2005
- Wetchler SJ, Dunn LJ: Ovarian abscess. Report of a case and a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 40:476, 1985
- Witlin AG, Sibai BM: Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases. *Obstet Gynecol* 85:775, 1995
- Witt A, Doner M, Petricevic L, et al: Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled trial. *Arch Surg* 146(12):1404, 2011
- Yildirim G, Gungorduk K, Asicioglu O, et al: Does vaginal preparation with povidone-iodine prior to cesarean delivery reduce the risk of endometritis? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(11):2316, 2012



# Contracepção

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS ..... 696

IMPLANTES DE PROGESTERONA ..... 703

GRUPO DE CONTRACEPTIVOS DE APENAS PROGESTERONA. 704

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ..... 705

MÉTODOS DE BARREIRA..... 712

MÉTODOS COM BASE NA CONSCIÊNCIA DA FERTILIDADE . . 713

ESPERMICIDAS..... 713

CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA ..... 714

CONTRACEPÇÃO NO PUERPÉRIO ..... 715

Metade de todas as gestações a cada ano nos Estados Unidos não são programadas (Finer, 2011). Essas gestações podem ocorrer após a falha do método contraceptivo ou ser o resultado da falta de uso de contraceptivos. Especificamente, 10% das mulheres norte-americanas sexualmente ativas que não buscam a gravidez não usam qualquer método de controle de fertilidade (Jones, 2012). Para as mulheres férteis sexualmente ativas que não utilizam contracepção, as taxas de gravidez aproximam-se de 90% em um ano.

Para aquelas que procuram a contracepção, existem à disposição vários métodos efetivos. As preferências das mulheres dos EUA são mostradas na **Tabela 38-1**. Com esses métodos, amplas variações são observadas entre as taxas de falha estimadas do uso perfeito e típico durante o primeiro ano. De maneira similar, a Organização Mundial da Saúde (OMS) agrupou os métodos de acordo com fileiras de efetividade que refletem essas taxas de falha (**Tabela 38-2**). Implantes e dispositivos intrauterinos (DIUs) são encontrados nas fileiras do topo. Eles são efetivos em diminuir as taxas de gravidez indesejada e são considerados uma contracepção reversível de longa duração (CRLD) (Winner, 2012). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) reconhece essas fileiras de eficácia e a alta taxa de gravidez indesejada. Assim, o College recomenda que os médicos

forneçam aconselhamento sobre *todas* as opções e estimulem a CRLD altamente efetiva para todas as candidatas adequadas.

Infelizmente, nenhum método contraceptivo está livre por completo de efeitos colaterais. Dito isto, um importante princípio é que a contracepção em geral apresenta menos riscos que a gravidez. Durante a seleção do método adequado, as condições subjacentes de saúde da paciente devem ser conhecidas. Alguns distúrbios ou a medicação empregada para seu tratamento podem aumentar o risco de alguns contraceptivos. A OMS (2010) forneceu orientações com base em evidência, chamadas de *Critérios de Elegibilidade Médica*, para o uso de todos os métodos contraceptivos reversíveis altamente efetivos por mulheres com várias condições de saúde. Alguns países subsequentemente modificaram esses critérios. Os *Critérios de Elegibilidade Médica dos EUA* (US MEC, de *United States Medical Eligibility Criteria*) foram publicados nos EUA pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010b) e seu uso é estimulado pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2011b). Como mostrado adiante, os CDC (2011, 2012) têm desde então acrescido atualizações para refletir as mudanças para mulheres em alto risco de contrair a infecção do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e para mulheres no puerpério. As orientações dos US MEC e essas atualizações, bem como a aplicação sem custos das orientações em *smart-phone*, estão disponíveis no site dos CDC: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/UnintendedPregnancy/USMEC.htm>.

Nos US MEC, os métodos de contracepção reversíveis são organizados em seis grupos por sua similaridade: contraceptivos de combinação hormonal (CCHs), pílulas de apenas progesterona (PAPs), acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA, de *depot medroxyprogesterone acetate*), implantes, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e dispositivos intrauterinos de cobre (DIUs-Co). Para determinada condição de saúde, cada método é categorizado de 1 até 4. O escore descreve o perfil de segurança do método para uma mulher típica com aquela condição: (1) sem restrição do uso do método, (2) as vantagens do método superam os riscos, (3) os riscos do método superam as vantagens, e (4) o método apresenta um risco inaceitavelmente alto à saúde.



TABELA 38-1 Método de uso entre as mulheres nos EUA

Método	Porcentagem
Esterilização feminina	16,5
Esterilização masculina	6,2
Pílula combinada	17,1
Pílulas de progesterona	0,4
Implantes ou adesivos	0,9
DMPA	2,3
Anel vaginal	1,3
Dispositivos intrauterinos	3,5
Preservativo masculino	10,2
Abstinência periódica	
Método do calendário	0,6
Planejamento familiar natural <sup>a</sup>	0,1
Abstinência	3,2
Outros métodos <sup>b</sup>	0,3
Não usando contracepção <sup>c</sup>	37,8

<sup>a</sup>Métodos usando mudanças fisiológicas para assinalar a ovulação.  
<sup>b</sup>Incluem diafragma, preservativo feminino, capuz cervical, esponja contraceptiva, espermicidas e contracepção de emergência.  
<sup>c</sup>Inclui aquelas que estão tentando engravidar, cirurgicamente esterilizadas por razões não contraceptivas, sexualmente inativas, grávidas ou no puerpério, e aquelas que são sexualmente ativas, mas não usam contracepção.  
DMPA, acetato de medroxiprogesterona de depósito.  
Dados de Jones, 2012.

De maneira alternativa, dependendo do distúrbio subjacente ou do desejo da paciente, a esterilização masculina ou feminina pode ser um método contraceptivo permanente recomendado ou preferido. Essas opções são discutidas no Capítulo 39.

CONTRACEPÇÃO REVERSÍVEL DE LONGA DURAÇÃO: DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Os DIUs são o método mais usado de contracepção reversível no mundo todo, sendo que, nos EUA, quase 4% das mulheres escolhem esse método (d’Arcanques, 2007; Jones, 2012). Felizmente, são poucas as contraindicações ao uso do DIU.

Os DIUs que são *quimicamente inertes* são compostos de materiais não absorventes. Os três DIUs atualmente aprovados para uso nos EUA são *quimicamente ativos* e têm eluição contínua de cobre ou uma progesterona. Destes, existem dois SIU-LNG – *Mirena* e *Skyla*\* (**Figura 38-1**). Cada um libera a progesterona no útero a uma taxa relativamente constante, que reduz os efeitos sistêmicos. Suas estruturas radiopacas em forma de T têm uma haste envolta por um reservatório de cilindro que contém o levonorgestrel. Existem dois fios acastanhados presos à rede (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2013a,b). O *Mirena* atualmente é aprovado para cinco anos de uso após a inserção; contudo, a evidência sustenta sua eficácia por sete anos (Thonneau, 2008). O *Skyla* é aprovado para três anos de uso. Ele possui dimensões gerais ligeiramente menores do que sua parte contrária e foi projetado para se encaixar de modo mais adequado a um útero nulíparo (Gemzell-Danielsson, 2012). Ele também pode ser diferenciado do *Mirena* visual e sonograficamente por um anel de prata próximo à junção da haste e dos braços do dispositivo.

\* N. de R.T. No Brasil, o *Skyla* não é comercializado.

TABELA 38-2 Taxas de falha dos contraceptivos durante o primeiro ano de uso do método em mulheres nos EUA

Método <sup>a</sup>	Uso perfeito	Uso comum
<b>Fileira do topo: mais efetivo</b>		
Dispositivos intrauterinos		
Sistema levonorgestrel	0,2	0,2
Cobre T 380A	0,6	0,8
Implantes de levonorgestrel	0,05	0,05
Esterilização feminina	0,5	0,5
Esterilização masculina	0,1	0,15
<b>Segunda fileira: muito efetivo</b>		
Pílula combinada	0,3	9
Anel vaginal	0,3	9
Adesivo	0,3	9
DMPA	0,2	6
Pílulas de progesterona	0,3	9
<b>Terceira fileira: efetivo</b>		
Preservativo		
Masculino	2	18
Feminino	5	21
Diafragma com espermicidas	6	12
Consciência da fertilidade		24
Dias-padrão	5	
Dia dois	4	
Ovulação	3	
Simpatotérmico	0,4	
<b>Quarta fileira: menos efetivo</b>		
Espermicidas	18	28
Esponja		
Mulheres múltiparas	20	24
Mulheres nulíparas	9	12
<b>Sem categoria da OMS</b>		
Abstinência	4	22
Sem contracepção	85	85

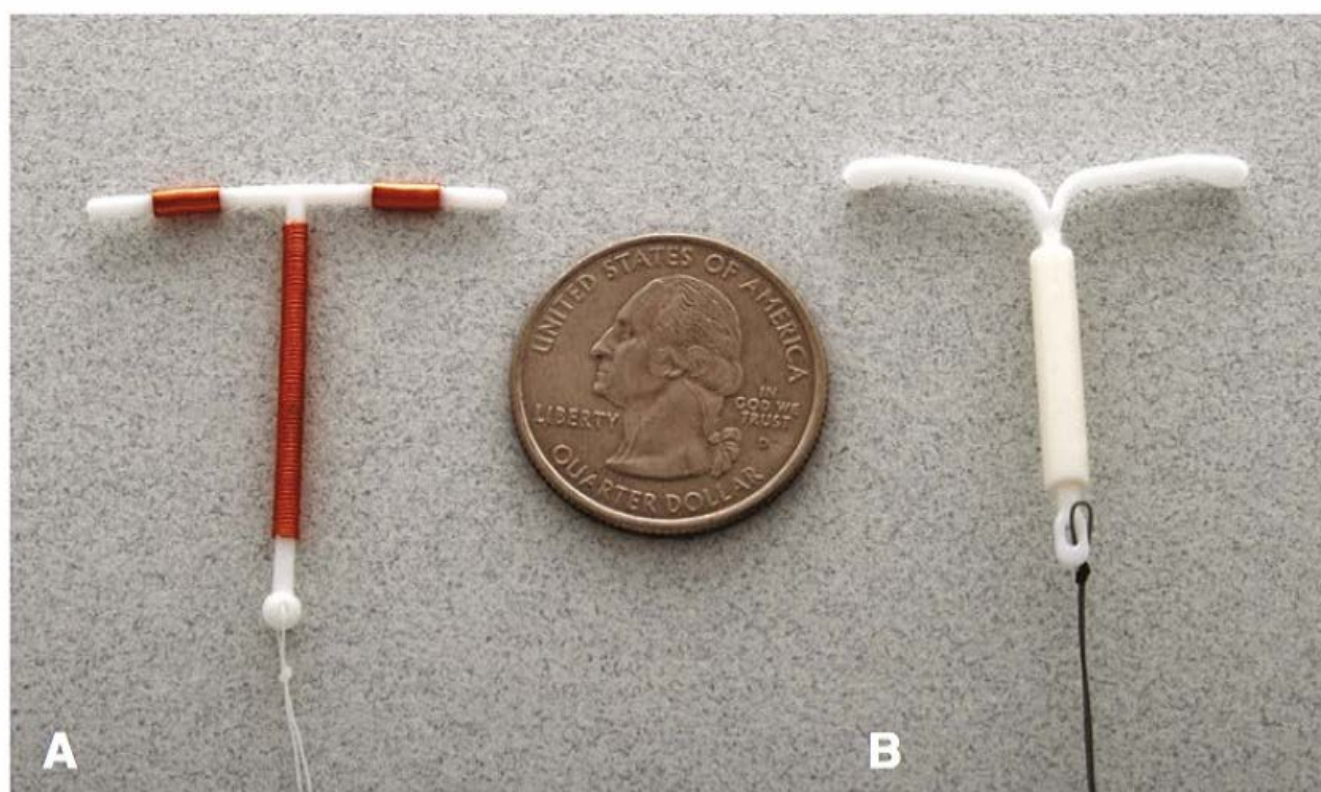
<sup>a</sup>Métodos organizados de acordo com as fileiras de eficácia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2007.  
DMPA, acetato de medroxiprogesterona de depósito.  
Dados de Trussel, 2011a.

O terceiro dispositivo é o DIU T 308A, chamado de *Para-Gard*\*\*. Ele possui uma estrutura em formato de T de sulfato de bário e polietileno com cobre e dois fios estendidos a partir da base da haste. Originalmente azuis, os fios são, atualmente, brancos. Hoje ele é aprovado para 10 anos de uso após a inserção (Teva Women’s Health, 2011).

Além desses três atualmente comercializados, as mulheres podem preservar marcas de DIU não mais fabricadas. Um *Lippes Loop* tem duas formas de “S” empilhadas uma sobre a outra. O *Dalkon Shield* possui o formato de caranguejo, enquanto o *Copper 7* espelha este número. O *Progestasert* é um antigo DIU liberador de progesterona em forma de T. Por

\*\* N. de R.T. No Brasil, não é comercializado.





**FIGURA 38-1** Dispositivos intrauterinos (DIUs). **A.** DIU de cobre *ParaGard T 380A*. **B.** Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel *Mirena*.

último, vários dispositivos anelares de eluição metálica são comuns na Ásia.

### Ação contraceptiva

Todos esses DIUs são efetivos. As taxas de falha estão bem abaixo de 1% e costumam ser similares àquelas da esterilização tubária (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a; Thonneau, 2008; Trussell, 2011b). Seus mecanismos não foram precisamente definidos, mas a prevenção da fertilização agora é favorecida. Dentro do útero, é induzida uma resposta inflamatória endometrial local intensa, principalmente pelos dispositivos portadores de cobre. Os componentes celular e humoral dessa inflamação são expressos no tecido endometrial e no líquido que preenche a cavidade uterina e as trompas uterinas. Estes levam à viabilidade diminuída do espermatozoide e do ovo (Ortiz, 2007). Também, no improvável evento de que a fertilização ocorra, as mesmas ações inflamatórias são direcionadas contra o blastócito. O endométrio é transformado em um local hostil para a implantação. Com o DIU-Co especificamente, os níveis de cobre aumentam no muco cervical das usuárias e diminuem a motilidade e a viabilidade do espermatozoide (Jecht, 1973). Com o SIU-LNG, além da reação inflamatória, a liberação de progesterona de longa duração leva à atrofia endometrial, que impede a implantação normal. Além disso, as progesteronas criam o muco cervical viscoso escasso que compromete a motilidade do espermatozoide. O SIU-LNG também pode, inconsistentemente, liberar progesterona suficiente para inibir a ovulação, embora este seja um efeito menor do que suas ações locais.

### Efeitos adversos específicos do método

Várias complicações específicas do método podem seguir à inserção do DIU e incluem perfuração uterina, expulsão do dispositivo, alterações menstruais, infecção e aborto se ocorrer a gravidez. Também, no passado, os DIUs aumentavam o risco de gravidez ectópica. Contudo, isso foi explicado. Especificamente, os DIUs são tão efetivos quanto os contraceptivos em reduzir o número de gestações ectópicas pela metade, em comparação com a taxa em mulheres que não usam contracepção (OMS, 1985, 1987). Porém, os mecanismos de ação do DIU são mais efetivos na prevenção da implantação intrauterina. Assim, se um DIU falhar, há a probabilidade de uma proporção mais alta das gestações ser ectópica (Backman, 2004; Furlong, 2002).

### Perfuração

Durante a histerometria ou inserção do DIU, o útero pode ser perfurado, o que é identificado pela ferramenta percorrendo uma distância maior que o comprimento uterino esperado com base no exame bimanual inicial. As taxas se aproximam de 1 por 1.000 inserções, e os riscos incluem inserção puerperal, lactação, inexperiência do médico e extremos de flexão uterina (Harrison-Woolrych, 2003). Embora os dispositivos possam migrar espontaneamente para dentro e através da parede uterina, a maioria das perfurações ocorre, ou pelo menos começa, no momento da inserção.

Com a perfuração do fundo mais comum, o sangramento costuma ser mínimo devido à contração miometrial ao redor do local. Se nenhum alerta ou sangramento persistente for observado do orifício após a remoção do instrumento, então a observação isolada da paciente é razoável. Raramente, as perfurações laterais podem levar à laceração da artéria uterina e ao sangramento, o que pode sugerir laparoscopia ou laparotomia para controle. Após qualquer perfuração, embora isso não seja firmemente baseado na evidência, uma dose simples de antibiótico de espectro amplo pode diminuir a infecção.

### Dispositivo perdido

A expulsão de um DIU a partir do útero é mais comum durante o primeiro mês. Assim, as mulheres devem ser examinadas cerca de um mês depois da inserção do DIU, em geral depois da menstruação, para identificar o fio que emerge do colo uterino. Depois disso, a mulher deve ser instruída a palpar os fios a cada mês depois das menstruações.

Quando o fio de um DIU não pode ser visualizado, o dispositivo pode ter sido expelido, pode ter perfurado o útero, ou pode ter sido mal posicionado. Algumas mulheres descobrem que a perfuração, a rotação ou o encravamento do DIU pode causar dor ou sangramento (Benacerraf, 2009; Moschos, 2011). De maneira alternativa, o dispositivo pode ser normalmente posicionado com seu fio dobrado dentro do canal endocervical ou da cavidade uterina. Para investigar, após excluir a gravidez, uma escova citológica pode ser girada dentro do canal endocervical para enredar os fios e levá-los gentilmente para dentro da vagina. Se isso for malsucedido, a cavidade uterina é sondada suavemente com uma pinça Randall ou com uma haste própria com um gancho terminal para recuperar os fios.

Nunca deve ser suposto que o dispositivo foi expelido, a menos que isso tenha sido observado. Assim, quando o fio não estiver visível e o dispositivo não for percebido pela sondagem gentil da cavidade uterina, a ultrassonografia transvaginal pode ser empregada para determinar se o dispositivo está dentro do útero. Embora a ultrassonografia tradicional irá documentar a posição do DIU de forma adequada na maioria dos casos, a ultrassonografia tridimensional oferece uma visualização melhorada, em especial com o DIU com liberação de levonorgestrel (Moschos, 2011). Se a ultrassonografia for inconclusiva ou não for observado qualquer dispositivo, então uma radiografia simples da abdominopelve é tirada. O exame por tomografia computadorizada (TC) ou, menos comumente, imagem por ressonância magnética (RM) é uma alternativa (Boortz, 2012). É seguro realizar o imageamento por RM a 1,5 e 3 tesla (T) com um DIU em posição (Pasquale, 1997; Zieman, 2007).

Um dispositivo pode penetrar a parede muscular uterina em graus variados. Aqueles com uma localização predominantemente intrauterina costumam ser manejados pela remoção histeros-



TABELA 38-3 Contraindicações e cuidados com métodos contraceptivos específicos

Condição	CCH <sup>a</sup>	PAP	DMPA	Implantes	SIU-LNG	DIU-Co
1 = sem restrição aos métodos 2 = os benefícios do método superam os riscos 3 = os riscos do método superam os benefícios 4 = o método coloca um risco inaceitavelmente alto à saúde Espaço em branco indica que o método é da categoria 1 ou 2						
Gravidez	4	4	4	4	4	4
Componente de alergia	4	4	4	4	4	4
Pós-parto menor que 21 dias	4					
21-42 dias	2/3 <sup>b</sup>					
Infecção pós-gravidez					4	4
Tabagismo e idade igual ou superior a 35 anos	3/4 <sup>c</sup>					
Câncer de mama ativo	4	4	4	4	4	
Livre do câncer de mama há cinco anos ou mais	3	3	3	3	3	
Riscos cardiovasculares múltiplos	3/4 <sup>d</sup>		3			
HAC bem controlada ou branda	3					
PA sistólica igual ou superior a 160 ou	4		3			
PA diastólica igual ou superior a 100	4		3			
Doença vascular	4		3			
Doença de valva cardíaca complicada	4					
Miocardiopatia periparto	3/4 <sup>d</sup>					
Tromboembolismo venoso agudo ou prévio	3/4 <sup>d</sup>					
Trombofilia	4					
Cirurgia com longa imobilização	4					
DM acima de 20 anos	3/4 <sup>d</sup>		3			
DM e doença de órgão terminal	3/4 <sup>d</sup>		3			
Cirurgia bariátrica e má absorção	3 <sup>e</sup>	3				
Doença intestinal inflamatória	2/3 <sup>d</sup>					
Cirrose (grave, descompensada)	4	3	3	3	3	
Tumores hepáticos <sup>f</sup>	4	3	3	3	3	
Doença sintomática da vesícula biliar	3					
Em risco de de GC/CL					3	3
Cavidade uterina distorcida					4	4
Monitorização da DTG					4	4
IP impulsionado por ritonavir	3	3				
Anticonvulsivantes indutores de enzima <sup>g</sup>	3	3				
Lamotrigina	3					
Rifampina/rifabutina	3	3				
Iniciar/continuar (I/C) <sup>h</sup>						
Condição	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C
DCI atual ou história de DCI	4	2/3	3/3	2/3	2/3	
Acidente vascular encefálico	4	2/3	3/3	2/3		
Enxaqueca com aura	4	2/3	2/3	2/3	2/3	
Enxaqueca, sem aura, menos de 35 anos	2/3					
35 anos ou mais	3/4					
Sangramento vaginal inexplicado <sup>i</sup>			3	3	4/2	4/2
Câncer cervical antes do tratamento					4/2	4/2
Câncer endometrial					4/2	4/2
DIP atual ou cervicite					4/2	4/2
Artrite reumatoide			2/3 <sup>j</sup>			
Hepatite viral aguda	4/2					



TABELA 38-3 Continuação

Condição	Iniciar/continuar (I/C) <sup>h</sup>					
	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C
Aids não controlada com ARV					3/2	3/2
Tuberculose pélvica					4/3	4/3
LES e AAF positivo ou desconhecido	4	3	3	3	3	
LES e trombocitopenia grave			3			3/2
Transplante de órgãos sólidos complicado	4				3/2	3/2

<sup>a</sup>O grupo de contraceptivos de combinação hormonal (CCHs) inclui pílulas, anel vaginal e adesivo.  
<sup>b</sup>Os riscos associados que aumentam o escore da categoria incluem: idade igual ou superior a 35 anos, transfusão no parto, índice de massa corporal igual ou superior a 30, hemorragia pós-parto, cesariana, tabagismo, pré-eclâmpsia.  
<sup>c</sup>Fumar 15 ou mais cigarros por dia aumenta a categoria de risco para 4 nesta faixa etária.  
<sup>d</sup>O escore da categoria de risco é modificado pelos fatores de risco associados e pela gravidade da doença.  
<sup>e</sup>Apenas agentes orais. Anel e adesivo são categoria 1.  
<sup>f</sup>Adenoma hepático benigno ou câncer hepatocelular.  
<sup>g</sup>Estes incluem fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, topiramato.  
<sup>h</sup>Naqueles métodos nas colunas de Iniciar/Continuar, o primeiro número do US MEC refere-se ao fato de que um método deve ser iniciado em uma paciente afetada. Para pacientes que inicialmente desenvolvem a condição enquanto usam um método específico, o segundo número refere-se aos riscos de prosseguir com este método.  
<sup>i</sup>Antes da avaliação.  
<sup>j</sup>Aquelas com corticosteroides crônicos e risco de fratura óssea.  
AAF, anticorpos antifosfolípidos; Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida; ARV, antirretroviral; DCI, doença cardíaca isquêmica; DIP, doença inflamatória pélvica; DIU-Co, dispositivo intrauterino de cobre; DM, diabetes melito; DMPA, acetato de medroxiprogesterona de depósito; DTGs, doença trofoblástica gestacional; GC/CL, infecção por gonorréia/clamídia; HAC, hipertensão crônica; IP, inibidor da protease; LES, lúpus eritematoso sistêmico; PA, pressão arterial; PAPs, pílulas de apenas progesterona; SIU-LNG, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.  
Adaptada dos Centers for Disease Control and Prevention, 2010b, 2011, 2013.

cópica do DIU. Em contrapartida, os dispositivos que perfuraram quase por completo ou na totalidade a parede uterina são removidos com mais facilidade de forma laparoscópica. Dispositivos quimicamente inertes em geral são removidos com mais facilidade a partir da cavidade peritoneal. Entretanto, um dispositivo extrauterino contendo cobre costuma induzir uma reação inflamatória local intensa e aderências. Assim, DIUs-Co podem aderir com mais firmeza. A laparotomia pode ser necessária, e a preparação do intestino é considerada. As perfurações dos intestinos grosso e delgado e das fístulas vesicais e intestinais foram registradas longe da inserção (Lyon, 2012; Mascarenhas, 2012; Zeino, 2011).

Alterações menstruais

As mulheres que optam pelo DIU-Co devem ser informadas de que pode haver desenvolvimento de dismenorrea e menorragia. Esses casos com frequência são tratados com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (Grimes, 2006). O sangramento em profusão pode causar anemia por deficiência de ferro, para a qual sais de ferro orais são administrados (Hassan, 1999).  
Com o SIU-LNG, as mulheres são aconselhadas a esperar sangramento irregular por até seis meses após a colocação e, após isso, esperar menstruações mensais mais leves ou mesmo ausência da menstruação (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2013a). Especificamente, o dispositivo Mirena está associado à amenorrea progressiva, o que é reportado por 30% das usuárias depois de dois anos e por 60% depois de 12 anos (Ronnerdag, 1999). Isso com frequência está associado à melhora da dismenorrea.

Infecção

O risco de infecção relacionado com o DIU está aumentado apenas durante os primeiros 20 dias depois da inserção (Farley, 1992). Das mulheres que desenvolvem uma infecção durante esse tempo, a maioria tem uma infecção cervical coe-

xistente não reconhecida. De acordo com isso, as mulheres em risco de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) devem ser rastreadas antes ou no momento da inserção do DIU (Centers for Disease Control and Prevention, 2010a; Sufrin, 2012). Dito isto, a inserção do dispositivo não deve ser adiada enquanto se espera os resultados do exame de PAP, *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis* em mulheres assintomáticas. Se essas bactérias forem encontradas e a paciente não apresentar sintomas, então o DIU pode permanecer e o tratamento deve ser prescrito como detalhado no Capítulo 65. É importante salientar que a profilaxia antimicrobiana de rotina antes da inserção não é recomendada (Grimes, 2001; Walsh, 1998). Além disso, a American Heart Association não recomenda a profilaxia da endocardite infecciosa com a inserção (Wilson, 2007).  
Após essas primeiras três semanas, o risco de infecção não aumenta nas usuárias de DIU que, por outro lado, poderiam apresentar um risco baixo de DST. De maneira correspondente, o DIU parece causar pouco aumento, se causar, no risco de infertilidade nessas pacientes de baixo risco (Hubacher, 2001). Por esses motivos, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011a, 2012a) recomenda que as mulheres que apresentam baixo risco para DSTs, incluindo adolescentes, sejam boas candidatas para os DIUs (Tabela 38-3). O DIU também é seguro e efetivo em mulheres infectadas pelo vírus do HIV e pode ser usado nas outras que são imunodeficientes (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).  
Se houver desenvolvimento da infecção, ela pode assumir várias formas e costuma requerer antimicrobianos de espectro amplo. O aborto séptico requer evacuação uterina imediata, além dos antimicrobianos. A doença inflamatória pélvica (DIP) sem abscesso é tratada com antibióticos sistêmicos. Existem preocupações teóricas de que um DIU coexistente poderia piorar a infecção ou atrasar sua resolução. Embora um profissional possa optar, nesse cenário, pela remoção do DIU, a evidência também sustenta permitir que o dispositivo permaneça durante o



tratamento naquelas mulheres hospitalizadas com DIP branda ou moderada (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b; Tepper, 2013). Por fim, o *abscesso tubo-ovariano* pode se desenvolver com DIP e é tratado de forma agressiva com antibióticos de espectro amplo intravenosos e remoção do DIU.

Além dessas infecções, a *Actinomyces israelii* é uma bactéria vaginal indígena anaeróbia, de crescimento lento, gram-positiva, que raramente causa infecção com formação de abscesso (Persson, 1984). Alguns a têm encontrado com mais frequência na flora vaginal ou nos esfregaços Papanicolaou de usuárias de DIU (Curtis, 1981; Fiorino, 1996). As recomendações atuais aconselham que uma mulher assintomática possa manter seu DIU e não precisa de tratamento (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c; Lippes, 1999; Westhoff, 2007a). Contudo, quando os sinais ou sintomas de infecção se desenvolvem em mulheres que alojam o *Actinomyces*, o dispositivo deve ser removido e ser instituída a terapia antimicrobiana. Os achados iniciais incluem febre, perda de peso, dor abdominal e secreção ou sangramento vaginal anormal. O *Actinomyces* é sensível aos antimicrobianos com cobertura gram-positiva, notadamente as penicilinas.

### Gravidez com um dispositivo intrauterino

Para as mulheres que engravidam enquanto usam um DIU, a gravidez ectópica deve ser excluída ([Capítulo 19](#)). Com a gravidez intrauterina, até cerca de 14 semanas de gestação, o fio pode ser visível através do colo e, se visto, deve ser agarrado e o DIU deve ser removido com uma tração gentil para fora. Essa ação reduz complicações como abortamento subsequente, corioamnionite e parto pré-termo (Brahmi, 2012; Kim, 2010). Tatum e colaboradores (1976) registraram taxa de aborto de 54% com o dispositivo mantido na posição em comparação com uma taxa de 25% quando foi prontamente removido.

Quando o fio não está visível, as tentativas para localizar e remover o dispositivo podem resultar em aborto. No entanto, alguns profissionais utilizaram com sucesso a ultrassonografia para auxiliar na remoção de dispositivos sem fios visíveis (Schiesser, 2004). Depois de alcançada a viabilidade fetal, não está evidente se é melhor remover um DIU cujo fio está visível e acessível ou deixá-lo na posição. Não há evidência de que as malformações fetais estejam aumentadas com um dispositivo na posição (Tatum, 1976).

O aborto no segundo trimestre com DIU em posição é mais provável de ser infectado (Vessey, 1974). A sepse pode ser fulminante e fatal. As mulheres grávidas com um dispositivo no útero que demonstrem qualquer evidência de infecção pélvica são tratadas com terapia antimicrobiana intensiva e evacuação uterina imediata. Por causa desses riscos, a mulher deve receber a opção do término precoce da gestação quando o dispositivo não pode ser removido cedo na gravidez. Por fim, nas mulheres que deram à luz com um dispositivo em posição, devem ser empreendidas as etapas apropriadas após o parto para identificar o DIU e removê-lo.

### ■ Inserção

#### Momento

Imediatamente após o aborto, abortamento cirúrgico ou parto, um DIU pode ser inserido na ausência de infecção. Do mesmo modo, Shimoni e colaboradores (2011) descrevem inserção

“imediata” uma semana após o abortamento clínico. O risco de expulsão do DIU é um pouco mais alto se este for colocado logo após qualquer uma dessas gestações recentes. Assim, as vantagens de prevenir futuras gestações indesejadas parecem superar isso (Bednarek, 2011; Chen, 2010; Grimes, 2010a; Steenland, 2011).

As técnicas de inserção dependem do tamanho uterino. Após a evacuação do primeiro trimestre, o DIU pode ser colocado usando as instruções do fabricante. Se a cavidade uterina estiver mais larga, o DIU pode ser colocado usando uma pinça de anel com orientação ultrassonográfica (Stuart, 2012). Logo após o parto vaginal ou por cesariana, o DIU pode ser colocado manualmente ou com um instrumento (Grimes, 2010b). Para reduzir as taxas de expulsão e para minimizar o risco de perfuração, alguns profissionais podem optar pela espera da involução completa – pelo menos seis semanas após o parto. As mulheres que deram à luz no Parkland Hospital são observadas em três semanas após o parto, sendo que os DIUs são inseridos com seis semanas de pós-parto ou mais cedo, quando a involução é completa.

Para a colocação não relacionada à gravidez, a inserção próxima ao final da menstruação normal, quando o colo em geral está mais macio e um pouco mais dilatado, pode ser mais fácil e, ao mesmo tempo, pode excluir gravidez precoce. Contudo, a inserção não se limita a esse momento. Para a mulher que tem certeza de que não está grávida e não deseja engravidar, a inserção é feita a qualquer momento.

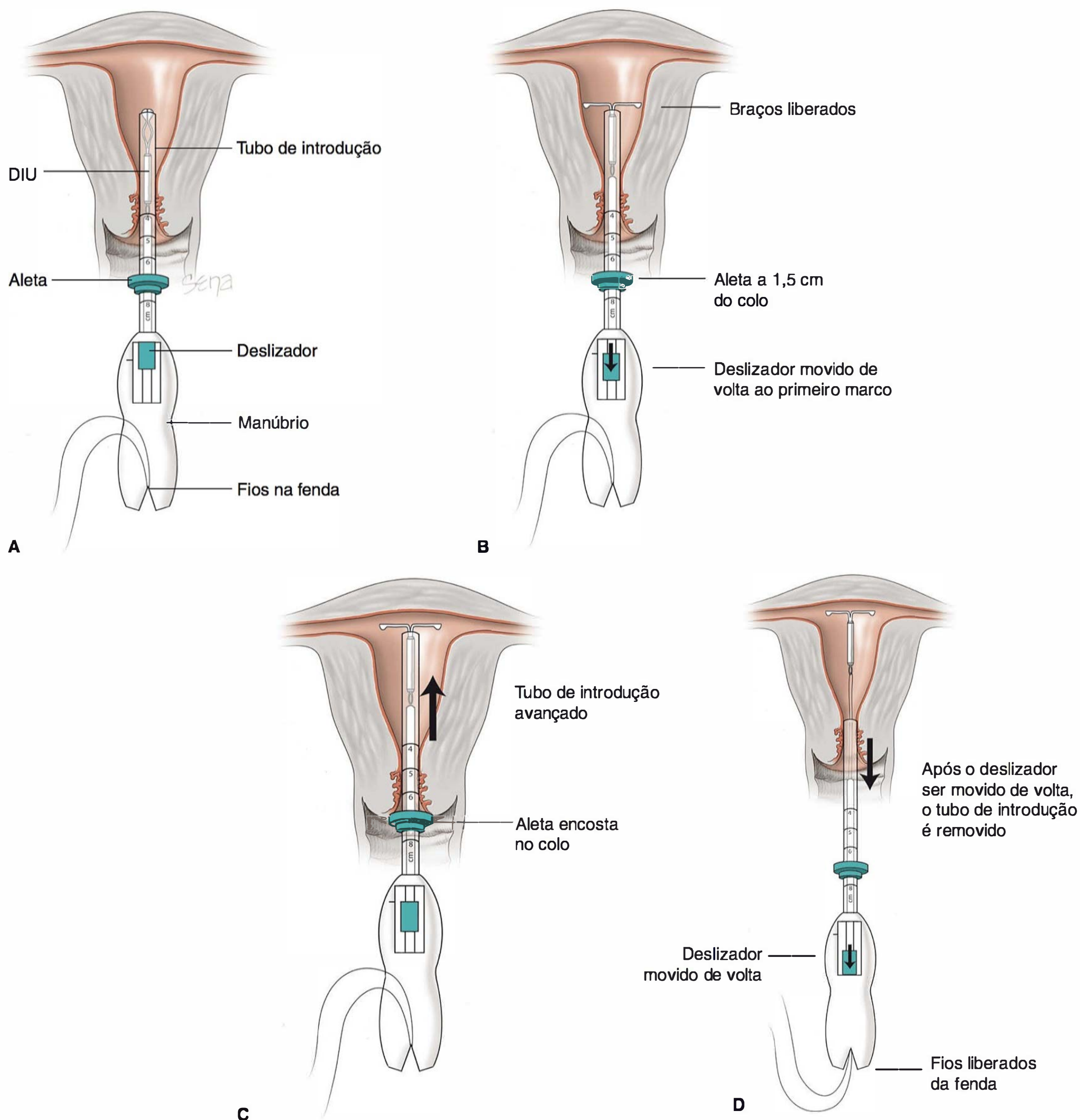
### Técnica

Antes da inserção, diversas etapas do procedimento são empreendidas. Quaisquer contraindicações são identificadas. Se elas não existirem, a mulher é aconselhada, e o consentimento por escrito é obtido. Um AINE oral, com ou sem codeína, pode ser usado para aliviar as cólicas (Karabayirli, 2012). A forte evidência não sustenta uma vantagem do misoprostol suplementar, da instilação de lidocaína no canal cervical ou intrauterino ou do bloqueio paracervical para diminuir a dor na inserção (McNicholas, 2012; Nelson, 2013; Swenson, 2012). O exame pélvico bimanual é realizado para identificar a posição e o tamanho uterino. As anormalidades são avaliadas, pois elas podem contraindicar a inserção. A cervicite mucopurulenta ou a vaginite significativa devem ser adequadamente tratadas e resolvidas antes da inserção do DIU.

A superfície cervical é limpa com uma solução antisséptica, devendo ser usados instrumentos estéreis e um DIU estéril. Um tenáculo é colocado sobre o lábio cervical, sendo que o canal e a cavidade uterina são retificados ao se aplicar a tração suave. O útero é então sondado para identificar a direção e a profundidade da cavidade uterina. Passos específicos da inserção de DIU de cobre e Mirena são mostrados nas [Figuras 38-2 e 38-3](#) e resumidos em suas respectivas embalagens.

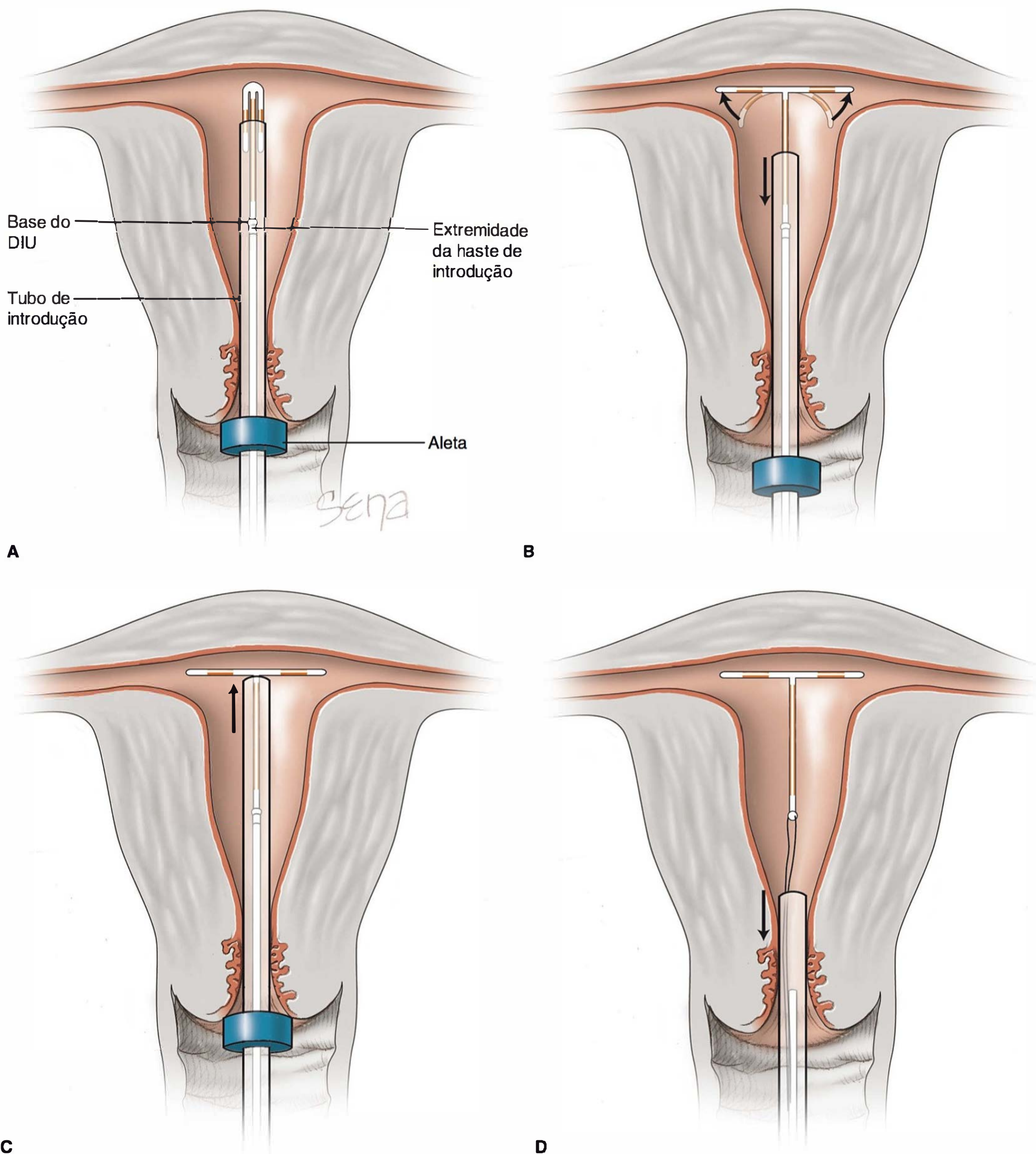
Após a inserção, apenas os cordões devem ser visíveis fazendo o trajeto a partir do colo. Eles são aparados para permitir que 3 a 4 cm façam protrusão para dentro da vagina, e seu comprimento é registrado. Quando há suspeita de que o dispositivo não está na posição correta, então a posição deve ser confirmada, usando a ultrassonografia, quando necessário. Quando o DIU não está totalmente posicionado dentro do útero, ele é removido e substituído por um novo dispositivo. Um dispositivo expelido ou parcialmente expelido não deve ser reinserido.





**FIGURA 38-2** Inserção do sistema intrauterino *Mirena*. A princípio, os filamentos a partir de trás do deslizador são liberados primeiro para pender livremente. O deslizador encontrado no manúbrio deve ser posicionado no ápice do manúbrio mais próximo do dispositivo. Os braços do dispositivo intrauterino (DIU) são orientados no sentido horizontal. A aleta no lado de fora do tubo de introdução é posicionada a partir da ponta do DIU para refletir a profundidade encontrada com a sonda uterina. **A.** À medida que ambos os filamentos são puxados, o DIU *Mirena* é extraído para o tubo de introdução. Em seguida, os fios são firmemente fixados por baixo na fenda do manúbrio. Nessas demonstrações, o tubo de introdução foi escorçado. Esse tubo é gentilmente inserido no útero até que a aleta se situe 1,5 a 2 cm a partir do orifício cervical externo para permitir que os braços abram. **B.** Enquanto se segura o introdutor com firmeza, os braços do DIU são liberados puxando o deslizador de volta para atingir o marco horizontal do manúbrio, mas não adiante. **C.** O introdutor é então gentilmente orientado para a cavidade uterina até que sua aleta toque o colo. **D.** O dispositivo é liberado segurando o tubo de introdução com firmeza na posição e puxando o deslizador até o fim. Os fios serão automaticamente liberados da fenda. Em seguida, o introdutor pode ser removido, e os fios do DIU são aparados.





**FIGURA 38-3** Inserção do dispositivo intrauterino de cobre (DIU-CO) T 380A. O útero é sondado e o DIU é carregado para dentro de seu tubo de introdução não mais que 5 minutos antes da inserção. Uma aleta de plástico azul no exterior do tubo de introdução é posicionada a partir da extremidade do DIU para refletir a profundidade uterina. Os braços do DIU devem se situar em um plano semelhante à porção plana da aleta azul alongada. **A.** O tubo de introdução, com o DIU carregado, é passado na cavidade endometrial. Uma haste de introdução branca longa e sólida confina a base do DIU. Quando a aleta azul faz contato com o colo, a inserção é interrompida. **B.** Para liberar os braços do DIU, a haste branca sólida dentro do tubo de introdução é firmemente mantida, enquanto o tubo de introdução é afastado não mais de 1 cm. **C.** O tubo de introdução, não a haste de introdução, é então cuidadosamente movido para cima em direção ao topo do útero até que se perceba uma leve resistência. Em nenhum momento durante a inserção a haste de introdução é avançada à frente. **D.** Primeiro, a haste branca sólida e, então, o tubo de inserção são individualmente retirados. Ao término, apenas os fios devem ser visíveis, fazendo protrusão a partir do colo. Eles são aparados para permitir que 3 a 4 cm se estendam para dentro da vagina.



## CONTRACEPÇÃO REVERSÍVEL DE LONGA DURAÇÃO: IMPLANTES DE PROGESTERONA

### Implante de etonogestrel

A contracepção pode ser fornecida por cilindros finos e flexíveis contendo progesterona que são implantados de modo subdérmico e liberam hormônio durante muitos anos. Um deles, o *Implanon*, é um implante com uma haste simples com 68 mg de etonogestrel coberto com copolímeros de etileno acetato de vinila. O implante é colocado de modo subdérmico na superfície média do braço superior 8 a 10 cm a partir do cotovelo, no sulco do bíceps, e é alinhado ao eixo longo do braço. Pode ser utilizado como contracepção por três anos e, em seguida, é substituído no mesmo local ou no braço oposto (Merck, 2012a).

O *Implanon* não é radiopaco, sendo que um implante mal colocado pode ser identificado com ultrassonografia, usando um transdutor de feixes lineares de 10 a 15 MHz (Shulman, 2006). Em alguns casos, a imagem por RM pode ser requerida se a informação suplementar for necessária apesar da ultrassonografia (Correia, 2012). Para melhorar a detecção radiológica, o fabricante desenvolveu o *Nexplanon*, que é formatado do mesmo modo e farmacologicamente idêntico ao *Implanon*, mas é radiopaco. Além disso, o dispositivo de introdução do *Nexplanon* é projetado para ajudar com a colocação subdérmica e prevenir as inserções mais profundas. Ambos os implantes são altamente efetivos, e o mecanismo de ação para produtos com apenas progestina é descrito a seguir (Croxatto, 1998; Mommers, 2012). Embora ainda aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), o *Implanon* não é mais distribuído pelo fabricante.

### Implantes de levonorgestrel

Os primeiros implantes de progesterona continham levonorgestrel, e os sistemas ainda estão disponíveis fora dos EUA. O *Jadelle*, originalmente denominado *Norplant-2*, fornece levonorgestrel e contracepção por cinco anos por meio de duas hastes de Silastic implantadas no nível subdérmico. Após esse tempo, as hastes podem ser removidas e, se desejado, novas hastes podem ser inseridas no mesmo local (Bayer Schering Pharma Oy, 2010). O *Jadelle* é aprovado pela FDA, contudo não é comercializado ou distribuído nos EUA (Population Council, 2013). O sino-implante II é um implante de duas hastes com a mesma quantidade (150 mg) de levonorgestrel e o mesmo mecanismo de ação do *Jadelle*, mas fornece quatro anos de contracepção (Shangai Dahua Pharmaceutical, 2012). O sino-implante II é fabricado na China e aprovado para uso por vários países na Ásia e na África.

Os dois sistemas de implantes são altamente eficazes, e o mecanismo de ação para produtos apenas com progestina é descrito adiante. Como o implante de etonogestrel, esses sistemas são colocados de forma subdérmica na parte interna do braço, cerca de 8 cm a partir do cotovelo, e possuem etapas de remoção similares. Os implantes variam quanto a sua técnica de inserção, e as instruções do fabricante devem ser consultadas.

O precursor desses implantes foi o Sistema *Norplant*, que fornecia levonorgestrel em seis hastes de Silastic implantadas de forma subdérmica. O fabricante interrompeu a distribuição do sistema em 2002.

### Efeitos adversos específicos do método

Os riscos que são específicos dos implantes originam-se principalmente do mal posicionamento. Em primeiro lugar, os ramos do nervo cutâneo antebraquial medial podem ser lesionados se o implante ou a agulha de inserção forem colocado com muita profundidade ou se a exploração por um implante perdido for agressiva. Clinicamente, dormência e parestesia sobre o aspecto anteromedial do antebraço são observadas (Brown, 2012; Wechselberger, 2006). Em segundo lugar, dispositivos não palpáveis não são incomuns e podem requerer imagem radiológica para localização como anteriormente descrito. Se a imagem não conseguir localizar o *Implanon* ou o *Nexplanon*, a determinação do nível de etonogestrel no sangue pode ser usada para verificar que o implante está no local.

### Inserção

#### Momento

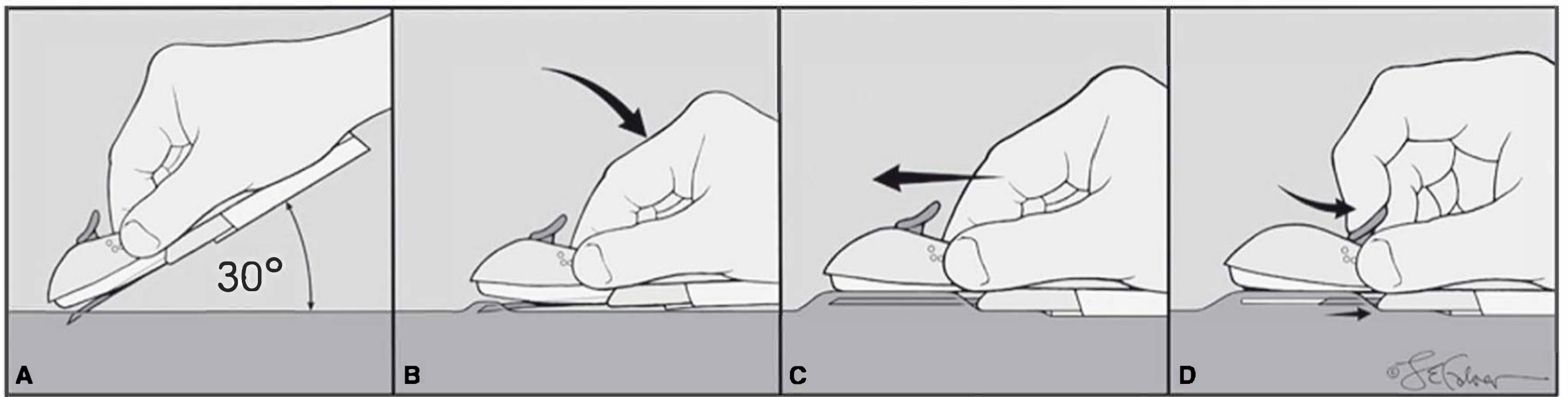
Para aquelas mulheres que não usam contracepção hormonal no momento, o implante de etonogestrel é, de forma ideal, inserido em cinco dias do início da menstruação. Se inserido mais tarde no ciclo, então a contracepção alternativa é recomendada por sete dias após a colocação. Com os implantes liberadores de levonorgestrel, a contracepção é estabelecida em 24 horas se inseridos dentro dos primeiros sete dias do ciclo menstrual (Sivin, 1997; Steiner, 2010). Para métodos de transição, um implante é colocado no dia da primeira pílula de contraceptivo oral combinado (COC) de placebo; no dia que seria da próxima injeção de DMPA, ou dentro de 24 horas da ingestão da última PAP (Merck, 2012a). Relacionado à gravidez, um implante pode ser inserido antes da alta após o parto, o aborto ou o abortamento.

#### Técnica de inserção do *Nexplanon*

Com a paciente deitada, seu braço, antebraço e mão não dominantes são estendidos na cama com os aspectos internos de cada um expostos para cima, e o cotovelo é flexionado. O local de inserção é marcado com uma caneta estéril 8 a 10 cm proximal ao côndilo medial do úmero. Um segundo marco é colocado 4 cm proximalmente e delineia o trajeto final do implante. O *Nexplanon* é inserido usando a técnica estéril. A área é limpa de modo asséptico e uma cânula anestésica de lidocaína a 1% é colocada por baixo da pele junto ao trajeto de inserção planejado. O implante é, então, colocado como mostrado na [Figura 38-4](#). Após a colocação, a paciente e o profissional devem palpar e identificar ambas as extremidades do implante de 4 cm. Para minimizar a lesão no local, uma bandagem de pressão é criada ao redor do braço e é removida no dia seguinte.

Com a remoção do implante esterilizado, a extremidade proximal é pressionada com um dedo para permitir que a extremidade distal forme uma saliência em direção à pele. Após anestesiá-la a pele sobre essa saliência, a pele é incisada 2 mm em direção ao cotovelo junto ao eixo longo do braço. A extremidade proximal do implante é, então, pressionada em direção a essa incisão. Uma vez visível, o implante distal é agarrado com um hemostato e removido. Se presentes, adesões superficiais circundando o implante podem ser dissecadas para fora com as pontas do hemostato colocadas na incisão.





**FIGURA 38-4** Inserção do *Nexplanon*. Uma caneta estéril marca o local da inserção, que é 8 a 10 cm proximal ao côndilo medial do úmero. Um segundo marco é colocado 4 cm de modo proximal ao longo do eixo longo do braço. A área é limpa de modo asséptico e uma cânula anestésica de lidocaína a 1% é injetada junto ao trajeto da inserção planejado. **A.** O dispositivo de inserção é agarrado nas ondulações do pegador encontradas em ambos os lados e a tampa da agulha é removida. O dispositivo pode ser observado dentro do calibre da agulha. O bisel da agulha perfura a pele a um ângulo de 30°. **B.** Uma vez que todo o bisel está subcutâneo, a agulha é rapidamente angulada para baixo para situar-se horizontalmente. **C.** É importante salientar que a pele é drenada para cima pela agulha à medida que esta lentamente avança de forma horizontal e subdêrmica. **D.** Uma vez que a agulha está completamente inserida, a alavanca no topo do dispositivo é puxada para trás na direção do profissional. Isso retrai a agulha e, desse modo, deposita o implante. O dispositivo é então erguido da pele. Após a colocação, a paciente e o profissional devem palpar o implante de 4 cm.

## GRUPO DE CONTRACEPTIVOS DE APENAS PROGESTERONA

### Ações e efeitos colaterais

Os contraceptivos de apenas progesterona incluem os implantes descritos, pílulas e injetáveis. Como sua ação contraceptiva primária, essas progesteronas suprimem o hormônio luteinizante (LH, de *luteinizing hormone*) e, por sua vez, bloqueiam a ovulação. Como outros efeitos, o muco cervical é engrossado para retardar a passagem de espermatozoides, e a atrofia deixa o endométrio desfavorável para a implantação. A fertilidade é restaurada rapidamente após a cessação da contracepção de apenas progesterona, com a exceção do DMPA, como descrito anteriormente (Mansour, 2011).

Para todos os métodos de apenas progesterona, o sangramento uterino irregular é uma desvantagem distinta. Ele pode se manifestar como metrorragia ou menorragia e é o evento adverso mais frequentemente registrado que leva à interrupção do método. Com frequência, o aconselhamento e a tranquilização sobre esse efeito são suficientes. O sangramento particularmente problemático pode ser melhorado por um ou dois ciclos de COC, por um curso de 1 a 3 semanas de estrogênio isolado ou por um curso rápido de AINE combinado com o método estabelecido. Felizmente, com o uso prolongado, as progesteronas induzem a atrofia endometrial, que leva à amenorreia sustentada, e, para a paciente bem aconselhada, isso costuma ser uma vantagem.

A maioria dos métodos contraceptivos de apenas progesterona não afeta significativamente o metabolismo de lipídeo, os níveis de glicose, os fatores hemostáticos, a função hepática, a função da tireoide e a pressão arterial (Dorflinger, 2002). Além disso, eles não se mostraram aumentando o risco de tromboembolismo, acidente vascular encefálico (AVE) ou doença cardiovascular (Mantha, 2012; OMS, 1998). Contudo, como descrito adiante, o aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoprotein*) e a diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL, de *high-density lipoprotein*) observados com o DMPA podem ser menos desejáveis se houver riscos cardíacos e vasculares.

Os métodos com apenas progesterona não prejudicam a produção láctea e são uma ótima opção para a lactante. Não há aumento nos riscos de neoplasia do trato genital ou mamária (Wilailak, 2012; OMS, 1991a,b, 1992). O ganho de peso e a perda de densidade mineral óssea não são efeitos colaterais proeminentes desse grupo contraceptivo, com exceção do DMPA, como observado adiante (Funk, 2005; Lopez, 2011). Os cistos ovarianos funcionais desenvolvem-se com uma enorme frequência em mulheres que usam agentes com apenas progesterona, embora, em geral, eles não necessitem de intervenção (Brache, 2002; European Society of Human Reproduction and Embryology, 2001). Por fim, uma associação entre depressão e DMPA ou PAP é incerta (Civic, 2000; Sventdal, 2012; Westhoff, 1995). As mulheres com depressão podem ser submetidas a esses métodos, mas o acompanhamento após o início é razoável.

### Contraindicações aos contraceptivos de apenas progesterona

Esses métodos são ideais para a maioria das mulheres, mas as contraindicações e as precauções estão associadas com algumas condições. Câncer de mama atual e gravidez são as duas únicas contraindicações absolutas. Contudo, as condições para as quais limitação e cuidado devem ser observados são listadas na [Tabela 38-3](#).

Existem algumas ocasiões nas quais as restrições do fabricante diferem do US MEC. Em primeiro lugar, a informação prescrita pelo fabricante lista trombose ou distúrbios tromboembólicos como contraindicações (Merck, 2012a; Pfizer, 2012). Contudo, para mulheres com esses problemas, o US MEC considera métodos contendo progesterona da categoria 2. Em segundo lugar, para muitos produtos de progesterona, os fabricantes observam gravidez ectópica prévia como uma contraindicação. Isso é secundário ao efeito da progesterona de desacelerar a motilidade da trompa uterina e, desse modo, atrasar o transporte de óvulo fertilizado para a cavidade endometrial. Novamente, o US MEC considera implantes e injetáveis de progesterina como categoria 1, e PAPs são categoria 2 para aquelas com gravidez ectópica.



## CONTRACEPÇÃO BEM EFETIVA: CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Esses contraceptivos atualmente estão disponíveis em formas que contêm estrogênio e progesterona ou contêm apenas progesterona. Os injetáveis de apenas progesterona e as pílulas são considerados extremamente efetivos, ainda que agentes de segunda fileira, devido à necessidade de aumento do comprometimento da paciente. De maneira similar, os produtos contendo estrogênio e progesterona, muitas vezes chamados de contraceptivos de combinação hormonal (CCHs), são considerados nessa categoria. Eles podem ser supridos como pílulas, anéis transvaginais ou adesivos transdérmicos.

### Mecanismo de ação dos contraceptivos de combinação hormonal

As ações contraceptivas dos CCHs são múltiplas, porém o efeito mais importante é a supressão dos fatores de liberação da gonadotrofina hipotalâmica. Isso, por sua vez, impede a secreção hipofisária do hormônio folículo-estimulante (FSH, de *follicle-stimulating hormone*) e do LH para inibir a ovulação. O componente de progesterona fornece prevenção da ovulação suprimindo o LH; ele engrossa o muco cervical e, desse modo, retarda a passagem de espermatozoides e deixa o endométrio desfavorável para a implantação. O estrogênio impede a ovulação ao suprimir a liberação de FSH. Ele também estabiliza o endométrio, o que evita o sangramento intermenstrual – também conhecido como *sangramento inesperado*. O efeito geral é um método extremamente efetivo, ainda que altamente reversível (Mansour, 2011).

### Pílulas de contraceptivos orais combinados Composição

As pílulas de COCs são o método mais frequentemente usado para controle da natalidade nos EUA. Em uma pesquisa de 2006 a 2010, 17% das mulheres nos EUA estavam usando esses contraceptivos (Jones, 2012). Os COCs são comercializados em uma variedade muito grande (**Tabela 38-4**). Muitos também estão disponíveis como genéricos, e a FDA (2013) confirma a bioequivalência dos COCs genéricos. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) sustenta o uso dos COCs de marca ou genéricos.

Farmacologicamente, o etinil estradiol é o estrogênio mais comum presente nas formulações de COCs nos EUA. De modo menos frequente, o mestranol ou o valerato de estradiol é usado. Os efeitos indesejados atribuídos com mais frequência ao componente de estrogênio incluem sensibilidade da mama, retenção de líquido, ganho de peso, náusea e cefaleia.

Os COCs também contêm uma das várias progestinas que são estruturalmente relacionadas à progesterona, à testosterona ou à espironolactona. Assim, essas progesteronas se unem de maneira variável à progesterona, ao androgênio, ao estrogênio, ao glicocorticoide e aos receptores de mineralocorticoides. Essas afinidades explicam muitos efeitos colaterais relacionados às pílulas e muitas vezes são usadas para comparar uma progesterona com outra.

Muitas progesteronas usadas nos COCs estão relacionadas à testosterona e podem causar efeitos colaterais androgênicos como acne e níveis adversos de HDL e LDL. Para evitar esses efeitos, foram desenvolvidas progesteronas mais estrutural-

mente similares à molécula de progestona. O acetato de medroxiprogesterona é um exemplo, mas é principalmente usado em uma forma injetável com apenas progesterona. Outro exemplo é o acetato de nomegestrol, usado em um COC aprovado fora dos EUA. Apesar dessas diferenças farmacológicas, a verdadeira vantagem de uma progesterona sobre outra é menos aparente clinicamente (Lawrie, 2011; Moreau, 2007).

Outra progesterona, a drospirenona, é estruturalmente similar à espironolactona. As doses usadas nos COCs comercializados atualmente possuem efeitos similares a 25 mg desse hormônio diurético (Seeger, 2007). A drospirenona apresenta atividade antiandrogênica, fornece uma ação antialdosterona para minimizar a retenção de água e tem propriedades antimineralocorticoides que podem, em teoria, causar retenção de potássio e hipercalcemia (Krattenmacher, 2000). Assim, ela é evitada em mulheres com insuficiência renal ou suprarrenal ou com disfunção hepática. Além disso, recomenda-se a monitoração dos níveis séricos de potássio no primeiro mês para as pacientes tratadas cronicamente e ao mesmo tempo com qualquer medicamento associado à retenção de potássio. Esses medicamentos incluem AINEs, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II, heparina, antagonistas da aldosterona e diuréticos poupadores de potássio (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2012).

Desde o desenvolvimento dos COCs, o conteúdo de estrogênio e progestina foi notadamente reduzido para minimizar os efeitos adversos. Atualmente, a dose mínima aceitável é limitada por sua capacidade de evitar a gravidez e o sangramento inesperado inaceitável. Embora o conteúdo de estrogênio diário varie de 10 a 50 µg de etinil estradiol, a maioria contém 35 µg ou menos.

Nos COCs chamados de *pílulas monofásicas*, a dose de progesterona permanece constante durante o ciclo. Em outros, a dose muitas vezes é variada, e os termos *pílula bifásica*, *trifásica* ou *quadrifásica* são usados dependendo do número de mudanças de dose dentro do ciclo. Em algumas formulações, a dose de estrogênio também varia. Em geral, as pílulas fásicas foram desenvolvidas para reduzir a quantidade de progesterona total por ciclo, sem prejudicar a eficácia contraceptiva ou o controle do ciclo. A vantagem teórica de uma dose menor de progesterona total por ciclo não foi corroborada clinicamente (Moreau, 2007). O controle do ciclo também parece ser comparável entre as pílulas monofásicas até trifásicas (van Vliet, 2006, 2011a,b).

### Administração

Os hormônios são administrados diariamente por um tempo especificado (21 a 81 dias) e depois são substituídos por placebo por um tempo especificado (4 a 7 dias), chamado de “intervalo sem pílula”. Durante esses dias sem pílula, espera-se o sangramento da abstinência.

Com a tendência de diminuir as doses de estrogênio para minimizar os efeitos colaterais, há preocupação quanto ao desenvolvimento folicular e à ovulação. Opondo-se a isso, a duração da pílula ativa em algumas formulações é estendida para 24 dias. Esses esquemas de 24/4 parecem reduzir a ovulação e as taxas de sangramento inesperado (Fels, 2013).

De modo alternativo, foram implementadas durações mais longas de hormônios ativos, destinadas a minimizar o número de episódios de abstinência (Edelman, 2006). Esses produtos de ciclo estendido produzem um ciclo de 13 semanas, isto é, 12 semanas de uso de hormônio, seguidas por uma semana para a



TABELA 38-4 Formulações de contraceptivos orais combinados

Nome do produto	Estrogênio	μg (dias) <sup>a</sup>	Progestina	mg (dias)
<b>Preparações monofásicas</b>				
<i>20 a 25 μg de estrogênio</i>				
Yaz, Loryna	EE	20 (24)	Drospirenona	3,00 (24)
Beyaz <sup>b</sup>	EE	20 (24)	Drospirenona	3,00 (24)
Aviane, Falmina, Lessina, Orsythia	EE	20	Levonorgestrel	0,10
Loestrin 1/20, Junel 1/20, Microgestin 1/20	EE	20	Acetato de noretindrona	1,00
Loestrin Fe 1/20 <sup>c</sup> , Gildess Fe 1/20 <sup>c</sup> , Junel Fe 1/20 <sup>c</sup> , Microgestin Fe 1/20 <sup>c</sup>	EE	20	Acetato de noretindrona	1,00
Loestrin 24 Fe <sup>c</sup>	EE	20 (24)	Acetato de noretindrona	1,00 (24)
<i>30 a 35 μg de estrogênio</i>				
Desogen, Ortho-Cept, Emoquette	EE	30	Desogestrel	0,15
Yasmin, Syeda	EE	30	Drospirenona	3,00
Safyral <sup>b</sup>	EE	30	Drospirenona	3,00
Kelnor, Zovia 1/35	EE	35	Diacetato de etinodiol	1,00
Nordette, Altavera, Introvale, Kurvelo, Levora, Marlissa, Portia	EE	30	Levonorgestrel	0,15
Lo/Ovral, Cryselle, Low-Ogestrel, Elinest	EE	30	Norgestrel	0,30
Ovcon-35, Balziva, Briellyn, Philith, Gildagia	EE	35	Noretindrona	0,40
Femcon F <sup>e</sup>	EE	35	Noretindrona	0,40
Brevicon, Modicon, Nortrel 0,5/35, Wera	EE	35	Noretindrona	0,50
Ortho-Novum 1/35, Norinyl 1 + 35, Nortrel 1/35, Norethin 1/35, Cyclofem 1/35, Alyacen 1/35, Dasetta 1/35	EE	35	Noretindrona	1,00
Loestrin 1,5/30, Junel 1,5/30, Microgestin 1,5/30	EE	30	Acetato de noretindrona	1,50
Loestrin Fe 1,5/30 <sup>c</sup> , Junel Fe 1,5/30 <sup>c</sup> , Microgestin Fe 1,5/30 <sup>c</sup> , Gildess Fe 1,5/30 <sup>c</sup>	EE	30	Acetato de noretindrona	1,50
Ortho-Cyclen, Sprintec, Previfem, Estarylla, Mono-Linyah	EE	35	Norgestimato	0,25
<i>50 μg estrogênio</i>				
Ogestrel	EE	50	Norgestrel	0,50
Zovia 1/50	EE	50	Diacetato de etinodiol	1,00
Norinyl 1 + 50	Mes	50	Noretindrona	1,00
Ovcon 50	EE	50	Noretindrona	1,00
<b>Preparações multifásicas</b>				
<i>10 μ de estrogênio</i>				
Lo Loestrin Fe <sup>c</sup>	EE	10 (24) 10 (2)	Acetato de noretindrona	1,00 (24)
<i>20 μg de estrogênio</i>				
Mircette, Kariva, Viorele	EE	20 (21) 0 (2) 10 (5)	Desogestrel	0,15
<i>25 μg de estrogênio</i>				
Ortho Tri-Cyclen Lo, Tri Lo Sprintec	EE	25	Norgestimato	0,18 (7) 0,215 (7) 0,25 (7)
Cyclessa, Velivet	EE	25	Desogestrel	0,1 (7) 0,125 (7) 0,15 (7)
<i>30 a 35 μg de estrogênio</i>				
Ortho Tri-Cyclen, Tri-Sprintec, Tri-Previfem, Tri-Linyah, Tri-Estarylla	EE	35	Norgestimato	0,18 (7) 0,215 (7) 0,25 (7)
Trivora, Enpresse, Levonest, Myzilra	EE	30 (6) 40 (5) 30 (10)	Levonorgestrel	0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)



TABELA 38-4 Continuação

Nome do produto	Estrogênio	µg (dias) <sup>a</sup>	Progestina	mg (dias)
Estrostep <sup>c</sup> , Tri-Legest <sup>c</sup>	EE	20 (5) 30 (7) 35 (9)	Acetato de noretindrona	1,00 (7)
Ortho-Novum 7/7/7, Alyacen 7/7/7, Cyclofem 7/7/7, Dasetta 7/7/7, Nortrel 7/7/7	EE	35	Noretindrona	0,50 (7) 0,75 (7) 1,0 (7)
Tri-Norinyl, Aranelle	EE	35	Noretindrona	0,50 (7) 1,00 (9) 0,50 (5)
Natazia	VE	3 (2) 2 (5) 2 (17) 1 (2)	Dienogest	— 2,00 (5) 3,00 (17) —
<b>Preparações de apenas progesterona</b>				
Micronor, Nor-QD, Errin, Camila, Heather	Nenhum		Noretindrona	0,35 (c)
<b>Preparações de ciclo estendido</b>				
20 µg de estrogênio LoSeasonique <sup>d</sup>	EE	20 (84) 10 (7)	Levonorgestrel	0,10 (84)
30 µg de estrogênio Seasonale <sup>d</sup> , Quasense <sup>d</sup>	EE	30 (84)	Levonorgestrel	0,15 (84)
Seasonique <sup>e</sup>	EE	30 (84) 10 (7)	Levonorgestrel	0,15 (84)
<b>Preparação contínua</b>				
Amethyst <sup>f</sup>	EE	20 (28)	Levonorgestrel	0,09

EE, etinil estradiol; VE, valerato de estradiol; LC, levomefolato de cálcio; Mes, mestranol.  
<sup>a</sup>Administrado por 21 dias; variações listadas entre parênteses.  
<sup>b</sup>0,451 mg de levomefolato de cálcio, que é uma forma de ácido fólico, é encontrado em cada pílula.  
<sup>c</sup>Contém ou está disponível em fórmulas que contêm doses de 75 mg de fumarato ferroso dentro das pílulas de placebo.  
<sup>d</sup>12 semanas de pílulas ativas, uma semana de pílulas inertes.  
<sup>e</sup>12 semanas de pílulas ativas, uma semana de etinil estradiol apenas.  
<sup>f</sup>Uma pílula diária, 365 dias por ano.  
Compilada de Food and Drug Administration, 2013.

menstruação por abstinência. O produto *Amethyst* fornece pílulas de hormônio ativo contínuo por 365 dias a cada ano. Tais esquemas estendidos ou contínuos podem ser especialmente adequados para mulheres com sintomas menstruais significativos.

Para o início geral, as mulheres devem, de maneira ideal, iniciar os COCs no primeiro dia do ciclo menstrual. Em tais casos, um método contraceptivo suplementar é desnecessário. Com o “início no domingo”, mais tradicional, as mulheres começam as pílulas no primeiro domingo que sucede o início da menstruação, sendo que um método adicional é necessário durante uma semana para evitar a concepção. Se a menstruação iniciar em um domingo, então as pílulas são iniciadas neste dia e nenhum método suplementar é requerido. Como alternativa, com o método do “início rápido”, os COCs são iniciados em qualquer dia, comumente no dia prescrito, independentemente da regulação do ciclo. Um método adicional é usado durante a primeira semana. Essa última conduta melhora a adesão em curto prazo (Westhoff, 2002, 2007b). Se a mulher já está grávida durante o método de início rápido, os COCs não são teratogênicos (Lammer, 1986; Rothman, 1978; Savolainen, 1981). De modo similar, o início no mesmo dia pode ser implementa-

do com o anel vaginal contraceptivo ou adesivo contraceptivo (Murthy, 2005; Schafer, 2006).

Para a eficiência máxima, as pílulas devem ser ingeridas no mesmo horário a cada dia. Quando uma dose é perdida, é provável que a contracepção não diminua com os COCs monofásicos de dose mais elevada. A duplicação da dose seguinte irá minimizar o sangramento inesperado e manter o esquema da pílula. Quando várias doses são perdidas ou quando são empregadas pílulas de menor dose, a pílula pode ser interrompida, e uma técnica de barreira efetiva é utilizada até a menstruação. A pílula pode, então, ser reiniciada. De modo alternativo, uma nova cartela pode ser iniciada imediatamente após a identificação das pílulas perdidas, e um método de barreira é usado por uma semana. Se não houver sangramento de abstinência, a mulher deve continuar suas pílulas, mas procurar os cuidados médicos para excluir gravidez.

Com o início dos COCs, o sangramento ou a hemorragia é comum. Isso não reflete a falha contraceptiva e costuma se resolver em 1 a 3 ciclos. Se o sangramento não programado persistir, aquelas mulheres com sangramento durante a primeira parte de uma cartela de pílulas poderão se beneficiar do aumen-



to da dose de estrogênio da pílula, enquanto aquelas com sangramento durante a segunda parte podem melhorar com uma dose de progesterona mais alta (Nelson, 2011).

Efeitos específicos do método

Alteração na eficácia do fármaco

Os COCs interferem com as ações de alguns fármacos. Em tais casos, as doses podem ser ajustadas como mostrado na Tabela 38-5. Inversamente, alguns fármacos diminuem a efetividade dos COCs. Três grupos são notáveis: os fármacos antituberculares rifampina e rifabutina; os inibidores da protease impulsio-

Nas mulheres obesas, os COCs são altamente efetivos (Lopez, 2010). Dito isso, alguns, porém nem todos, estudos apontam para um potencial aumento no risco de gravidez com o uso

dos COCs devido à diminuição da biodisponibilidade hormonal (Brunner, 2005; Holt, 2002, 2005; Westhoff, 2010). Com o método do adesivo transdérmico, contudo, há uma evidência mais forte de que a obesidade possa alterar a farmacocinética e diminuir a eficácia.

Mudanças metabólicas

Embora seus efeitos sobre o metabolismo do carboidrato sejam considerados clinicamente insignificantes, os COCs têm efeitos notáveis sobre a síntese de lipídeo e proteína. Em geral, os COCs aumentam os níveis séricos de triglicerídeos e colesterol total. O estrogênio diminui as concentrações do colesterol LDL, mas aumenta os níveis dos colesteróis HDL e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, de *very-low-density lipoprotein*). Algumas progesteronas podem provocar o inverso. Apesar disso, as consequências clínicas dessas perturbações foram, quase certamente, superenfatuadas. Os contraceptivos orais não são aterogênicos, sendo que seu impacto sobre os lipídeos é inócuo para a maioria das mulheres (Wallach, 2000). Contudo, nas mulheres com dislipidemias, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013e) recomenda a avaliação dos níveis lipídicos após o início dos COCs. Nas mulheres com níveis de colesterol LDL superiores a 160 mg/dL, ou quando existem múltiplos fatores de risco adicionais para doença cardiovascular, recomendam-se métodos contraceptivos alternativos.

TABELA 38-5 Fármacos cuja efetividade é influenciada por contraceptivos orais combinados

Medicamento que faz interação	Documentação	Condução
<b>Analgésicos</b>		
Paracetamol	Adequada	Podem ser necessárias doses maiores de analgésico
Ácido acetilsalicílico	Provável	Podem ser necessárias doses maiores de analgésico
Meperidina	Suspeita	Podem ser necessárias doses menores de analgésico
Morfina	Provável	Podem ser necessárias doses maiores de analgésico
<b>Anticoagulantes</b>		
Dicumarol, varfarina	Controversa	
<b>Anticonvulsivantes</b>		
Monoterapia por lamotrigina	Adequada	Evitar
<b>Antidepressivos</b>		
Imipramina	Suspeita	Diminuir dosagem em aproximadamente 33%
<b>Tranquilizantes</b>		
Diazepam, alprazolam	Suspeita	Diminuir a dose
Temazepam	Possível	Pode precisar aumentar a dose
Outros benzodiazepínicos	Suspeita	Observar para efeito aumentado
<b>Anti-inflamatórios</b>		
Corticosteroides	Adequada	Observar para a potencialização dos efeitos; diminuir a dose de maneira adequada
<b>Broncodilatadores</b>		
Aminofilin, cafeína, teofilina	Adequada	Reduzir a dose inicial em 33%
<b>Anti-hipertensivos</b>		
Ciclopentiazida	Adequada	Aumentar a dose
Metoprolol	Suspeita	Pode precisar diminuir a dose
<b>Antibióticos</b>		
Troleandomicina	Suspeita de lesão hepática	Evitar
Ciclosporina	Possível	Pode-se usar dose menor

Adaptada de Gaffield, 2011; Wallach, 2000.



Com os COCs, o metabolismo da proteína é afetado, e os estrogênios estimulam o aumento da produção hepática de várias globulinas. Primeiro, o fibrinogênio e muitos dos níveis do fator de coagulação aumentam em proporção direta à dose de estrogênio e podem levar à trombose (Comp, 1996). A produção de angiotensinogênio também é aumentada pelos COCs, sendo que sua conversão pela renina em angiotensina I pode estar associada à “hipertensão induzida pela pílula”, discutida adiante. Por fim, os COCs aumentam os níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG, de *sex-hormone binding globulin*), que diminuem as concentrações da testosterona bio-disponível e melhoram os efeitos colaterais androgênicos.

Sobre o metabolismo do carboidrato, felizmente existem efeitos limitados com as atuais formulações de baixa dosagem nas mulheres que não têm diabetes (Lopez, 2012a). Ademais, o risco de desenvolver diabetes não aumenta (Kim, 2002). Além disso, os COCs podem ser usados em mulheres diabéticas não fumantes com menos de 35 anos e que não possuem doença vascular associada (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013e). Por fim, os estudos não têm sustentado um elo entre COC e ganho de peso (Gallo, 2011).

Outras alterações metabólicas, com frequência qualitativamente similares àquelas da gravidez, foram identificadas nas mulheres que recebem contraceptivos orais. Por exemplo, a tiroxina ( $T_4$ ) plasmática total e as proteínas de ligação da tireoide são elevadas. Esses efeitos semelhantes à gravidez devem ser considerados quando se avaliam os exames laboratoriais em mulheres que usam COCs.

### Efeitos cardiovasculares

Apesar do aumento dos níveis de angiotensina plasmática (substrato de renina), a maioria das mulheres que usam formulações de COC de baixa dosagem raramente desenvolve hipertensão clinicamente significativa (Chasan-Taber, 1996). Contudo, é uma prática comum para as pacientes retornarem 8 a 12 semanas após o início dos COCs para uma avaliação da pressão arterial e de outros sintomas.

Durante a seleção da contracepção inicial, uma história de hipertensão gestacional não impede o uso subsequente do COC. Igualmente, os COCs são permissíveis nas mulheres com hipertensão sem complicações e bem controlada que não são fumantes, são saudáveis e têm menos de 35 anos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013e). Em contraste, formas graves de hipertensão, em especial aquelas com envolvimento de órgão terminal, em geral impedem o uso dos COCs.

Para mulheres com um AVE prévio, os COCs não devem ser considerados devido aos riscos de repetição dos problemas. O risco de um primeiro AVE aumenta de maneira substancial nas mulheres que têm hipertensão, que fumam ou que sofrem de cefaleias do tipo enxaqueca com aura visual ou outras mudanças neurológicas focais e usam contraceptivos orais (MacClellan, 2007). Contudo, para mulheres não fumantes com menos de 35 anos, o risco de AVE isquêmico ou hemorrágico é extremamente baixo, e os benefícios do método superam consideravelmente os riscos (OMS, 1996, 1998). No entanto, devido a esse risco baixo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013e) concluiu que os COCs podem ser considerados para mulheres com enxaquecas que carecem de sinais neurológicos focais quando elas são, de outra forma, saudáveis, normotensas, não fumantes e têm menos de 35 anos.

Para mulheres com infarto do miocárdio prévio, os COCs não devem ser considerados. Além disso, em mulheres com múltiplos fatores de risco vasculares, os quais incluem tabagismo, hipertensão, idade avançada e diabetes, o risco de infarto do miocárdio supera os benefícios desse método. Contudo, para aquelas sem esses riscos, os contraceptivos orais de dose baixa não são associados a um risco aumentado de infarto do miocárdio (Margolis, 2007; OMS, 1997).

Há muito se sabe que o risco de trombose venosa profunda e de embolia pulmonar está aumentado nas mulheres usuárias de COCs (Stadel, 1981). Nitidamente, esses riscos relacionam-se com a dose de estrogênio, sendo que as taxas diminuíram de forma substancial com as formulações com doses menores contendo 10 a 35 µg de etinil estradiol. A incidência de tromboembolismo venoso (TEV) com uso de COC é de apenas 3 a 4 por 10.000 mulheres/ano e é mais baixa do que a incidência de 5 a 6 por 10.000 mulheres/ano estimada para gravidez ([Capítulo 52](#)) (Mishell, 2000). O risco aumentado de TEV parece diminuir com rapidez quando os COCs são interrompidos. Devido a essas complicações estarem aumentadas em mulheres com mais de 35 anos e que fumam, os COCs não são recomendados para essa população (Craft, 1989).

As mulheres com mais risco de TEV incluem aquelas com trombofilias (Comp, 1996). Outros fatores clínicos que aumentam o risco de TEV com o uso de COC são hipertensão, obesidade, diabetes, tabagismo e um estilo de vida sedentário (Pomp, 2007, 2008). Além disso, o uso de COC durante o mês antes de um procedimento operatório maior parece duplicar o risco para TEV pós-operatória (Robinson, 1991). Desse modo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d) recomenda equilibrar os riscos de TEV com aqueles da gravidez acidental durante as 4 a 6 semanas necessárias para reverter os efeitos trombogênicos dos COCs antes da cirurgia. No início do puerpério, os riscos de TEV também são aumentados, e os COCs não são recomendados para as mulheres nas primeiras quatro semanas após o parto. Para todas as mulheres, um risco de TEV aumentado com COC contendo drospirenona foi mostrado em dois estudos. Por essa razão, a FDA tem encorajado uma avaliação dos benefícios e dos riscos de TEV nas usuárias dessas pílulas (Food and Drug Administration, 2011; Jick, 2011; Parkin, 2011).

### Neoplasia

Felizmente, muitos estudos indicam que, no geral, os COCs não estão associados a um risco aumentado de câncer (Hannaford, 2007). Na realidade, demonstrou-se um efeito protetor contra o câncer de ovário e endométrio (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2008; Tsilidis, 2011). A proteção contra esses cânceres diminui, no entanto, à medida que aumenta o tempo do uso da pílula (Tworoger, 2007). Em contraste, o risco relativo de displasia cervical e câncer cervical está aumentado nas atuais usuárias de COC, mas isso diminui depois que o uso é interrompido. Após 10 ou mais anos, o risco retorna àquele daquelas que nunca utilizaram (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2007).

Embora o uso do COC no passado fosse ligado ao desenvolvimento de *hiperplasia nodular focal* hepática e de *adenoma hepático benigno*, grandes estudos não sustentam isso (Heinemann, 1998). Também não há evidência de risco aumentado de câncer hepatocelular (Maheshwari, 2007). Para mulheres com tumor



res conhecidos, os COCs podem ser usados naquelas com hiperplasia nodular focal, mas devem ser evitados naquelas com adenoma hepático benigno e carcinoma hepatocelular (Kapp, 2009b). As taxas de câncer colorretal parecem ser reduzidas nas usuárias habituais (Bosetti, 2009; Kabat, 2008).

Não está evidente se os COCs contribuem para o desenvolvimento de câncer de mama, e estudos maiores mostraram ausência de risco ou um risco pequeno entre as usuárias atuais, que diminui com o tempo após a interrupção (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996; Marchbanks, 2002). Nas mulheres que são portadoras da mutação *BRCA1* ou *BRCA2*, os riscos para câncer de mama não são aumentados pelo uso do COC (Brohet, 2007; Iodice, 2010). Com relação à doença mamária benigna, os COCs parecem diminuir as taxas (Vessey, 2007).

Outros efeitos

Conforme resumido na **Tabela 38-6**, muitos benefícios não contraceptivos são associados com o uso de COC (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012c). E, na verdade, os COCs podem ser usados para esses efeitos, mesmo naquelas mulheres sem necessidades contraceptivas.

As formulações de estrogênio de dose baixa não estão associadas à depressão ou a alterações de humor pré-menstruais, sendo que, na realidade, podem melhorar as últimas (Joffe, 2007). Isso é particularmente verdadeiro com os COCs contendo drospirenona. Diversos estudos demonstraram a melhora nos sintomas para mulheres com distúrbio disfórico pré-menstrual (DDPM) que utilizam o COC contendo drospirenona *Yaz* (Lopez, 2012b; Pearlstein, 2005; Yonkers, 2005). Na realidade, a FDA aprovou indicações para essa pílula para incluir o tratamento do DDPM e da acne vulgar moderada para mulheres que requerem contracepção oral.

A colestase e a icterícia colestática são incomuns, mas elas resolvem quando os COCs são interrompidos. Para mulheres que têm hepatite ativa, os COCs não devem ser iniciados, mas podem ser continuados em mulheres que experimentam um surto de doença hepática enquanto já estão utilizando COCs. O uso de contracepção de apenas progestina nessas mulheres não é restrito. Além disso, não há razão para manter os COCs de mulheres que se recuperaram. Com cirrose, doença compensada leve não limita o uso de COCs ou de métodos de apenas progesterona. Contudo, naquelas com doença descompensada grave, todos os métodos hormonais devem ser evitados (Kapp, 2009a).

**TABELA 38-6** Alguns benefícios dos contraceptivos orais combinados com estrogênio mais progestina

Densidade óssea aumentada
Perda sanguínea menstrual reduzida e anemia
Risco diminuído de gravidez ectópica
Dismenorreia melhorada a partir da endometriose
Menos queixas pré-menstruais
Risco diminuído de câncer de endométrio e ovário
Redução em diversas doenças mamárias benignas
Inibição da progressão do hirsutismo
Melhora da acne
Prevenção de aterogênese
Incidência e gravidade diminuídas da salpingite aguda
Atividade diminuída de artrite reumatoide

O componente de progesterona dos COCs reduz os níveis séricos de testosterona livre e inibe a 5 $\alpha$ -redutase para limitar a conversão da testosterona em seu metabólito ativo, a di-hidrotestosterona. O componente de estrogênio aumenta a produção de SHBG e também diminui os níveis de androgênio circulante. Os resultados esperados dessas ações são melhorar as condições relacionadas com o androgênio, como a acne e o hirsutismo.

A hiperpigmentação da face e da fronte – cloasma – é mais comum nas mulheres que mostraram essa alteração durante a gravidez. Isso é observado menos comumente com as formulações de estrogênio em dose baixa. A mucorreia cervical, provavelmente causada por ectopia cervical, é comum em resposta ao componente estrogênico dos COCs (Critchlow, 1995). Embora previamente usadas para tratar os cistos de ovário funcionais, as formulações de COC em dose baixa não têm efeitos relacionados à resolução ou à prevenção de cistos (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2001; Grimes, 2011).

Adesivo transdérmico

O adesivo é outra formulação de COC. Ele tem uma camada interna contendo um adesivo e matriz hormonal e uma camada externa resistente à água. Como resultado, as mulheres podem usar o adesivo em banheiras, chuveiros, piscinas, saunas e banheiras de hidromassagem sem diminuição da eficácia. O adesivo pode ser aplicado nas nádegas, na região superior externa do braço, na parte inferior do abdome ou na parte superior do tronco, mas se evitam as mamas. Como os hormônios são combinados com o adesivo, a adesão cutânea imprópria diminuirá a absorção e a eficácia do hormônio. Por conseguinte, quando um adesivo está tão mal aderido que exige reforço com esparadrapo, ele deve ser substituído.

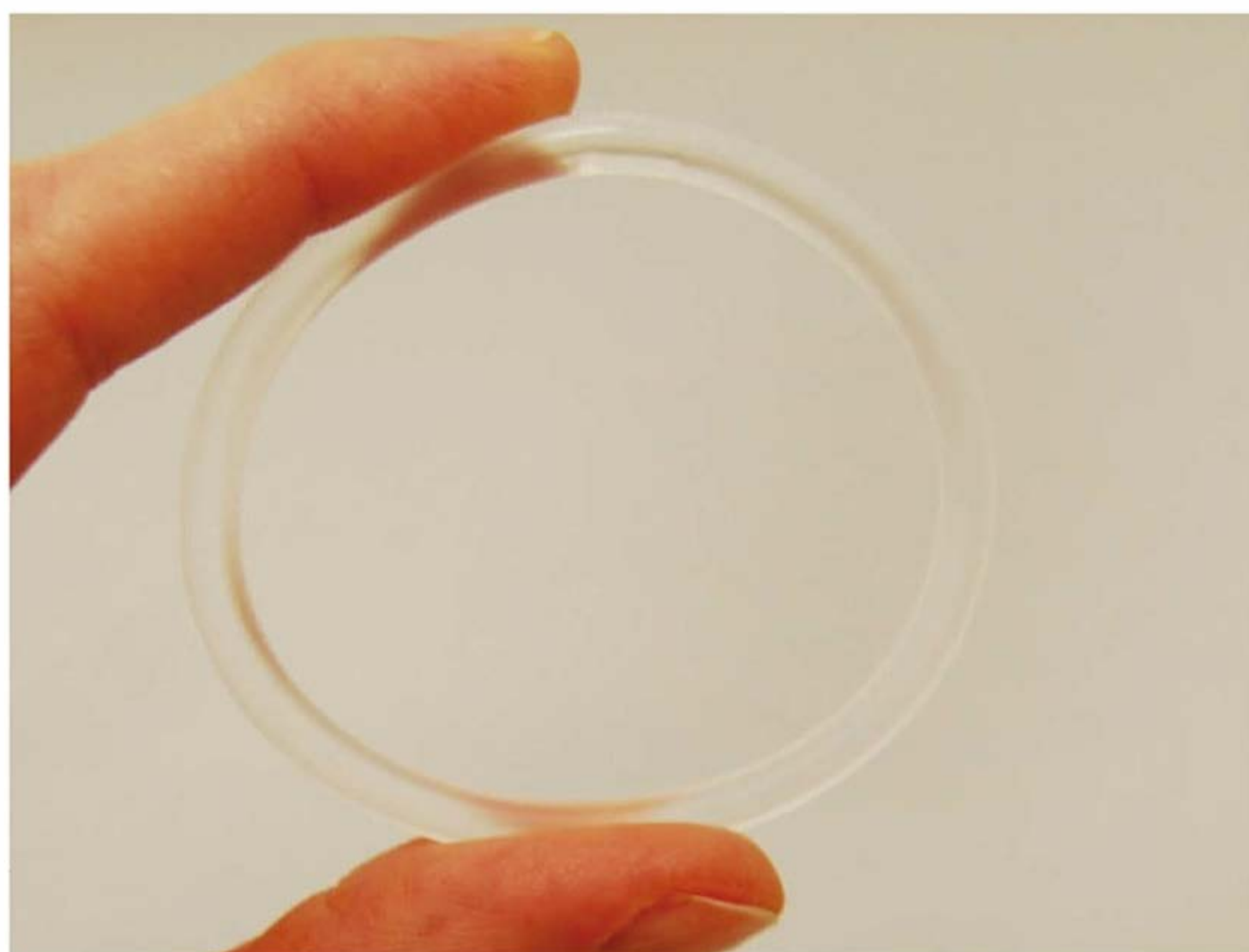
O início da aplicação da placa é idêntico àquele para os COCs, sendo que um novo adesivo é aplicado semanalmente durante três semanas, seguidas por uma semana sem adesivo, de modo a permitir o sangramento por abstinência. Embora um adesivo seja utilizado de maneira ideal por não mais que sete dias, os níveis hormonais permanecem em uma faixa efetiva por até nove dias. Isso propicia uma janela de dois dias para os atrasos na troca dos adesivos (Abrams, 2001).

Em geral, o adesivo transdérmico e o anel vaginal produzem mudanças metabólicas, efeitos colaterais e taxas de eficácia comparáveis com as pílulas de COC. Contudo, o adesivo tem sido associado a um risco mais alto de TEV em alguns estudos, mas não em outros (Cole, 2007; Jick, 2010; Lidegaard, 2012). Apesar dessa falta de associação convincente, a FDA (2008) ordenou a rotulagem para o adesivo para afirmar que as usuárias *podem ter* risco aumentado de desenvolver TEV. A obesidade – 90 kg ou mais – pode estar associada a um risco aumentado de falha da contracepção por adesivo (Zieman, 2002). No entanto, a reação no local de aplicação e o dolorimento na mama são mais frequentes durante os primeiros ciclos nas usuárias de adesivo (Urdl, 2005).

Anel transvaginal

Essa é uma outra forma de CCH e pode ser um anel intravaginal flexível. Construído de acetato de etinil vinila, o anel mede 54 mm de diâmetro e 4 mm no plano transversal (**Figura 38-5**). Durante a inserção, o anel é comprimido e enfiado na vagina, mas não é requerida uma posição intravaginal final específica.





**FIGURA 38-5** NuvaRing: anel contraceptivo vaginal com liberação de estrogênio-progestina.

Seu núcleo libera etinil estradiol e a progestina etonogestrel, que são absorvidos pelo epitélio vaginal. Antes da dispensação, os anéis são refrigerados e, quando dispensados, sua vida de armazenamento é de quatro meses. O anel é colocado em cinco dias do início da menstruação e, depois de três semanas de uso, é removido por uma semana, a fim de permitir o sangramento por abstinência. A contracepção ainda será conferida caso o anel permaneça na posição durante uma quarta semana (Merck, 2012b).

A satisfação da paciente é alta com esse método, embora a vaginite, os eventos relacionados com o anel e a leucorreia sejam mais comuns (Oddsson, 2005). Apesar disso, não se encontrou qualquer efeito deletério sobre a flora vaginal ou sobre o trato reprodutor inferior ou sobre o epitélio endometrial (Bulten, 2005; Veres, 2004). Cerca de 70% dos parceiros sentem o anel durante a relação sexual (Dieben, 2002). Quando isso se torna um incômodo, o anel pode ser removido para a relação sexual, mas deve ser reaplicado em 3 horas para manter a eficácia.

### Contraceptivos de progesterona injetáveis

Tanto o DMPA intramuscular, 150 mg a cada três meses, quanto o enantato de noretisterona, 200 mg a cada dois meses, são contraceptivos de progesterona injetáveis que têm sido efetivamente utilizados por todo o mundo durante anos. Disponível nos EUA, o DMPA é injetado no músculo deltoide ou glúteo, sem massagem, a fim de garantir que o medicamento seja liberado lentamente. De modo alternativo, uma versão subcutânea também está disponível e é injetada no tecido subcutâneo da região anterior da coxa ou abdome a cada três meses.

O DMPA é um método efetivo e, como com outros métodos de apenas progesterona, a contracepção é fornecida por inibição da ovulação, viscosidade aumentada do muco cervical e criação de um endométrio desfavorável para o implante do ovo. A injeção inicial deve começar nos primeiros cinco dias após o início da menstruação. Os níveis séricos terapêuticos suficientes para exercer um efeito contraceptivo consistente são observados em torno de 24 horas. Dessa forma, nenhum método contraceptivo adicional é necessário quando iniciado dentro desse intervalo. De forma alternativa, dados limitados sustentam um “início rápido” ou início do DMPA independentemente

do dia do ciclo. Se implementado dessa forma, os pesquisadores recomendam um resultado de teste de gravidez negativo inicial antes da injeção, um método contraceptivo suplementar durante os sete dias após a injeção, e um segundo teste de gravidez após 3 a 6 semanas para identificar uma gravidez inicial (Rickert, 2007; Sneed, 2005). Felizmente, as gestações concebidas durante o uso de DMPA não são associadas a um risco aumentado de malformação fetal (Katz, 1985). Para mulheres que se apresentam para reinjeção intramuscular de DMPA mais de 13 semanas ou de reinjeção subcutânea de DMPA mais de 14 semanas após a dose anterior, o fabricante recomenda exclusão de gravidez antes da reinjeção (Pfizer, 2010, 2012).

### Ações e efeitos colaterais

As progesteronas injetadas oferecem a conveniência de um esquema de dosagem de três meses, eficácia contraceptiva comparável com a dos COCs, ou melhor, e comprometimento mínimo ou ausente da lactação. A anemia ferropriva é menos provável nas usuárias em longo prazo por causa da amenorreia, a qual se desenvolve em até 50% após um ano e em 80% após cinco anos.

Similar a outro contraceptivo de apenas progestina, o sangramento menstrual irregular é comum, e 25% das mulheres interromperam o uso de DMPA no primeiro ano por causa disso (Cromer, 1994). Exclusiva do DMPA, a anovulação prolongada pode ocorrer após a interrupção, o que resulta em retomada tardia da fertilidade. Depois de interrompidas as injeções, 25% das pacientes não retomaram a menstruação regular por até um ano (Gardner, 1970). Por isso, o DMPA pode não ser ideal para mulheres que planejam usar a contracepção apenas brevemente antes de tentar engravidar.

Como ocorre com as outras progesteronas, o DMPA não foi associado a eventos cardiovasculares ou AVE em mulheres saudáveis. Contudo, naquelas com hipertensão grave, foi encontrado um risco aumentado de AVE nas usuárias de DMPA (OMS, 1998). Além disso, o US MEC expressa preocupação quanto aos efeitos hipoestrogênicos e aos níveis reduzidos de HDL pelo uso de DMPA em mulheres com doença vascular ou riscos múltiplos para doença cardiovascular.

Em geral, o ganho de peso é atribuído ao DMPA e é comparável entre as duas formas de deposição (Bahamondes, 2001; Nault, 2013; Westhoff, 2007c). Nas usuárias de longo prazo, a perda da densidade mineral óssea também é um problema potencial (Petitti, 2000; Scholes, 1999). Em 2004, a FDA acrescentou uma tarja preta à rotulação do DMPA, a qual indica que essa preocupação é, provavelmente, mais relevante para adolescentes, que estão construindo a massa óssea, e para as mulheres na perimenopausa, que logo apresentarão perda óssea aumentada durante a menopausa. É opinião da OMS (1998) e do American College of Obstetricians and Gynecologists (2008) que o DMPA não deve ser restrito naqueles grupos de alto risco. Parece prudente reavaliar os riscos e os benefícios globais durante o uso continuado (d’Arcangues, 2006).

É algo tranquilizador que a perda óssea parece ser reversível depois da interrupção da terapia, mas ainda não é completa depois de 18 a 24 meses (Clark, 2006; Gai, 2011; Scholes, 2002).

### Pílulas de apenas progesterona

As chamadas *minipílulas* são contraceptivos de apenas progesterona administrados diariamente. Esses contraceptivos não atingiram ampla popularidade e são usados por somente 0,4%



das mulheres norte-americanas (Hall, 2012). Diferentemente dos COCs, eles não inibem de maneira confiável a ovulação. Em lugar disso, sua eficácia depende mais das alterações no muco cervical e da atrofia do endométrio. Como as alterações no muco não são sustentadas por mais de 24 horas, as minipílulas devem ser tomadas na mesma hora a cada dia para que tenham a eficácia máxima. Quando uma PAP é tomada mesmo com 4 horas de atraso, uma forma de contracepção de reserva deve ser usada durante as próximas 48 horas. As PAPs estão contraindicadas em mulheres com câncer de mama conhecido ou gestação. Outras precauções são apresentadas na [Tabela 38-3](#).

## CONTRACEPÇÃO EFETIVA: MÉTODOS DE BARREIRA

### Preservativo masculino

Durante muitos anos, preservativos masculinos e femininos, diafragmas vaginais e abstinência periódica têm sido utilizados para a contracepção com sucesso variável (ver [Tabela 38-2](#)). A eficácia contraceptiva do preservativo masculino é sensivelmente aumentada por uma extremidade de reservatório e, provavelmente, pela adição de um lubrificante espermicida. Esses agentes, bem como os usados para lubrificação, devem ser à base de água, pois os produtos à base de óleo destroem os preservativos de látex e os diafragmas.

Quando usados da maneira apropriada, os preservativos propiciam proteção considerável, mas não absoluta, contra uma ampla variedade de DSTs. Essas doenças incluem gonorreia, sífilis, tricomoniase e infecções por HIV, herpes e clamídia.

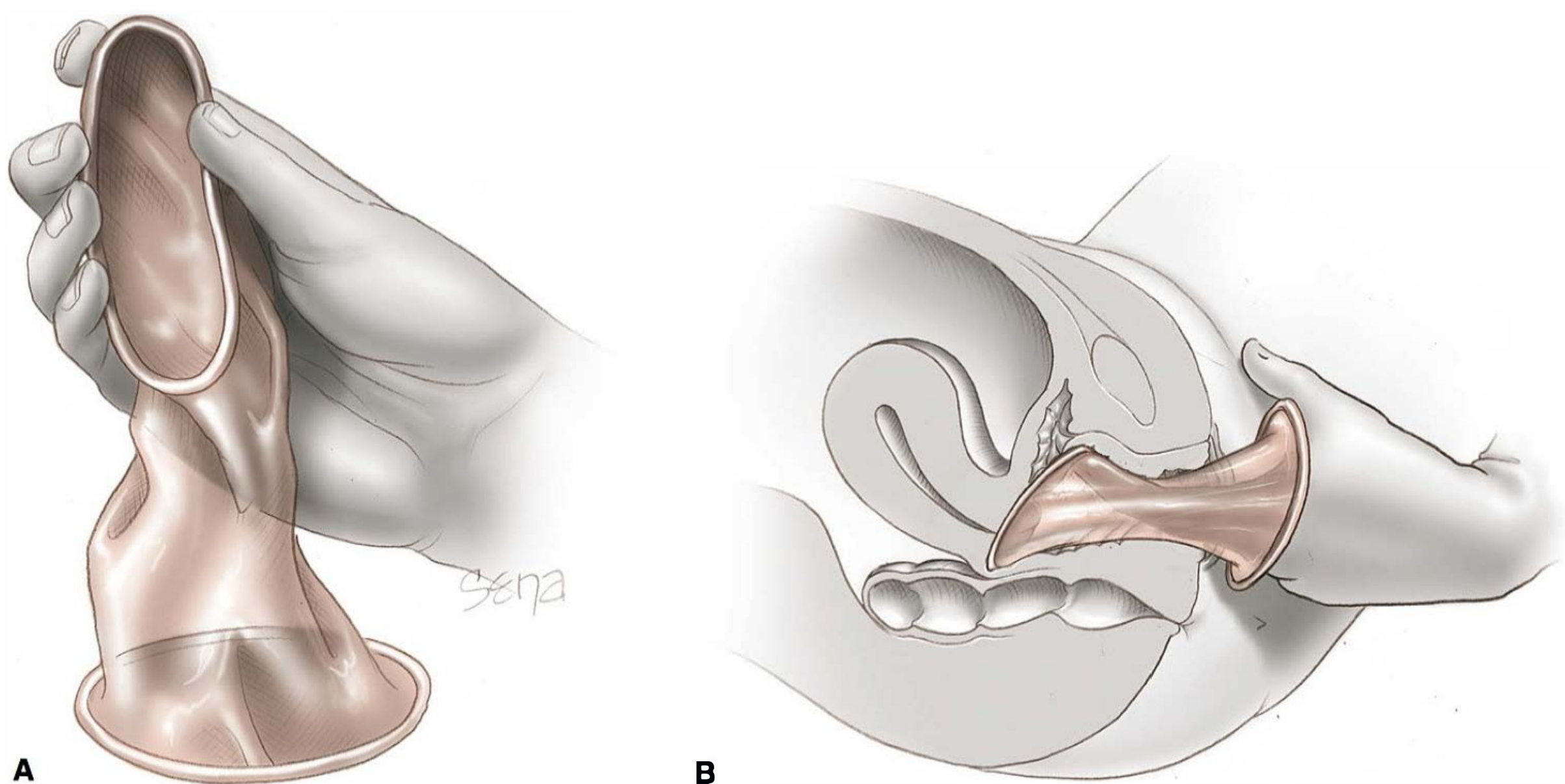
Para indivíduos sensíveis ao látex, os preservativos feitos com intestino de carneiro são efetivos, porém eles não conferem proteção contra infecção. Felizmente, os preservativos não alérgicos foram desenvolvidos e são feitos de poliuretano ou de elastômeros sintéticos. Os preservativos de poliuretano são efetivos contra as DSTs, porém têm uma taxa de ruptura e deslizamento mais elevada que os preservativos de látex (Gallo, 2006).

### Preservativo feminino

O único preservativo feminino disponível nos EUA é comercializado como *FC2 Female Condom*. É uma bacia de nitrila sintética com um anel de poliuretano flexível em cada extremidade. O anel aberto permanece fora da vagina, sendo que o anel interno fechado é adaptado sob a sínfise como um diafragma ([Figura 38-6](#)). O preservativo feminino pode ser usado com lubrificantes à base de água e de óleo. Os preservativos masculinos não devem ser usados ao mesmo tempo porque o uso simultâneo pode causar atrito, o que leva a deslizamento do preservativo, laceração e deslocamento. Após a utilização, o anel externo do preservativo feminino deve ser torcido para selar o preservativo, de maneira que nenhum sêmen extravase. Os testes *in vitro* demonstraram que o preservativo feminino é impermeável ao HIV e a outras DSTs.

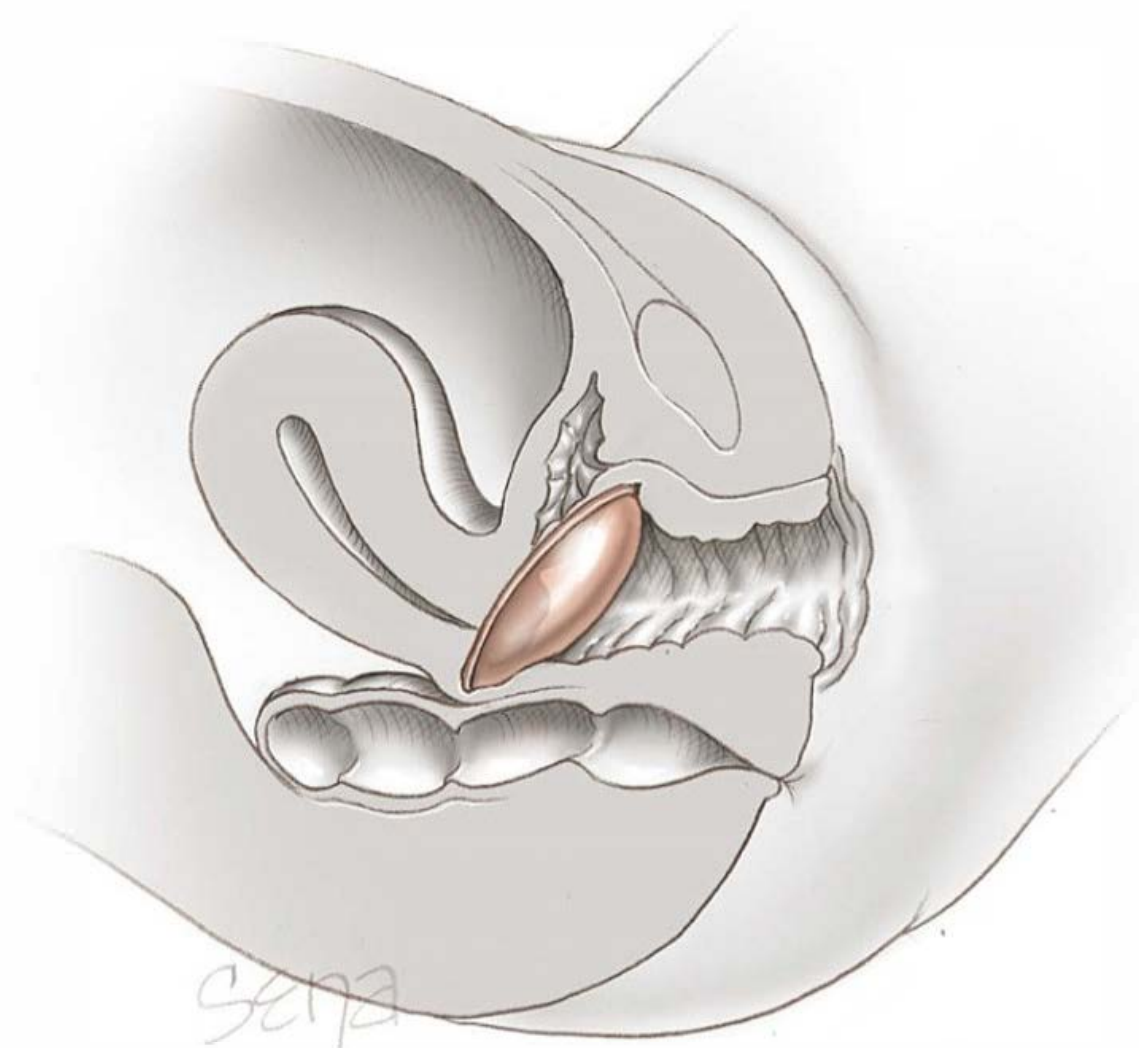
### Diafragma mais espermicida

O diafragma consiste em uma cúpula circular de látex com diâmetros variados, sustentada por uma mola metálica coberta com látex em toda a circunferência. É efetiva quando usada em combinação com creme ou geleia espermicida. O espermicida é aplicado na cúpula e ao longo da borda. Então, o dispositivo é posicionado de tal maneira que a cúpula fique de frente para o colo e que o colo, os fôrnices vaginais e a parede vaginal anterior sejam efetivamente separados do restante da vagina e do pênis. Dessa maneira, o agente espermicida aplicado centralmente é mantido contra o colo. Quando adequadamente posicionado, uma borda é alojada profundamente no fôrnice vaginal posterior, sendo que a borda oposta se encaixa atrás da superfície interna da sínfise e imediatamente abaixo da uretra ([Figura 38-7](#)). Quando um diafragma é muito pequeno, ele não permanecerá na posição. Quando ele é muito grande, é desconfortável quando forçado para dentro da posição. Comumente, uma cistocele ou um prolapso uterino coexistente leva à instabilidade e à expulsão. Como o tamanho e a flexibilidade da mola devem ser individualizados, o diafragma somente está disponível por prescrição.



**FIGURA 38-6** Posicionamento e inserção do preservativo feminino FC2. **A.** O anel interno é apertado para a inserção. A bacia é inserida de maneira similar a um diafragma. **B.** O anel interno é empurrado para dentro com o dedo indicador.





**FIGURA 38-7** Um diafragma em posição cria uma barreira física entre a vagina e o colo do útero.

Com o uso, o diafragma e o agente espermicida podem ser inseridos horas antes da relação sexual, porém, quando transcorrem mais de 6 horas, espermicida adicional deve ser aplicado na parte superior da vagina para a proteção máxima e ser reaplicado antes de cada episódio de coito. O diafragma não deve ser removido durante pelo menos 6 horas depois da relação sexual. Como a síndrome do choque tóxico foi descrita após sua utilização, pode ser prudente remover o diafragma com 6 horas ou pelo menos na manhã seguinte, a fim de minimizar esse evento incomum. O uso do diafragma está associado a um discreto aumento na taxa de infecções urinárias, presumivelmente a partir da irritação uretral pelo anel sob a sínfise.

### Capuz cervical

O *FemCap* atualmente é o único capuz cervical disponível nos EUA. Feito de borracha de silicone, ele tem o formato de um chapéu de marinheiro, com uma cúpula que cobre o colo e uma borda larga que permite que o capuz seja mantido no local pelas paredes musculares da parte superior da vagina. Disponível nos tamanhos de 22, 26 e 30 mm, ele deve ser usado com um espermicida aplicado uma vez na inserção, nos dois lados da cúpula. Para contracepção, ele deve permanecer no local por 6 horas após o coito, podendo ser mantido por até 48 horas. Mesmo com o ajuste adequado e o uso correto, as taxas de gravidez com esse método são mais altas do que com o diafragma (Gallo, 2002; Mauck, 1999).

### Métodos com base na consciência da fertilidade

Todos esses métodos de planejamento familiar tentam identificar os dias férteis a cada ciclo e aconselham a abstinência sexual durante esses dias. Contudo, sua eficácia limitada é mostrada na [Tabela 38-2](#). Formas comuns desses métodos com base na consciência da fertilidade incluem ritmo do calendário, ritmo da temperatura, muco cervical e método simpatotérmico.

O *método de tabela* aconselha as mulheres a evitar a relação sexual sem proteção durante os dias do ciclo 8 a 19. Para o uso bem-sucedido, as mulheres devem apresentar ciclos mensais

regulares de 26 a 32 dias. Aquelas que usam esse método podem fazer um calendário ou podem usar *contas de ciclo*, que é um anel de contas, para rastrear seus dias.

O *método do ritmo do calendário* exige a contagem do número de dias nos ciclos menstruais mais curto e mais longo durante um espectro de 6 a 12 meses. A partir do ciclo mais curto, são subtraídos 18 dias para calcular o primeiro dia fértil. A partir do ciclo mais longo, são subtraídos 11 dias para identificar o último dia fértil. Isso é problemático porque a ovulação acontece, com maior frequência, 14 dias antes do início da próxima menstruação. Como isso não é necessariamente 14 dias depois do início da última menstruação, o método do ritmo do calendário não é confiável.

O *método do ritmo da temperatura* fundamenta-se em discretas alterações – aumentos sustentados de 0,2°C – na temperatura corporal basal, o que costuma acontecer exatamente antes da ovulação. Esse método tem probabilidade muito maior de ser bem-sucedido quando, durante cada ciclo menstrual, a relação sexual é evitada até bem depois da elevação da temperatura ovulatória. Para que esse método tenha eficácia máxima, a mulher deve abster-se da relação sexual desde o primeiro dia da menstruação até o terceiro dia depois do aumento na temperatura.

O *método do muco cervical*, também chamado de método de dois dias ou método de Billings, baseia-se na consciência da “secura” e da “umidade” vaginal. Estas são consequências das alterações na quantidade e na qualidade do muco cervical em diferentes momentos no ciclo menstrual. Com o método de Billings, a abstinência é necessária desde o início da menstruação até quatro dias depois da identificação do muco deslizante. Com o método de dois dias, a relação sexual é considerada segura se uma mulher não observar muco no dia da relação sexual planejada ou no dia anterior.

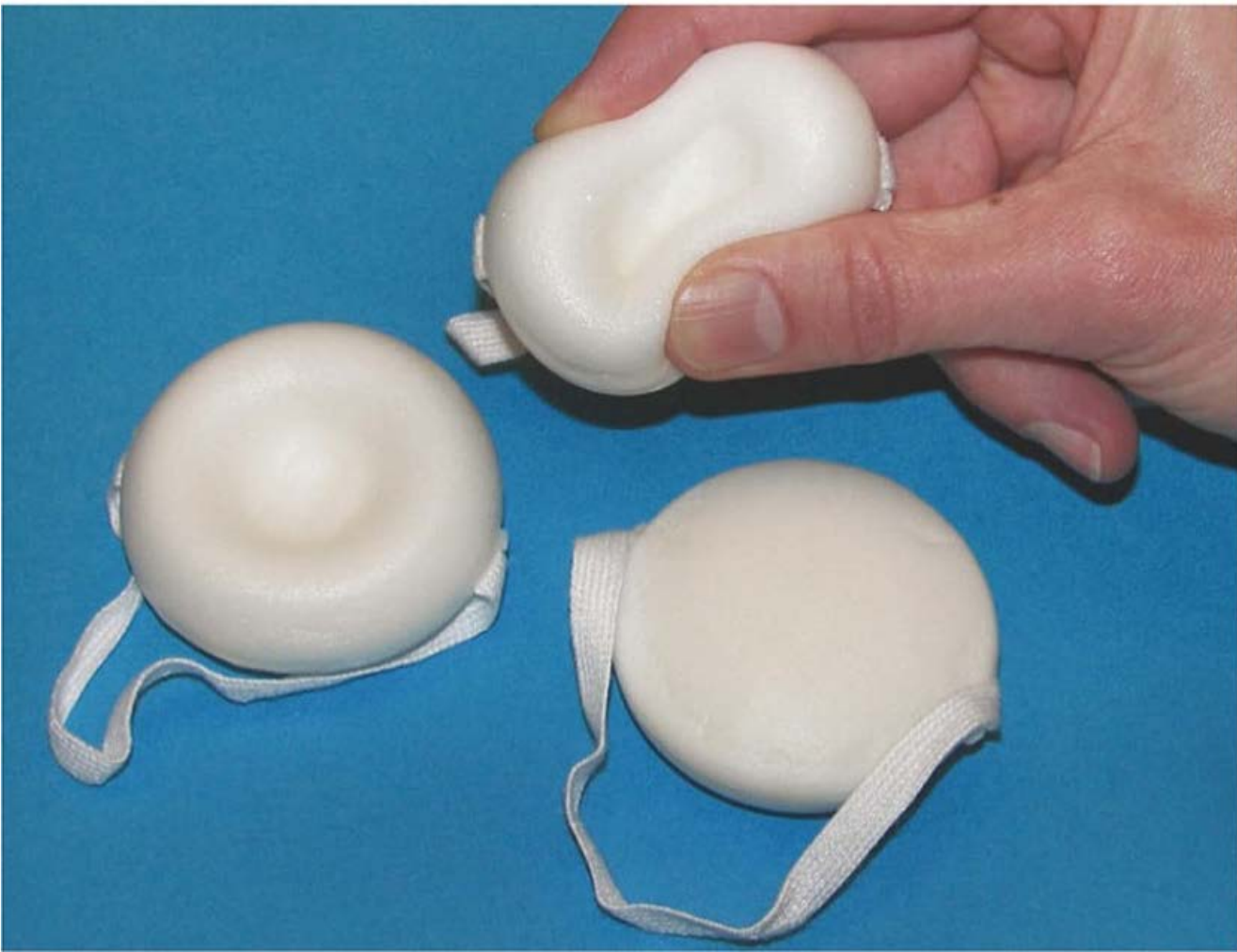
O *método simpatotérmico* combina o uso das alterações no muco cervical (início do período fértil), as alterações na temperatura corporal basal (término do período fértil) e os cálculos para estimar o momento da ovulação. Embora esse método seja mais complexo de aprender e aplicar, ele não melhora apreciadamente a eficácia.

### CONTRACEPÇÃO MENOS EFETIVA: ESPERMICIDAS

Esses contraceptivos são comercializados de forma variada como cremes, geleias, supositórios, películas e espuma de aerossol. Eles são especialmente úteis para mulheres que precisam de proteção temporária, por exemplo, durante a primeira semana após iniciar os COCs. A maioria deles pode ser adquirida sem receita médica.

Comumente, os espermicidas agem por proporcionar uma barreira física para a penetração do espermatozoide, bem como por uma ação espermicida química. O ingrediente ativo é o nonoxinol-9 ou octoxinol-9. Embora sejam espermicidas, eles não fornecem proteção contra DSTs. De modo ideal, os espermicidas devem ser depositados em uma posição elevada na vagina, em contato com o colo uterino, pouco tempo antes da relação sexual. Sua duração de efetividade máxima em geral não excede 60 minutos e, após isso, eles devem ser reinseridos antes de uma nova relação. Deve ser evitada a ducha durante pelo menos 6 horas depois da relação sexual.





**FIGURA 38-8** Esponja *Today*. A esponja é umedecida com água corrente e espremida suavemente para criar uma espuma leve. Em seguida, é posicionada com a depressão aplicada diretamente contra a cérvix. A alça do tecido forma uma trilha dentro da vagina e pode ser enganchada com um dedo para posteriormente extrair a esponja.

As altas taxas de gravidez são atribuíveis principalmente ao uso inconsistente em vez da falha do método. Mesmo se inseridos de forma regular e correta, contudo, os espermicidas são considerados um método menos efetivo (ver [Tabela 38-2](#)). Felizmente, se ocorrer a gravidez, eles não são considerados teratogênicos (Briggs, 2011).

■ **Esponja contraceptiva**

A esponja contraceptiva *Today* é um dispositivo vendido sem receita médica, de tamanho único. O disco de poliuretano impregnado com nonoxinol-9 tem 2,5 cm de espessura e 5,5 cm de largura, tendo uma depressão em um lado e uma alça de cetim no outro ([Figura 38-8](#)). A esponja pode ser inserida por até 24

horas antes da relação sexual, sendo que, enquanto na posição, ela proporciona a contracepção independentemente da frequência de coito. Ela deve permanecer na posição por 6 horas depois da relação sexual. A gravidez é evitada principalmente pelo espermicida nonoxinol-9 e, em menor extensão, ao cobrir o colo e absorver o sêmen.

Embora a esponja seja possivelmente mais conveniente do que o diafragma ou o preservativo, ela é menos efetiva que ambos (Kuyoh, 2003). As causas mais comuns para a interrupção do método são gravidez, irritação, desconforto ou vaginite (Beckman, 1989). Embora a síndrome do choque tóxico tenha sido registrada com a esponja contraceptiva, ela é rara, e a evidência sugere que a esponja possa, na realidade, limitar a produção da exotoxina do estafilococo (Remington, 1987). Ainda assim, recomenda-se que a esponja não seja utilizada durante a menstruação ou no puerpério.

**CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA**

Muitas mulheres se apresentam para cuidado contraceptivo após uma relação sexual sem proteção. Nessas situações, inúmeros métodos de contracepção de emergência diminuem substancialmente a probabilidade de uma gravidez indesejada, quando usados da maneira correta. Os métodos atuais incluem COCs, PAPs, antagonistas da progesterona e DIUs-Co ([Tabela 38-7](#)).

■ **Contracepção hormonal de emergência**

Também conhecida como *método Yuzpe*, um método de contracepção de emergência fornece um mínimo de 100 µg de etinil estradiol e 0,5 mg de levonorgestrel em cada uma das duas doses. Como mostrado na [Tabela 38-7](#), uma dose suficiente pode ser obtida com duas ou mais pílulas. De maneira ideal, a primeira dose é administrada em 72 horas da relação sexual, porém pode ser fornecida até 120 horas. A dose inicial é seguida por uma segunda dose equivalente 12 horas depois.

**TABELA 38-7** Métodos disponíveis para uso como contracepção de emergência

Método	Formulação	Pílulas por dose	Nº de doses <sup>a</sup>
<b>Pílulas de progesterona apenas</b>			
Plan B, Next Choice	0,75 mg de levonorgestrel	1	2
Plano B One-Step, Next Choice One Dose	150 mg de levonorgestrel	1	1
<b>Pílula de MRP</b>			
Ella	30 mg de acetato de ulipristal	1	1
<b>Pílulas de COC<sup>b,c</sup></b>			
Ogestrel	0,05 mg de EE + 0,5 mg de norgestrel	2	2
Lo/Ovral, Low-Ogestrel	0,03 mg de EE + 0,3 mg de norgestrel	4	2
Enpresse (laranja), Trivora (rosa)	0,03 mg de EE + 0,125 mg de levonorgestrel	4	2
Nordette, Seasonale	0,03 mg de EE + 0,15 mg de levonorgestrel	4	2
Aviane, LoSeasonique (laranja)	0,02 mg de EE + 0,1 mg de levonorgestrel	5	2
<b>DIU contendo cobre</b>			
ParaGard T 380A			

<sup>a</sup>Doses administradas com intervalo de 12 horas.  
<sup>b</sup>Outras marcas de COC com formulações idênticas às aquelas acima também podem ser usadas (ver [Tabela 38-4](#)).  
<sup>c</sup>O uso de um agente antiemético antes de cada dose diminuirá o risco de náuseas, o que constitui um efeito colateral comum.  
COC, contraceptivo oral combinado; EE, etinil estradiol; MRP, modulador do receptor de progesterona.



Com os esquemas de apenas progesterona, 1,5 mg de levonorgestrel é administrado, seja como uma dose simples, única, de 1,5 mg, ou como dois comprimidos, cada um contendo 0,75 mg de levonorgestrel. Com esses esquemas, a primeira dose é administrada, de maneira ideal, em 72 horas da relação sexual sem proteção, porém pode ser fornecido até 120 horas. Com o esquema de duas pílulas, a segunda dose é administrada 12 horas mais tarde, embora um intervalo de 24 horas entre as doses seja igualmente efetivo (Ngai, 2005).

Um modulador do receptor de progesterona atualmente disponível para contracepção de emergência é o acetato de ulipristal e é comercializado como *Ella*. Ele é administrado como um comprimido de 30 mg simples até 120 horas após a relação sexual sem proteção (Brache, 2010; Watson, 2010).

O principal mecanismo com todos os regimes hormonais é a inibição ou o atraso da ovulação. Os regimes contraceptivos hormonais de emergência são mais efetivos quanto mais cedo forem administrados e diminuem o risco de gravidez em até 94% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Embora altamente efetiva, se a contracepção de emergência não consegue prevenir a gravidez ou é mal calculada, não foram observadas malformações congênitas maiores ou complicações da gravidez com esquemas contendo estrogênio ou progesterona. Dados sobre o acetato de ulipristal nesse cenário são limitados.

Com a administração da contracepção de emergência, náusea e vômito podem ser um efeito colateral significativo (Gemzell-Danielsson, 2013). Por esse motivo, um antiemético oral pode ser prescrito pelo menos 1 hora antes de cada dose. Quando uma mulher vomita em 2 horas de uma dose, ela deve ser repetida.

## Dispositivos intrauterinos contendo cobre

Para mulheres que são candidatas, a inserção do DIU-Co é um método de contracepção de emergência efetivo e fornece contracepção efetiva durante 10 anos (Cheng, 2012). Se um DIU é colocado em até cinco dias após uma relação sexual sem proteção, a taxa de falha se aproxima de apenas 0,1% (Fasoli, 1989; Wu, 2010).

## CONTRACEPÇÃO NO PUERPÉRIO

Para as mães que estão amamentando de maneira exclusiva, a ovulação durante as primeiras 10 semanas depois do parto é pouco provável. No entanto, a amamentação não é um método confiável de planejamento familiar para mulheres cujos lactentes estão sob um esquema de alimentação apenas durante o período diurno. Além disso, aguardar a primeira menstruação envolve um risco de gravidez, porque a ovulação costuma anteceder a menstruação. Certamente, depois da primeira menstruação, a contracepção é essencial a menos que a mulher deseje a gravidez.

Para lactantes, contraceptivos de apenas progesterona são, na maioria dos casos, a opção preferida. Além disso, os DIUs foram recomendados para as mulheres sexualmente ativas em lactação. Contraceptivos de estrogênio-progestina podem reduzir a taxa e a duração da produção de leite, embora os dados sejam limitados (Truitt, 2010). Além disso, quantidades muito pequenas dos hormônios são excretadas no leite materno, mas nenhum efeito adverso sobre os lactentes foi reportado (OMS, 1988). Assim, em muitos casos, os benefícios da prevenção da

gravidez com o uso de COCs após as primeiras quatro semanas de puerpério parecem superar os riscos em pacientes selecionadas. O início dos COCs imediatamente após o parto é evitado devido aos riscos de TEV (Centers for Disease Control and Prevention, 2011).

## REFERÊNCIAS

- Abrams LS, Skee DM, Wong FA, et al: Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol from two consecutive contraceptive patches. *J Clin Pharmacol* 41:1232, 2001
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. Practice Bulletin No. 415, September 2008
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. Committee Opinion No. 450, December 2009, Reaffirmed 2011a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Understanding and using the U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Committee Opinion No. 505, September 2011b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. Committee Opinion No. 539, October 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Emergency contraception. Practice Bulletin No. 112, May 2010, Reaffirmed 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Noncontraceptive use of hormonal contraceptives. Practice Bulletin No. 110, January 2010, Reaffirmed 2012c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Benefits and risks of sterilization. Practice Bulletin No. 133, February 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Brand versus generic oral contraceptives. Committee Opinion No. 375, August 2007, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. Practice Bulletin No. 121, July 2011, Reaffirmed 2013c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Practice Bulletin No. 84, August 2007, Reaffirmed 2013d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Practice Bulletin No. 73, June 2006, Reaffirmed 2013e
- Backman T, Rauramo I, Huhtala S, et al: Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 190(1):50, 2004
- Bahamondes L, Del Castillo S, Tabares G: Comparison of weight increase in users of depot medroxyprogesterone acetate and copper IUD up to 5 years. *Contraception* 64(4):223, 2001
- Bayer HealthCare Pharmaceuticals: Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system): highlights of prescribing information. 2013a. Available at: [http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena\\_PI.pdf](http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf). Accessed February 17, 2013
- Bayer HealthCare Pharmaceuticals: Skyla (levonorgestrel-releasing intrauterine system): highlights of prescribing information. 2013b. Available at: [http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Skyla\\_PI.pdf](http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Skyla_PI.pdf). Accessed March 2, 2013
- Bayer HealthCare Pharmaceuticals: Yaz (drospirenone and ethinyl estradiol tablets): highlights of prescribing information. 2012. Available at: [http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/fhc/YAZ\\_PI.pdf?WT.mc\\_id=www.berlex.com](http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/fhc/YAZ_PI.pdf?WT.mc_id=www.berlex.com). Accessed March 7, 2013
- Bayer Shering Pharma Oy: Jadelle: data sheet. 2010. Available at: <http://www.bayerresources.com.au/resources/uploads/DataSheet/file9537.pdf>. Accessed February 16, 2013
- Beckman LJ, Murray J, Harvey SM: The contraceptive sponge: factors in initiation and discontinuation of use. *Contraception* 40:481, 1989
- Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF, et al: Immediate versus delayed IUD insertion after uterine aspiration. *N Engl J Med* 364(23):2208, 2011
- Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B: Three-dimensional ultrasound detection of abnormally located intrauterine contraceptive devices which are a source of pelvic pain and abnormal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34(1):110, 2009
- Boortz HE, Margolis DJ, Ragavendra N, et al: Migration of intrauterine devices: radiologic findings and implications for patient care. *Radiographics* 32(2):335, 2012



- Bosetti C, Bravi F, Negri E, et al: Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 15(5):489, 2009
- Brache V, Cochon L, Jesam C, et al: Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 25(9):2256, 2010
- Brache V, Faundes A, Alvarez F, et al: Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. *Contraception* 65(1):63, 2002
- Brahmi D, Steenland MW, Renner RM, et al: Pregnancy outcomes with an IUD in situ: a systematic review. *Contraception* 85(2):131, 2012
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p 1049
- Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al: Oral contraceptives and breast cancer risk in the International BRCA 1/2 Carrier Cohort Study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 25:5327, 2007
- Brown M, Britton J: Neuropathy associated with etonogestrel implant insertion. *Contraception* 86(5):591, 2012
- Brunner LR, Hogue CJ: The role of body weight in oral contraceptive failure: results from the 1995 national survey of family growth. *Ann Epidemiol* 15:492, 2005
- Bulten J, Grefte J, Siebers B, et al: The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and endometrial histology. *Contraception* 72:362, 2005
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR* 59 (12):1, 2010a
- Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010*: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period. *MMWR* 60(26):878, 2011
- Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010*: revised recommendations for the use of hormonal contraception among women at high risk for HIV infection or infected with HIV. *MMWR* 61(24):449, 2012
- Centers for Disease Control and Prevention: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *MMWR* 59(4):1, 2010b
- Centers for Disease Control and Prevention: U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013. *MMWR* 62 (5):1, 2013
- Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al: Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 94:483, 1996
- Chen BA, Reeves MF, Hayes JL, et al: Postplacental or delayed insertion of the levonorgestrel intrauterine device after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 116(5):1079, 2010
- Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM: Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001324, 2012
- Civic D, Scholes D, Ichikawa L, et al: Depressive symptoms in users and non-users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 61(6):385, 2000
- Clark MK, Sowers M, Levy B, et al: Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 86:1466, 2006
- Cole JA, Norman H, Doherty M, et al: Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 109:339, 2007
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, et al: Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data of 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 371:303, 2008
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347:1713, 1996
- Comp PC: Coagulation and thrombosis with OC use: physiology and clinical relevance. *Dialogues Contracept* 5:1, 1996
- Correia L, Ramos AB, Machado AI, et al: Magnetic resonance imaging and gynecological devices. *Contraception* 85(6):538, 2012
- Craft P, Hannaford PC: Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *BMJ* 298:165, 1989
- Critchlow CW, Wölner-Hanssen P, Eschenback DA, et al: Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching. *Am J Obstet Gynecol* 173:534, 1995
- Cromer BA, Smith RD, Blair JM, et al: A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics* 94:687, 1994
- Croxatto HB, Mäkräinen L: The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 58:91S, 1998
- Curtis EM, Pine L: *Actinomyces* in the vaginas of women with and without intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 140:880, 1981
- d'Arcangues C: WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 73(5):443, 2006
- d'Arcangues C: Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception* 75:S2, 2007
- Dieben TO, Roumen FJ, Apter D: Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 100:585, 2002
- Dorflinger LJ: Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 65(1):47, 2002
- Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, et al: Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 21:573, 2006
- European Society of Human Reproduction and Embryology—ESHRE Capri Workshop Group: Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 16(7):1527, 2001
- Farley TMM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, et al: Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 339:785, 1992
- Fasoli M, Parazzini F, Cecchetti G, et al: Post-coital contraception: an overview of published studies. *Contraception* 39:459, 1989
- Fels H, Steward R, Melamed A, et al: Comparison of serum and cervical mucus hormone levels during hormone-free interval of 24/4 vs. 21/7 combined oral contraceptives. *Contraception* 87(6):732, 2013
- Finer LB, Zolna MR: Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception* 84(5):478, 2011
- Fiorino AS: Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. *Obstet Gynecol* 87:142, 1996
- Food and Drug Administration: Drug safety communication: safety review update on the possible increased risk of blood clots with birth control pills containing drospirenone. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm273021.htm>. Accessed March 7, 2013
- Food and Drug Administration: Orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 2013. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. Accessed February 20, 2013
- Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, et al: Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 71:319, 2005
- Furlong LA: Ectopic pregnancy risk when contraception fails. *J Reprod Med* 47:881, 2002
- Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR: The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 83(1):16, 2011
- Gai L, Zhang J, Zhang H, et al: The effect of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) on bone mineral density (BMD) and evaluating changes in BMD after discontinuation of DMPA in Chinese women of reproductive age. *Contraception* 83(3):218, 2011
- Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, et al: Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003550, 2006
- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF: Cervical cap versus diaphragm for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003551, 2002
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al: Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD003987, 2011
- Gardner JM, Mishell DR Jr: Analysis of bleeding patterns and resumption of fertility following discontinuation of a long-acting injectable contraceptive. *Fertil Steril* 21:286, 1970
- Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG: Emergency contraception—mechanisms of action. *Contraception* 87(3):300, 2013
- Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D: A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 97(3):616, 2012
- Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006034, 2006
- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, et al: Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD006134, 2011
- Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, et al: Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD001777, 2010a



- Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, et al: Immediate post-partum insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD003036, 2010b
- Grimes DA, Schulz KF: Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001327, 2001
- Hall KS, Trussell J, Schwarz EB: Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. *Contraception* 86(6):653, 2012
- Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 335:651, 2007
- Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D: Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception* 67:53, 2003
- Hassan EO, el-Husseini M, el-Nahal N: The effect of 1-year use of the CuT 380A and oral contraceptive pills on hemoglobin and ferritin levels. *Contraception* 60(2):101, 1999
- Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, et al: Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 3:194, 1998
- Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR: Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 99:820, 2002
- Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, et al: Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol* 105:46, 2005
- Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, et al: Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Engl J Med* 345:561, 2001
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 370:1609, 2007
- Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al: Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 46(12):2275, 2010
- Jeht EW, Bernstein GS: The influence of copper on the motility of human spermatozoa. *Contraception* 7:381, 1973
- Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA: ORTHO EVRA and venous thromboembolism: an update. *Contraception* 81(5):452, 2010
- Jick SS, Hernandez RK: Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 340:d2151, 2011
- Joffe J, Petrillo LF, Viguera AC, et al: Treatment of premenstrual worsening depression with adjunctive oral contraceptive pills: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 68:1954, 2007
- Jones J, Mosher W, Daniels K: Current contraceptive use in the United States, 2006–2010, and changes in patterns of use since 1995. *Natl Health Stat Report* 60:1, 2012
- Kabat GC, Miller AB, Rohan TE: Oral contraceptive use, hormone replacement therapy, reproductive history and risk of colorectal cancer in women. *Int J Cancer* 122:643, 2008
- Kapp N, Curtis KM: Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. *Contraception* 80(4):387, 2009a
- Kapp N, Tilley IB, Curtis KM: The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review. *Contraception* 80(4):381, 2009b
- Karabayirli S, Ayrim AA, Muslu B: Comparison of the analgesic effects of oral tramadol and naproxen sodium on pain relief during IUD insertion. *J Minim Invasive Gynecol* 19(5):581, 2012
- Katz Z, Lancet M, Skornik J, et al: Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 65(6):775, 1985
- Kim C, Siscovick DS, Sidney S, et al: Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women: the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Diabetes Care* 25:1027, 2002
- Kim SK, Romero R, Kusanovic JP, et al: The prognosis of pregnancy conceived despite the presence of an intrauterine device (IUD). *J Perinat Med* 38(1):45, 2010
- Krattenmacher R: Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 62:29, 2000
- Kuyoh MA, Toroitich-Ruto C, Grimes DA, et al: Sponge versus diaphragm for contraception: a Cochrane review. *Contraception* 67:15, 2003
- Lammer EJ, Cordero JF: Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. *JAMA* 255:3128, 1986
- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, et al: Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD004861, 2011
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al: Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 343:d6423, 2011
- Lippes J: Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 180:265, 1999
- Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, et al: Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD008815, 2011
- Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al: Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD008452, 2010
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF: Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst* 2:CD006133, 2012a
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM: Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006586, 2012b
- Lyon A, Pandravada A, Leung E, et al: Emergency laparoscopic sigmoid colectomy for perforation secondary to intrauterine contraceptive device. *J Obstet Gynaecol* 32(4):402, 2012
- MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al: Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 38:2438, 2007
- Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, et al: Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 47:506, 2007
- Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, et al: Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception* 84(5):465, 2011
- Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al: Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 345:e4944, 2012
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 346(26):2025, 2002
- Margolis KL, Adami HO, Luo J, et al: A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 88:310, 2007
- Mascarenhas MP, Tiraboschi RB, Paschoalin VP, et al: Exercise-induced hematuria as the main manifestation of migration of intrauterine contraceptive device into the bladder. *Case Rep Urol* 2012:736426, 2012
- Mauck C, Callahan M, Weiner DH, et al: A comparative study of the safety and efficacy of FemCap, a new vaginal barrier contraceptive, and the Ortho All-Flex diaphragm. The FemCap Investigators' Group. *Contraception* 60(2):71, 1999
- McNicholas CP, Madden T, Zhao Q, et al: Cervical lidocaine for IUD -insertional pain: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 207(5):384.e1, 2012
- Merck: Nexplanon: highlights of prescribing information. 2012a. Available at: <http://www.nexplanon-usa.com/en/hcp/main/prescribing-information.asp>. Accessed February 16, 2013
- Merck: Nuvaring: prescribing information. 2012b. Available at: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/n/nuvaring/nuvaring\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/n/nuvaring/nuvaring_pi.pdf). Accessed March 7, 2013
- Mishell DR Jr: Oral contraceptives and cardiovascular events: summary and application of data. *Int J Fertil* 45:121, 2000
- Mommers E, Blum GF, Gent TG, et al: Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 207(5):388.e1, 2012
- Moreau C, Trussell J, Gilbert F, et al: Oral contraceptive tolerance: does the type of pill matter? *Obstet Gynecol* 109:1277, 2007
- Moschos E, Twickler DM: Does the type of intrauterine device affect conspicuity on 2D and 3D ultrasound? *AJR Am J Roentgenol* 196(6):1439, 2011
- Murthy AS, Creinin MD, Harwood B, et al: Same-day initiation of the transdermal hormonal delivery system (contraceptive patch) versus traditional initiation methods. *Contraception* 72(5):333, 2005
- Nault AM, Peipert JF, Zhao Q, et al: Validity of perceived weight gain in women using long-acting reversible contraception and depot medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):48.e1, 2013
- Nelson AL, Cwiak C: Combined oral contraceptives (COCs). In Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al (eds): *Contraceptive Technology*, 20th ed. New York, Ardent Media, 2011, p 313
- Nelson AL, Fong JK: Intrauterine infusion of lidocaine does not reduce pain scores during IUD insertion. *Contraception* 88(1):37, 2013
- Ngai SW, Fan S, Li S, et al: A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Hum Reprod* 20:307, 2005



- Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, et al: Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 20:557, 2005
- Ortiz ME, Croxatto HB: Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception* 75:S16, 2007
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2013. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed March 3, 2013
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et al: Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 340:d2139, 2011
- Pasquale SA, Russer TJ, Foldes R, et al: Lack of interaction between magnetic resonance imaging and the copper-T380A IUD. *Contraception* 55(3):169, 1997
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al: Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 72:414, 2005
- Persson E, Holmberg K: A longitudinal study of *Actinomyces israelii* in the female genital tract. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63:207, 1984
- Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, et al: Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. *Obstet Gynecol* 95(5):736, 2000
- Pfizer: Depo-Provera (medroxyprogesterone acetate) injectable suspension: highlights of prescribing information. 2012. Available at: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=522>. Accessed February 19, 2013
- Pfizer: Depo-subQ Provera 104: physician information. 2010. Available at: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=549>. Accessed February 19, 2013
- Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, et al: Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 139(2):289, 2007
- Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ: Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 83:97, 2008
- Population Council: Jadelle. 2013. Available at: <http://www.popcouncil.org/what/jadelle.asp>. Accessed February 16, 2013
- Remington KM, Buller RS, Kelly JR: Effect of the Today contraceptive sponge on growth and toxic shock syndrome toxin-1 production by *Staphylococcus aureus*. *Obstet Gynecol* 69:563, 1987
- Rickert VI, Tiezzi L, Lipshutz J, et al: Depo Now: preventing unintended pregnancies among adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 40(1):22, 2007
- Robinson GE, Burren T, Mackie LJ, et al: Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ* 302:269, 1991
- Ronnerdag M, Odland V: Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78:716, 1999
- Rothman KJ, Louik C: Oral contraceptives and birth defects. *N Engl J Med* 299:522, 1978
- Savolainen E, Saksela E, Saxen L: Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 140:521, 1981
- Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, et al: Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception* 73(5):488, 2006
- Schiesser M, Lapaire O, Tercanli S, et al: Lost intrauterine devices during pregnancy: maternal and fetal outcome after ultrasound-guided extraction. An analysis of 82 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:486, 2004
- Scholes D, LaCroix AS, Ichikawa LE, et al: Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 13:581, 2002
- Scholes D, LaCroix AS, Ott SM, et al: Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 93:233, 1999
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al: Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 110:587, 2007
- Shanghai Dahua Pharmaceutical: Sino-implant (II): questions and answers for clients. 2012. Available at: <http://www.k4health.org/toolkits/implants/sino-implant-ii%C2%AE-implants>. Accessed February 16, 2013
- Shimoni N, Davis A, Ramos ME, et al: Timing of copper intrauterine device insertion after medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 118(3):623, 2011
- Shulman LP, Gabriel H: Management and localization strategies for the nonpalpable Implanon rod. *Contraception* 73:325, 2006
- Sivin I, Viegas O, Campodonico I, et al: Clinical performance of a new two-rod levonorgestrel contraceptive implant: a three-year randomized study with Norplant implants as controls. *Contraception* 55(2):73, 1997
- Sneed R, Westhoff C, Morroni C, et al: A prospective study of immediate initiation of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injection. *Contraception* 71(2):99, 2005
- Stadel BV: Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305:612, 1981
- Steenland MW, Tepper NK, Curtis KM, et al: Intrauterine contraceptive insertion postabortion: a systematic review. *Contraception* 84(5):447, 2011
- Steiner M, Lopez M, Grimes D, et al: Sino-implant (II)—a levonorgestrel releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 81(3):197, 2010
- Stuart GS, Cunningham FG: Contraception and sterilization. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al: *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 139
- Sufrin CB, Postlethwaite D, Armstrong MA, et al: *Neisseria gonorrhea* and *Chlamydia trachomatis* screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 120(6):1314, 2012
- Svendal G, Berk M, Pasco JA, et al: The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women. *J Affect Disord* 140(1):92, 2012
- Swenson C, Turok DK, Ward K, et al: Self-administered misoprostol or placebo before intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120(2 Pt 1):341, 2012
- Tatum HJ, Schmidt FH, Jain AK: Management and outcome of pregnancies associated with Copper-T intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 126:869, 1976
- Tepper NK, Steenland MW, Gaffield ME, et al: Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Contraception* 87(5):655, 2013
- Teva Women's Health: ParaGard T 380A intrauterine copper contraceptive: prescribing information, 2011. Available at: [http://hcp.paragard.com/images/ParaGard\\_info.pdf](http://hcp.paragard.com/images/ParaGard_info.pdf). Accessed February 17, 2013
- Thonneau PF, Almont TE: Contraceptive efficacy of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol* 198:248, 2008
- Truitt ST, Fraser AB, Gallo MF, et al: Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003988, 2010
- Trussell J: Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al (eds): *Contraceptive Technology*, 20th ed. New York, Ardent Media, 2011a, p 791
- Trussell J: Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 70:89, 2011b
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al: Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 105(9):1436, 2011
- Twohoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, et al: Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 166(8):894, 2007
- Urdl W, Apter D, Alperstein A, et al: Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 121:202, 2005
- Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, et al: Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD002032, 2006
- Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, et al: Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD003553, 2011a
- Van Vliet HA, Raps M, Lopez LM, et al: Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009038, 2011b
- Veres S, Miller L, Burington B: A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 104:555, 2004
- Vessey M, Yeates D: Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception* 76:418, 2007
- Vessey MP, Johnson B, Doll R, et al: Outcome of pregnancy in women using intrauterine devices. *Lancet* 1:495, 1974
- Wallach M, Grimes DA (eds): *Modern Oral Contraception*. Updates from The Contraception Report. Totowa, Emron, 2000, pp 26, 90, 194



- Walsh T, Grimes D, Frezieres R, et al: Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. IUD Study Group. *Lancet* 351:1005, 1998
- Watson: Ella prescribing information. 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022474s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s000lbl.pdf). Accessed March 5, 2013
- Wechselberger G, Wolfram D, Pölzl P, et al: Nerve injury caused by removal of an implantable hormonal contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 195(1):323, 2006
- Westhoff C: IUDs and colonization or infection with *Actinomyces*. *Contraception* 75:S48, 2007a
- Westhoff C, Heartwell S, Edwards S, et al: Initiation of oral contraceptive using a quick start compared with a conventional start: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 109:1270, 2007b
- Westhoff C, Jain JK, Milson, et al: Changes in weight with depot medroxyprogesterone acetate subcutaneous injection 104 mg/0.65 mL. *Contraception* 75:261, 2007c
- Westhoff C, Kerns J, Morroni C, et al: Quick start: novel oral contraceptive initiation method. *Contraception* 66:141, 2002
- Westhoff C, Wieland D, Tiezzi L: Depression in users of depo-medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 51(6):351, 1995
- Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, et al: Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. *Contraception* 81(6):474, 2010
- Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, et al: Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG* 119(6):672, 2012
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 116:1736, 2007
- Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al: Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 366(21):1998, 2012
- World Health Organization: A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil* 3:131, 1985
- World Health Organization: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multi-center case-control study. *Lancet* 349:1202, 1997
- World Health Organization: Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 57:315, 1998
- World Health Organization: Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 49:186, 1991a
- World Health Organization: Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Contraception* 45(4):299, 1992
- World Health Organization: Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of liver cancer. *Int J Cancer* 49(2):182, 1991b
- World Health Organization: Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Stud Fam Plann* 19/361, 1988
- World Health Organization: Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multi-center case-control study. *Lancet* 348:498, 1996
- World Health Organization: Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. Technical Report No. 753, Geneva, Switzerland, WHO, 1987
- World Health Organization: Medical Eligibility for Contraceptive Use, 4th ed. 2009. Geneva, World Health Organization, 2010
- World Health Organization/Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (SHSPH): Family Planning Handbook for Providers, Baltimore and Geneva, 2007
- Wu S, Godfrey EM, Wojdyla D, et al: Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial. *BJOG* 117(10):1205, 2010
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al: Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 106:492, 2005
- Zeino MY, Wietfeldt ED, Advani V, et al: Laparoscopic removal of a copper intrauterine device from the sigmoid colon. *JSLs* 15(4):568, 2011
- Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, et al: Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 77:S13, 2002
- Zieman M, Kanal E: Copper T 380A IUD and magnetic resonance imaging. *Contraception* 75:93, 2007



# Esterilização

ESTERILIZAÇÃO FEMININA..... 720

ESTERILIZAÇÃO TUBÁRIA PUERPERAL..... 720

ESTERILIZAÇÃO TUBÁRIA CIRÚRGICA NÃO PUERPERAL  
(DE INTERVALO)..... 721

COMPLICAÇÕES DE LONGO PRAZO..... 721

ESTERILIZAÇÃO TRANSCERVICAL ..... 722

ESTERILIZAÇÃO MASCULINA ..... 723

A esterilização é uma opção popular de contracepção para milhões de homens e mulheres. Esse procedimento está indicado naqueles que solicitam a esterilização e que compreendem bem sua permanência e sua reversão difícil e, com frequência, malsucedida. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009, 2013) recomenda que todas as pessoas que consideram esterilização também devam ser aconselhadas em relação às opções contraceptivas alternativas.

## ESTERILIZAÇÃO FEMININA

Quase 25% de todas as mulheres que usaram contracepção nos Estados Unidos de 2006 até 2008 escolheram uma forma de esterilização (Mosher, 2010). Para as mulheres com 35 a 44 anos, a esterilização cirúrgica foi sua forma de contracepção mais comumente reportada (Brunner Huber, 2009).

Em geral, a esterilização feminina é feita por oclusão ou divisão das trompas uterinas. Os procedimentos de *esterilização puerperal* realizados em conjunto com parto por cesariana ou vaginal seguem aproximadamente 8% de todos os nascidos vivos nos EUA (Chan, 2010). A *esterilização tubária não puerperal* é feita em um momento não relacionado à gravidez recente e também é chamada de esterilização por intervalo. Esses procedimentos costumam ser realizados por meio de laparoscopia em um centro cirúrgico ambulatorial. As condutas histeroscópica ou de minilaparotomia para a oclusão também estão disponíveis.

## Esterilização tubária puerperal

Durante vários dias depois do parto, o fundo do útero fica no nível do umbigo, e as trompas uterinas estão acessíveis diretamente abaixo da parede abdominal. Além disso, a frouxidão da parede possibilita o fácil reposicionamento da incisão sobre cada corno uterino. Assim, a esterilização puerperal é tecnicamente simples, sendo que a hospitalização não precisa ser prolongada.

Alguns preferem realizar a esterilização imediatamente após o parto, embora outros aguardem 12 a 24 horas. No Parkland Hospital, a laqueadura tubária puerperal é realizada na sala de cirurgia obstétrica na manhã depois do parto. Isso minimiza as permanências hospitalares, mas diminui a possibilidade de que a hemorragia pós-parto complique a recuperação após a cirurgia. Além disso, o estado do neonato pode ser mais bem avaliado depois da cirurgia.

Diversas técnicas atualmente são utilizadas para romper a permeabilidade tubária. Em geral, há a excisão de um segmento médio da trompa uterina, e as extremidades seccionadas são seladas por fibrose e reperitonialização. Os métodos de esterilização por intervalo comumente utilizados incluem as técnicas de Parkland, de Pomeroy e de Pomeroy modificada (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). As técnicas de Irving e de Uchida ou a fimbriectomia de Kroener raramente são utilizadas, pois envolvem aumento da dissecação, do tempo operatório e da possibilidade de lesão mesossalpíngica. Com a fimbriectomia, as taxas de fracasso desfavoravelmente altas advêm da recanalização da porção tubária proximal (Pati, 2000).

## Técnica cirúrgica

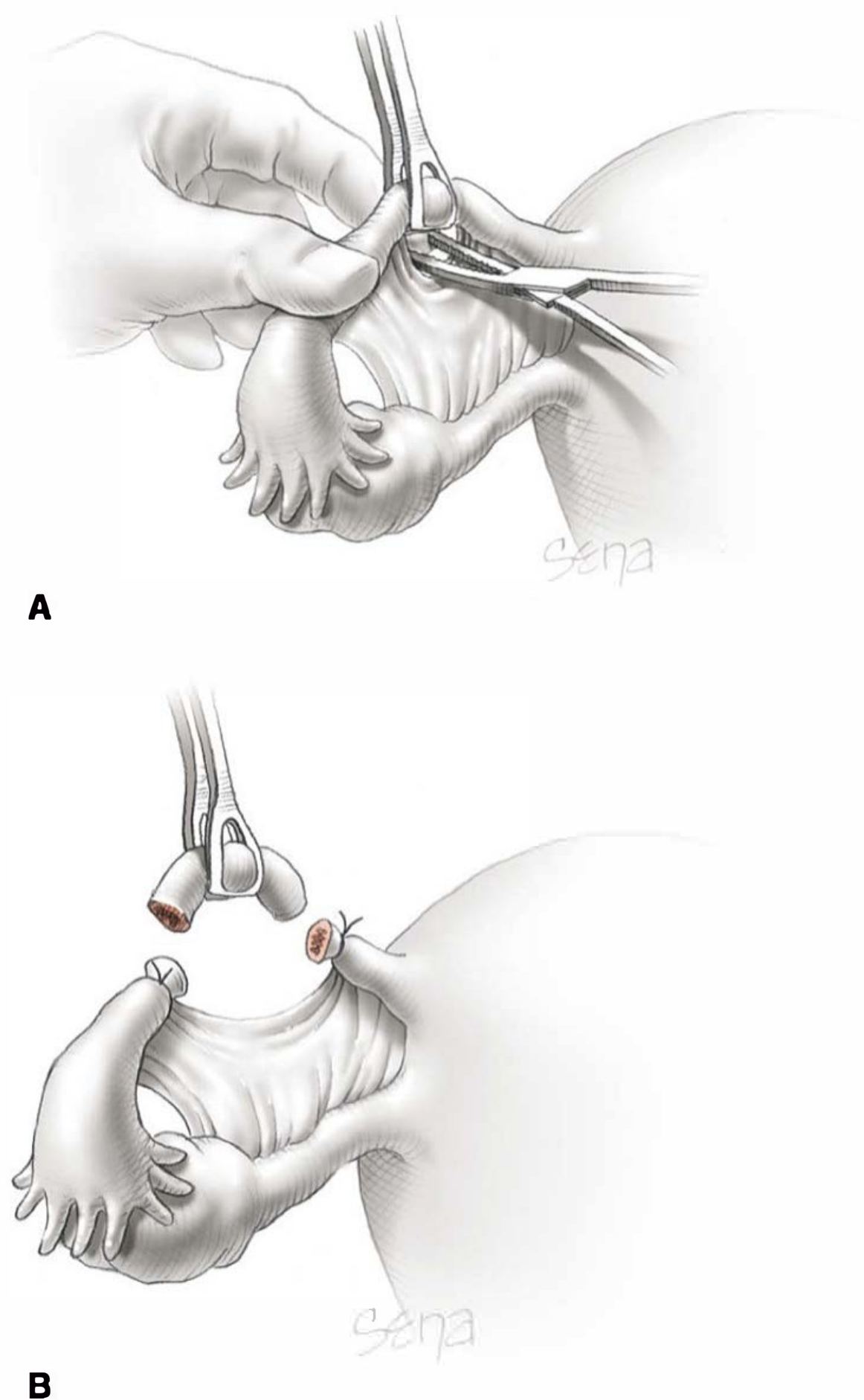
Se programada para o primeiro dia pós-parto, a esterilização puerperal em geral é completada usando raquianalgesia. Se realizada mais próximo do parto, o mesmo cateter peridural usado para analgesia do trabalho de parto pode ser usado para analgesia da esterilização. A anestesia geral é menos aconselhável devido às alterações nas vias aéreas relacionadas à gravidez residual (Bucklin, 2003).

A bexiga é esvaziada antes da cirurgia. Uma pequena incisão infraumbilical é feita. Exposição adequada é crucial, e afastadores *Army-Navy* ou apendiculares em geral são apropriados. Para

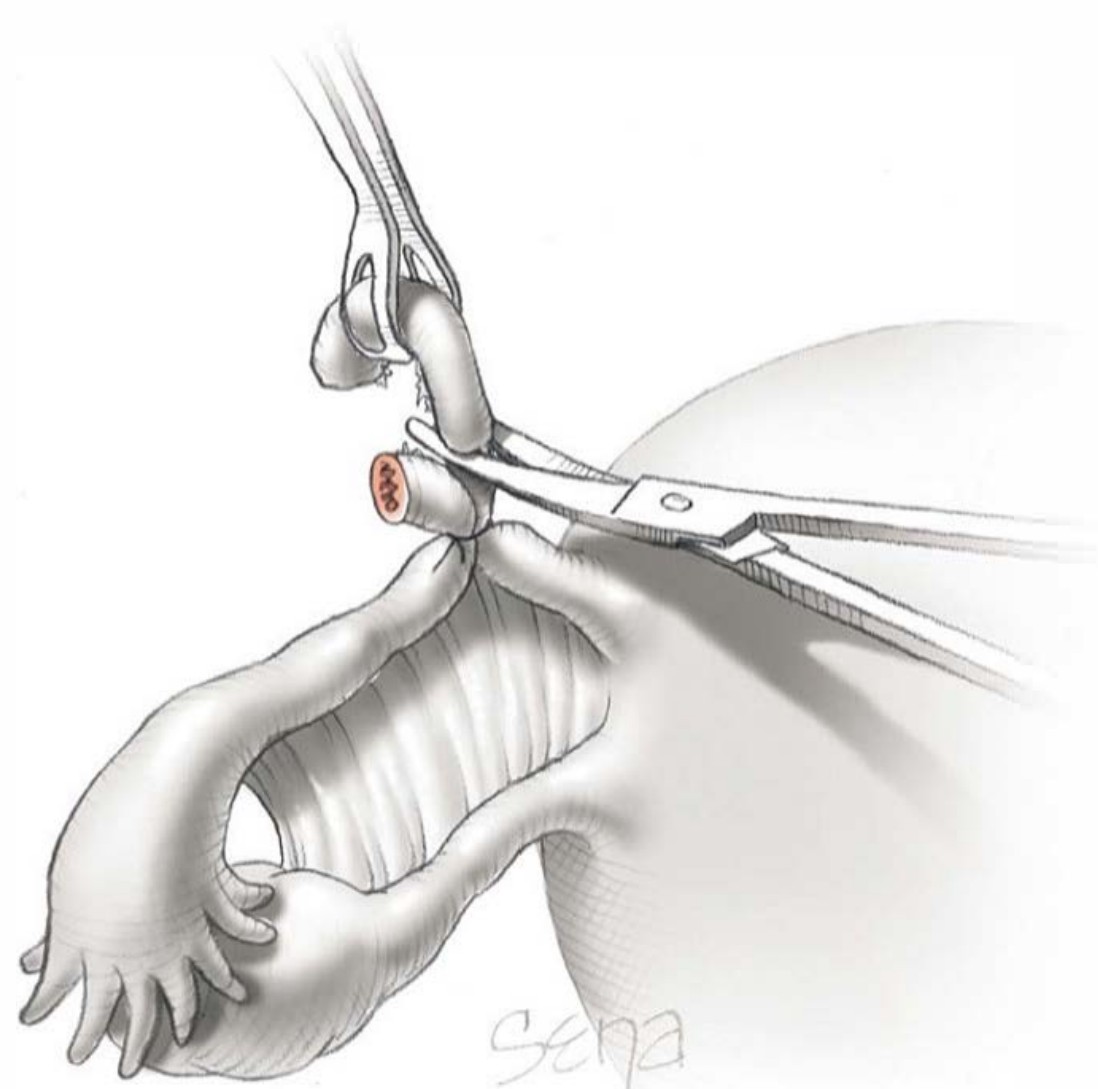


mulheres obesas, podem ser necessários uma incisão levemente maior e afastadores de Deaver estreitos. Se o intestino ou o omento estiver obstruindo, então a posição de Trendelenburg pode ser útil. O tamponamento digital com um pedaço de gaze cirúrgica simples, úmida, aberta em leque também pode ser usado, mas uma pinça hemostática deve sempre ser inserida na extremidade distal para prevenir sua retenção. Às vezes é útil inclinar toda a mesa para o lado oposto da trompa que está sendo exposta.

A trompa uterina é identificada e agarrada em sua porção média com uma pinça de Babcock, sendo confirmada a fimbria distal. Isso impede confundir o ligamento redondo com a porção média da trompa. Um motivo comum para o fracasso da esterilização é a ligação da estrutura errada, comumente o ligamento redondo. Por conseguinte, a identificação e o isolamento da porção distal da trompa antes da laqueadura se fazem necessários. Sempre que a trompa cai acidentalmente, é obrigatório repetir esse procedimento de identificação. As etapas cirúrgicas para laqueadura são descritas nas **Figuras 39-1 e 39-2**.



**FIGURA 39-1** Método Parkland. **A.** Um local avascular na mesossalpíngue adjacente à trompa uterina é perfurado com uma pequena pinça hemostática. As garras são abertas para separar a trompa uterina da mesossalpíngue adjacente em cerca de 2,5 cm. **B.** A trompa uterina liberada é ligada proximal e distalmente com fio cromado 0. O segmento interveniente de cerca de 2 cm é excisado, sendo o local de excisão inspecionado para hemostasia. Esse método foi idealizado para evitar a íntima proximidade inicial das extremidades cortadas da tuba uterina inerentes ao procedimento de Pomeroy. (De Word, 2012, com autorização.)



**FIGURA 39-2** Método de Pomeroy. Durante a laqueadura de uma alça tubária do segmento médio, o categute simples é usado para garantir a pronta absorção da laqueadura e a subsequente separação das extremidades tubárias seccionadas. (De Word, 2012, com autorização.)

Após a cirurgia, a dieta é administrada conforme tolerada. Íleo não é frequente e deve incitar preocupação quanto à lesão intestinal, embora seja rara. A maioria das mulheres tem um curso sem complicações e recebe alta no primeiro dia após a cirurgia.

### ■ Esterilização tubária cirúrgica não puerperal (de intervalo)

Essas técnicas e outras modificações consistem basicamente em (1) laqueadura e ressecção na laparotomia, conforme descrito anteriormente para a esterilização puerperal; (2) aplicação de uma variedade de anéis, grampos ou inserções permanentes nas trompas uterinas, por meio de laparoscopia ou histeroscopia; ou (3) eletrocoagulação de um segmento tubário, em geral por meio de um laparoscópio. Uma descrição detalhada e ilustração dessas técnicas podem ser encontradas em *Ginecologia de Williams, 2ª edição* (Thompson, 2012).

Nos EUA, a abordagem laparoscópica para esterilização tubária de intervalo é a mais comum. O procedimento frequentemente é realizado em um ambiente cirúrgico ambulatorial sob anestesia geral. Em quase todos os casos, a mulher pode receber alta em algumas horas. A minilaparotomia usando uma incisão suprapúbica de 3 cm também é muito usada, principalmente nos países com poucos recursos (Kulier, 2004). Embora não usada comumente, a cavidade peritoneal pode ser penetrada através do fórnice vaginal posterior – colpotomia ou culdotomia – para realizar a interrupção tubária. A morbidade importante é rara com a minilaparotomia ou com a laparoscopia.

### ■ Complicações de longo prazo

#### Fracasso contraceptivo

Gravidez após esterilização é rara. O estudo Collaborative Review of Sterilization (CREST) acompanhou 10.863 mulheres



que foram submetidas à esterilização tubária desde 1978 a 1986 (Peterson, 1996). A taxa de fracasso cumulativa para os vários procedimentos tubários foi de 18,5 por 1.000 ou cerca de 0,5%. O estudo descobriu que a esterilização puerperal é altamente efetiva. A taxa de fracasso em cinco anos foi de 5 por 1.000, e em 12 anos foi de 7 por 1.000.

A esterilização puerperal pode falhar por vários motivos. Em primeiro lugar, os erros cirúrgicos ocorrem e incluem a transecção do ligamento redondo ou a transecção apenas parcial da trompa. Assim, ambos os segmentos tubários são submetidos à confirmação patológica. Em segundo lugar, um trato fistuloso ou a reanastomose espontânea forma-se entre os cotos tubários seccionados.

A esterilização tubária de intervalo pode fracassar por várias razões. Primeiro, isso pode ser devido à falha do equipamento, como uma corrente defectiva para eletrocirurgia ou um grampo com oclusão insuficiente (Belot, 2008). Segundo, o fracasso pode resultar de formação de fístula, em especial com procedimentos eletrocirúrgicos, ou a trompa uterina pode sofrer reanastomose espontânea. Uma terceira possibilidade é que a mulher já estava grávida no momento da cirurgia – a chamada gravidez da fase luteínica. Para limitar essa possibilidade, a cirurgia pode ser idealmente realizada durante a fase folicular, e um método contraceptivo efetivo deve ser utilizado antes da cirurgia. Por último, em alguns casos, nenhuma razão é encontrada. De forma importante, Soderstrom (1985) demonstrou que a maioria das falhas de esterilização não é passível de prevenção.

Cerca de 30% das gestações que sucedem um procedimento de esterilização tubária fracassado são ectópicas. Essa taxa sobe para 50% para aquelas gestações após um procedimento de coagulação bipolar (McCausland, 1980; Peterson, 1997). Assim, quaisquer sintomas de gravidez em uma mulher depois da esterilização tubária devem ser investigados, e uma gravidez ectópica deve ser excluída.

### Outros efeitos

Após a esterilização, os riscos de câncer de mama e ovário estão diminuídos ou não são afetados (Ness, 2011; Press, 2011). As mulheres submetidas à esterilização tubária têm muito menos probabilidade de ter, subsequentemente, salpingite (Levgur, 2000). Uma incidência aumentada em quase duas vezes de cistos ovarianos funcionais sucede a esterilização tubária (Holt, 2003). Vários pesquisadores avaliaram o risco de menorrágia e sangramento intermenstrual após a esterilização tubária, e a maioria não encontrou associação (DeStefano, 1985; Peterson, 2000; Shy, 1992).

Também foram avaliadas as sequelas psicológicas menos objetivas, porém importantes, da esterilização. No estudo CREST, Costello (2002) demonstrou que a laqueadura tubária não modificou o interesse ou prazer sexual em 80% das mulheres. Na maior parte dos 20% de mulheres que relataram uma alteração, os efeitos positivos foram 10 a 15 vezes mais prováveis.

De modo invariável, inúmeras mulheres expressam arrependimento a respeito da esterilização, principalmente se realizada em uma idade mais jovem (Curtis, 2006; Kelekçi, 2005). No estudo CREST, Jamieson (2002) reportou que, em torno de cinco anos, 7% das mulheres que se submeteram à laqueadura tubária tinham se arrependido. Isso não se limita à sua própria esterilização, pois 6,1% das mulheres cujos maridos se submeteram à vasectomia tinham arrependimento similar.

### Reversão da esterilização tubária

Nenhuma mulher deve se submeter à esterilização tubária acreditando que a fertilidade subsequente está garantida por cirurgia ou por tecnologias de reprodução assistida. Ambas as condutas são tecnicamente difíceis, caras e nem sempre bem-sucedidas. As taxas de gravidez após reanastomose cirúrgica são mais altas em mulheres mais jovens, naquelas com comprimento tubário remanescente significativo e naquelas com reparos istmo-istmo (American Society for Reproductive Medicine, 2012). Com as reversões cirúrgicas, as taxas de gravidez variam de 45 a 85% (Trussell, 2003; Van Voorhis, 2000). Quase 10% das mulheres que engravidam após terem se submetido à reversão da esterilização tubária apresentam gravidez ectópica.

### Salpingectomia e histerotomia

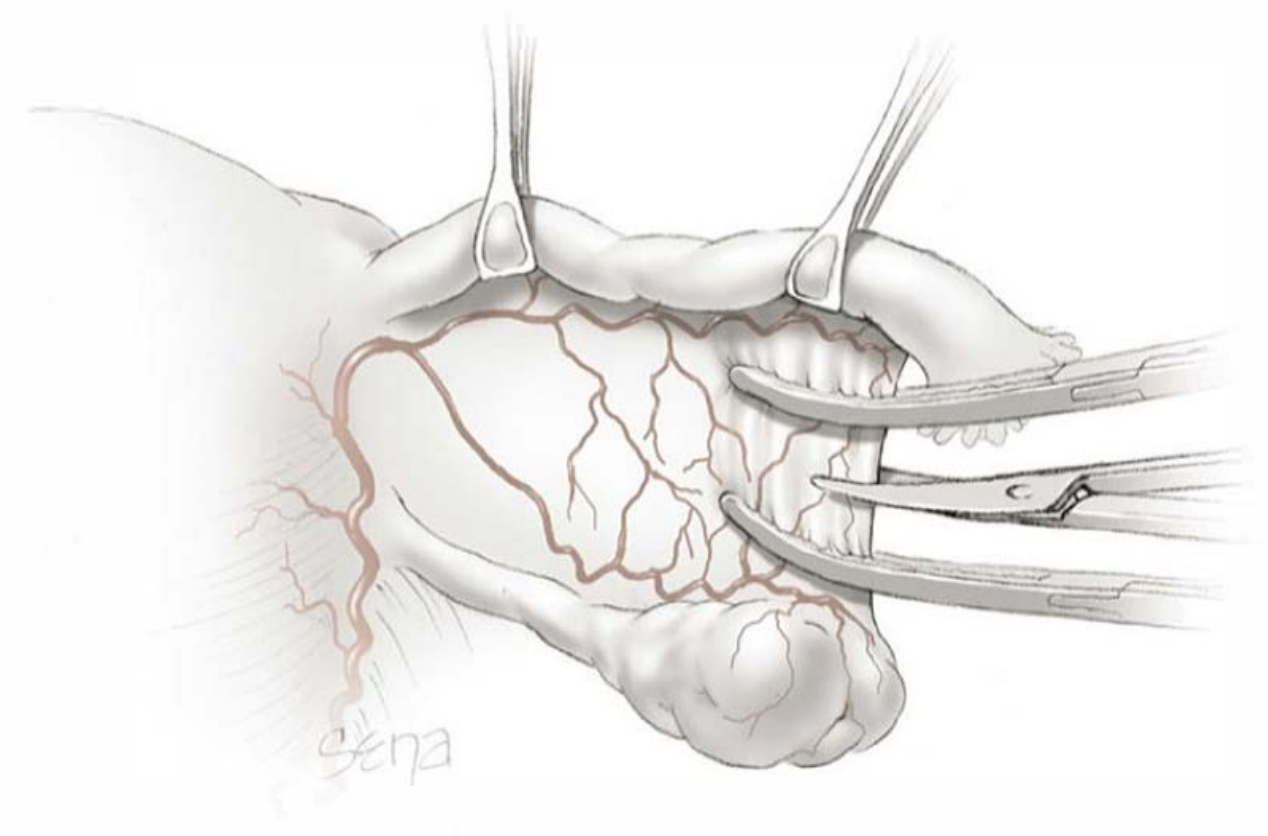
Evidência recente sugere que a trompa uterina pode ser a origem de carcinomas serosos pélvicos, em especial aqueles do ovário. Com esse conhecimento, a Society of Gynecologic Oncologists (2013) publicou uma declaração prática recomendando salpingectomia para diminuir os riscos de câncer. Especificamente, para mulheres em risco médio de câncer ovariano, a salpingectomia de redução de risco deve ser discutida e considerada com as pacientes no momento da cirurgia abdominal ou pélvica, com histerotomia, ou em vez de laqueadura tubária. As etapas iniciais de salpingectomia são mostradas na **Figura 39-3**. Ilustração e discussão adicionais das etapas cirúrgicas são descritas em *Ginecologia de Williams, 2ª edição* (McGraw-Hill, 2014).

Na ausência da doença uterina ou de outra doença pélvica, a histerotomia apenas para a esterilização no momento da cesariana, precocemente no puerpério ou mesmo distante da gravidez é difícil de justificar. Ela comporta a morbidade cirúrgica muito aumentada em comparação com a esterilização tubária (Jamieson, 2000; Nieboer, 2009).

### Esterilização transcervical

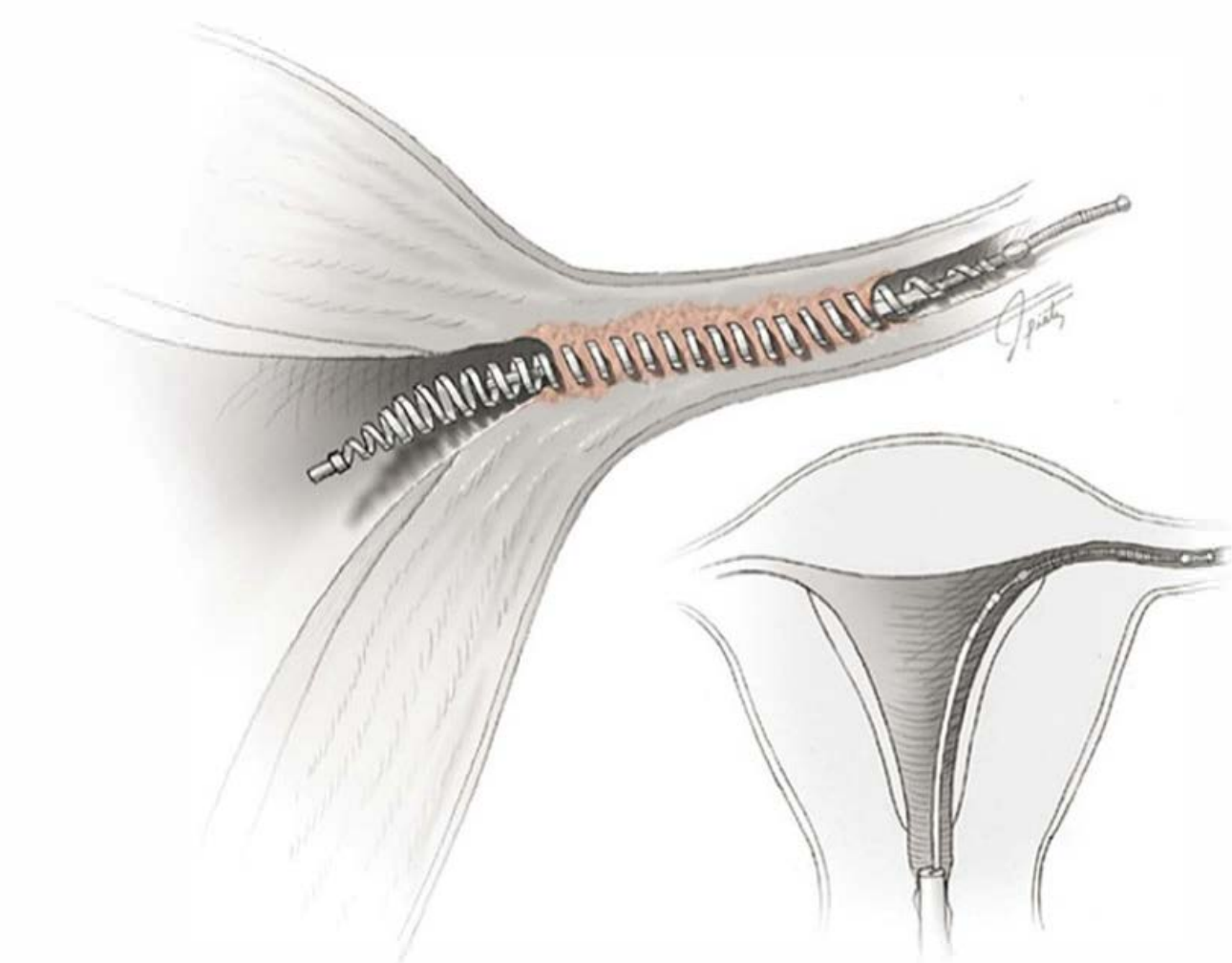
#### Dispositivos intratubários

Existem vários dispositivos que são inseridos por meio de histeroscopia para ocluir as porções proximais das trompas uterinas. Essas opções de esterilização de intervalo incluem o *Essure*, uma microinserção que possui uma delicada mola interna de aço inoxidável envolta em fibras de poliéster e uma mola exter-



**FIGURA 39-3** Com salpingectomia, a mesossalpinge é sequencialmente clampeada, cortada e ligada. (De Word, 2012, com autorização.)





**FIGURA 39-4** Aplicação do microimplante *Essure* por meio de histeroscópio e o crescimento interno do tecido. (De Thompson, 2012, com autorização.)

na expansível de uma liga de níquel e titânio (**Figura 39-4**). A mola externa expande-se depois da aplicação, permitindo que as fibras internas também se expandam. Essas fibras sintéticas incitam uma resposta inflamatória crônica e o pronto crescimento interno do tecido local que leva à oclusão completa da luz da trompa (Valle, 2000).

Para colocação histeroscópica, a sedação, o bloqueio paracervical ou ambos podem ser utilizados, e inserção ambulatorial muitas vezes é selecionada. Dispositivos não podem ser aplicados em todas as mulheres, e algumas não conseguem tolerar o procedimento quando acordadas (Duffy, 2005). A colocação bilateral é atingida em 95 a 98% dos casos (Anderson, 2011; Cooper, 2003; Miño, 2007). Raramente, dor pélvica não tratável após inserção pode necessitar de remoção do *Essure* (Beckwith, 2008; Lannon, 2007).

Como o bloqueio tubário completo não é 100%, ele deve ser confirmado por histerossalpingografia três meses após a cirurgia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Com tal confirmação, as taxas de eficácia para esses dispositivos alcançam 98 a 99% (Anderson, 2011; Smith, 2010). Falhas após a esterilização transcervical incluem não adesão à histerossalpingografia ou sua interpretação errônea, concepção antes da inserção, expulsão do implante, migração de um ou de ambos os implantes, perfuração uterina e falha do método (Levy, 2007; Veersema, 2010). Embora os dados sejam limitados a séries de casos pequenas, gestações concebidas com *Essure* no local parecem não ter risco aumentado devido ao dispositivo (Galen, 2011; Mijatovic, 2012; Veersema, 2013).

O outro implante, *Adiana*, também estimula o crescimento interno do tecido para oclusão tubária usando uma matriz de elastômero de silicone não absorvível de 1,5 x 3,5 mm e cilíndrica. Contudo, por razões financeiras, a produção desse dispositivo foi interrompida pelo fabricante (Hologic, 2012).

### Métodos químicos intratubários

Embora nenhuma esteja disponível atualmente nos EUA, várias substâncias químicas são utilizadas para esclerosar ou obstruir os óstios tubários (Abbott, 2007; Ogburn, 2007). A colocação de pelotas de quinacrina no fundo uterino com um método de inserção tipo dispositivo intrauterino foi realizada no mundo inteiro em

mais de 100.000 mulheres. A Organização Mundial da Saúde suspendeu a proibição do uso da quinacrina porque os estudos não mostraram evidência de carcinogênese (Lippes, 2002). As principais desvantagens são taxas de gravidez cumulativas com 1, 5 e 10 anos de 3, 10 e 12%, respectivamente (Sokal, 2008a,b, 2010).

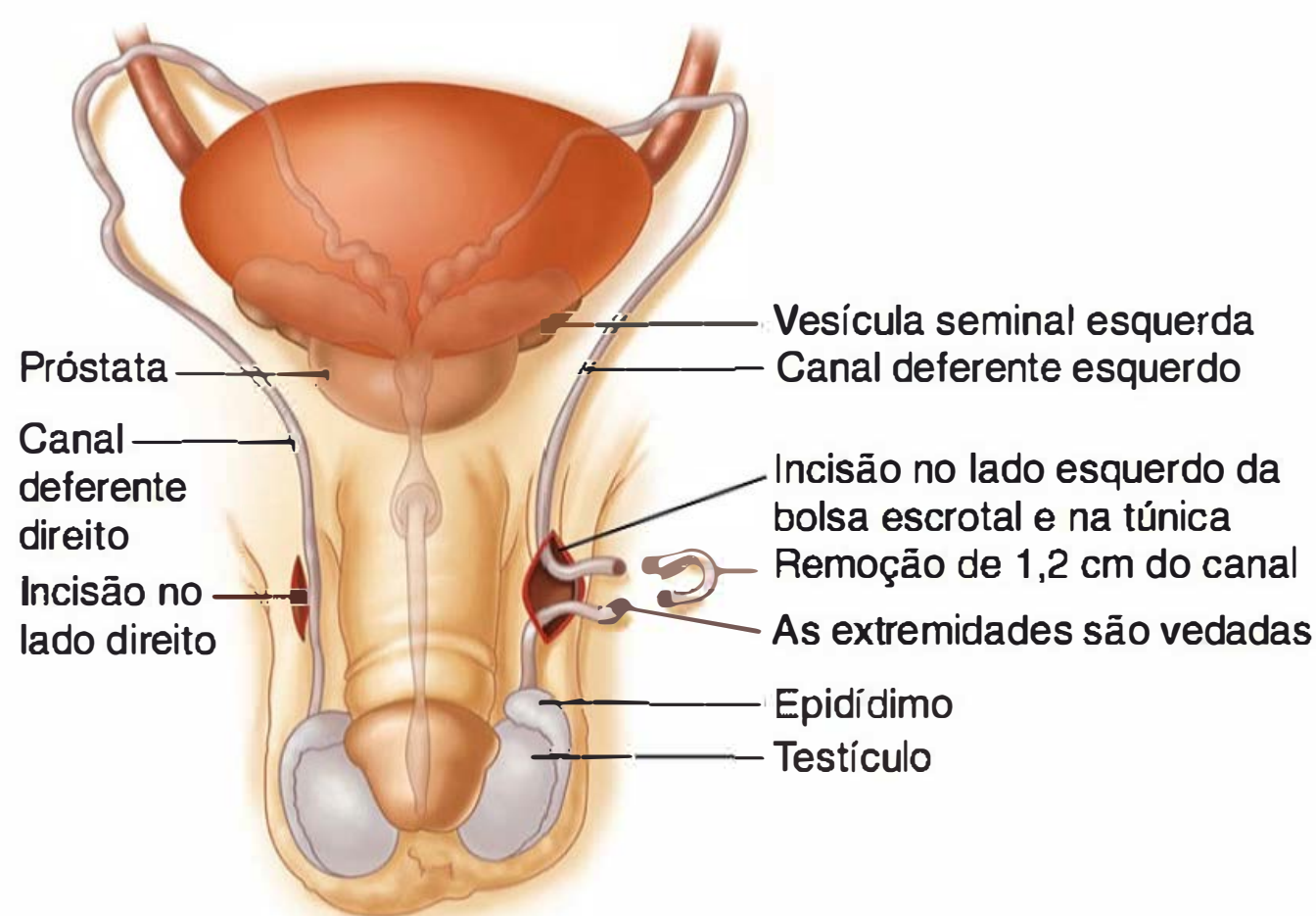
## ESTERILIZAÇÃO MASCULINA

Hoje, até meio milhão de homens nos EUA realiza vasectomia a cada ano (Barone, 2006; Magnani, 1999). Por meio de uma pequena incisão, o lúmen do vaso deferente é rompido para bloquear a passagem do espermatozoide a partir dos testículos (**Figura 39-5**). De maneira alternativa, o método sem bisturi realiza isso por meio de uma punção na bolsa escrotal. Esse método está associado com menos complicações cirúrgicas menores que com a tradicional técnica de incisão, mas ambas as técnicas são igualmente efetivas (Cook, 2007).

A vasectomia é mais segura que a esterilização tubária, pois é menos invasiva, sendo realizada com analgesia local (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Em uma revisão para comparar os dois métodos, Hendrix e colaboradores (1999) demonstraram que, em comparação com a vasectomia, a esterilização tubária feminina possui uma taxa de complicação aumentada em 20 vezes, uma taxa de fracasso de 10 a 37 vezes e custos três vezes maiores.

Uma desvantagem é que a esterilização após a vasectomia não é imediata. A expulsão completa do espermatozoide armazenado no trato reprodutor além do canal deferente interrompido leva cerca de três meses ou 20 ejaculações. Embora as diretrizes variem quanto ao número e ao momento de análises de sêmen após o procedimento, muitos pesquisadores sugerem que a coleta de apenas uma análise de sêmen azospérmica em três meses seja evidência suficiente de esterilidade (Bodiwala, 2007; Griffin, 2005). Durante o período antes que a azospermia seja documentada, outra forma de contracepção deve ser utilizada.

A taxa de fracasso para a vasectomia durante o primeiro ano é de 9,4 por 1.000 procedimentos, mas de apenas 11,4 por 1.000 com 2, 3 e 5 anos (Jamieson, 2004). Os fracassos resultam de relação sexual desprotegida muito precocemente depois da laqueadura, oclusão incompleta do canal deferente ou recanalização (Awsare, 2005; Deneux-Tharaux, 2004).



**FIGURA 39-5** Anatomia do sistema reprodutor masculino, mostrando o procedimento para a vasectomia.



## Efeitos em longo prazo

Além dos arrependimentos, as consequências em longo prazo são raras. A principal é a dor escrotal crônica problemática que se desenvolve em até 15% dos homens (Leslie, 2007; Manikandan, 2004). Preocupações prévias quanto a aterogênese, doença mediada por imunocomplexo, câncer de testículo e câncer de próstata têm sido apaziguadas (Bernal-Delgado, 1998; Giovannucci, 1992; Goldacre, 1983; Møller, 1994).

## Restauração da fertilidade

A reanastomose do canal deferente pode ser realizada de forma mais efetiva usando técnicas microcirúrgicas. As taxas de concepção após reversão são adversamente afetadas por duração mais longa a partir da vasectomia, qualidade insatisfatória de espermatozoide na reversão e tipo de procedimento de reversão requerido (American Society for Reproductive Medicine, 2008).

## REFERÊNCIAS

- Abbott J: Transcervical sterilization. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:325, 2007
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Sterilization of women, including those with mental disabilities. Committee Opinion No. 371, July 2007, Reaffirmed 2009
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of hysterosalpingography after tubal sterilization. Committee Opinion No. 458, June 2010, Reaffirmed 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Benefits and risks of sterilization. Practice Bulletin No. 133, February 2013
- American Society for Reproductive Medicine: Committee Opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 97(3):539, 2012
- American Society for Reproductive Medicine: Vasectomy reversal. *Fertil Steril* 90:S78, 2008
- Anderson TL, Vancaillie TG: The Adiana System for permanent contraception: safety and efficacy at 3 years. *J Minim Invasive Gynecol* 18(5):612, 2011
- Awsare N, Krishnan J, Boustead GB, et al: Complications of vasectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 87:406, 2005
- Barone MA, Hutchison PL, Johnson CH, et al: Vasectomy in the United States, 2002. *J Urol* 176:232, 2006
- Beckwith AW: Persistent pain after hysteroscopic sterilization with microinserts. *Obstet Gynecol* 111:511, 2008
- Belot F, Louboutin A, Fauconnier A: Failure of sterilization after clip placement. *Obstet Gynecol* 111:515, 2008
- Bernal-Delgado E, Latour-Pérez J, Pradas-Arnal F, et al: The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 70:201, 1998
- Bodiwala D, Jeyarajah S, Terry TR, et al: The first semen analysis after vasectomy: timing and definition of success. *BJU Int* 99:727, 2007
- Brunner Huber LR, Huber KR: Contraceptive choices of women 35–44 years of age: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Ann Epidemiol* 19(11):823, 2009
- Bucklin BA: Postpartum tubal ligation: timing and other anesthetic considerations. *Clin Obstet Gynecol* 46(3):657, 2003
- Chan LM, Westhoff CL: Tubal sterilization trends in the United States. *Fertil Steril* 94(1):1, 2010
- Cook LA, Pun A, van Vliet H, et al: Scalpel versus no-scalpel incision for vasectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 18:CD004112, 2007
- Cooper JM, Carignan CS, Cher D, et al: Microinsert nonincisional hysteroscopic sterilization. *Obstet Gynecol* 102(1):59, 2003
- Costello C, Hillis S, Marchbanks P, et al: The effect of interval tubal sterilization on sexual interest and pleasure. *Obstet Gynecol* 100:3, 2002
- Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB: Regret following female sterilization at a young age: a systematic review. *Contraception* 73:205, 2006
- Deneux-Tharaux C, Kahn E, Nazerali H, et al: Pregnancy rates after vasectomy: a survey of U.S. urologists. *Contraception* 69:401, 2004
- DeStefano F, Perlman JA, Peterson HB, et al: Long term risk of menstrual disturbances after tubal sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 152:835, 1985
- Duffy S, Marsh F, Rogerson L, et al: Female sterilization: a cohort controlled comparative study of Essure versus laparoscopic sterilization. *BJOG* 112:1522, 2005
- Galen DI, Khan N, Richter KS: Essure multicenter off-label treatment for hydrosalpinx before in vitro fertilization. *J Minim Invasive Gynecol* 18(3):338, 2011
- Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, et al: A long-term study of mortality in men who have undergone vasectomy. *N Engl J Med* 326:1392, 1992
- Goldacre JM, Holford TR, Vessey MP: Cardiovascular disease and vasectomy. *N Engl J Med* 308:805, 1983
- Griffin T, Tooher R, Nowakowski K, et al: How little is enough? The evidence for post-vasectomy testing. *J Urol* 174:29, 2005
- Hendrix NW, Chauhan SP, Morrison JC: Sterilization and its consequences. *Obstet Gynecol Surv* 54:766, 1999
- Hologic: Hologic Announces Second Quarter Fiscal 2012 Operating Results. Available online at: <http://investors.hologic.com/index.php?s=43&item=447>. Accessed April 30, 2012
- Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR: Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 102:252, 2003
- Jamieson DJ, Costello C, Trussell J, et al: The risk of pregnancy after vasectomy. *Obstet Gynecol* 103:848, 2004
- Jamieson DJ, Hillis SD, Duerr A, et al: Complications of interval laparoscopic tubal sterilization: findings from the United States Collaborative Review of Sterilization. *Obstet Gynecol* 96:997, 2000
- Jamieson DJ, Kaufman SC, Costello C, et al: A comparison of women's regret after vasectomy versus tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 99:1073, 2002
- Kelekçi S, Erdemoglu E, Kutluk S, et al: Risk factors for tubal ligation: regret and psychological effects. Impact of Beck Depression Inventory. *Contraception* 71:417, 2005
- Kulier R, Bouvain M, Walker D, et al: Minilaparotomy and endoscopic techniques for tubal sterilization. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001328, 2002, 2004
- Lannon BM, Lee SY: Techniques for removal of the Essure hysteroscopic tubal occlusion device. *Fertil Steril* 88(2):497.e13, 2007
- Leslie TA, Illing RO, Cranston DW, et al: The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU Int* 100:1330, 2007
- Levgur M, Duvivier R: Pelvic inflammatory disease after tubal sterilization: a review. *Obstet Gynecol Surv* 55:41, 2000
- Levy B, Levie MD, Childers ME: A summary of reported pregnancies after hysteroscopic sterilization. *J Minim Invasive Gynecol* 14:271, 2007
- Lippes J: Quinacrine sterilization: the imperative need for clinical trials. *Fertil Steril* 77:1106, 2002
- Magnani RJ, Haws JM, Morgan GT, et al: Vasectomy in the United States, 1991 and 1995. *Am J Public Health* 89:92, 1999
- Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, et al: Early and late morbidity after vasectomy: a comparison of chronic scrotal pain at 1 and 10 years. *BJU Int* 93:571, 2004
- McCausland A: High rate of ectopic pregnancy following laparoscopic tubal coagulation failures. *Am J Obstet Gynecol* 136:97, 1980
- Mijatovic V, Dreyer K, Emanuel MH, et al: Essure hydrosalpinx occlusion prior to IVF-ET as an alternative to laparoscopic salpingectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 161(1):42, 2012
- Miño M, Arjona JE, Córdón J, et al: Success rate and patient satisfaction with the Essure sterilisation in an outpatient setting: a prospective study of 857 women. *BJOG* 114:763, 2007
- Møller H, Knudsen LB, Lynge E: Risk of testicular cancer after vasectomy: cohort study of over 73,000 men. *BMJ* 309:295, 1994
- Moschos E, Twickler DM: Techniques used for imaging in gynecology. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al: *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 48
- Mosher WD, Jones J: Use of contraception in the United States: 1982–2008. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 23(29), 2010
- Ness RB, Dodge RC, Edwards RP, et al: Contraception methods, beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer. *Ann Epidemiol* 21(3):188, 2011
- Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, et al: Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003677, 2009
- Ogburn T, Espey E: Transcervical sterilization: past, present and future. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34:57, 2007
- Pati S, Cullins V: Female sterilization: evidence. *Obstet Gynecol Clin North Am* 27:859, 2000
- Peterson HB, Jeng G, Folger SG, et al: The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization. *N Engl J Med* 343:1681, 2000



- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al: The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. *N Engl J Med* 336(11):762, 1997
- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al: The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 174:1161, 1996
- Press DJ, Sullivan-Halley J, Ursin G, et al: Breast cancer risk and ovariectomy, hysterectomy, and tubal sterilization in the women's contraceptive and reproductive experiences study. *Am J Epidemiol* 173(1):38, 2011
- Shy KK, Stergachis A, Grothaus LG, et al: Tubal sterilization and risk of subsequent hospital admission for menstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol* 166:1698, 1992
- Smith RD: Contemporary hysteroscopic methods for female sterilization. *Int J Gynaecol Obstet* 108(1):79, 2010
- Society of Gynecologic Oncologists: SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. Available at: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/>. Accessed December 13, 2013
- Soderstrom RM: Sterilization failures and their causes. *Am J Obstet Gynecol* 152:395, 1985
- Sokal DC, Hieu do T, Loan ND, et al: Contraceptive effectiveness of two insertions of quinacrine: results from 10-year follow-up in Vietnam. *Contraception* 78:61, 2008a
- Sokal DC, Hieu do T, Loan ND, et al: Safety of quinacrine contraceptive pellets: results from 10-year follow-up in Vietnam. *Contraception* 78:66, 2008b
- Sokal DC, Trujillo V, Guzmán SC, et al: Cancer risk after sterilization with transcervical quinacrine: updated findings from a Chilean cohort. *Contraception* 81(1):75, 2010
- Thompson M, Kho K: Minimally invasive surgery. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al: *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 1172
- Trussell J, Guilbert E, Hedley A: Sterilization failure, sterilization reversal, and pregnancy after sterilization reversal in Quebec. *Obstet Gynecol* 101:677, 2003
- Valle RF, Carignan CS, Wright TC, et al: Tissue response to the STOP micro-coil transcervical permanent contraceptive device: results from a pre-hysterectomy study. *Fertil Steril* 76:974, 2001
- Van Voorhis BJ: Comparison of tubal ligation reversal procedures. *Clin Obstet Gynecol* 43:641, 2000
- Veersema S, Mijatovic V, Dreyer K, et al: Outcomes of Pregnancies in Women With Hysteroscopically Placed Micro-Inserts In Situ. *J Minim Invasive Gynecol* October 30, 2013 [Epub ahead of print]
- Veersema S, Vleugels MP, Moolenaar LM, et al: Unintended pregnancies after Essure sterilization in the Netherlands. *Fertil Steril* 93(1):35, 2010
- Word L, Hoffman BL: Surgeries for benign gynecologic conditions. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al: *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, pp 1124, 1030, 1031

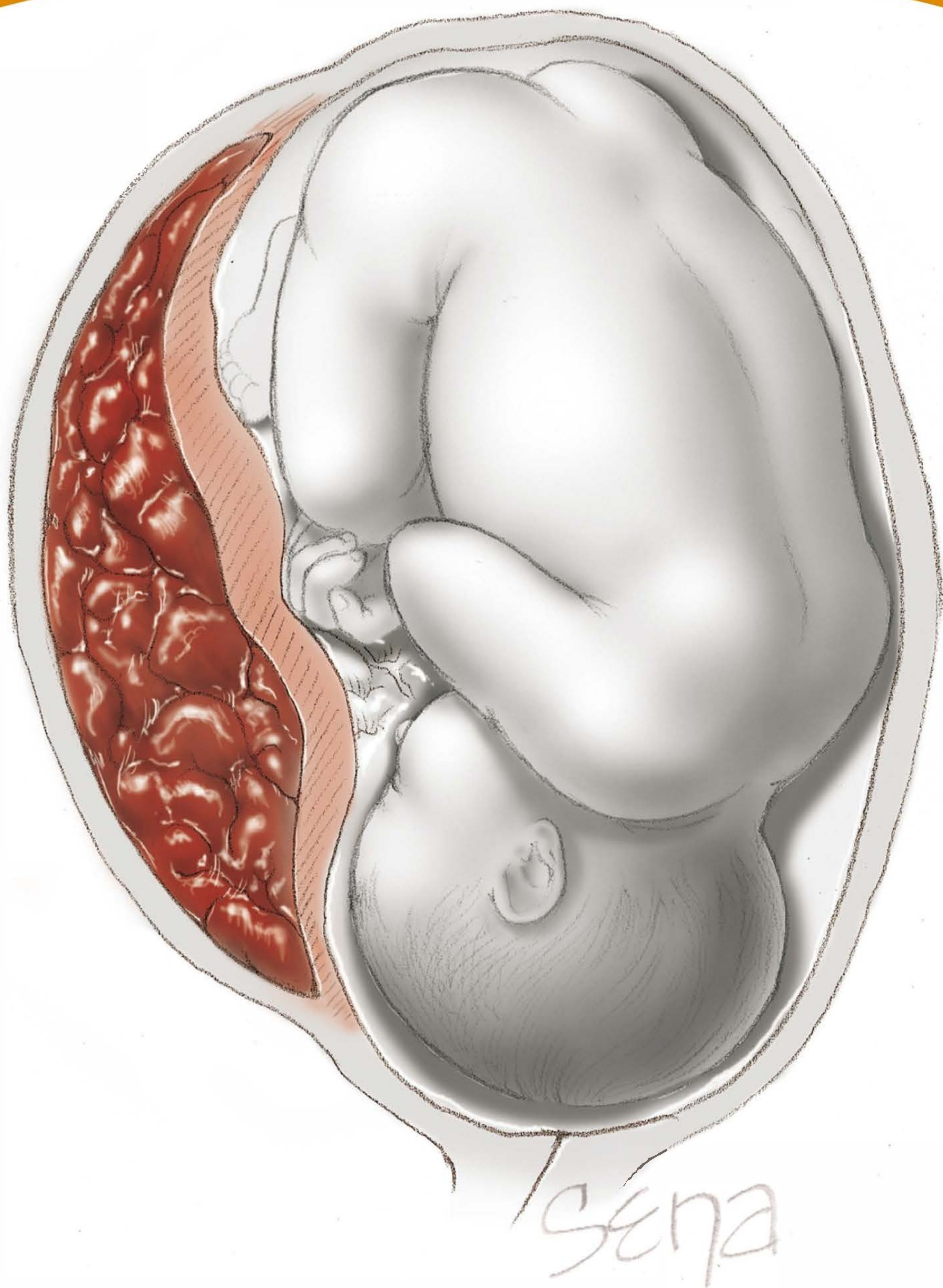






SEÇÃO 11

# COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS





# Distúrbios Hipertensivos

TERMINOLOGIA E DIAGNÓSTICO ..... 728

INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO ..... 731

ETIOPATOGENIA..... 731

FISIOPATOLOGIA ..... 736

PREDIÇÃO E PREVENÇÃO ..... 746

TRATAMENTO..... 749

CONSEQUÊNCIAS DE LONGO PRAZO ..... 769

O modo como a gravidez incita ou agrava a hipertensão ainda não tem resposta apesar de décadas de intensa pesquisa. Na realidade, os distúrbios hipertensivos permanecem entre os problemas sem solução mais significativos e intrigantes em obstetrícia.

Os distúrbios hipertensivos complicam 5 a 10% das gestações, formando um membro da tríade mortal – juntamente com a hemorragia e infecção – que contribui muito para as taxas de morbidade e mortalidade maternas. Com hipertensão, a *pré-eclâmpsia*, seja isoladamente ou superposta à hipertensão crônica, é a mais perigosa. Conforme discutido mais adiante, a hipertensão de início recente durante a gravidez, denominada *hipertensão gestacional*, é seguida por sinais e sintomas de pré-eclâmpsia em quase 50% das ocasiões, sendo a pré-eclâmpsia identificada em 3,9% das gestações (Martin, 2012).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) analisa a mortalidade materna sistematicamente em nível mundial e, nos países desenvolvidos, 16% das mortes maternas decorrem de distúrbios hipertensivos (Khan, 2006). Essa proporção é maior que a das três outras principais causas, que incluem hemorragia, 13%, aborto, 8%, e sepse, 2%. Nos Estados Unidos, de 1998 a 2005, Berg e colaboradores (2010) reportaram que 12,3% de 4.693 mortes maternas relacionadas à gravidez foram causadas por pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. A taxa foi similar à de 10% para mortes maternas na França de 2003 até 2007 (Saucedo, 2013). É importante notar que mais da metade destas mortes relacionadas à hipertensão era passível de prevenção (Berg, 2005).

TERMINOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Nos Estados Unidos, durante as duas últimas décadas, o termo hipertensão gestacional era considerado utilizando a terminologia e a classificação promulgada pelo Working Group of the National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) (2000). A fim de atualizar esses dados, uma Task Force (força-tarefa) foi apontada pelo presidente James Martin, do American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b), para fornecer recomendações baseadas em evidência para a prática clínica. A classificação básica foi mantida, visto que ela descreve quatro tipos de doença hipertensiva:

- 1. Hipertensão gestacional – a evidência de pré-eclâmpsia não se desenvolve e a hipertensão se resolve em torno de 12 semanas pós-parto.
- 2. Pré-eclâmpsia e eclâmpsia.
- 3. Hipertensão crônica de qualquer etiologia.
- 4. Pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica.

O importante aspecto dessa classificação consiste em diferenciar a pré-eclâmpsia dos outros distúrbios hipertensivos porque ela é potencialmente mais perigosa. Tal conceito também é útil para interpretar e apreciar os estudos que abordam a etiologia, a patogenia e o tratamento clínico dos distúrbios hipertensivos relacionados à gravidez.

Diagnóstico de distúrbios hipertensivos

A hipertensão é empiricamente diagnosticada quando a pressão arterial aferida corretamente excede a 140 mmHg da sistólica ou 90 mmHg da diastólica. A fase V de Korotkoff é empregada para definir a pressão diastólica. No passado, aumentos adicionais de 30 mmHg da sistólica ou de 15 mmHg da diastólica, a partir dos valores da metade da gravidez, também tinham sido usados como critérios diagnósticos, mesmo quando os valores absolutos eram inferiores a 140/90 mmHg. Essas alterações adicionais não são mais critérios recomendados porque a evidência mostra que essas mulheres não são prováveis de experimentar maiores desfechos adversos de gravidez (Levine, 2000; North, 1999). Isso significa que as mulheres que apresentam elevação na pressão de



TABELA 40-1 Critérios diagnósticos para hipertensão associada à gravidez

Condição	Critérios requeridos
Hipertensão gestacional	PA > 140/90 mmHg após 20 semanas em mulheres anteriormente normotensas
Pré-eclâmpsia – Hipertensão e:	
Proteinúria	<ul style="list-style-type: none"><li>• ≥ 300 mg/24h, ou</li><li>• Proteína: razão de creatinina ≥ 0,3 ou</li><li>• 1+ persistente em fita<sup>a</sup></li></ul>
	<b>ou</b>
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plaquetas &lt; 100.000/μL</li></ul>
Insuficiência renal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Creatinina &gt; 1,1 mg/dL ou dobro da basal<sup>b</sup></li></ul>
Envolvimento hepático	<ul style="list-style-type: none"><li>• Níveis séricos de transaminase<sup>c</sup> duas vezes o normal</li></ul>
Sintomas cerebrais	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cefaleia, distúrbios visuais, convulsões</li></ul>
Edema pulmonar	—

<sup>a</sup> Recomendado apenas se for o único teste disponível.  
<sup>b</sup> Nenhuma doença renal prévia.  
<sup>c</sup> AST (aspartato aminotransferase) ou ALT (alanina e aminotransferase).  
Adaptada do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b.  
PA, pressão arterial.

30 mmHg da sistólica ou 15 mmHg da diastólica devem ser observadas com maior frequência porque convulsões eclâmpticas se desenvolvem em algumas dessas mulheres cujas pressões arteriais tenham sido inferiores a 140/90 mmHg (Alexander, 2006). Uma elevação súbita na pressão arterial média mais tarde na gravidez – conhecida como “hipertensão delta” – pode significar pré-eclâmpsia mesmo se a pressão arterial for inferior a 140/90 mmHg (Macdonald-Wallis, 2012; Vollaard, 2007).

Conceito de “hipertensão delta”

Os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica de 140/90 mmHg têm sido usados arbitrariamente desde os anos 1950 para definir “hipertensão” em pacientes não grávidas. Conforme discutido em detalhes no Capítulo 50, esses níveis foram selecionados por companhias de seguro para um grupo de homens de meia-idade. Parece mais realista definir pressões arteriais de amplitude normal que ficam entre um limite superior e inferior para

medidas de pressão arterial para uma determinada população, como mulheres grávidas, jovens, saudáveis. Um exemplo esquemático é mostrado na Figura 40-1 usando leituras arbitrárias de pressão arterial. As curvas de dados para ambas as mulheres mostram medidas de pressão arterial próximas do 25º percentil até 32 semanas. Elas começam a aumentar na paciente B, que no termo tem pressão arterial significativamente aumentada. Contudo, sua pressão ainda é inferior a 140/90 mmHg e, portanto, ela é considerada “normotensa”. Nós denominamos isso como “hipertensão delta” em vez de aumento agudo na pressão arterial. Conforme discutido mais adiante, algumas dessas mulheres irão desenvolver convulsões eclâmpticas ou síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzima hepática, contagem baixa de plaquetas) enquanto ainda estão normotensas.

Hipertensão gestacional

O diagnóstico de hipertensão gestacional é feito em mulheres cuja pressão arterial alcança 140/90 mmHg ou mais pela primeira vez depois da metade da gestação, porém, nas quais a *proteinúria não é identificada* (Tabela 40-1). Quase metade dessas mulheres desenvolve a pré-eclâmpsia subsequentemente, a qual inclui achados como cefaleia ou dor epigástrica, proteinúria e trombocitopenia. Ainda assim, quando a pressão arterial aumenta de maneira considerável, é perigoso para a mãe e o feto ignorar essa elevação porque a proteinúria ainda não se desenvolveu. Conforme enfatizado por Chesley (1985), 10% das convulsões eclâmpticas se desenvolvem antes que a proteinúria seja identificada. A hipertensão gestacional é reclassificada como *hipertensão transitória* quando a evidência de pré-eclâmpsia não se desenvolve, voltando a pressão arterial ao normal em torno de 12 semanas após o parto.

Pré-eclâmpsia

Conforme demonstrado por todo este capítulo, a *pré-eclâmpsia é mais bem descrita como uma síndrome específica da gestação que pode afetar quase todos os sistemas orgânicos*. Como debatido, embora a pré-eclâmpsia seja muito mais que apenas a hipertensão gestacional com proteinúria, o aparecimento dela permanece como um importante critério diagnóstico objetivo. A proteinúria

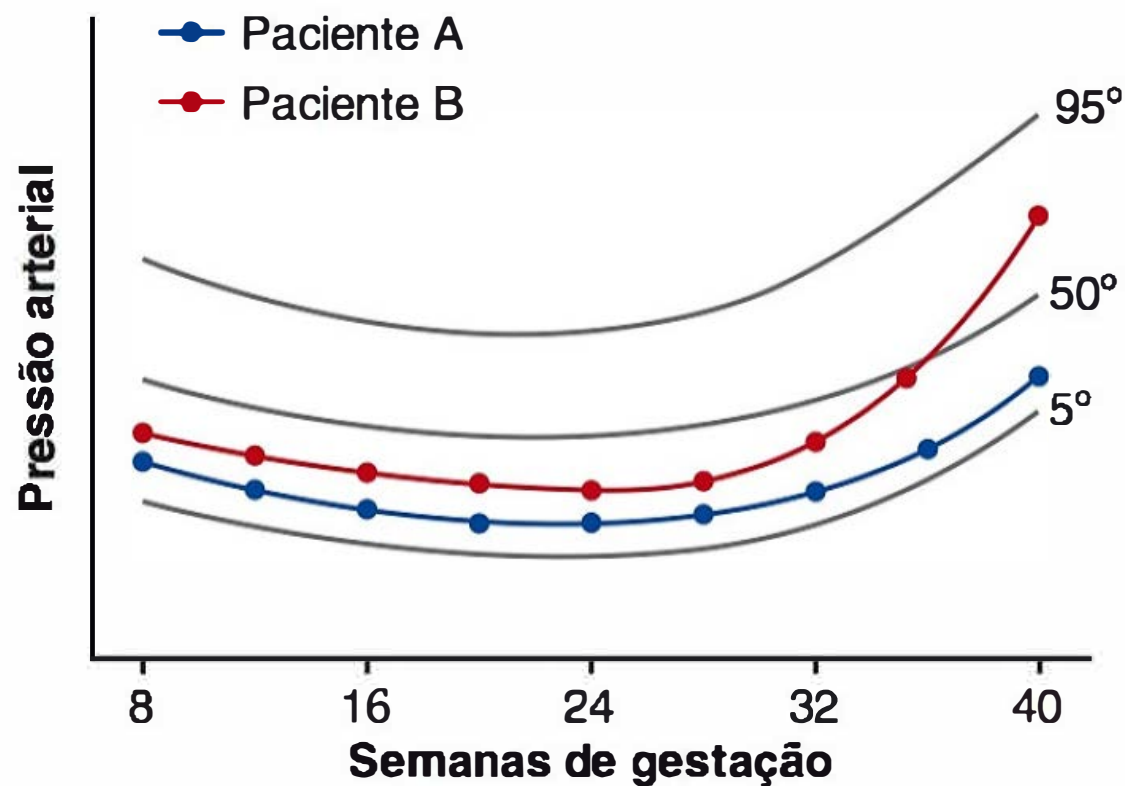


FIGURA 40-1 O esquema mostra variações de referências normais para mudanças de pressão arterial durante a gravidez. A paciente A (azul) tem pressões arteriais próximas do percentil 20º durante a gravidez. A paciente B (vermelha) tem um padrão similar com pressões aproximadamente no percentil 25º até cerca de 36 semanas, quando a pressão arterial começa a aumentar. No termo, ela é substancialmente mais alta, no percentil 75º, mas ela ainda é considerada “normotensa”.



é o marcador *objetivo* substituto que define o amplo extravasamento endotelial sistêmico, o qual caracteriza a pré-eclâmpsia.

A excreção anormal de proteína é arbitrariamente definida por excreção na urina de 24 horas que excede a 300 mg, relação proteína:creatinina urinária de 0,3 ou mais, ou persistência de 30 mg/dL (1+ na fita) de proteína em amostras aleatórias de urina (Lindheimer, 2008a). Nenhum desses valores é consagrado e as concentrações urinárias variam muito durante o dia, o que também ocorre com as leituras de fita. Assim, a avaliação pode mostrar um valor de 1+ ou 2+ com base em amostras de urina concentrada de mulheres que excretam menos de 300 mg/dia. Conforme discutido adiante, é provável que a determinação de uma relação creatinina:urina aleatória venha a ser um substituto apropriado à medição por 24 horas (Capítulo 4).

Atualmente, a proteinúria clínica pode não ser uma característica em algumas mulheres com pré-eclâmpsia (Sibai, 2009). Por essa razão, a Task Force (2013) sugeriu outros critérios diagnósticos, que são mostrados na Tabela 40-1. A evidência do envolvimento de múltiplos órgãos pode incluir trombocitopenia, disfunção renal, necrose hepatocelular (“disfunção hepática”), perturbações do sistema nervoso central ou edema pulmonar.

Indicadores de gravidade da pré-eclâmpsia

Os marcadores listados na Tabela 40-1 também são usados para classificar a gravidade da pré-eclâmpsia. Embora muitos utilizem a dicotomia “leve” e “grave”, a Task Force (2013) desestimula o uso de “pré-eclâmpsia leve”. É duvidoso que existam critérios para o diagnóstico de pré-eclâmpsia “grave”, mas a classificação à revelia é implícita ou especificamente denominada “leve”, “menos grave” ou “não grave” (Alexander, 2003; Lindheimer, 2008b). Não existem critérios comumente acordados para a pré-eclâmpsia “moderada”, uma suposta terceira categoria. Nós utilizamos os critérios listados na Tabela 40-2, que são categorizados como “graves” versus “não graves”. A última inclui “moderado” e “leve”, embora tais qualificativos não sejam definidos de forma específica.

Alguns sintomas são considerados nocivos. A cefaleia ou os distúrbios visuais, como os escotomas, podem ser sintomas de iminência de eclâmpsia. A dor epigástrica ou no quadrante superior direito frequentemente acompanha a necrose hepatocelular, isquemia e edema que ostensivamente distende a cápsula de Glisson. Essa dor característica é frequentemente acompanhada por níveis séricos elevados de transaminases hepáticas. Por fim, a trombocitopenia também é característica da pré-eclâmpsia em agravamento, sendo provavelmente causada pela ativação e agregação das plaquetas, bem como por hemólise microangiopática. Os outros fatores indicativos de pré-eclâmpsia grave são o envolvimento renal ou cardíaco, bem como a evidente restrição do crescimento fetal, a qual atesta sua duração.

Conforme será discutido, quanto mais marcantes forem esses sinais e sintomas, menos provável será que possam ser temporizados e mais provável será a indicação do parto. A diferenciação entre a hipertensão gestacional grave e a não grave ou pré-eclâmpsia pode ser enganosa porque o que pode ser uma doença aparentemente leve pode progredir com rapidez para a doença grave.

Eclâmpsia

Em uma mulher com pré-eclâmpsia, uma convulsão que não pode ser atribuída a outras causas é denominada eclâmpsia. As convulsões são generalizadas, podendo aparecer antes, duran-

TABELA 40-2 Indicadores da gravidade dos distúrbios hipertensivos gestacionais<sup>a</sup>

Anormalidade	Não grave <sup>b</sup>	Grave
Pressão arterial diastólica	< 110 mmHg	≥ 110 mmHg
Pressão arterial sistólica	< 160 mmHg	≥ 160 mmHg
Proteinúria <sup>c</sup>	Nenhuma a positiva	Nenhuma a positiva
Cefaleia	Ausente	Presente
Distúrbios visuais	Ausente	Presente
Dor no abdome superior	Ausente	Presente
Oligúria	Ausente	Presente
Convulsão (eclâmpsia)	Ausente	Presente
Creatinina sérica	Normal	Elevada
Trombocitopenia (< 100.000/μL)	Ausente	Presente
Elevação da transaminase sérica	Mínimo	Acentuada
Restrição de crescimento fetal	Ausente	Evidente
Edema pulmonar	Ausente	Presente

<sup>a</sup>Comparar com os critérios na Tabela 40-1.  
<sup>b</sup>Inclui hipertensão “leve” e “moderada” não definida especificamente.  
<sup>c</sup>Muitos desconsideram graus de proteinúria como não grave ou grave.

te ou depois do trabalho de parto. Até 10% das mulheres não desenvolveram convulsões até 48 horas após o parto (Sibai, 2005). Outros relataram que até 25% das convulsões eclâmpticas se desenvolveram além de 48 horas após o parto (Chames, 2002). Nossas experiências no Parkland Hospital são que a eclâmpsia pós-parto tardia continua a ocorrer em cerca de 10% dos casos, conforme relatamos pela primeira vez há mais de 20 anos (Alexander, 2006; Brown, 1987). Esse percentual mais baixo também foi encontrado em 222 mulheres com eclâmpsia na Holanda (Zwart, 2008).

Pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica

Independentemente de sua etiologia, todos os distúrbios hipertensivos crônicos predispoem à pré-eclâmpsia superposta. A hipertensão crônica subjacente é diagnosticada em mulheres com pressão arterial igual ou superior a 140/90 mmHg antes da gravidez ou antes de 20 semanas de gestação, ou ambas. Os distúrbios hipertensivos podem criar problemas difíceis com o diagnóstico e o tratamento nas mulheres não observadas até depois da metade da gestação. Isso ocorre porque a pressão arterial normalmente diminui durante o segundo e o início do terceiro trimestres nas mulheres normotensas e cronicamente hipertensas (Capítulo 50). Dessa maneira, uma mulher com doença vascular crônica anteriormente não diagnosticada, observada pela primeira vez com 20 semanas, frequentemente apresenta pressão arterial na faixa da normalidade. No entanto, durante o terceiro trimestre, quando a pressão arterial volta a seu nível originalmente hipertenso, pode ser difícil determinar se a hipertensão é crônica ou induzida pela gravidez. Até mesmo uma pesquisa cuidadosa para a evidência de lesão de órgão-alvo preexistente pode ser vã, pois muitas dessas mulheres têm doença leve e não têm evidência de hipertrofia ventricular, alterações vasculares retinianas ou disfunção renal.



Em algumas mulheres com hipertensão crônica, a pressão arterial aumenta até níveis evidentemente anormais, sendo comum depois de 24 semanas. Se a hipertensão de início recente ou basal em agravamento for acompanhada por proteinúria de início recente ou outros achados listados na **Tabela 40-1**, então a pré-eclâmpsia superposta é diagnosticada. Comparada com a pré-eclâmpsia “pura”, a pré-eclâmpsia superposta com frequência desenvolve-se mais precocemente na gravidez. A doença superposta tende a ser mais grave e, com frequência, é acompanhada por restrição do crescimento fetal. Os mesmos critérios demonstrados na **Tabela 40-2** também são utilizados para caracterizar a gravidade da pré-eclâmpsia superposta.

## INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO

### ■ Pré-eclâmpsia

As mulheres jovens e nulíparas são particularmente vulneráveis a desenvolver pré-eclâmpsia, enquanto mulheres mais velhas têm maior risco de hipertensão crônica com pré-eclâmpsia superposta. Da mesma forma, a incidência é acentuadamente influenciada pela raça e etnia, bem como pela predisposição genética. Como exemplo, em quase 2.400 nulíparas participantes de um estudo da Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network, a incidência de pré-eclâmpsia foi de 5% em mulheres brancas, 9% em hispânicas e 11% em afro-americanas (Myatt, 2012a,b).

Os outros fatores consistem em influências ambientais, socioeconômicas e, até mesmo, sazonais (Lawlor, 2005; Palmer, 1999; Spencer, 2009). Com a consideração dessas vicissitudes, em numerosos estudos mundiais revistos por Staff e colaboradores (2014), a incidência de pré-eclâmpsia nas populações nulíparas varia de 3 a 10%. A incidência da pré-eclâmpsia em múltiparas também é variável, porém menor que a incidência em nulíparas. Especificamente, estudos de população da Austrália, do Canadá, da Dinamarca, da Noruega, da Escócia, da Suécia e de Massachusetts indicam uma incidência de 1,4 a 4% (Roberts, 2011).

Existem vários outros fatores de risco associados com pré-eclâmpsia, os quais incluem obesidade, gestação de múltiplos fetos, idade materna, hiper-homocisteinemia e síndrome metabólica (Conde-Agudelo, 2000; Scholten, 2013; Walker, 2000). A relação entre peso materno e risco de pré-eclâmpsia é progressiva; aumenta de 4,3% nas mulheres com índice de massa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m<sup>2</sup> para 13,3% nas com IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> (**Figura 48-5**). Nas mulheres com uma gestação gemelar em comparação com as com gestação de feto único, a incidência de hipertensão gestacional, 13 *versus* 6%, e a de pré-eclâmpsia, 13 *versus* 5%, aumentam muito (Sibai, 2000). A incidência da última não está relacionada à zigosidade (Maxwell, 2001).

Embora o tabagismo durante a gravidez provoque diversos resultados adversos, tem sido ironicamente associado, de maneira consistente, a um *risco reduzido* de hipertensão na gestação (Bainbridge, 2005; Zhang, 1999). Kraus e colaboradores (2013) pressupõem que seja porque, com o cigarro, há regulação ascendente na expressão de adrenomedulina placentária que regula a hemostasia de volume.

As mulheres com pré-eclâmpsia na primeira gravidez estão em maior risco em uma segunda gravidez em comparação com as mulheres normotensas na primeira gravidez (McDonald, 2009). Na mulher normotensa durante sua primeira gravidez, a incidência de pré-eclâmpsia em gestação subsequente é menor

que para a primeira gravidez. Em análise de coorte retrospectiva baseada na população, Getahun e colaboradores (2007) estudaram quase 137.000 segundas gestações nessas mulheres. A incidência de pré-eclâmpsia nas mulheres brancas foi de 1,8% em comparação com 3% nas afro-americanas.

### Eclâmpsia

Como é algo evitável por meio do cuidado pré-natal adequado, a incidência de eclâmpsia diminuiu com o passar dos anos em áreas em que a saúde é mais prontamente disponível. Nos países desenvolvidos, sua incidência alcança em média 1 em 2.000 partos. Ventura e colaboradores (2000) estimaram que a incidência nos EUA em 1998 foi de 1 em 3.250; no Reino Unido, de acordo com o Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2006), ela se aproxima de 1 em 2.000. Além disso, Akkawi e colaboradores (2009) reportaram uma taxa de 1 em 2.500 em Dublin; Andersgaard e colaboradores (2006), de 1 em 2.000 na Escandinávia; e Zwart e colaboradores (2008), de 1 em 1.600 na Holanda.

## ETIOPATOGENIA

Qualquer teoria satisfatória, relacionada à etiologia e patogênica da pré-eclâmpsia, deve considerar a observação de que os distúrbios hipertensivos gestacionais são mais prováveis de se desenvolver nas mulheres:

- Expostas às vilosidades coriônicas pela primeira vez;
- Expostas a uma superabundância de vilosidades coriônicas, como com gêmeos ou mola hidatiforme;
- Com condições preexistentes de ativação de células endoteliais ou inflamação, como diabetes ou doença renal ou cardiovascular;
- Geneticamente predispostas para que a hipertensão se desenvolva durante a gravidez.

Um feto não constitui um requisito para a pré-eclâmpsia. Embora as vilosidades coriônicas sejam essenciais, não precisam estar localizadas dentro do útero. Por exemplo, Worley e colaboradores (2008) reportaram uma incidência de 30% em mulheres com uma gravidez extrauterina com gestação superior a 18 semanas. Independentemente da etiologia precipitante, a cascata de eventos que conduz à pré-eclâmpsia caracteriza-se por uma variedade de anormalidades que resulta em lesão endotelial vascular e subsequente vasospasmo, transudação de plasma, bem como sequelas isquêmicas e trombóticas.

### ■ Expressão fenotípica de pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é amplamente variável em sua expressão fenotípica clínica. Existem pelo menos dois subtipos principais, diferenciados caso a remodelação de arteríolas espirais uterinas por invasão trofoblástica endovascular seja ou não defeituosa. Esse conceito originou a teoria do “distúrbio de dois estágios” da etiopatogenia da pré-eclâmpsia. Ness e Roberts (1996) consideram que o distúrbio de dois estágios inclui “pré-eclâmpsia materna e placentária”. De acordo com Redman e colaboradores (2014), o estágio 1 é causado pela remodelação trofoblástica endovascular defeituosa que, a jusante, causa o estágio 2 da síndrome clínica. É importante notar que o estágio 2 é suscetível à modificação pelas condições maternas preexistentes que são manifestadas por ativação ou inflamação de células endoteliais. Essas condições incluem doença cardiovascular ou renal, dia-



betes, obesidade, distúrbios imunológicos ou influências hereditárias.

Essa compartimentalização é artificial e parece lógico que a pré-eclâmpsia apresente-se clinicamente como um espectro de doença em agravamento. Além disso, está crescendo a evidência de que existem muitas “isoformas”, conforme discutido adiante. Os exemplos incluem diferenças nas características maternas e fetais, achados placentários e hemodinâmicos (Phillips, 2010; Valensise, 2008; van der Merwe, 2010).

### ■ Etiologia

Escritos descrevendo a eclâmpsia foram rastreados até um período tão remoto quanto 2200 a.C. (Lindheimer, 2014). Uma numerosa quantidade de mecanismos foi proposta para explicar sua etiologia. Atualmente, os considerados importantes são:

1. Implante da placenta com invasão trofoblástica anormal dos vasos uterinos;
2. Má adaptação da tolerância imunológica entre os tecidos materno, paterno (placentário) e fetal;
3. Má adaptação materna às alterações cardiovasculares ou inflamatórias da gravidez normal;
4. Fatores genéticos, como os genes predisponentes herdados, além das influências epigenéticas.

### Invasão trofoblástica anormal

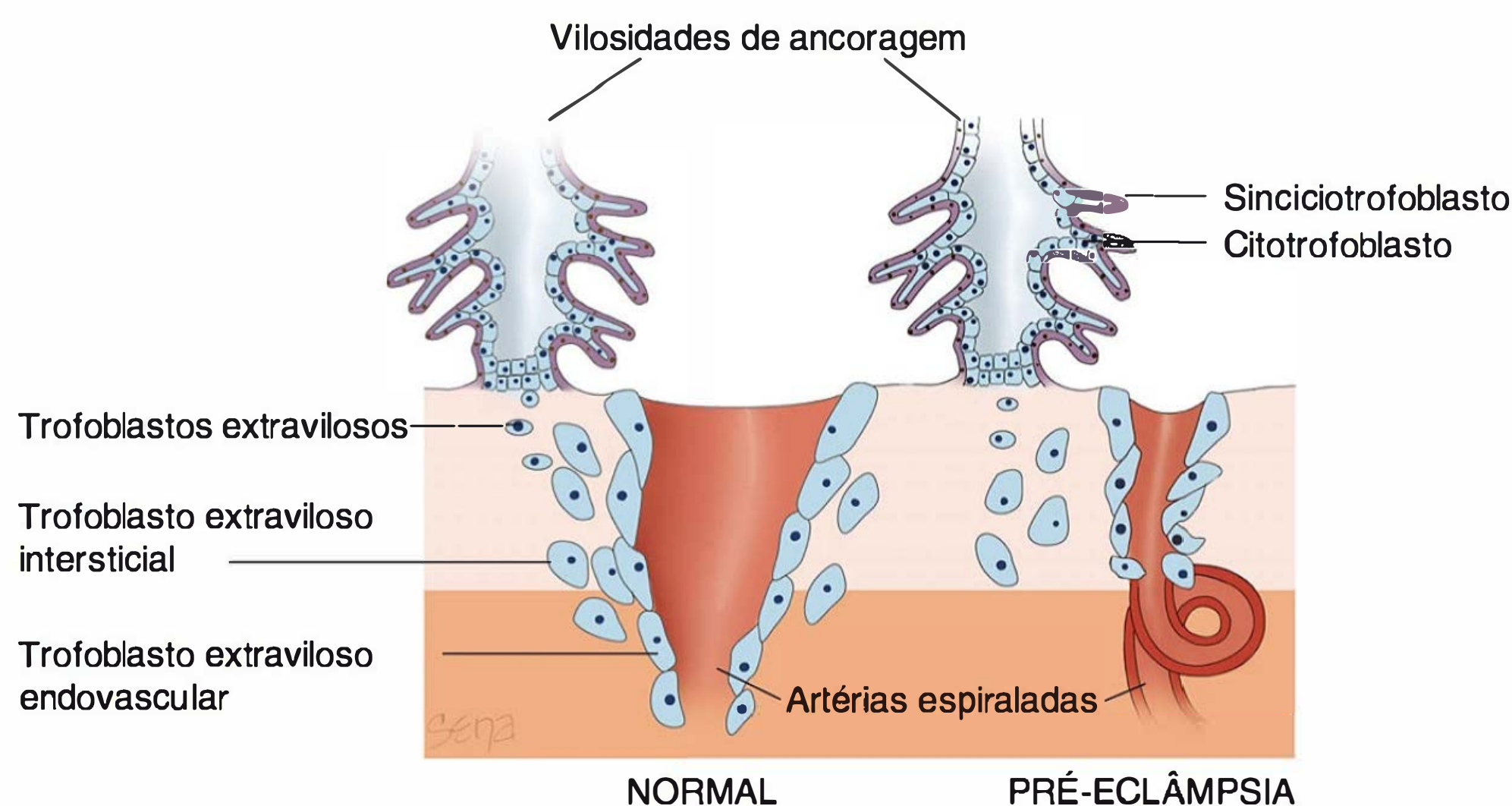
A implantação normal é caracterizada por remodelação extensa das arteríolas espiraladas dentro da decídua basal, conforme mostrado esquematicamente na **Figura 40-2 (Capítulo 5)**. Os trofoblastos endovasculares substituem os revestimentos muscular e endotelial vasculares para aumentar o diâmetro vascular. As veias são invadidas apenas superficialmente. No entanto, na pré-eclâmpsia, pode haver *invasão trofoblástica incompleta*. Com essa invasão superficial, os vasos deciduais, mas não os vasos miometriais, tornam-se revestidos com trofoblastos endovasculares. As arteríolas miometriais mais profundas não perdem seu revestimento endotelial e tecido musculoelástico, sendo o

seu diâmetro externo médio apenas metade daquele dos vasos nas placentas normais (Fisher, 2014). Em geral, a magnitude da invasão trofoblástica defeituosa correlaciona-se à gravidade do distúrbio hipertensivo (Madazli, 2000).

Usando microscopia eletrônica, De Wolf e colaboradores (1980) examinaram artérias obtidas a partir do local de implantação, reportando que as alterações precoces da pré-eclâmpsia iniciais incluíam o dano endotelial, insudação dos constituintes plasmáticos nas paredes vasculares, proliferação das células miointimais e necrose medial. Os lipídeos acumulam-se primeiramente nas células miointimais e, em seguida, dentro dos macrófagos. Essas alterações nas células carregadas de lipídeos, mostradas na **Figura 40-3**, foram referidas como *aterose* por Hertig (1945). Nelson e colaboradores (2014) completaram o exame placentário em mais de 1.200 mulheres com pré-eclâmpsia. Esses pesquisadores relataram que lesões vasculares incluindo estreitamento de arteríola espiralada, aterose e infartos foram mais comuns em placentas de mulheres diagnosticadas com pré-eclâmpsia antes de 34 semanas.

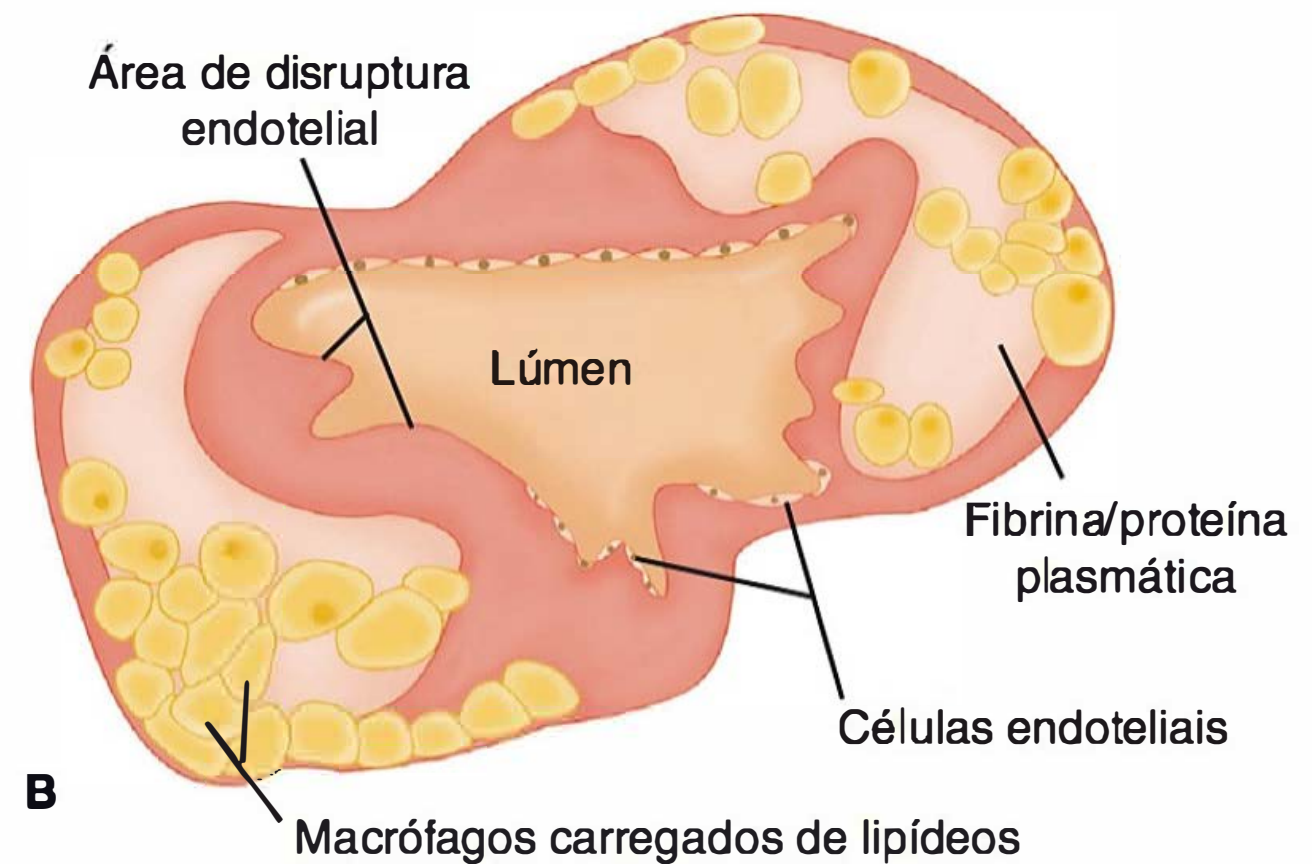
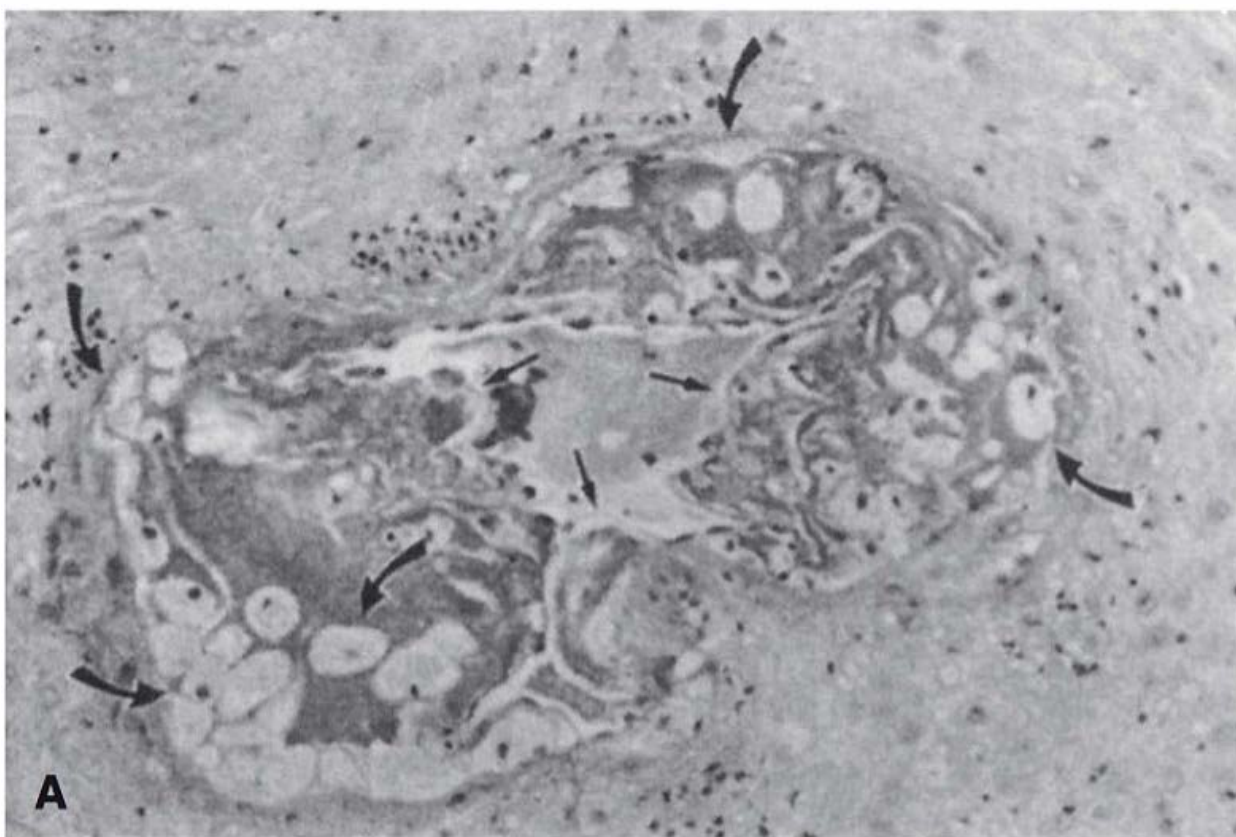
Dessa forma, é provável que a luz arteriolar espiralada anormalmente estreita prejudique o fluxo sanguíneo placentário. McMahon e colaboradores (2014) forneceram evidência de que fatores de crescimento antiangiogênico solúvel diminuído podem estar envolvidos na remodelação endovascular defeituosa. A perfusão diminuída e o ambiente hipóxico eventualmente levam à liberação de *resíduos placentários* ou *micropartículas* que incitam uma resposta inflamatória sistêmica (Lee, 2012; Redman, 2012). Fisher e Roberts (2014) forneceram recentemente uma esplêndida revisão dos mecanismos moleculares envolvidos nessas interações.

Pressupõe-se que a placentação defeituosa provoca o desenvolvimento de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, parto prematuro, restrição de crescimento fetal e/ou descolamento da placenta em mulheres grávidas suscetíveis (Brosens, 2011; Kovo, 2010; McElrath, 2008; Nelson, 2014). Além disso, Staff e colaboradores (2013) afirmaram que a aterose aguda identifica um grupo de mulheres com risco aumentado de aterosclerose tardia e doença cardiovascular.



**FIGURA 40-2** Representação esquemática de implantação placentária normal mostra a proliferação dos trofoblastos extravilosos a partir de uma vilosidade-tronco. Esses trofoblastos invadem as decíduas e se estendem para dentro das paredes da arteríola espiralada a fim de substituir o endotélio e a parede muscular para criar um vaso dilatado de baixa resistência. Com a pré-eclâmpsia, há implantação defeituosa caracterizada por invasão incompleta da parede arteriolar espiralada por trofoblastos extravilosos. Isso resulta em um vaso de pequeno calibre com alta resistência ao fluxo.





**FIGURA 40-3** Aterose em um vaso sanguíneo a partir de um leito placentário. **A.** A microfotografia mostra ruptura do endotélio que resulta em luz estreitada por causa do acúmulo das proteínas plasmáticas e de macrófagos espumosos subendoteliais. Alguns dos macrófagos espumosos são demonstrados por setas curvas e as setas retas mostram as áreas de ruptura endotelial. **B.** Diagrama esquemático da microfotografia. (Adaptada de Rogers, 1999, com autorização.)

### Fatores imunológicos

A tolerância imune materna aos antígenos derivados da placenta e do feto é discutida no [Capítulo 5](#). A perda dessa tolerância, ou talvez sua *desregulação*, é outra teoria citada como contribuinte para a pré-eclâmpsia (Erlebacher, 2013). Certamente, as alterações histológicas na interface materno-placentária são sugestivas da rejeição aguda do enxerto. Alguns dos fatores possivelmente associados à desregulação incluem “imunização” a partir de uma gravidez prévia, haplótipos de antígeno leucocitário humano herdado (HLA) e de receptores de células *natural killer*, e possivelmente genes de suscetibilidade compartilhada com diabetes e hipertensão (Fukui, 2012; Ward, 2014).

Também existem dados por inferência que sugerem que a pré-eclâmpsia é um distúrbio imunomediado. Por exemplo, o risco da pré-eclâmpsia é muito aumentado nas circunstâncias em que a formação de anticorpos de bloqueio para os locais antígenos placentários *pode* estar comprometida. Nesse cenário, a primeira gravidez pode comportar um risco mais elevado. A desregulação da tolerância também pode explicar um maior risco quando a carga antigênica paterna se mostra aumentada, isto é, com dois conjuntos de cromossomos paternos, uma “dose dupla”. Por exemplo, as mulheres com gravidez molar apresentam alta incidência de pré-eclâmpsia de início precoce. Da mesma forma, as mulheres com um feto tendo a trissomia do 13 apresentam incidência de 30 a 40% de pré-eclâmpsia. Essas mulheres apresentam níveis séricos elevados de fatores angiogênicos e o gene para um desses fatores, sFLT-1, encontra-se no cromossomo 13 (Bdolah, 2006). Em contrapartida, as mulheres anteriormente expostas aos antígenos parentais, como uma gravidez anterior com o *mesmo* parceiro, são “imunizadas” contra a pré-eclâmpsia. Esse fenômeno não fica aparente nas mulheres com um aborto anterior. Strickland e colaboradores (1986) estudaram mais de 29.000 gestações no Parkland Hospital, reportando que os distúrbios hipertensivos diminuíram nas mulheres que abortaram anteriormente em comparação com as nuligrávidas. Contudo, a diferença, embora estatisticamente significativa, não foi grande, de 22 *versus* 25%. Outros estudos demonstraram que as mulheres múltiparas que engravidam de um novo parceiro exibem maior risco de pré-eclâmpsia (Mostello, 2002).

Redman e colaboradores (2014) revisaram o possível papel da *má adaptação imune* na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Nas mulheres destinadas a desenvolver pré-eclâmpsia, trofoblastos extravilosos precocemente na gravidez expressam quantidades reduzidas de HLA-G não clássica imunossupressiva. As mulheres afrodescendentes costumam apresentar o alelo 1597ΔC que predispõe posteriormente à pré-eclâmpsia (Loisel, 2013). Zhou e colaboradores (2012b) têm mostrado isso estando associado com altos níveis de produtos oxidativos placentários. Essas mudanças podem contribuir para a vascularização placentária deficiente no estágio 1 da síndrome da pré-eclâmpsia. Convém lembrar que, conforme discutido no [Capítulo 4](#), durante a gravidez normal os linfócitos auxiliares T (Th) são produzidos de tal maneira que a atividade do tipo 2 fica aumentada em relação à do tipo 1, o que se denomina viés tipo 2 (Redman, 2012, 2014). As células Th2 promovem a imunidade humoral, ao passo que as células Th1 promovem a secreção de citocina inflamatória. Começando precocemente no segundo trimestre em mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia, a ação de Th1 aumenta e a razão de Th1/Th2 muda. Os contribuintes para a maior reação inflamatória imunologicamente mediada são estimulados por *micropartículas* placentárias, bem como por adipócitos (Redman, 2012, 2014).

### Ativação das células endoteliais

De muitas maneiras, acredita-se que as alterações inflamatórias constituam uma continuação das alterações do estágio 1 causadas pela placentação anormal anteriormente debatida. Em resposta aos fatores placentários liberados pelas alterações isquêmicas ou por outra causa incitante, uma cascata de eventos é ativada (Davidge, 2014). Dessa forma, acredita-se que os fatores angiogênicos e metabólicos, assim como outros mediadores inflamatórios, provoquem a lesão da célula endotelial.

A disfunção da célula endotelial pode resultar de um estado ativado extremo de leucócitos na circulação materna (Faas, 2000; Gervasi, 2001). Brevemente, as citocinas como o fator  $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas (IL) podem contribuir para o estresse oxidativo associado com a pré-eclâmpsia. Isso é caracterizado por espécies de oxigênio reativas e radicais livres que levam à formação de peróxidos de lipídeo autopropagados (Manten, 2005). Esses, por sua vez, geram radicais altamente tó-



xicos que lesionam as células endoteliais, modificam sua produção de ácido nítrico e interferem no equilíbrio de prostaglandina. As outras consequências do estresse oxidativo são a produção dos macrófagos espumosos repletos de lipídeos observados na aterosclerose e mostrados na **Figura 40-3**; a ativação da coagulação microvascular manifesta-se por trombocitopenia, e a maior permeabilidade capilar se manifesta por edema e proteinúria.

Essas observações sobre os efeitos do estresse oxidativo na pré-eclâmpsia geraram maior interesse no potencial benefício dos antioxidantes para evitar a pré-eclâmpsia. Infelizmente, a suplementação alimentar com vitaminas E ( $\alpha$ -tocoferol) e C (ácido ascórbico) para prevenir a pré-eclâmpsia tem se provado, até o momento, malsucedida (Task Force, 2013). O tratamento é abordado subsequentemente.

Fatores nutricionais

John e colaboradores (2002) mostraram que, na população geral, uma dieta rica em frutas e vegetais que contém atividade antioxidante está associada à menor pressão arterial. Zhang e colaboradores (2002) reportaram que a incidência de pré-eclâmpsia foi duplicada nas mulheres cuja ingestão diária de ácido ascórbico era inferior a 85 mg. Esses estudos foram acompanhados por ensaios randomizados para estudar a suplementação alimentar. Villar e colaboradores (2006) mostraram que a suplementação de cálcio nas populações com *baixa ingestão de cálcio na dieta* teve um pequeno efeito para diminuir as taxas de mortalidade perinatais, mas nenhum sobre a incidência da pré-eclâmpsia (ver adiante). De acordo com a Task Force de 2013, em vários ensaios a suplementação com as vitaminas C ou E antioxidantes não mostrou benefícios.

Fatores genéticos

A partir do ponto de vista hereditário, a pré-eclâmpsia é um distúrbio multifatorial, poligênico. Em sua revisão abrangente, Ward e Taylor (2014) citam um risco incidente para a pré-eclâmpsia de 20 a 40% em relação às filhas de mães pré-eclâmplicas, 11 a 37% para as irmãs de mulheres pré-eclâmplicas, e de 22 a 47% em estudos de gêmeos. Em um estudo feito por Nilsson e colaboradores (2004) que inclui quase 1,2 milhão de partos suecos, houve um componente genético para hipertensão gestacional e para pré-eclâmpsia. Eles também registraram uma concordância de 60% em pares gêmeos femininos monozigóticos.

Provavelmente, essa predisposição hereditária resulta de interações de, literalmente, centenas de genes herdados, tanto maternos quanto paternos, que controlam a enorme quantidade de funções enzimáticas e metabólicas por todos os sistemas orgânicos. Os fatores derivados do plasma podem induzir alguns desses genes na pré-eclâmpsia (Mackenzie, 2012). Assim, a manifestação clínica em uma determinada mulher com a síndrome da pré-eclâmpsia ocupará um espectro como previamente abordado. Nesse sentido, a expressão fenotípica irá diferir entre genótipos similares, dependendo das interações com os fatores ambientais (Yang, 2013).

Genes candidatos

Centenas de genes foram estudados para sua possível associação com a pré-eclâmpsia (Buurma, 2013; Ward, 2014). Vários desses que podem apresentar uma associação significativa positiva com a pré-eclâmpsia são listados na **Tabela 40-3**. Os polimorfismos do gene para o receptor Fas, fator de proteína

TABELA 40-3 Genes com possíveis associações com a síndrome da pré-eclâmpsia

Gene (polimorfismo)	Função afetada
MTHFR (C677T)	Metilenotetraidrofolato redutase
F5 (Leiden)	Fator V de Leiden
AGT (M235T)	Angiotensinogênio
HLA (vários)	Antígenos leucocitários humanos
NOS3 (Glu 298 Asp)	Óxido nítrico endotelial
F2 (G20210A)	Protrombina (fator II)
ACE (I/D <sup>at</sup> Intron 16)	Enzima conversora de angiotensina
CTLA4	Proteína associada ao linfócito T citotóxico
LPL	Lipoproteína lipase
SERPINE1	Inibidores da peptidase serina

Dados de Buurma, 2013; Staines-Urias, 2012; Ward, 2014.

$\alpha$ 1 induzível por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , linfotóxina- $\alpha$ , fator de crescimento transformante- $\beta$ 3 (TGF- $\beta$ 3), apolipoproteína E (ApoE) e TNF- $\alpha$  também foram estudados com resultados variados (Borowski, 2009; Hefler, 2001; Jamalzei, 2013; Lachmeijer, 2001; Livingston, 2011; Wilson, 2009).

Por causa da heterogeneidade da pré-eclâmpsia e, em especial, dos outros fatores genéticos e ambientais que interagem com sua complexa expressão fenotípica, há dúvida de se um dado gene candidato será considerado como responsável. Na verdade, Majander e colaboradores (2013) ligaram a predisposição à pré-eclâmpsia com genes fetais no cromossomo 18.

Outras variáveis genéticas

Uma extensa lista de outras variáveis afetam a expressão genotípica e fenotípica da síndrome da pré-eclâmpsia. Algumas incluem genótipos maternos e paternos, distúrbios associados, etnia genômica, interações gene-gene, fenômenos epigenéticos e interações gene-ambientais. As combinações são infinitas. Os fatores de etnia e raça são importantes, assim como abordar a alta incidência de pré-eclâmpsia em mulheres afro-americanas. Pode ser que as mulheres latino-americanas tenham uma prevalência mais baixa devido às interações de genes de ameríndios e da raça branca. (Shahabi, 2013)

Patogenia

Vasospasmo

O conceito de vasospasmo com pré-eclâmpsia avançou com base nas observações diretas de Volhard (1918) dos pequenos vasos sanguíneos nos leitos ungueais, fundos dos olhos e conjuntivas bulbares. Ele também foi especulado a partir de mudanças histológicas observadas em vários órgãos afetados (Hinselmann, 1924; Landesman, 1954). A ativação endotelial causa constrição vascular com maior resistência e subsequente hipertensão. Nesse momento, a lesão da célula endotelial causa extravasamento intersticial, por meio do qual os constituintes sanguíneos, como as plaquetas e o fibrinogênio, são depositados em nível subendotelial. Wang e colaboradores (2002) também demonstraram a ruptura das proteínas juncionais endoteliais. Suzuki e colaboradores (2003) descreveram alterações ultraestruturais na região subendotelial das artérias de resistência



em mulheres pré-eclâmpicas. O circuito venoso muito maior está similarmente envolvido, com o menor fluxo sanguíneo por causa da má distribuição, a isquemia dos tecidos adjacentes levaria à necrose, à hemorragia e a outras lesões de órgão-alvo características da síndrome. Uma importante correlação clínica é o volume sanguíneo acentuadamente atenuado observado em mulheres com pré-eclâmpsia grave (Zeeman, 2009).

### ■ Ativação da célula endotelial

Como abordado anteriormente, durante as duas últimas décadas, a lesão da célula endotelial se tornou o destaque na compreensão contemporânea da patogênese da pré-eclâmpsia (Davidge, 2014). Nesse esquema, fatores desconhecidos, provavelmente de origem placentária, são secretados para dentro da circulação materna, provocando ativação e disfunção do endotélio vascular. Acredita-se que a pré-eclâmpsia resulte dessas alterações disseminadas da célula endotelial. Além das micropartículas, Grundmann e colaboradores (2008) reportaram que os níveis de *células endoteliais circulantes* (CEC) ficam muito elevados, em quatro vezes, no sangue periférico das mulheres pré-eclâmpicas. De maneira similar, Petrozella e colaboradores (2012) demonstraram aumento nos níveis de micropartículas endoteliais circulantes (MEC) nas mulheres com pré-eclâmpsia.

O endotélio intacto apresenta propriedades anticoagulantes, e as células endoteliais atenuam a resposta do músculo liso vascular aos agonistas ao liberarem óxido nítrico. As células endoteliais lesionadas ou ativadas podem produzir menos óxido nítrico e secretar substâncias que promovem a coagulação, bem como aumentam a sensibilidade aos vasopressores (Gant, 1974). A evidência adicional da ativação endotelial inclui as características alterações na morfologia endotelial do capilar glomerular, aumento da permeabilidade capilar e concentrações sanguíneas elevadas das substâncias associadas à ativação endotelial. Essas últimas substâncias são transferíveis, estimulando o soro das mulheres com pré-eclâmpsia, algumas dessas substâncias em maior quantidade. Parece provável que múltiplos fatores no plasma de mulheres pré-eclâmpicas se combinam para ter esses efeitos vasoativos (Myers, 2007; Walsh, 2009).

### Respostas pressoras aumentadas

Conforme discutido no [Capítulo 4](#), as mulheres grávidas normalmente desenvolvem refratariedade aos vasopressores administrados (Abdul-Karim, 1961). No entanto, as mulheres com pré-eclâmpsia precoce apresentam maior reatividade vascular à norepinefrina e à angiotensina II administradas (Raab, 1956; Talledo, 1968). Além disso, a maior sensibilidade à angiotensina II precede o início da hipertensão gestacional (Gant, 1974).

### Prostaglandinas

Vários prostanoides são tidos como centrais à fisiopatologia da síndrome da pré-eclâmpsia. De maneira específica, a resposta pressora atenuada, observada na gravidez normal, deve-se pelo menos em parte à menor responsividade vascular mediada pela síntese da prostaglandina endotelial. Por exemplo, comparada com a gravidez normal, a produção de prostaciclina endotelial (PGI<sub>2</sub>) diminui na pré-eclâmpsia. Essa ação parece ser mediada pela fosfolipase A<sub>2</sub> (Davidge, 2014). Ao mesmo tempo, há aumento na secreção de tromboxano A<sub>2</sub> pelas plaquetas e a razão de prostaciclina/tromboxano A<sub>2</sub> diminui. O resultado global favorece a maior sensibilidade à angiotensina II e, por fim, à vaso-

constrição (Spitz, 1998). Essas mudanças já estão aparentes em até 22 semanas nas mulheres que posteriormente desenvolvem pré-eclâmpsia (Chavarria, 2003).

### Óxido nítrico

Esse potente vasodilatador é sintetizado a partir da L-arginina pelas células endoteliais. A retirada de óxido nítrico resulta em um quadro clínico similar ao da pré-eclâmpsia em um modelo animal grávido (Conrad, 1989). A inibição da síntese do óxido nítrico aumenta a pressão arterial média, diminui a frequência cardíaca e reverte a refratariedade induzida pela gravidez aos vasopressores. Nos seres humanos, é provável que o óxido nítrico seja o composto que mantém o estado vasodilatado de baixa pressão normal, característico da perfusão fetoplacentária (Myatt, 1992; Weiner, 1992). Ele também é produzido pelo endotélio fetal e é aumentado em resposta à pré-eclâmpsia, ao diabetes e à infecção (Parra, 2001; von Mandach, 2003).

Os efeitos da produção de óxido nítrico na pré-eclâmpsia são incertos (Davidge, 2014). Parece que a síndrome está associada à menor expressão do óxido nítrico sintase endotelial, aumentando, assim, a inativação do óxido nítrico. Essas respostas podem estar relacionadas à raça, com as mulheres afro-americanas produzindo mais óxido nítrico (Wallace, 2009).

### ■ Endotelinas

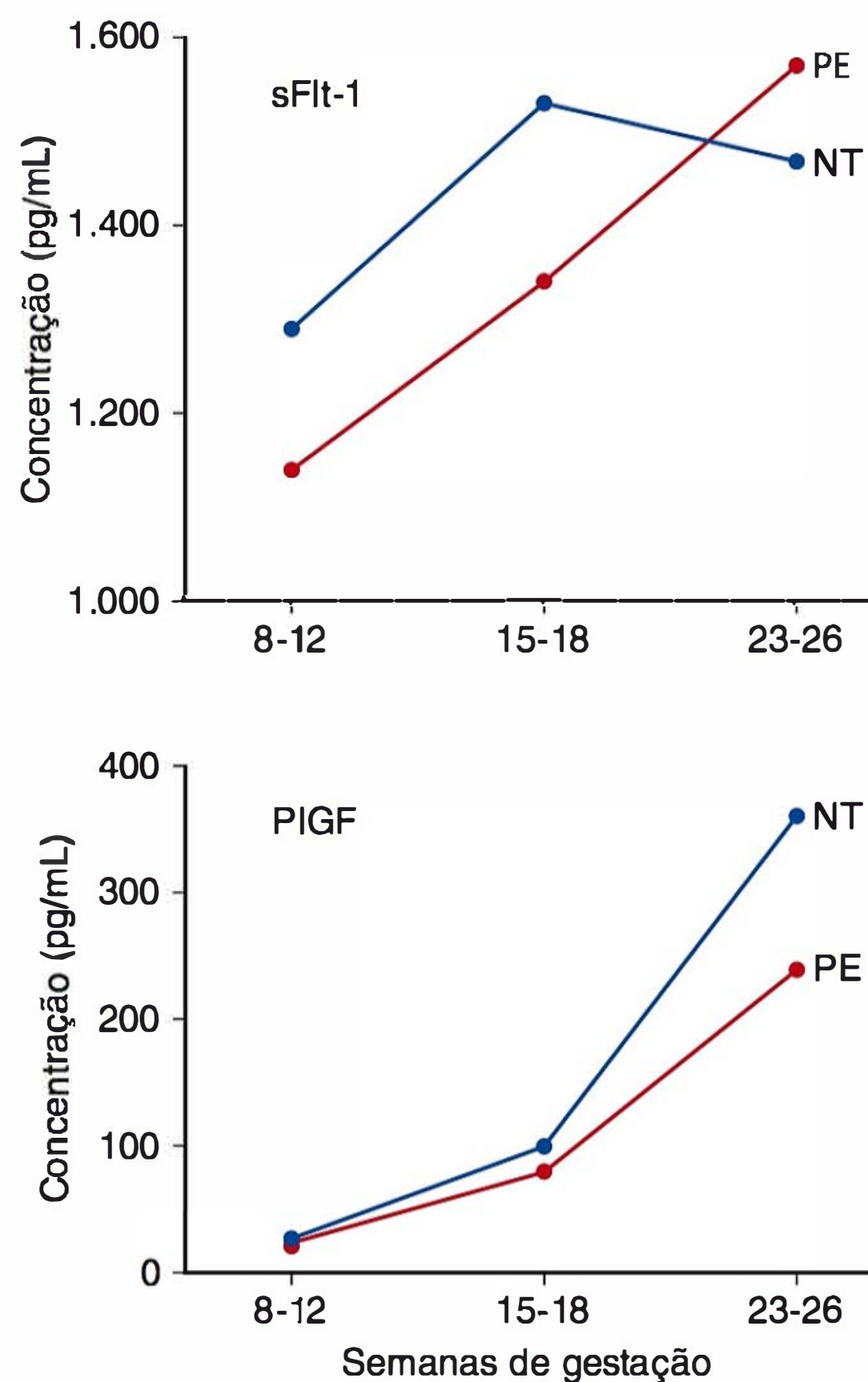
Esses peptídeos de 21 aminoácidos constituem potentes vasoconstritores, sendo a endotelina 1 (ET-1) a isoforma primária produzida pelo endotélio humano (George, 2011). Os níveis de ET-1 plasmáticos são maiores nas mulheres grávidas normotensas, mas as mulheres com pré-eclâmpsia apresentam níveis ainda mais elevados (Ajne, 2003; Clark, 1992). De acordo com Taylor e Roberts (1999), a placenta não é a fonte das maiores concentrações de ET-1; elas provavelmente originam-se da ativação endotelial sistêmica. É interessante observar que o tratamento das mulheres pré-eclâmpicas com sulfato de magnésio diminui as concentrações de ET-1 (Sagsoz, 2003).

### ■ Proteínas angiogênicas e antiangiogênicas

A vasculogênese placentária fica evidente em torno de 21 dias após a concepção. Há sempre uma lista em expansão de substâncias pró e antiangiogênicas envolvidas no desenvolvimento vascular placentário. As famílias de produtos dos genes do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e das angiopoietinas (Ang) são estudadas de maneira mais extensa. O *desequilíbrio angiogênico* é usado para descrever as quantidades excessivas de fatores antiangiogênicos que, segundo se supõe, são estimuladas pela hipoxia em agravamento na interface uteroplacentária. O tecido trofoblástico das mulheres destinadas a desenvolver a pré-eclâmpsia produz excessivamente pelo menos dois peptídeos antiangiogênicos que entram na circulação materna (Karamanchi, 2014):

1. A *tirosinoquinase 1 semelhante ao Fms solúvel* (sFlt-1) é uma variante do receptor Flt-1 do fator de crescimento placentário (PIGF) e VEGF. Os maiores níveis de sFlt-1 maternos inativam e diminuem as concentrações do PIGF e VEGF livres circulantes que levam à disfunção endotelial (Maynard, 2003). Conforme demonstrado na [Figura 40-4](#), os níveis de sFlt-1 começam a aumentar no soro materno meses antes de a pré-eclâmpsia ficar evidente. Haggerty e





**FIGURA 40-4** Fatores angiogênicos e antiangiogênicos em mulheres normotensas (NT) e com pré-eclâmpsia (PE) durante a gravidez. Ambos os pares de fatores são significativamente divergentes em 23 a 26 semanas. PIGF, fator de crescimento placentário; sFlt, tirosina quinase I semelhante ao Fms solúvel. (Dados de Myatt, 2013.)

colaboradores (2012) observaram que esses altos níveis no segundo trimestre estavam associados a uma duplicação do risco de pré-eclâmpsia. Essa divergência do nível normal parece ocorrer ainda mais cedo com a pré-eclâmpsia de início precoce (Vatten, 2012).

2. *Endoglina solúvel* (sEng) é uma molécula 65-kDa derivada da placenta que bloqueia a endoglina, que um correceptor de superfície para a família TGF- $\beta$ . Também chamada de CD105, essa forma solúvel de endoglina inibe várias isoformas de TGF- $\beta$  da união aos receptores endoteliais e resulta em diminuição da vasodilatação dependente do óxido nítrico (Levine, 2006; Venkatesha, 2006). Os níveis séricos de sEng também começam a aumentar meses antes do desenvolvimento da pré-eclâmpsia clínica (Hagerty, 2012).

A causa da excessiva produção placentária de proteínas antiangiogênicas permanece um enigma. As formas solúveis não se mostram maiores na circulação fetal ou no líquido amniótico, com seus níveis desaparecendo no sangue materno depois do parto (Staff, 2007). Atualmente, a pesquisa volta-se para os mecanismos imunológicos, estresse oxidativo, patologia mitocondrial e genes da hipoxia (Karumanchi, 2014). A pesquisa é direcionada para o uso de proteínas antiangiogênicas na predição e no diagnóstico da pré-eclâmpsia. Em uma revisão sistemática, Widmer e colaboradores (2007) concluíram que a elevação do terceiro trimestre dos níveis de sFlt-1 e a diminuição das

concentrações de PIGF se correlacionam ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia após 25 semanas. Esses resultados requerem verificação em estudos prospectivos. Subsequentemente, Hagerty e colaboradores (2012) registraram que a duplicação das expressões de sFlt-1 aumentou o risco de pré-eclâmpsia em 39 e 74%, respectivamente.

## FISIOPATOLOGIA

Embora a causa da pré-eclâmpsia ainda permaneça desconhecida, a evidência da sua manifestação começa precocemente na gravidez com alterações fisiopatológicas ocultas que ganham impulso por meio da gestação e, mais adiante, ficam clinicamente aparentes. A menos que sobrevenha o parto, essas alterações resultam, por fim, no envolvimento de múltiplos órgãos, com um espectro clínico que varia desde o escassamento perceptível até a deterioração fisiopatológica cataclísmica que pode comportar risco de vida para a mãe e o feto. Conforme discutido, acredita-se que tais manifestações sejam uma consequência de vasospasmo, disfunção endotelial e isquemia. Embora a enorme quantidade de consequências maternas da pré-eclâmpsia geralmente sejam descritas em relação a cada sistema orgânico, com frequência se mostram múltiplas e se desenvolvem clinicamente.

### Sistema cardiovascular

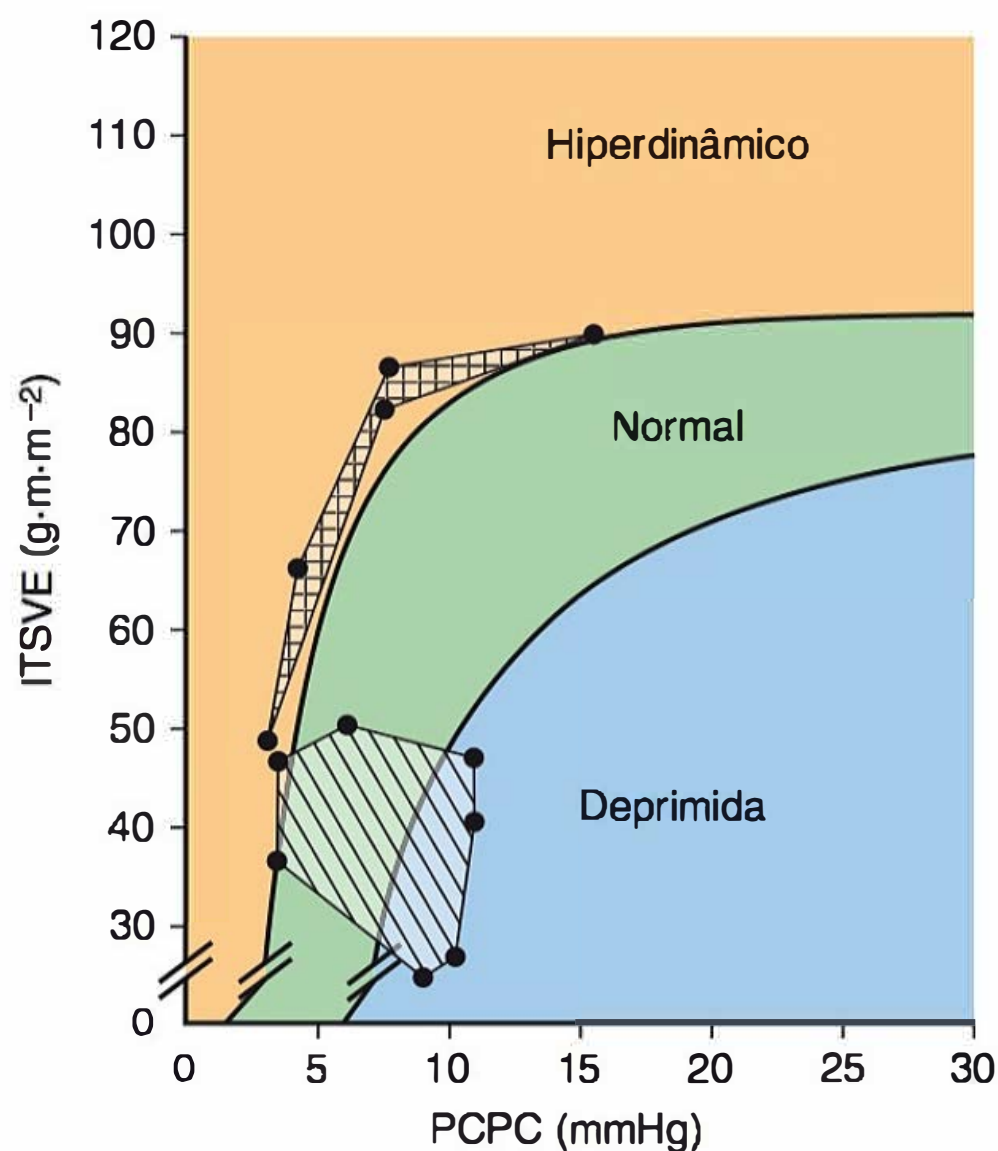
Vários distúrbios da função cardiovascular normal são comuns com a síndrome da pré-eclâmpsia. Estão relacionados ao (1) aumento na sobrecarga cardíaca causada pela hipertensão, (2) pré-carga cardíaca, que é afetada negativamente pela hipovolemia diminuída de modo patológico e é aumentada pelas soluções de cristalóide intravenoso ou oncóticas, e (3) ativação endotelial com extravasamento interendotelial do líquido intravascular no espaço extracelular e, importante salientar, para os pulmões.

### Mudanças hemodinâmicas e função cardíaca

As alterações cardiovasculares dos distúrbios hipertensivos relacionados à gravidez variam de acordo com diversos fatores. Esses fatores incluem gravidade da hipertensão, doença crônica subjacente, gravidade da pré-eclâmpsia e em qual parte do espectro clínico são estudados. Em algumas mulheres, essas mudanças cardiovasculares podem preceder o início da hipertensão (De Paco, 2008; Easterling, 1990; Khalil, 2012; Melchiorre, 2013). Todavia, com o início clínico da pré-eclâmpsia, o débito cardíaco declina, devido, em parte, ao aumento da resistência periférica. Ao avaliar a função cardíaca na pré-eclâmpsia, deve-se considerar as medidas ecocardiográficas da *função do miocárdio* e para a *função ventricular* clinicamente relevante.

**Função do miocárdio.** Os estudos ecocardiográficos em série têm documentado a evidência da pré-eclâmpsia para remodelagem ventricular que é acompanhada pela disfunção diastólica em 40% das mulheres (Melchiorre, 2012). Em algumas dessas mulheres, as diferenças funcionais persistiram em até 16 meses após o parto (Evans, 2011). A remodelagem ventricular foi considerada uma resposta adaptativa para manter a contratilidade normal com o aumento da pós-carga da pré-eclâmpsia. Nas mulheres saudáveis em outros aspectos, essas mudanças são, em geral, clinicamente irrelevantes. Contudo, quando combinadas





**FIGURA 40-5** A função ventricular em mulheres com gravidez normal (área tracejada) e mulheres com eclâmpsia (área quadriculada) é representada em uma curva de função ventricular de Braunwald. Os valores normais são de Clark, 1989, e aqueles para eclâmpsia são de Hankins, 1984. ITSVE, índice de trabalho sistólico ventricular esquerdo; PCPC, pressão capilar pulmonar em cunha.

com a disfunção ventricular subjacente, por exemplo, hipertrofia ventricular concêntrica proveniente da hipertensão crônica, a disfunção diastólica adicional pode causar edema pulmonar cardiogênico, como discutido nos **Capítulos 47 e 49**.

**Função ventricular.** Apesar da frequência relativamente alta da disfunção diastólica com a pré-eclâmpsia, na maioria das mulheres a função cardíaca clínica é adequada. Isso foi mostrado por vários estudos, nos quais a função ventricular foi avaliada usando métodos hemodinâmicos invasivos (Hibbard, 2014). É importante salientar que as gestantes normais e aquelas com síndrome de pré-eclâmpsia podem ter uma função ventricular normal ou ligeiramente hiperdinâmica (**Figura 40-5**). Nesses dois grupos, o débito cardíaco é apropriado às pressões de enchimento do lado esquerdo. Os dados de mulheres com pré-eclâmpsia obtidos por estudos hemodinâmicos invasivos são confusos devido à heterogeneidade das populações e às intervenções que também podem alterar significativamente essas medidas. Alguns são infusões de cristaloides, agentes anti-hipertensivos e sulfato de magnésio.

Os estudos da função ventricular de mulheres com pré-eclâmpsia provenientes de vários investigadores são mostrados na **Figura 40-6**. Embora a função cardíaca estivesse hiperdinâmica em todas as mulheres, as pressões de enchimento eram dependentes do volume dos líquidos intravenosos. Especificamente, a hidratação agressiva resultou em função ventricular visivelmente hiperdinâmica na maio-

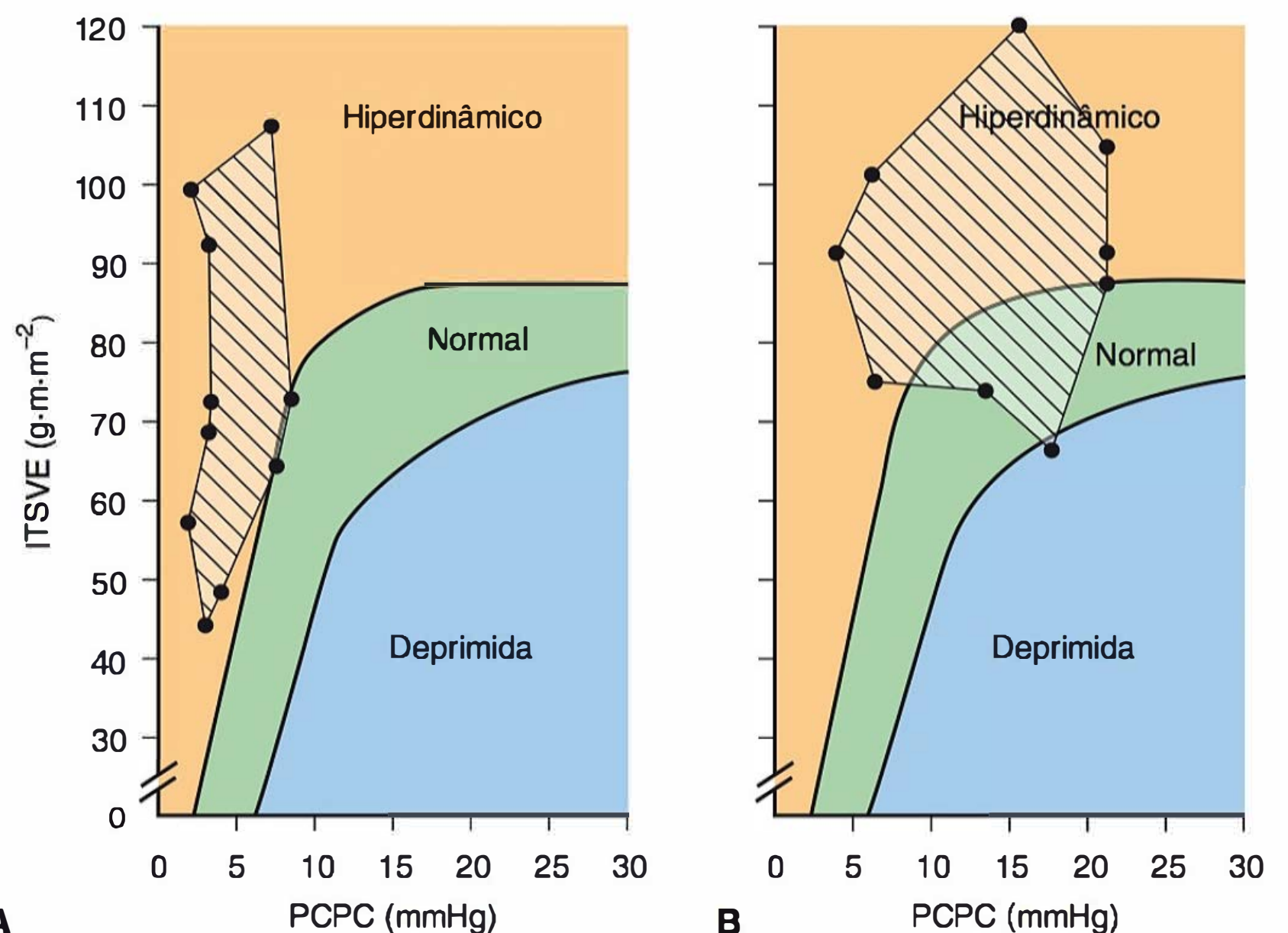
ria das mulheres. Contudo, isso foi acompanhado por pressões capilares pulmonares elevadas. Em algumas dessas mulheres, o edema pulmonar pode se desenvolver apesar da função ventricular normal devido a um vazamento endotelial-epitelial alveolar. Isso é composto pela pressão oncótica diminuída proveniente de uma concentração de albumina sérica baixa (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b).

Assim, o aumento do débito cardíaco da função ventricular hiperdinâmica é, em grande parte, resultado das pressões de oclusão, e não um resultado do aumento da contratilidade do miocárdio. Por comparação, as mulheres que receberam volumes apreciavelmente maiores de líquido com frequência tinham pressões de enchimento que excederam o normal, mas sua função ventricular permaneceu hiperdinâmica por causa do maior débito cardíaco.

A partir desses estudos, é razoável concluir que a administração agressiva de líquido para mulheres normais em outros aspectos com pré-eclâmpsia grave eleva de forma substancial as pressões de enchimento do lado esquerdo e aumenta um débito cardíaco fisiologicamente normal a níveis hiperdinâmicos.

### Volume sanguíneo

Por quase 100 anos, a *hemoconcentração* tem sido a característica da eclâmpsia. Isso não foi precisamente quantificado até Zeeman e colaboradores (2009) expandirem as observações prévias de Pritchard e colaboradores (1984), e mostrarem em mulheres *eclâmpicas* que a hipervolemia normalmente esperada é gravemente prejudicada (**Figura 40-7**). As mulheres de tamanho médio devem ter um volume sanguíneo de quase 4.500 mL durante as últimas semanas de uma gravidez normal. Nas mulheres não grávidas, esse volume se aproxima de 3.000 mL.



**A**

**B**

**FIGURA 40-6** Função ventricular nas mulheres com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia plotada na curva de função ventricular de Braunwald. As pressões capilares pulmonares em cunha (PCPC) são menores nas mulheres tratadas com restrição da administração de líquidos (área tracejada em **A**) em comparação com as tratadas com a terapia hídrica agressiva (área tracejada em **B**). Nas tratadas com infusões hídricas agressivas, oito desenvolveram edema agudo de pulmão apesar da função ventricular normal a hiperdinâmica em todas, exceto uma. ITSVE, índice de trabalho sistólico ventricular esquerdo. (Os dados de **A** são de Benedetti, 1980; Hankins, 1984; os dados de **B** são de Rafferty, 1980; Phelan, 1982.)



No entanto, com a eclâmpsia, perde-se grande parte ou a totalidade do excesso normal previsto de 1.500 mL. Essa hemoconcentração resulta da vasoconstrição generalizada que sucede à ativação endotelial e ao extravasamento do plasma para dentro do espaço intersticial por causa da maior permeabilidade. Nas mulheres com *pré-eclâmpsia*, e dependendo de sua gravidade, a hemoconcentração geralmente não é tão acentuada. As mulheres com hipertensão gestacional, mas sem *pré-eclâmpsia*, costumam apresentar volume sanguíneo normal (Silver, 1998).

Para as mulheres com hemoconcentração grave, acreditava-se outrora que uma queda aguda no hematócrito sugeria a resolução da *pré-eclâmpsia*. Nesse cenário, a hemodiluição segue a cura endotelial com retorno do líquido intersticial para dentro do espaço intravascular. *Embora isso seja um pouco correto, é importante reconhecer que uma causa substancial de tal queda no hematócrito geralmente constitui uma consequência da perda de sangue no parto*, podendo ser também, em parte, o resultado da maior destruição dos eritrócitos, conforme descrito subsequentemente. (Capítulo 41). O vasospasmo e o extravasamento endotelial do plasma podem persistir por um intervalo de tempo variável depois do parto, à medida que o endotélio sofre reparação. Quando isso acontece, a vasoconstrição sofre reversão, e, conforme o volume sanguíneo aumenta, o hematócrito comumente diminui. Dessa maneira, as mulheres com eclâmpsia:

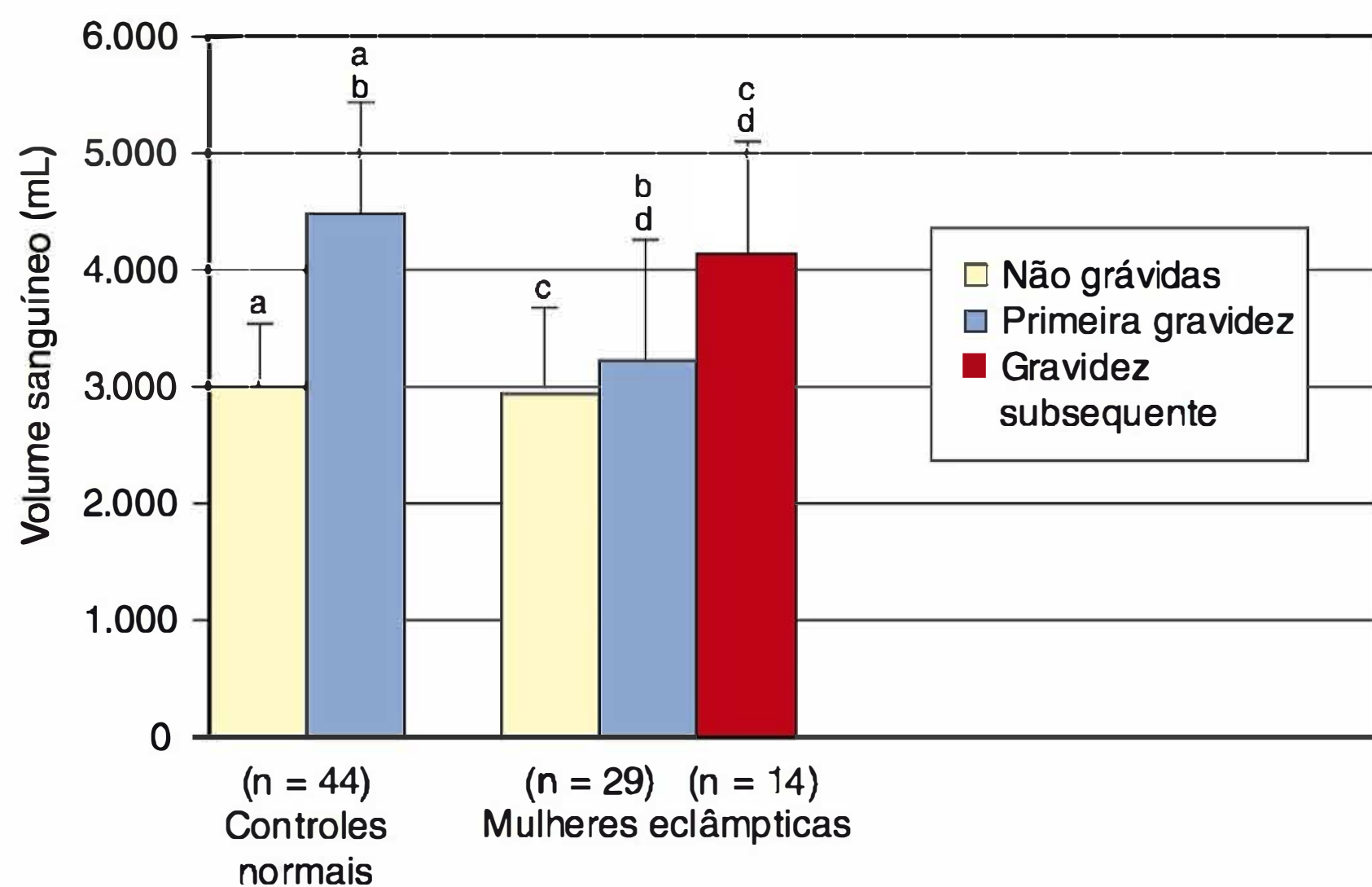
- São excessivamente sensíveis à vigorosa terapia hídrica administrada em uma tentativa de expandir o volume sanguíneo diminuído até os níveis normais da gravidez;
- São sensíveis às quantidades de perda de sangue no parto consideradas normais para uma mulher normotensa.

### Alterações hematológicas

Várias anormalidades hematológicas estão associadas à *pré-eclâmpsia*. Entre as comumente identificadas está a trombocitopenia, que, por vezes, pode se tornar tão grave que comporta risco de vida. Além disso, os níveis de alguns fatores de coagulação plasmáticos podem estar diminuídos, o que pode fazer os eritrócitos mostrarem formas bizarras e sofrerem rápida hemólise.

### Trombocitopenia

As concentrações diminuídas de plaquetas com eclâmpsia foram descritas pelo menos desde 1922 por Stancke. A contagem das plaquetas é rotineiramente medida nas mulheres com qualquer forma de hipertensão gestacional. A frequência e intensidade da trombocitopenia variam e são dependentes da gravidade e duração da *pré-eclâmpsia*, bem como da frequência com que as contagens das plaquetas são realizadas (Heilmann, 2007; Hupuczi, 2007). A trombocitopenia franca, definida por uma contagem de plaquetas inferior a 100.000/ $\mu$ L, indica doença grave (ver Tabela 40-2). Em geral, quanto menor for a contagem das plaquetas, maiores serão as taxas de morbidade e mortalidade maternas e fetais (Leduc, 1992).



**FIGURA 40-7** Os dois gráficos em barra do lado esquerdo comparam os volumes sanguíneos médios em mulheres não grávidas com os de mulheres grávidas com gestação normal no momento do parto. No lado direito, os gráficos mostram valores para um grupo de 29 mulheres com eclâmpsia e os valores das não grávidas. A barra vermelha mostra valores de um subconjunto de 14 mulheres que tiveram uma gravidez normotensa subsequente. As extensões acima das barras representam um desvio-padrão. As comparações entre os valores com letras subscritas idênticas, isto é, a-a, b-b, c-c, d-d, são com  $p < 0,001$  significativas. (Dados de Zeeman, 2009, com autorização.)

Na maioria dos casos, o parto é aconselhável porque a trombocitopenia comumente continua a se agravar. Depois do parto, a contagem das plaquetas pode continuar a diminuir do primeiro dia em diante. Em seguida, com frequência aumenta de forma progressiva para alcançar um nível normal em 3 a 5 dias. Em alguns casos com a síndrome HELLP, a contagem das plaquetas continua a cair depois do parto. Se as contagens não se estabilizarem até 48 a 72 horas, a *pré-eclâmpsia* pode ser incorretamente atribuída a uma das microangiopatias trombóticas (George, 2013). Essas síndromes são discutidas no Capítulo 56.

### Outras anormalidades plaquetárias

Além da trombocitopenia, existe uma enorme quantidade de outras alterações plaquetárias descritas com a *pré-eclâmpsia*. Elas foram revistas por Kenny e colaboradores (2014) e incluem ativação plaquetária com  $\alpha$ -desgranulação aumentada que produz  $\beta$ -tromboglobulina, fator 4 e aumento da depuração. Paradoxalmente, na maioria dos estudos, a agregação plaquetária *in vitro* mostra-se diminuída na comparação com o aumento normal característico da gravidez. Isso provavelmente se deve à “exaustão” plaquetária após a ativação *in vivo*. Embora a causa seja desconhecida, os processos imunológicos ou apenas a deposição de plaquetas nos locais da lesão endotelial podem estar implicados. As imunoglobulinas ligadas às plaquetas e ligáveis às plaquetas circulantes mostram-se aumentadas, o que sugere alterações da superfície das plaquetas.

### Trombocitopenia neonatal

A trombocitopenia grave não se desenvolve no feto ou no recém-nascido em mulheres *pré-eclâpticas* apesar da trombocitopenia materna grave (Kenny, 2014; Pritchard, 1987). A *trombocitopenia materna em mulheres hipertensas não é uma indicação fetal para a cesariana*.



## Hemólise

A pré-eclâmpsia grave é frequentemente acompanhada por evidência de hemólise, visto que se manifesta por níveis elevados de lactato desidrogenase sérica e níveis diminuídos de haptoglobina. As outras evidências advêm da esquizocitose, esferocitose e reticulocitose no sangue periférico (Cunningham, 1985; Pritchard, 1954, 1976). Esses desarranjos resultam em parte da *hemólise microangiopática* causada por ruptura endotelial com adesão plaquetária e deposição de fibrina. Sanchez-Ramos e colaboradores (1994) descreveram aumento da fluidez da membrana eritrocitária com a síndrome HELLP. Cunningham e colaboradores (1995) postularam que essas alterações decorreram de alterações dos lipídeos séricos e Mackay e colaboradores (2012) encontraram conteúdo ácido-graxo de cadeia longa significativamente diminuído nos eritrócitos de mulheres pré-eclâmpicas. As alterações da membrana eritrocitária, a maior adesividade e a agregação também podem promover um estado hipercoagulável (Gamzu, 2001).

**Síndrome HELLP.** Além da hemólise e da trombocitopenia, também se verificou que os níveis séricos anormalmente elevados de transaminase hepática eram comumente encontrados com a pré-eclâmpsia grave, sendo indicativos de necrose hepatocelular (Chesley, 1978). Weinstein (1982) referiu-se a essa combinação de eventos como *síndrome HELLP*, sendo a denominação hoje usada mundialmente. Conforme demonstrado na **Tabela 40-2**, as facetas da síndrome HELLP são incluídas nos critérios que diferenciam a pré-eclâmpsia grave da não grave. A síndrome HELLP é discutida em mais detalhes adiante.

## Alterações de coagulação

Alterações sutis compatíveis com a coagulação intravascular e, com menor frequência, a destruição de eritrócitos são comumente encontradas com a pré-eclâmpsia e, principalmente, com a eclâmpsia (Kenny, 2014). Algumas dessas alterações consistem no maior consumo do fator VIII, maiores níveis de fibrinopeptídeos A e B, bem como dos dímeros D, e nos menores níveis de proteínas reguladoras, antitrombina III e proteínas C e S. Exceto para a trombocitopenia discutida anteriormente, as alterações de coagulação em geral são leves e raramente têm relevância clínica (Kenny, 2014; Pritchard, 1984). A menos que exista descolamento de placenta associado, os níveis de fibrinogênio no plasma não diferem acentuadamente dos encontrados na gravidez normal. Os produtos de degradação da fibrina, como os dímeros D, estão elevados apenas ocasionalmente. A *fibronectina*, uma glicoproteína associada à membrana basal da célula endotelial vascular, fica elevada em mulheres com pré-eclâmpsia (Brubaker, 1992). À medida que a pré-eclâmpsia se agrava, pioram também os achados anormais com *tromboelastografia* (Pisani-Conway, 2013). Apesar dessas alterações, a avaliação laboratorial rotineira da coagulação, verificando o tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado e nível de fibrinogênio do plasma, é desnecessária no tratamento dos distúrbios hipertensivos associados à gravidez (Barron, 1999).

## Homeostasia do volume

Os aumentos de volume extra e intracelular induzidos pela gravidez normal que são acompanhados por vasodilatação sofrem desvios complexos adicionais com a pré-eclâmpsia. Além das alterações no volume sanguíneo mostradas na **Figura 40-7**, existem muitas alterações hormonais, hídricas e eletrolíticas.

## Alterações endócrinas

Os níveis plasmáticos de *renina*, *angiotensina II*, *angiotensina I a 7*, *aldosterona* e *peptídeo natriurético atrial* mostram-se substancialmente maiores durante a gravidez normal. A *desoxicorticosterona* (DOC) é um mineralocorticoide potente, cuja concentração aumenta de forma acentuada durante a gestação normal (**Capítulo 4**). Isso é resultante da conversão da progesterona plasmática em DOC, em vez do aumento da secreção dos hormônios suprarrenais maternos. Por essa razão, a secreção da DOC não diminui com a retenção de sódio ou a hipertensão e isso pode explicar porque as mulheres com pré-eclâmpsia retêm sódio (Winkel, 1980). Na gravidez, o receptor de mineralocorticoide torna-se menos sensível à aldosterona (Armanini, 2012).

Os níveis de *vasopressina* são semelhantes nas mulheres que não estão grávidas, nas gestantes normais e nas mulheres com pré-eclâmpsia, ainda que essas últimas tenham depuração metabólica aumentada (Dürr, 1999).

O peptídeo natriurético atrial é liberado com o estiramento das paredes do átrio em consequência da expansão do volume sanguíneo e responde à contratilidade cardíaca (**Capítulo 4**). Os níveis séricos aumentam na gravidez e sua secreção aumenta ainda mais em mulheres com pré-eclâmpsia (Borghi, 2000; Luft, 2009). Os níveis de seu precursor – peptídeo natriurético pró-atrial – também são aumentados na pré-eclâmpsia (Sugulle, 2012).

## Alterações hidroeletrolíticas

Nas mulheres com pré-eclâmpsia grave, o volume de *líquido extracelular*, manifestado como edema, costuma ser muito maior que o das mulheres gestantes normais. Acredita-se que o mecanismo responsável pela retenção hídrica patológica seja a lesão endotelial (Davidge, 2014). Além de edema generalizado e proteinúria, essas mulheres apresentam pressão oncótica plasmática reduzida, o que cria um desequilíbrio de filtração e desloca ainda mais o líquido intravascular para dentro do interstício adjacente.

As concentrações eletrolíticas não diferem de modo apreciável nas mulheres com pré-eclâmpsia em comparação com as das mulheres grávidas normais. Esse pode não ser o caso quando há vigorosa terapia diurética, restrição de sódio ou administração de água livre com ocitocina suficiente para produzir antidiurese.

Após uma convulsão por eclâmpsia, o *pH* e a concentração de *bicarbonato* no soro diminuem devido à acidose láctica e à perda respiratória compensatória de dióxido de carbono. A intensidade da acidose relaciona-se com a quantidade de ácido láctico produzida – acidose metabólica – e velocidade com que o dióxido de carbono é expirado – acidose respiratória.

## Rins

Durante a gravidez normal, o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular são apreciavelmente maiores (**Capítulo 4**). Com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, podem ocorrer diversas alterações anatômicas e fisiopatológicas reversíveis. De importância clínica, a perfusão renal e filtração glomerular ficam reduzidas. Os níveis muito menores que os valores não grávidos normais são raros, sendo a consequência da doença grave.

A filtração glomerular discretamente menor pode resultar de um volume plasmático reduzido. Grande parte da diminuição provavelmente advém da maior resistência arteriolar aferente renal, a qual pode se mostrar elevada em até cinco vezes (Con-



rad, 2014; Cornelis, 2011). Também existem alterações morfológicas caracterizadas por *endoteliose glomerular* bloqueando a barreira de filtração. Isso é discutido com mais detalhes subsequentemente. A filtração diminuída faz com que os valores da creatinina sérica se elevem até os observados em mulheres não grávidas, isto é, 1 mg/mL, mas, por vezes, ainda maiores (Lindheimer, 2008a). Os valores anormais em geral começam a normalizar em 10 dias ou mais após o parto (Spaan, 2012a).

Na maioria das mulheres pré-eclâmpticas, a concentração de sódio na urina fica elevada. A osmolalidade urinária, a razão creatinina urinária/plasmática e a fração de excreção de sódio também são indicativas de que um mecanismo pré-renal está envolvido. Kirshon e colaboradores (1988) infundiram dopamina por via intravenosa em mulheres oligúricas com pré-eclâmpsia, tendo este vasodilatador renal estimulado o aumento do débito urinário, da excreção fracionada de sódio e da depuração da água livre. Conforme demonstrado na **Figura 40-6**, a infusão de cristalóide contendo sódio aumenta a pressão de enchimento ventricular esquerdo, e, embora a oligúria melhore temporariamente, as infusões rápidas podem provocar edema de pulmão clinicamente aparente. *A terapia hídrica intravenosa intensiva não é indicada como “tratamento” para mulheres pré-eclâmpticas com oligúria. As exceções são débito urinário diminuído por hemorragia ou perda de líquido por vômito ou febre.*

A concentração plasmática de ácido úrico em geral fica elevada na pré-eclâmpsia. A elevação excede a redução na taxa de filtração glomerular e também se deve à maior reabsorção tubular (Chesley, 1945). Ao mesmo tempo, a pré-eclâmpsia está associada à menor excreção urinária de cálcio, talvez por causa da maior reabsorção tubular (Taufield, 1987). Outra possibilidade advém da maior produção placentária de urato, compensatória ao maior estresse oxidativo.

### Proteinúria

Como mostrado na **Tabela 40-1**, algum grau de proteinúria irá estabelecer o diagnóstico de pré-eclâmpsia. A proteinúria pode se desenvolver tardiamente, podendo algumas mulheres darem à luz – ou terem convulsão eclâmptica – antes que ela apareça. Por exemplo, 10 a 15% das mulheres com síndrome HELLP não tinham proteinúria na apresentação (Sibai, 2004). Em um outro relato, 17% das mulheres eclâmpticas não apresentavam proteinúria no momento das convulsões (Zwart, 2008).

Outro problema é que o método ótimo de estabelecimento de níveis anormais, seja de proteína ou de albumina na urina, ainda deve ser definido. Chen e colaboradores (2008) mostraram que amostras de urina cateterizada e de coleta limpa correlacionaram-se bem. Contudo, as determinações qualitativas com fita dependem da concentração urinária, sendo notórias por gerar resultados falso-positivos e falso-negativos. Para uma amostra quantitativa de 24 horas, o limiar de “consenso” usado é ser superior a 300 mg/24 h (Task Force, 2013). Tun e colaboradores (2012) mostraram eficácia equivalente usando excreção de proteína de 165 mg em uma amostra de 12 horas. No entanto, isso não foi estabelecido de maneira irrefutável.

A determinação da razão proteína:creatinina urinária pode superar a incômoda quantificação de 24 horas (Ethridge, 2013; Kyle, 2008; Morris, 2012). Em uma revisão sistemática, Papanna e colaboradores (2008) concluíram que as razões proteína urinária:creatinina aleatórias que são abaixo de 130 a 150 mg/g, isto é, 0,13 a 0,15, indicam que é baixa a probabilidade de proteinúria que exceda 300 mg/dia. As razões de

faixa média, isto é, 300 mg/g ou 0,3, apresentam sensibilidade e especificidade diminuídas. Stout e colaboradores (2013) descobriram que valores inferiores a 0,08 ou superiores a 1,19 tinham valores preditivos negativos ou positivos de 86 e 96%, respectivamente. Muitos pesquisadores recomendam que, com os valores da faixa média, a excreção de proteína em uma amostra de 24 horas seja quantificada.

Vários métodos podem ser usados para medir a proteinúria, mas nenhum detecta todas as diversas proteínas normalmente excretadas (Nayeri, 2013). Um método mais exato envolve a medição da excreção de albumina. A filtração de albumina supera a das globulinas maiores e, com a doença glomerular – como a pré-eclâmpsia –, grande parte da proteína na urina é albumina. Existem kits de teste que permitem uma rápida medição das razões urinárias albumina:creatinina em ambiente ambulatorial (Kyle, 2008).

Embora o agravamento ou a proteinúria na faixa nefrótica tenham sido considerados pela maioria um sinal de doença grave, pode não ser o caso (Airoidi, 2007). Certamente, esse conceito não foi aceito pela Task Force de 2013. Por fim, o aumento da proteinúria é mais comum na gravidez multifetal complicada por pré-eclâmpsia (Zilberberg, 2013).

### Alterações anatômicas

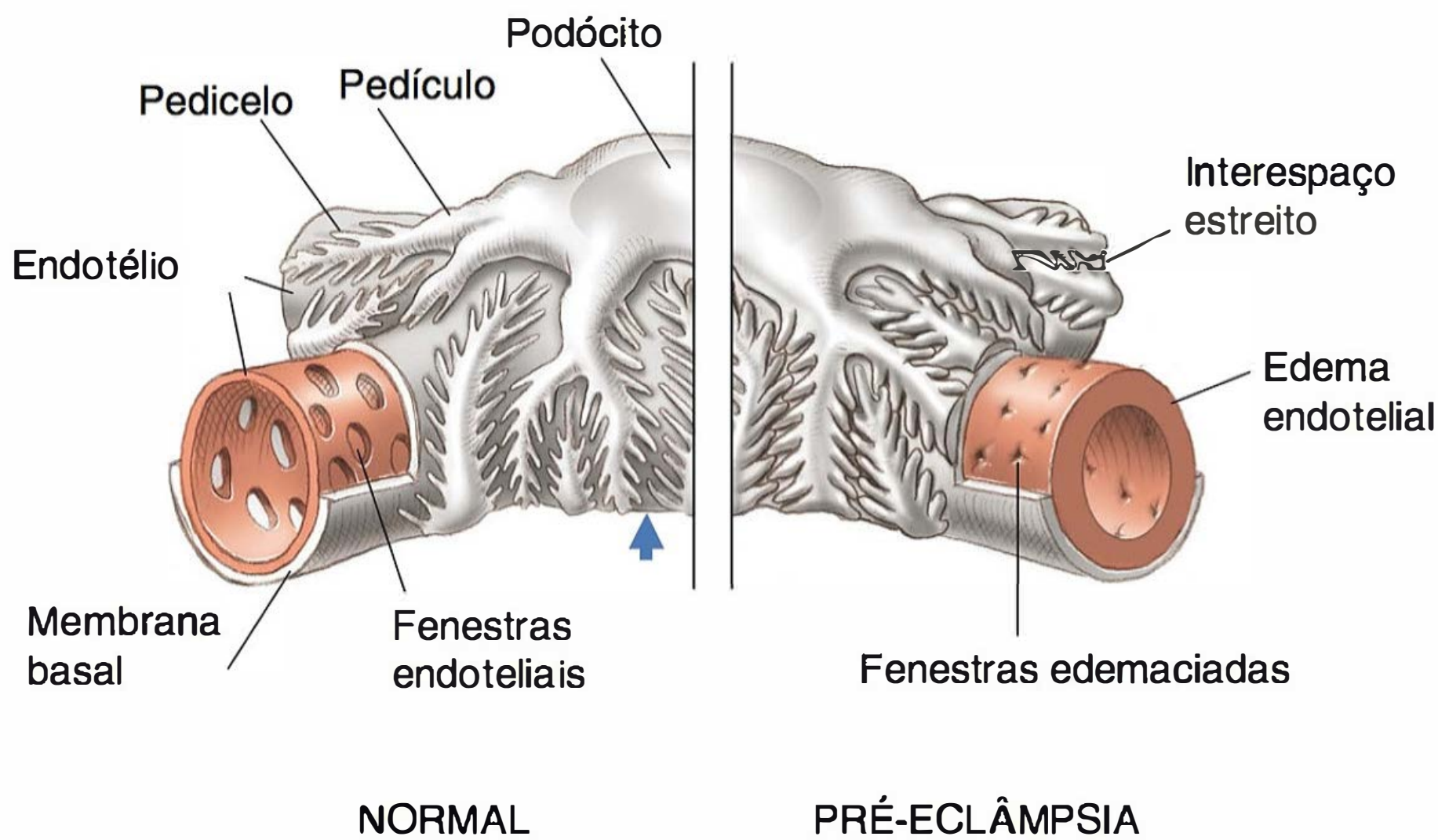
Sheehan e Lynch (1973) costumavam encontrar alterações identificáveis no rim, na necropsia por microscopia óptica e eletrônica de mulheres eclâmpticas. Os glomérulos se mostram aumentados em aproximadamente 20%, não têm sangue e as alças capilares encontram-se variavelmente dilatadas e contraídas. As células endoteliais mostram-se edemaciadas, o que foi denominado *endoteliose capilar glomerular* por Spargo e colaboradores (1959). Com frequência, as referidas células ficam tão edemaciadas que bloqueiam total ou parcialmente o lúmen capilar (**Figura 40-8**). Observam-se depósitos subendoteliais homogêneos de proteínas e material semelhante à fibrina.

O edema endotelial pode resultar da “retirada” do fator angiogênico causada pela proteína livre que forma um complexo com o receptor de proteína antiangiogênica circulante discutida anteriormente (Conrad, 2014; Eremina, 2007; Karumanchi, 2009). A proteína angiogênica é crucial para a saúde do podócito, levando sua inativação pelos receptores antiangiogênicos à disfunção do podócito e ao edema endotelial. Um marcador disso é a excreção de proteínas do podócito como nefrina, podocalixina e  $\beta$ ig-h3 (fator de crescimento em transformação,  $\beta$ -induzido) (Wang, 2012b). Além disso, a eclâmpsia é caracterizada por excreção aumentada de podócitos urinários, um fenômeno compartilhado por outros distúrbios proteinúricos (Garrett, 2013; Wagner, 2012). Interessantemente, os podócitos são células epiteliais, portanto, a patologia renal é tanto endotelial quanto epitelial (ver **Figura 40-8**).

### Lesão renal aguda

Raramente, a *necrose tubular aguda* é causada apenas pela pré-eclâmpsia. Embora graus discretos sejam encontrados em casos negligenciados, a insuficiência renal clinicamente aparente é invariavelmente induzida por hemorragia coexistente com hipovolemia e hipotensão (**Capítulo 41**). Isso geralmente é causado por hemorragia obstétrica grave para a qual não foi administrada a reposição sanguínea adequada. Drakeley e colaboradores (2002) descreveram 72 mulheres com pré-eclâmpsia e insuficiência renal. Cerca de 50% apresentaram a síndrome HELLP e 33% exi-





**FIGURA 40-8** Esquema que mostra a endoteliose capilar glomerular. O capilar do glomérulo normal, que se vê à esquerda, apresenta amplas fenestras endoteliais, estando amplamente espaçados os pedículos que emanam dos podócitos (*seta*). A ilustração à direita é de um glomérulo com alterações induzidas pela pré-eclâmpsia. As células endoteliais encontram-se edemaciadas e suas fenestras estreitadas, assim como estão os pedículos que, agora, encostam um no outro.

biram descolamento de placenta. Conforme discutido adiante, Haddad e colaboradores (2000) reportaram que 5% das 183 mulheres com síndrome HELLP desenvolveram insuficiência renal. Metade dessas também teve descolamento de placenta e a maioria apresentou hemorragia pós-parto. Raramente desenvolve-se a *necrose cortical renal* irreversível (Capítulo 53).

## Fígado

As alterações hepáticas nas mulheres com eclâmpsia fatal foram descritas em 1856 por Virchow. As lesões características eram regiões de hemorragia periportal na periferia hepática. Em seus excelentes estudos de necropsia, Sheehan e Lynch (1973) descreveram que algum grau de infarto hepático acompanhou a hemorragia em quase metade das mulheres que morreram com eclâmpsia. Tais estudos correspondiam aos relatos que surgiram durante a década de 1960, descrevendo níveis elevados de transaminases hepáticas no soro. Juntamente com as observações iniciais por Pritchard e colaboradores (1954), que descreveram a hemólise e trombocitopenia com a eclâmpsia, esse conjunto de hemólise, necrose hepatocelular e trombocitopenia foi posteriormente denominado *síndrome HELLP* por Weinstein (1985), a fim de chamar a atenção para a sua gravidade (ver adiante).

As lesões extensas como as demonstradas na Figura 40-9 são raras, mesmo na série de necropsia de Sheehan e Lynch (1973). Do ponto de vista pragmático, o envolvimento hepático com a pré-eclâmpsia pode ser clinicamente significativo em várias circunstâncias.

Primeiro, o envolvimento sintomático é considerado um sinal de doença grave. Ele se manifesta normalmente por sensibilidade e dor mesoepigástrica ou no quadrante superior direito moderada a intensa. Em muitos casos, essas mulheres também apresentam níveis elevados de aminotransferases séricas – aspartato transferase (AST) ou alanina transferase (ALT). Contudo, em alguns casos, a quantidade de tecido hepático envolvida no infarto pode ser surpreendentemente extensa, embora ainda clinicamente insignificante. Em nossa experiência, o infar-

to pode ser agravado pela hipotensão decorrente da hemorragia obstétrica, podendo resultar em insuficiência hepática, chamada de choque hepático (Alexander, 2009).

Segundo, as elevações assintomáticas dos níveis séricos de transaminase hepática – AST e ALT – são consideradas marcadores para a pré-eclâmpsia grave. Os valores raramente excedem 500 U/L, mas se relatou que podem exceder 2.000 U/L em algumas mulheres (Capítulo 55). Em geral, os níveis séricos seguem inversamente os níveis de plaquetas, normalizando-se ambos com frequência em três dias depois do parto, conforme discutido anteriormente.

Em um terceiro exemplo de envolvimento hepático, um infarto hemorrágico pode estender-se para formar um hematoma hepático, o qual pode estender-se até formar um hematoma subcapsular que pode se romper. Eles podem ser identificados com o uso da

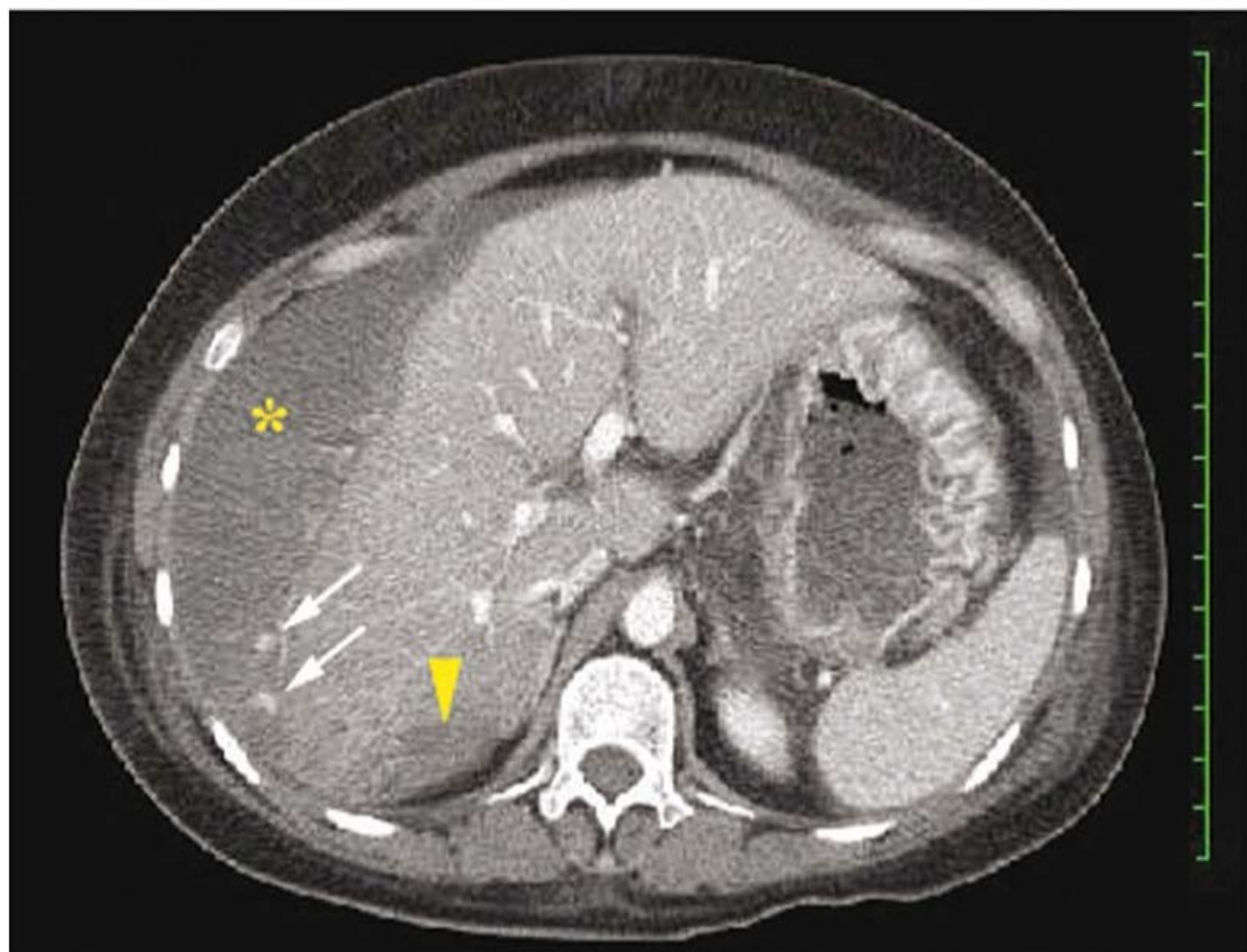
varredura por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), conforme demonstrado na Figura 40-10. Os hematomas não rompidos são provavelmente mais comuns do que suspeitados do ponto de vista clínico, sendo mais prováveis com a síndrome HELLP (Carlson, 2004; Vigil-De Gracia, 2012). Embora antes considerados uma patologia cirúrgica, o tratamento contemporâneo em geral consiste na observação e no tratamento conservador dos hematomas, a menos que a hemorragia esteja em andamento. Contudo, em alguns casos, a imediata intervenção cirúrgica pode salvar a vida. Vigil-De Gracia e colaboradores (2012) revisaram 180 casos de hematoma ou ruptura hepática. Mais de 90% tinham síndrome HELLP e em 90% a cápsula tinha rompido. A taxa de mortalidade materna foi de 22% e a taxa de mortalidade perinatal foi de 31%. Em raros casos, é necessário transplante de fígado (Hunter, 1995; Wicke, 2004).

Por último, o fígado gorduroso agudo da gravidez é, por vezes, confundido com pré-eclâmpsia (Nelson, 2013; Sibai, 2007a). Ele também tem um início tardio na gravidez, havendo, com fre-



**FIGURA 40-9** Amostra hepática macroscópica de mulher com pré-eclâmpsia que morreu por pneumonite de aspiração. A necrose hemorrágica periportal foi observada em nível microscópico. (De Cunningham, 1993.)





**FIGURA 40-10** Imagem de tomografia computadorizada abdominal realizada após o parto em mulher com síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzima hepática, contagem baixa de plaquetas) grave e dor no quadrante superior direito. Um grande hematoma subcapsular (*asterisco*) é observado confluyente com infarto intra-hepático e hematoma (*ponta da seta*). Inúmeras hemorragias em forma de chama são observadas na interface do hematoma (*setas*).

quência, hipertensão acompanhante, níveis elevados de creatinina e transaminase sérica, além de trombocitopenia (**Capítulo 55**).

### Síndrome HELLP

Não há definição universalmente aceita dessa síndrome e sua incidência varia de acordo com o pesquisador. Quando identificada, a probabilidade de hematoma e ruptura hepática é substancialmente maior. Em estudo multicêntrico, Haddad e colaboradores (2000) descreveram 183 mulheres com síndrome HELLP, das quais 40% tiveram desfechos adversos, inclusive duas mortes maternas. A incidência de hematoma hepático subcapsular foi de 1,6%. As outras complicações consistiram em pré-eclâmpsia, 6%, descolamento de placenta, 10%, lesão renal aguda, 5%, e edema de pulmão, 10%. As outras complicações graves foram o acidente vascular encefálico (AVE), coagulopatia, síndrome de angústia respiratória aguda e sepse.

As mulheres com pré-eclâmpsia complicada pela síndrome HELLP normalmente apresentam piores desfechos que as sem esses achados (Kozic, 2011; Martin, 2012, 2013). Em sua revisão de 693 mulheres com síndrome HELLP, Keiser e colaboradores (2009) reportaram que 10% tinham eclâmpsia concomitante. Sep e colaboradores (2009) também descreveram um risco muito maior de complicações nas mulheres com síndrome HELLP em comparação àquelas com “pré-eclâmpsia isolada”. Estas incluíram eclâmpsia, 15 *versus* 4%, nascimento pré-termo, 93 *versus* 78%, e taxa de mortalidade perinatal, 9 *versus* 4%, respectivamente. Por causa dessas acentuadas diferenças clínicas, os pesquisadores postularam que a síndrome HELLP tem uma patogenia distinta. Outros mostraram uma diferença na razão de proteínas antiangiogênicas e inflamatórias da fase aguda nessas duas patologias e chegaram a conclusões semelhantes (Reimer, 2013). Diante de todas as variáveis que contribuem para a incidência e fisiopatologia da pré-eclâmpsia, conforme discutido anteriormente, isso é uma conclusão razoável. Sibai e Stella (2009) recentemente discutiram alguns desses aspectos sob a rubrica “pré-eclâmpsia-eclâmpsia atípica”.

### Pâncreas

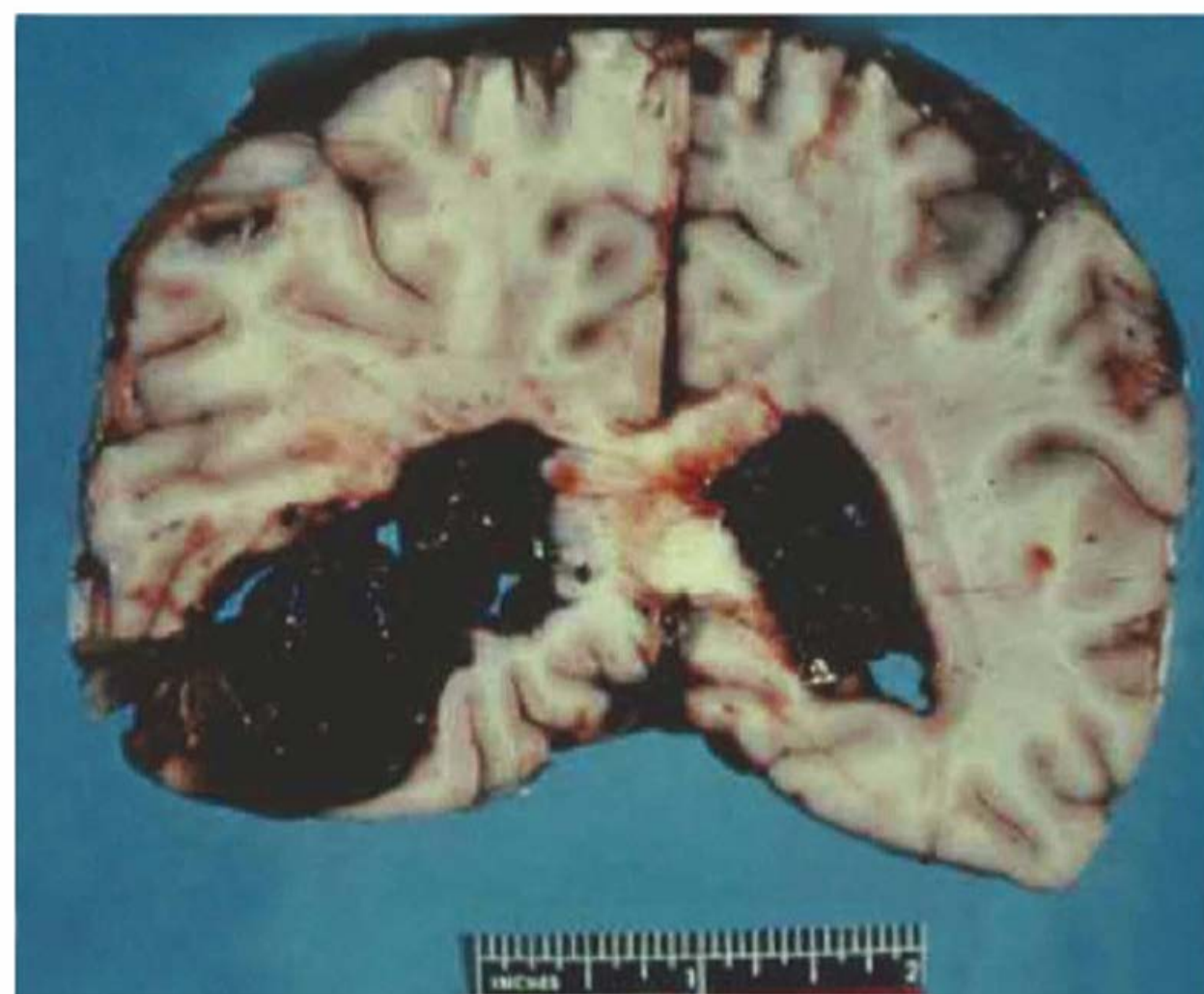
De acordo com Sheehan e Lynch (1973), não há dados convincentes de que o pâncreas tem envolvimento especial na pré-eclâmpsia. Nesse caso, os relatos de casos ocasionais de pancreatite hemorrágica concomitante provavelmente não estão relacionados (Swank, 2012). Então, a hemoconcentração grave pode predispor à inflamação pancreática.

### Cérebro

Cefaleia e sintomas visuais são comuns com a pré-eclâmpsia grave, definindo as convulsões associadas à eclâmpsia. As primeiras descrições anatômicas do envolvimento cerebral originam-se de amostras de necropsia, mas as imagens pela TC e RM, bem como os exames com Doppler, acrescentaram muitas opiniões novas e importantes sobre o envolvimento cerebral.

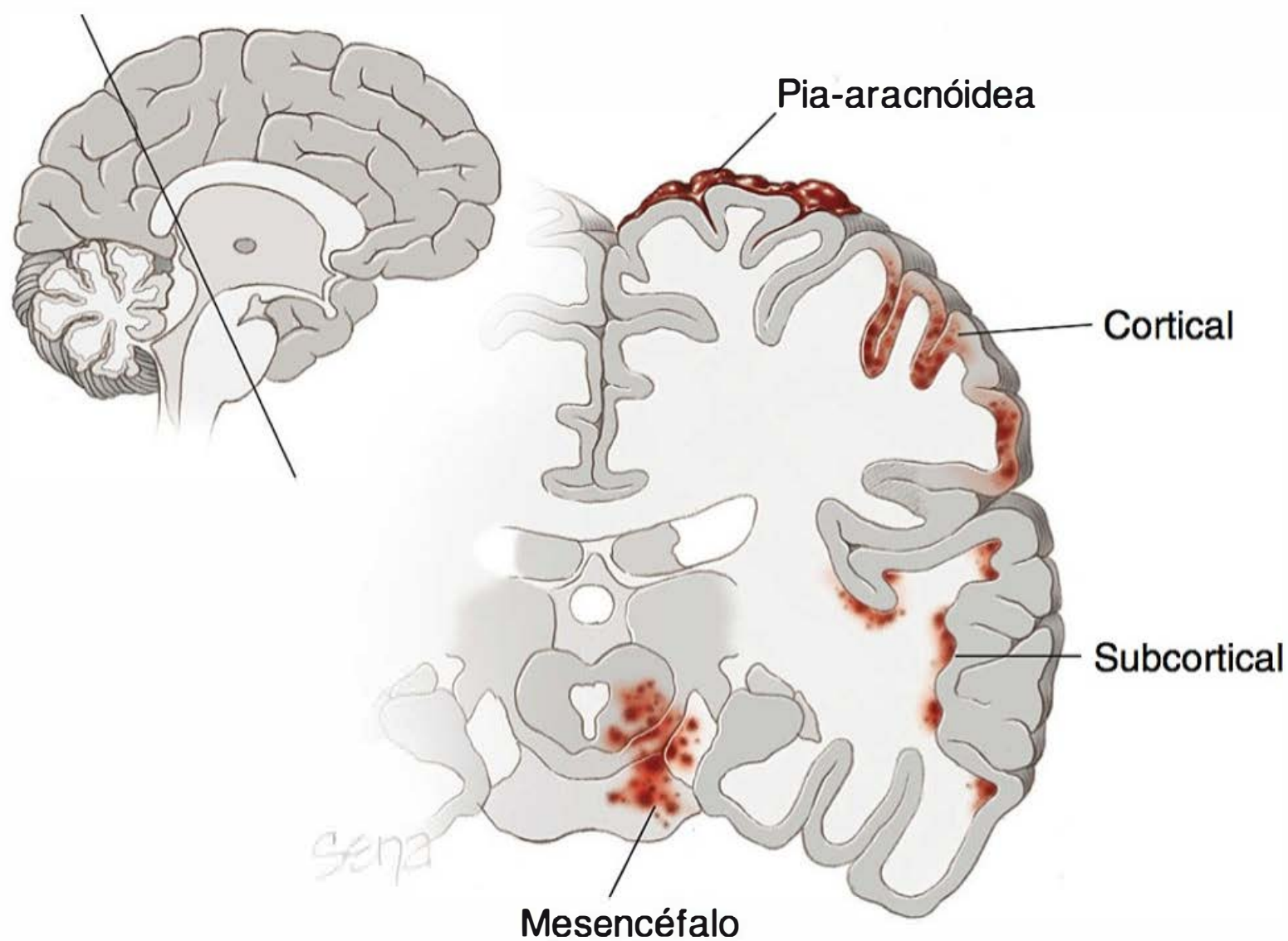
### Lesões neuroanatômicas

Muitas descrições anatômicas macroscópicas do cérebro em mulheres eclâmpicas são oriundas de períodos em que as taxas de mortalidade eram elevadas. Um achado consistente era que a patologia cerebral contribuía em cerca de 33% dos casos fatais, como mostrado na **Figura 40-11**. De fato, muitas mortes aconteceram por edema pulmonar, e as lesões cerebrais foram coincidentes. Dessa maneira, embora a hemorragia intracerebral macroscópica tenha sido notada em até 60% das mulheres eclâmpicas, foi fatal em apenas metade delas (Melrose, 1984; Richards, 1988; Sheehan, 1973). Conforme demonstrado na **Figura 40-12**, outras lesões principais na necropsia de mulheres eclâmpicas foram as hemorragias petequiais corticais e subcorticais. As lesões vasculares microscópicas clássicas consistem em necrose fibrinoide da parede arterial, bem como microinfartos e hemorragias perivasculares. Outras lesões importantes frequentemente descritas incluem edema subcortical, múltiplas áreas não hemorrágicas de “amolecimento” por todo o cérebro e áreas hemorrágicas na substância branca. Também pode haver hemorragia nos gânglios da base ou na ponte, muitas vezes com ruptura para dentro dos ventrículos.



**FIGURA 40-11** Essa fatia da necropsia cerebral mostra uma hemorragia de hipertensão em uma primigrávida com eclâmpsia.





**FIGURA 40-12** Ilustração composta que mostra a localização das hemorragias cerebrais e petéquias nas mulheres com eclâmpsia. O destaque mostra o nível do cérebro a partir do qual a imagem principal foi construída. (Dados de Sheehan, 1973.)

### Fisiopatologia vascular cerebral

Os achados clínicos, patológicos e de neuroimagem levaram a duas teorias gerais para explicar as anormalidades cerebrais associadas à eclâmpsia. De forma importante, a disfunção da célula endotelial que caracteriza a pré-eclâmpsia provavelmente desempenha um papel primordial em ambas. A primeira teoria sugere que, em resposta à hipertensão grave e aguda, a regulação vascular cerebral excessiva leva ao vasospasmo (Trommer, 1988). Essa suposição é baseada na aparência angiográfica dos estreitamentos segmentares difusos ou multifocais sugestivos de vasospasmo (Ito, 1995). Nesse esquema, formula-se a hipótese de que o menor fluxo sanguíneo cerebral resulte em isquemia, em edema citotóxico e, mais adiante, em infarto tecidual. Embora essa teoria tenha sido amplamente adotada por muitos anos, há pouca evidência objetiva para sustentá-la.

A segunda teoria é que as súbitas elevações na pressão arterial sistêmica excedem a capacidade autorreguladora vascular cerebral normal (Hauser, 1988; Schwartz, 2000). As regiões de vasodilatação e vasoconstrição forçada se desenvolvem principalmente nas zonas limítrofes arteriais. No nível capilar, a ruptura da pressão terminocapilar provoca o aumento da pressão hidrostática, hiperperfusão, bem como extravasamento de plasma e eritrócitos por meio de aberturas da *tigh-junction*, que levam ao acúmulo de edema vasogênico, e leva ao *edema vasogênico*. Essa teoria também é incompleta porque poucas mulheres eclâmpicas apresentam pressões arteriais médias que superem os limites da autorregulação, aproximadamente 160 mmHg.

Desse modo, parece razoável concluir que o mecanismo mais provável seja uma combinação das duas teorias. Assim, um vazamento celular interendotelial associado à pré-eclâmpsia se desenvolve nos níveis da pressão arterial (hidráulico) muito mais baixos do que aqueles que geralmente causam edema vasogênico e está acoplado a uma perda de autorregulação do limite superior (Zeeman, 2009). Com estudos de imagem, essas mudanças se manifestam como facetas da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (Hinchey, 1996). Depois disso se tornou referido como a síndrome da encefalopatia

posterior reversível (PRES); esse termo é enganoso porque embora as lesões PRES envolvam principalmente o cérebro posterior – os córtices occipital e parietal – em pelo menos 33% dos casos, elas também envolvem outras áreas do cérebro (Edlow, 2013; Zeeman, 2004a). A região afetada com mais frequência é o córtex parieto-occipital – a zona limítrofe das artérias cerebrais anterior, média e posterior. E, na maioria dos casos, essas lesões são reversíveis (Cipolla, 2014).

### Fluxo sanguíneo cerebral

A autorregulação é o mecanismo pelo qual o fluxo sanguíneo cerebral permanece relativamente constante apesar das alterações na pressão de perfusão cerebral. Nas mulheres não grávidas, esse mecanismo protege o cérebro da hiperfusão com pressões arteriais médias aumentando para até 160 mmHg. Essas pressões são bem mais altas do que aquelas observadas em quase todas as mulheres, mas apenas algumas com eclâmpsia. Dessa maneira, para explicar as convulsões eclâmpicas, foi desenvolvida a teoria de que a autorregulação deve ser alterada pela gravidez. Embora diferentes espécies devam ser consideradas, estudos por Cipolla e colaboradores (2007, 2009, 2014) mostraram de forma convincente que a autorregulação não se modifica durante a gravidez em ratos. Dessa forma, alguns, porém não outros, têm fornecido evidência de prejuízo na autorregulação em mulheres com pré-eclâmpsia (Janzarik, 2014; van Veen, 2013).

Zeeman e colaboradores (2003) mostraram que o fluxo sanguíneo cerebral durante os dois primeiros trimestres da gravidez normal é similar aos valores de não gestação, mas após isso ele diminui significativamente em 20% durante o último trimestre. Zeeman e colaboradores (2004b) também documentaram o fluxo sanguíneo cerebral muito aumentado em mulheres com pré-eclâmpsia grave em comparação com o de controles grávidas normotensas. Tomados em conjunto, esses achados sugerem que a eclâmpsia ocorre quando a hiperperfusão cerebral força o líquido capilar no sentido intersticial por causa da ativação endotelial e leva ao edema perivascular notado com a pré-eclâmpsia. Sobre isso, a eclâmpsia é um exemplo da síndrome de encefalopatia posterior reversível, como previamente abordado.

### Manifestações neurológicas

Existem várias manifestações neurológicas da síndrome da pré-eclâmpsia. Cada uma significa envolvimento grave e requer atenção imediata. Acredita-se que a *cefaleia* e os *escotomas* se originem da hiperperfusão vascular cerebral que exhibe uma predileção pelos lobos occipitais. De acordo com Sibai (2005) e Zwart e colaboradores (2008), 50 a 75% das mulheres apresentam cefaleia, e 20 a 30% exibem alterações visuais que antecedem as convulsões eclâmpicas. A cefaleia pode ser leve a grave e intermitente a constante. Em nossas experiências, elas são únicas no fato de que em geral não respondem à analgesia tradicional, mas melhoram após o início da infusão de sulfato de magnésio.

As convulsões compõem uma segunda manifestação potencial e são diagnósticas para a eclâmpsia. As convulsões consistem na excessiva liberação de neurotransmissores excitatórios, principalmente glutamato, despolarização maciça dos



neurônios em rede e surtos de potenciais de ação (Meldrum, 2002). As evidências clínicas e experimentais sugerem que as convulsões estendidas podem provocar lesão cerebral significativa e, mais adiante, disfunção cerebral.

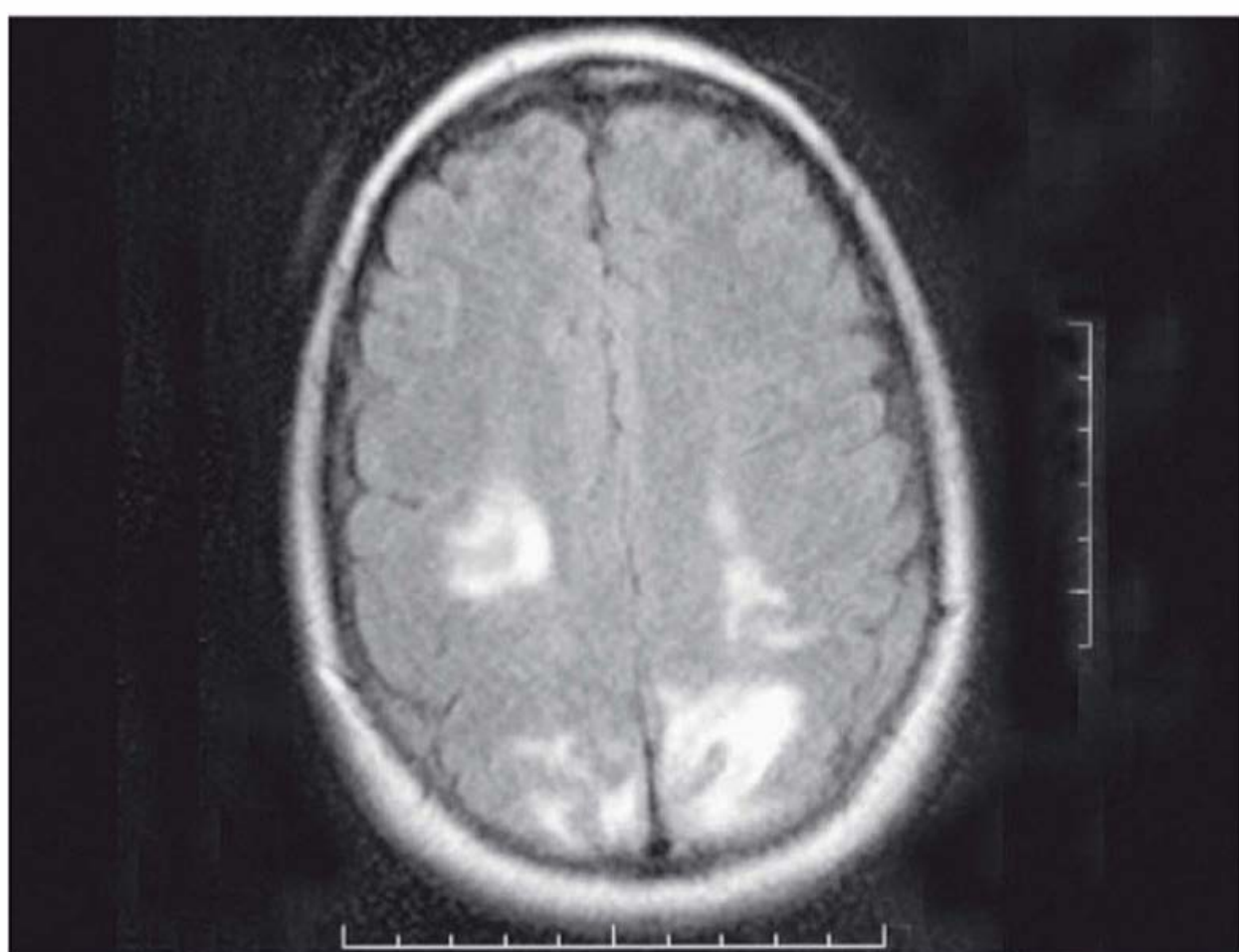
Como uma terceira manifestação, a *cegueira* é rara com a pré-eclâmpsia isolada, mas se complica com convulsões eclâmpticas em até 15% das mulheres (Cunningham, 1995). A cegueira tem sido registrada como se desenvolvendo em até sete dias ou mais após o parto (Chambers, 2004). Existem pelo menos dois tipos de cegueira, conforme discutido subseqüentemente.

Por fim, o *edema cerebral generalizado* pode se desenvolver e geralmente se manifesta por mudanças no estado mental que variam de confusão a coma. Essa situação é particularmente perigosa porque o resultado pode ser uma herniação transtentorial.

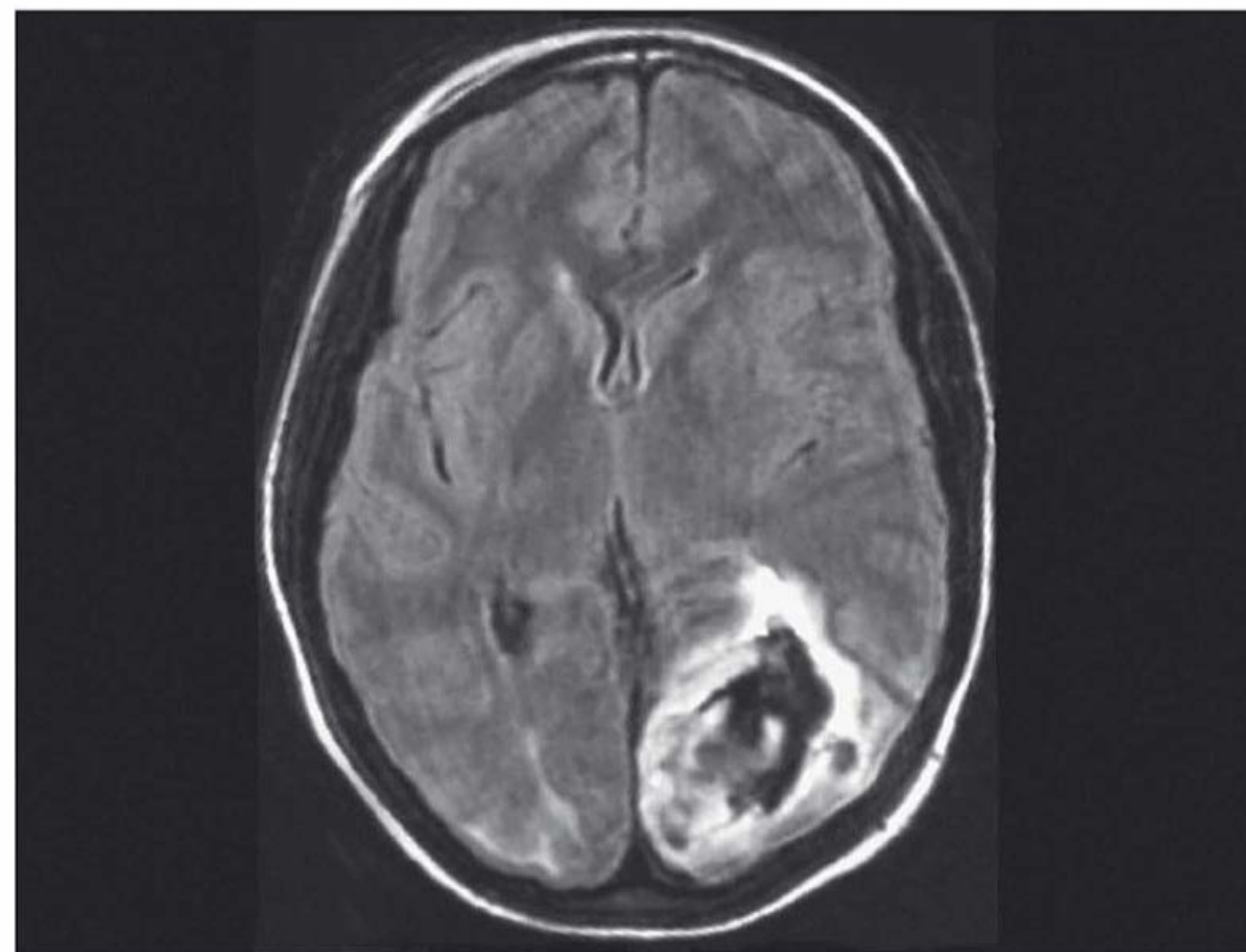
### Exames de neuroimagem

Com a TC, as lesões hipodensas localizadas na junção das substâncias cinzenta e branca, principalmente nos lobos parieto-occipitais, são encontradas na eclâmpsia. Essas lesões também podem ser observadas nos lobos frontal e temporal inferior, gânglios da base e tálamo (Brown, 1988). O espectro do envolvimento cerebral é amplo, podendo o crescente envolvimento ser identificado com a imagem por TC. O edema dos lobos occipitais ou o edema cerebral difuso podem criar sintomas como cegueira, letargia e confusão (Cunningham, 2000). Nos últimos casos, o edema disseminado mostra-se como acentuada compressão ou mesmo obliteração dos ventrículos cerebrais. Tais mulheres podem desenvolver sinais de herniação transtentorial iminente com risco de vida.

Várias imagens de RM são usadas para estudar as mulheres eclâmpticas. Os achados comuns são lesões hiperintensas em T2, síndrome de encefalopatia posterior reversível nas regiões subcortical e cortical dos lobos parietal e occipital (**Figura 40-13**). Há, da mesma forma, um envolvimento relativamente comum de gânglios de base, tronco cerebral e cerebelo (Brewer, 2013; Zeeman, 2004a). Embora essas lesões PRES sejam quase universais nas mulheres com eclâmpsia, sua incidência nas mulheres com pré-eclâmpsia é



**FIGURA 40-13** Imagem por ressonância magnética craniana em uma nu-lípara com eclâmpsia. As lesões hiperintensas em T2, em múltiplos lobos, estão evidentes. (Cortesia da Dra. Gerda Zeeman.)



**FIGURA 40-14** Imagem de ressonância magnética craniana realizada três dias após o parto em mulher com eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzima hepática, contagem baixa de plaquetas). Os defeitos neurovisuais persistiram por um ano, causando incapacidade de trabalho. (De Murphy, 2005, com autorização.)

menos frequente. Elas provavelmente são encontradas em mulheres que apresentam doença grave e que têm sintomas neurológicos (Schwartz, 2000). Embora costumam ser reversíveis, 25% dessas lesões hiperintensas representam infartos cerebrais que exibem achados persistentes (Loureiro, 2003; Zeeman, 2004a).

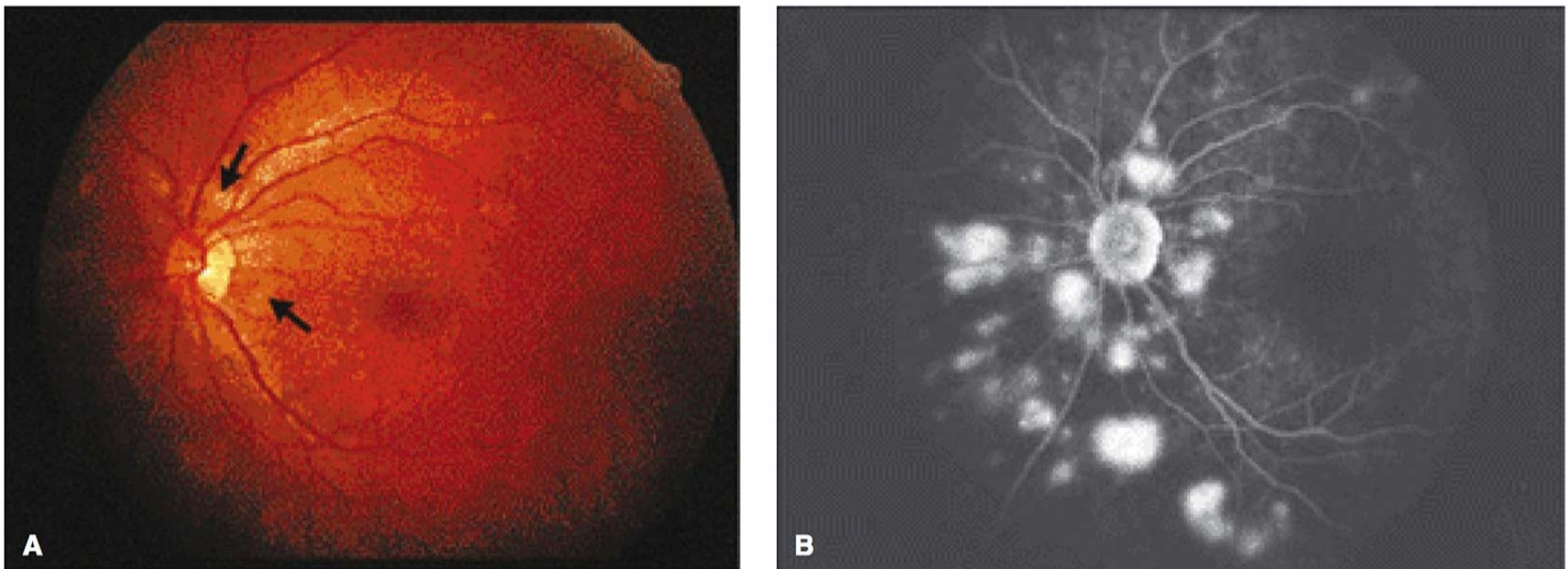
### Alterações visuais e cegueira

Escotoma, visão embaçada ou diplopia são comuns com a pré-eclâmpsia e eclâmpsia grave. Elas geralmente melhoram com a terapia por sulfato de magnésio e/ou diminuição da pressão arterial. A cegueira é menos comum, em geral é reversível e pode surgir a partir de três áreas potenciais, as quais são o córtex visual do lobo occipital, os núcleos geniculados laterais e a retina. Na retina, as lesões patológicas podem ser isquemia, infarto ou descolamento (Roos, 2012).

A cegueira occipital é também chamada de *amaurose*, do grego *diminuição*. Em geral, as mulheres afetadas apresentam evidência de extenso edema vasogênico do lobo occipital nos exames de imagem. Entre as 15 mulheres cuidadas no Parkland Hospital, a cegueira durou 4 horas a 8 dias, mas se resolveu por completo em todos os casos (Cunningham, 1995). Raramente, os infartos cerebrais extensos podem resultar em defeitos visuais totais ou parciais (**Figura 40-14**).

A cegueira proveniente de lesões na retina é causada por um sério descolamento de retina ou, raramente, pelo infarto da retina, que é chamado de *retinopatia de Purtscher* (**Figura 40-15**). O *descolamento sério* da retina em geral é unilateral e raramente causa perda total da visão. Na verdade, o descolamento da retina sérica assintomático é relativamente comum (Saito, 1998). Em muitos casos de cegueira associada à eclâmpsia, a acuidade visual melhora; porém, quando causada por oclusão da artéria da retina, a visão pode ser prejudicada de maneira permanente (Lara-Torre, 2002; Roos, 2012). Em algumas mulheres, esses achados são acréscimos. Moseman e Shelton (2002) descreveram uma mulher com cegueira permanente devido a uma combinação de infartos na retina, bem como no núcleo geniculado lateral bilateralmente.





**FIGURA 40-15** Retinopatia de Purtscher causada por isquemia coroidal e infarto na síndrome da pré-eclâmpsia. **A.** A oftalmoscopia mostra lesões opacas, amareladas espalhadas da retina (*setas*). **B.** A fase final da angiografia por fluoresceína mostra áreas de hiperfluorescência intensa representando o agrupamento de corante extravasado. (De Lam, 2001, com autorização.)

### Edema cerebral

As manifestações clínicas sugestivas do edema cerebral disseminado são inquietantes. Durante um período de 13 anos, 10 das 175 mulheres com eclâmpsia no Parkland Hospital foram diagnosticadas com edema cerebral sintomático (Cunningham, 2000). Os sintomas variam de letargia, confusão e visão embaçada à obnubilação e coma. Na maioria dos casos, os sintomas aparecem e diminuem. Geralmente, as alterações do estado mental correlacionam-se ao grau de envolvimento observado com os exames de imagem pela TC e RM. *Essas mulheres são extremamente suscetíveis a súbitas e graves elevações da pressão arterial, que podem piorar agudamente o já disseminado edema vasogênico.* Assim, é essencial um cuidadoso controle da pressão arterial. As 10 mulheres com edema generalizado mostravam-se comatosas e tinham achados de imagem de herniação transtentorial iminente; uma delas morreu por herniação. Deve ser dada consideração para o tratamento com manitol ou dexametasona.

### Sequelas neurocognitivas em longo prazo

As mulheres com eclâmpsia se mostraram apresentando algum declínio cognitivo quando estudadas 5 a 10 anos após a gravidez eclâmpica. Isso é discutido com mais detalhes adiante.

### Perfusão uteroplacentária

Os defeitos na invasão trofoblástica endovascular e placentação pertinentes ao desenvolvimento da síndrome da pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal foram abordados anteriormente. De imensa importância clínica, o comprometimento da perfusão uteroplacentária é quase certamente um culpado maior no aumento das taxas de morbidade e mortalidade perinatal. Dessa maneira, a medição dos fluxos sanguíneos placentário, intervilo e uterino provavelmente pode fornecer informações. Contudo, as tentativas de avaliá-los em seres humanos foram dificultadas por vários obstáculos que incluem a falta de acessibilidade da placenta, complexidade de seu efluente venoso e necessidade de técnicas com radioisótopos ou invasivas inadequadas à pesquisa em seres humanos.

A medição da velocidade do fluxo sanguíneo da artéria uterina foi utilizada para estimar a resistência ao fluxo sanguíneo

uteroplacentário ([Capítulo 17](#)). Estima-se a resistência vascular comparando as formas de onda da velocidade arterial sistólica e diastólica. Na conclusão da placentação, a impedância ao fluxo arterial da artéria uterina é acentuadamente diminuída, mas com a placentação anormal, a resistência anormalmente alta persiste (Everett, 2012; Ghidini, 2008; Napolitano, 2012). Os estudos iniciais foram feitos para avaliar isso ao medir as razões das velocidades sistólica máxima/diastólica a partir das artérias uterina e umbilical nas gestações pré-eclâmpicas. Os desfechos foram interpretados como mostrando que, em alguns casos, mas certamente não em todos, havia maior resistência (Fleischer, 1986; Trudinger, 1990).

Outra forma de onda de Doppler – “incisura” da artéria uterina – está associada a maiores riscos subsequentes de pré-eclâmpsia ou bebês com restrição do crescimento (Groom, 2009). No estudo MFMU registrado por Myatt e colaboradores (2012a), contudo, a incisura tinha um valor preditivo baixo com exceção para a doença grave de início precoce.

Matijevic e Johnson (1999) mediram a resistência nas *artérias uterinas espiraladas*. A impedância era mais elevada nos vasos periféricos que nos centrais, o que foi denominado distribuição “semelhante a anel”. A resistência média foi mais elevada em todas as mulheres com pré-eclâmpsia em comparação com as controles normotensas. Ong e colaboradores (2003) utilizaram a imagem pela RM e outras técnicas para avaliar a perfusão placentária *ex vivo* nas artérias miometriais removidas de mulheres com pré-eclâmpsia ou restrição do crescimento fetal. Eles confirmaram que em ambas as patologias as artérias do miométrio exibiam resposta vasodilatadora dependente do endotélio. Além disso, outras condições de gravidez também estão associadas com o aumento da resistência (Urban, 2007). Um efeito adverso importante, a restrição de crescimento fetal, é abordada no [Capítulo 44](#).

Pimenta e colaboradores (2013) avaliaram a vascularidade placentária usando um histograma de Doppler de força tridimensional. Esses pesquisadores descreveram o índice de vascularidade placentária, que estava diminuído nas mulheres com distúrbios de hipertensão associados à gravidez, 11,1% comparados a 15,2% em controles normais.

Apesar dos achados indicados anteriormente, a evidência de circulação uteroplacentária comprometida é encontrada em



apenas uma minoria das mulheres que continuam a desenvolver pré-eclâmpsia. Na realidade, quando a pré-eclâmpsia se desenvolve durante o terceiro trimestre, apenas 33% das mulheres com doença grave apresentam velocimetria anormal da artéria uterina (Li, 2005). Em um estudo de 50 mulheres com síndrome HELLP, apenas 33% tinha formas de onda anormais da artéria uterina (Bush, 2001). Em geral, a extensão das formas de onda anormais correlaciona-se à gravidade do envolvimento fetal (Ghidini, 2008; Groom, 2009).

PREDIÇÃO E PREVENÇÃO

Predição

Tem sido proposto que a medição no início da gestação, ou durante a gravidez, de uma gama de marcadores biológicos, bioquímicos e biofísicos implicados na fisiopatologia da pré-eclâmpsia prediz seu desenvolvimento. Foram feitas tentativas para identificar os marcadores iniciais da placentação defeituosa, perfusão placentária comprometida, ativação e disfunção da célula endotelial, bem como ativação da coagulação. Para a maioria, resultaram em estratégias de testes com pouca sensibilidade e limitado valor preditivo positivo para a pré-eclâmpsia (Conde-Agudelo, 2014; Lindheimer, 2008b; Odibo, 2013). Atualmente, não se dispõe de testes de triagem confiáveis, válidos e econômicos (Kleinrouweler, 2012). No entanto, existem combinações de testes, embora ainda devam ser avaliadas de maneira adequada, que podem ser promissoras (Dugoff, 2013; Kuc, 2011; Navaratnam, 2013; Olsen, 2012).

É imensa a lista de fatores preditivos avaliada durante as últimas três décadas. Embora a maioria tenha sido avaliada na primeira metade da gravidez, alguns foram testados como preditores de gravidade no terceiro trimestre (Chaiworapongsa, 2013; Mosimann, 2013; Rana, 2012). Outros têm sido usados para prognosticar pré-eclâmpsia recorrente (Demers, 2014). Alguns desses testes são listados na Tabela 40-4. Conde-Agudelo e colaboradores (2014) recentemente realizaram uma revisão completa de muitas dessas estratégias de teste.

Testes de resistência vascular e perfusão placentária

Muitos deles são incômodos, consomem tempo e são imprecisos.

**Testes pressóricos provocativos.** Existem três testes extensamente avaliados para examinar o aumento da pressão arterial em resposta a um estímulo. O “teste de rolagem” mede a resposta hipertensiva em mulheres com 28 a 32 semanas que estão repousando na posição de decúbito lateral esquerdo e que, em seguida, “rolam” para assumir uma posição de decúbito dorsal. Pressão arterial aumentada significa teste positivo. O teste do exercício isométrico emprega o mesmo princípio ao apertar uma bola de mão. O teste de infusão de angiotensina II é realizado administrando-se doses gradualmente crescentes por via intravenosa, sendo quantificada a resposta hipertensiva. Em sua metanálise atualizada, Conde-Agudelo e colaboradores (2014) demonstraram que as sensibilidades dos três exames variam de 55 a 70%, com especificidades de aproximadamente 85%.

**Dopplervelocimetria da artéria uterina.** A invasão trofoblástica defeituosa das artérias espiraladas, demonstrada na Figura 40-2, resulta em menor perfusão placentária e maior resistência da artéria uterina a jusante. A maior velocimetria da artéria uterina, determinada pela ultrassonografia (US) com Doppler, no primeiro ou segundo trimestres, deve fornecer evidência indireta deste processo, servindo, assim, como um teste preditivo para a pré-eclâmpsia (Gebb, 2009a, b; Groom, 2009). Conforme descrito anteriormente e no Capítulo 10, a maior resistência de fluxo resulta em uma forma de onda anormal representada por maior incisura diastólica. Eles têm valor para restrição de crescimento fetal, mas não para pré-eclâmpsia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Diversas formas de onda da velocidade do fluxo – isoladamente ou em combinação – foram investigadas para a predição da pré-eclâmpsia. Em algumas dessas, os valores preditivos para pré-eclâmpsia de início precoce foram promissores (Herraiz, 2012). Contudo, nesse momento nenhuma

TABELA 40-4 Testes preditivos para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia

Testes relacionados com:	Exemplos
Perfusão placentária/ resistência vascular	Teste de rolagem, teste da pegada isométrica ou pressor frio, resposta do pressor ao exercício aeróbico, infusão de angiotensina II, pressão arterial média no segundo trimestre, ligação plaquetária de angiotensina II, renina, monitoração ambulatorial da pressão arterial por 24 horas, dopplervelocimetria transcraniana fetal ou da artéria uterina
Disfunção endócrina da unidade fetoplacentária	Gonadotrofina coriônica humana (hCG), α-fetoproteína (AFP), estriol, proteína A associada à gravidez (PAPP A), inibina A, ativina A, proteína placentária 13, hormônio de liberação da corticotrofina, disintegrina A, ADAM-12, kisspeptin
Disfunção renal	Ácido úrico sérico, microalbuminúria, cálcio urinário ou caliceína, microtransferrinúria, N-acetil-β-glucosaminidase, cistatina C, podocitúria
Disfunção endotelial/ estresse oxidante	Contagem e ativação das plaquetas, fibronectina, moléculas de adesão endotelial, prostaglandina, prostaciclina, MMP-9, tromboxano, proteína C-reativa, citocinas, endotelina, neurocinina B, homocisteína, lipídeos, resistência à insulina, anticorpos antifosfolípideo, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI), leptina, selectina-p, fatores angiogênicos para incluir o fator de crescimento placentário (PlGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptor 1 de tirosina quinase semelhante ao fms (sFlt-1), endoglinta
Outros	Antitrombina III (AT-3), peptídeo natriurético atrial (ANP), β <sub>2</sub> -microglobulina, haptoglobulina, transferrina, ferritina, 25-hidroxivitamina D, marcadores genéticos, DNA fetal livre, marcadores proteonômicos e metabólicos séricos e urinários, aminotransferases hepáticas

ADAM12, domínio de metalopeptidase ADAM 12; MMP, metaloproteinase da matriz. Adaptada de Conde-Agudelo, 2014.



é adequada para uso clínico (Conde-Agudelo, 2014; Kleinrouweler, 2012; Myatt, 2012a).

**Análise da onda pulsátil.** Como a artéria uterina, a “rigidez” do pulso arterial à palpação é um indicador de risco cardiovascular. Os pesquisadores avaliaram preliminarmente sua utilidade na predição da pré-eclâmpsia (Vollebregt, 2009).

### Função endócrina da unidade fetoplacentária

Diversas substâncias séricas propostas para ajudar a prever a pré-eclâmpsia são mostradas na **Tabela 40-4**. Outras mais novas são continuamente adicionadas (Jeyabalan, 2009; Kanasaki, 2008; Kenny, 2009). Muitas delas ganharam uso disseminado na década de 1980 para identificar as malformações fetais, demonstrando-se que também estão associadas a outras anormalidades da gravidez, como defeitos do tubo neural e aneuploidia (ver **Capítulo 14**). Embora declarados como tais, geralmente nenhum desses testes se mostrou clinicamente benéfico à predição da hipertensão.

### Testes da função renal

**Ácido úrico sérico.** Uma das primeiras manifestações laboratoriais da pré-eclâmpsia é a hiperuricemia (Powers, 2006), sendo provável que resulte da depuração reduzida do ácido úrico decorrente da filtração glomerular diminuída, maior reabsorção tubular e menor secreção (Lindheimer, 2008a). Ela é utilizada por alguns para definir a pré-eclâmpsia, mas Cnossen e colaboradores (2006) reportaram que sua sensibilidade variou de 0 a 55% e a especificidade foi de 77 a 95%.

**Microalbuminúria.** Como um teste preditivo para pré-eclâmpsia, a microalbuminúria tem sensibilidades que variam de 7 a 90% e especificidades entre 29 e 97% (Conde-Agudelo, 2014). Poon e colaboradores (2008) encontraram da mesma forma sensibilidade e especificidade inaceitáveis para a relação albumina:creatinina urinária.

### Disfunção endotelial e estresse oxidativo

Conforme discutido anteriormente, ativação e inflamação endoteliais são componentes importantes na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Em consequência disso, compostos como os listados na **Tabela 40-4** são encontrados no sangue circulante das mulheres afetadas, tendo alguns sido avaliados para o seu valor preditivo.

**Fibronectinas.** Essas glicoproteínas de alto peso molecular são liberadas das células endoteliais e da matriz extracelular após lesão endotelial (Chavarria, 2002). Há mais de 30 anos, as concentrações plasmáticas eram elevadas em mulheres com pré-eclâmpsia (Stubbs, 1984). Após sua recente revisão sistemática, Leeftang e colaboradores (2007) concluíram que nem a fibronectina celular nem a total são clinicamente úteis para prever a pré-eclâmpsia.

**Ativação da coagulação.** A trombocitopenia e a disfunção de plaquetas são aspectos integrais da pré-eclâmpsia, como abordado anteriormente. A ativação das plaquetas causa aumento na destruição e diminuição nas concentrações, e o volume de plaqueta médio sobe devido à imaturidade plaquetária (Kenny, 2014). Embora os marcadores da ativação da coagulação sejam maiores, a substancial sobreposição com níveis nas mulheres grávidas normotensas impede seu uso preditivo.

**Estresse oxidativo.** Os maiores níveis de peróxidos lipídicos, juntamente com a menor atividade antioxidante, aumentaram a possibilidade de os marcadores do estresse oxidativo poderem prever a pré-eclâmpsia. Por exemplo, o malonaldeído é um marcador de peroxidação lipídica. Outros marcadores são vários pró-oxidantes ou seus potencializadores, os quais incluem ferro, transferrina e ferritina; lipídeos do sangue, incluindo triglicerídeos, ácidos graxos livres e lipoproteínas e antioxidantes como ácido ascórbico e vitamina E (Bainbridge, 2005; Conde-Agudelo, 2014; Mackay, 2012; Powers, 2000). Estes não foram considerados preditivos e o tratamento para prevenir a pré-eclâmpsia com alguns deles foi estudado como discutido posteriormente.

A hiper-homocisteinemia causa estresse oxidativo e disfunção da célula endotelial, sendo encontrada na pré-eclâmpsia. Embora as mulheres com níveis séricos elevados de homocisteína na metade da gravidez tenham um risco 3 a 4 vezes maior de pré-eclâmpsia, esses testes não demonstraram ser preditores clinicamente úteis (D’Anna, 2004; Mignini, 2005; Zeeman, 2003).

**Fatores angiogênicos.** Conforme discutido anteriormente, acumulou-se a evidência de que um desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos está relacionado à patogenia da pré-eclâmpsia. Os níveis séricos de fatores pró-angiogênicos, como o VEGF e PlGF, começam a diminuir antes que a pré-eclâmpsia clínica se desenvolva. E lembrar, conforme mostrado na **Figura 40-4**, de que ao mesmo tempo os níveis de alguns fatores angiogênicos como sFlt-1 e sEng ficam aumentados (Maynard, 2008). Em um estudo, essas anormalidades foram identificadas coincidentemente com o aumento da resistência do Doppler da artéria uterina (Coolman, 2012).

Conde-Agudelo e colaboradores (2014) recentemente revisaram a acurácia preditiva de alguns destes fatores para a pré-eclâmpsia grave. As sensibilidades para todos os casos de pré-eclâmpsia variaram de 30 a 50% e a especificidade foi cerca de 90%. A exatidão preditiva foi mais elevada para a pré-eclâmpsia de início precoce. Esses resultados preliminares sugerem um papel clínico para a predição da pré-eclâmpsia. Contudo, até que esse papel seja melhor substanciado, seu uso clínico geral não é atualmente recomendado (Boucoiran, 2013; Kleinrouweler, 2012; Widmer, 2007). Ensaio automatizados estão sendo estudados e a OMS começou um ensaio multicêntrico em 2008 para avaliar estes fatores (Sunderji, 2009).

### DNA fetal livre

Como abordado no **Capítulo 13**, o DNA fetal livre pode ser detectado no plasma materno. Holzgreve (1998) reportou que o tráfego de células fetal-materno mostra-se aumentado nas gestações complicadas por pré-eclâmpsia. Formulou-se a hipótese de que o DNA livre seja liberado pela acelerada apoptose dos citotrofoblastos (DiFederico, 1999). Para a sua revisão, Conde-Agudelo e colaboradores (2014) concluíram que a quantificação do DNA fetal livre não é útil para fins preditivos.

### Marcadores proteômicos, metabolômicos e transcriptômicos

Os métodos para estudar as proteínas séricas e urinárias e os metabólitos celulares têm aberto uma nova perspectiva para a predição da pré-eclâmpsia. Estudos preliminares indicam que estes podem se tornar úteis (Bahado-Singh, 2013; Carty, 2011; Liu, 2013; Myers, 2013).



**TABELA 40-5** Alguns métodos para evitar a pré-eclâmpsia avaliados nos estudos randomizados

<b>Manipulação alimentar</b> – dieta baixa em sal, cálcio ou suplementação com óleo de peixe
<b>Exercício</b> – atividade física, alongamento
<b>Medicamentos cardiovasculares</b> – diuréticos, medicamentos anti-hipertensivos
<b>Antioxidantes</b> – ácido ascórbico (vitamina C), $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), vitamina D
<b>Agentes antitrombóticos</b> – ácido acetilsalicílico em dose baixa, ácido acetilsalicílico/dipiridamol, ácido acetilsalicílico mais heparina, ácido acetilsalicílico mais ketanserina

Modificada de Staff, 2014.

**Prevenção**

Várias estratégias usadas para prevenir ou modificar a gravidade da pré-eclâmpsia foram avaliadas. Algumas são listadas na **Tabela 40-5**. Em geral, nenhuma dessas foi considerada reprodutiva e convincentemente efetiva.

**Modificações alimentares e de estilo de vida**

Favorito de muitos teóricos e inovadores durante séculos, o “tratamento” nutricional para a pré-eclâmpsia produziu alguns abusos interessantes, conforme descrito por Chesley (1978).

**Dieta hipossódica.** Um dos mais precoces esforços de pesquisa para evitar a pré-eclâmpsia foi a restrição de sal (De Snoo, 1937). Essa proibição foi acompanhada durante anos de terapia diurética inadequada. Embora essas práticas tenham sido descartadas, ironicamente em apenas um momento relativamente recente o primeiro estudo randomizado foi feito e mostrou que uma dieta hipossódica era ineficaz na prevenção da pré-eclâmpsia em 361 mulheres (Knuist, 1998). As orientações do United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) não recomendam restrições de sódio.

**Suplementação de cálcio.** Estudos realizados na década de 1980, fora dos EUA, mostraram que mulheres com baixa ingestão nutricional de cálcio estavam em risco muito maior de hipertensão gestacional (Belizan, 1980; López-Jaramillo, 1989; Marya, 1987). Uma impressionante quantidade de estudos sobre a suplementação de cálcio foi realizada desde então, incluindo um pelo National Institute of Child Health and Human Development, que analisou mais de 4.500 mulheres nulíparas (Levine, 1997). Em uma recente metanálise, Patrelli e colaboradores (2012) registraram que o aumento da ingestão de cálcio diminuiu o risco de pré-eclâmpsia em mulheres em alto risco. Em conjunto, esses estudos mostraram que, a menos que as mulheres sejam deficientes em cálcio, a suplementação não possui efeitos salutareos (Sibai, 2014).

**Suplementação com óleo de peixe.** Os ácidos graxos cardioprotetores, encontrados em alguns peixes gordurosos, são abundantes em dietas de escandinavos e esquimós norte-americanos. As fontes nutricionais mais comuns são o ácido eicosanopentae-noico (EPA), e o ácido  $\alpha$ -linoleico (ALA), e o ácido docosahexae-noico (DHA). Com a divulgação de que a suplementação por esses ácidos graxos evitaria a aterogênese mediada pela inflamação, não demorou muito para se postular que eles poderiam evitar

a pré-eclâmpsia. Infelizmente, os estudos randomizados conduzidos até o momento não mostraram tais benefícios (Makrides, 2006; Olafsdottir, 2006; Olsen, 2000; Zhou, 2012a).

**Exercício.** Existem alguns estudos feitos para auxiliar os efeitos protetores da atividade física sobre a pré-eclâmpsia. Em sua revisão sistemática, Kasawara e colaboradores (2012) registraram uma tendência à redução do risco com o exercício. Mais pesquisa é necessária nessa área (Staff, 2014).

**Fármacos anti-hipertensivos**

Devido aos efeitos putativos da restrição de sódio, a terapia diurética tornou-se popular com a introdução da clorotiazida em 1957 (Finnerty, 1958; Flowers, 1962). Em sua metanálise, Churchill e colaboradores (2007) resumiram nove ensaios randomizados que incluíam mais de 7.000 gestações. Eles descobriram que as mulheres que receberam diuréticos tiveram uma diminuição da incidência de edema e hipotensão, mas não de pré-eclâmpsia. Como as mulheres com hipertensão crônica estão em alto risco de pré-eclâmpsia, vários estudos randomizados – apenas alguns controlados por placebo – foram feitos para avaliar vários medicamentos anti-hipertensivos visando reduzir a incidência da pré-eclâmpsia superposta. Uma análise crítica desses ensaios feita por Staff e colaboradores (2014) não conseguiu demonstrar efeitos benéficos.

**Antioxidantes**

Existem dados dedutivos de que um desequilíbrio entre a atividade oxidante e a antioxidante pode ter um papel importante na patogenia da pré-eclâmpsia (ver anteriormente). Assim, antioxidantes que ocorrem naturalmente – vitaminas C, D e E – podem diminuir tal oxidação. Além disso, as mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia mostram ter níveis plasmáticos reduzidos dessas duas vitaminas (De-Regil, 2012; Raijmakers, 2004). No momento, têm ocorrido vários estudos randomizados avaliando a suplementação de vitamina para mulheres em alto risco de pré-eclâmpsia (Poston, 2006; Rumbold, 2006; Villar, 2007). O estudo realizado pela MFMU Network incluiu quase 10.000 nulíparas em baixo risco (Roberts, 2009). Nenhum desses estudos mostrou redução da pré-eclâmpsia em mulheres que receberam vitaminas antioxidantes em comparação com as que receberam placebo. A recente metanálise feita por De-Regil e colaboradores (2012) da mesma forma não mostrou benefícios da suplementação com vitamina D.

A análise racional para o uso de estatinas para prevenir pré-eclâmpsia é que elas estimulam a expressão de hemoxigenase-1 que inibe a liberação de sFlt-1. Existem dados preliminares com animais de que as estatinas podem prevenir os distúrbios hipertensivos da gravidez. A MFMU Network planeja um ensaio randomizado para testar a pravastatina para esse fim (Costantine, 2013).

**Agentes antitrombóticos**

Existem amplas razões teóricas de que os agentes antitrombóticos poderiam reduzir a incidência de pré-eclâmpsia. Conforme discutido anteriormente, a síndrome caracteriza-se por vasospasmo, disfunção da célula endotelial, bem como ativação das plaquetas e sistema de coagulação-hemostasia. Além disso, o desequilíbrio das prostaglandinas pode estar presente, e as outras sequelas incluem infarto placentário e trombose da artéria espiralada (Nelson, 2014).



**TABELA 40-6** Estudo sobre o ácido acetilsalicílico em dose baixa em mulheres em alto risco de pré-eclâmpsia da Maternal-Fetal Medicine Units Network (EUA)

Fatores de risco	Número	Pré-eclâmpsia (%) <sup>a</sup>	
		Ácido acetilsalicílico	Placebo
Normotenso, ausência de proteinúria	1.613	14,5	17,7
Proteinúria mais hipertensão	119	31,7	22,0
Apenas proteinúria	48	25,0	33,3
Apenas hipertensão	723	24,8	25,0
Diabetes insulino-dependente	462	18,3	21,6
Hipertensão crônica	763	26,0	24,6
Gestação múltipla	678	11,5	15,9
Pré-eclâmpsia anterior	600	16,7	19,0

<sup>a</sup> Nenhuma diferença estatisticamente significativa para qualquer comparação entre os grupos.  
Dados de Caritis, 1998.

**Ácido acetilsalicílico em dose baixa.** Nas doses orais de 50 a 150 mg diários, o ácido acetilsalicílico inibe efetivamente a biossíntese do tromboxano A2 plaquetário, com efeitos mínimos sobre a produção de prostaciclina vascular (Wallenburg, 1986). Contudo, os resultados dos estudos clínicos demonstraram benefícios limitados. Por exemplo, os resultados mostrados na **Tabela 40-6** são do Maternal-Fetal Medicine Units Network e nenhum deles foi significativamente melhorado. Alguns relatos são mais favoráveis. Por exemplo, o Paris Collaborative Group realizou uma metanálise que incluiu 31 estudos randomizados envolvendo 32.217 mulheres (Askie, 2007). Para as mulheres designadas a receber os agentes antiplaquetários, o risco relativo para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia superposta, parto pré-termo ou qualquer desfecho de gravidez adverso foi significativamente diminuído em 10%. Uma outra revisão e metanálise relatou benefícios marginais para ácido acetilsalicílico em dose baixa e pré-eclâmpsia grave (Roberge, 2012). Um pequeno estudo multicêntrico finlandês recente incluiu 152 mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia (Villa, 2013). Embora não houvesse benefícios para ácido acetilsalicílico em dose baixa, a metanálise relatou uma diminuição do risco. A Task Force de 2013 recomendou o uso de ácido acetilsalicílico em dose baixa em algumas mulheres de alto risco para prevenir pré-eclâmpsia.

**Ácido acetilsalicílico em dose baixa associado a heparina.** Em mulheres com anticoagulante lúpico, o tratamento com ácido acetilsalicílico em dose baixa e heparina alivia as sequelas trombóticas (**Capítulo 59**). Por causa da alta prevalência das lesões trombóticas placentárias encontradas com a pré-eclâmpsia grave, houve vários estudos de observação para avaliar o tratamento com heparina para as mulheres afetadas. Sergis e colaboradores (2006) revisaram os efeitos da profilaxia com a heparina de baixo peso molecular mais ácido acetilsalicílico em dose baixa sobre os desfechos da gravidez em mulheres com história de pré-eclâmpsia de início precoce grave e neonatos com baixo peso de nascimento. Eles reportaram melhores desfechos na

gravidez, nas mulheres que receberam heparina de baixo peso molecular mais ácido acetilsalicílico em dose baixa em comparação com as que receberam apenas ácido acetilsalicílico em dose baixa. Achados similares foram reportados em um estudo que incluiu 139 mulheres com trombofilia e uma história de pré-eclâmpsia de início precoce (de Vries, 2012). Apesar desses pequenos ensaios, a evidência é insuficiente para recomendar esses regimes para prevenir pré-eclâmpsia (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010; Staff, 2014).

**TRATAMENTO**

A gravidez complicada pela hipertensão gestacional deve ser tratada de acordo com a gravidade, idade gestacional e presença de pré-eclâmpsia. Com pré-eclâmpsia, o tratamento varia com a gravidade da lesão da célula endotelial e a disfunção de múltiplos órgãos. A pré-eclâmpsia nem sempre pode ser diagnosticada de maneira definitiva. Assim, a Task Force do American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomenda consultas pré-natais mais frequentes, mesmo quando a pré-eclâmpsia é apenas “suspeitada”. *Aumentos nas pressões arteriais sistólica e diastólica podem ser alterações fisiológicas normais ou sinais de patologia em desenvolvimento.* A maior vigilância permite o reconhecimento mais imediato das alterações com mau prognóstico na pressão arterial, achados laboratoriais críticos, bem como o desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos (Macdonald-Wallis, 2012). Os objetivos de tratamento básicos para qualquer gravidez complicada por pré-eclâmpsia são: (1) término da gravidez com o mínimo de trauma possível para a mãe e para o feto, (2) nascimento de um recém-nato que se desenvolva subsequentemente, e (3) restauração completa da saúde da mãe. Em muitas mulheres com pré-eclâmpsia, principalmente aquelas no termo ou próximo a ele, os três objetivos são igualmente contemplados por meio da indução do trabalho de parto. *Uma das questões clínicas mais importantes para o tratamento bem-sucedido é o conhecimento exato da idade fetal.*

**Diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia**

Tradicionalmente, a frequência das consultas de pré-natal é maior durante o terceiro trimestre, o que ajuda na detecção precoce da pré-eclâmpsia. *As mulheres sem hipertensão franca, porém nas quais se suspeita do desenvolvimento precoce da pré-eclâmpsia durante as consultas de pré-natal rotineiras, devem ser observadas com maior frequência.* O protocolo utilizado com sucesso por muitos anos, no Parkland Hospital, para as mulheres com novos níveis de pressões arteriais diastólicas superiores a 80 mmHg, mas inferiores a 90 mmHg, ou com ganho de peso anormal súbito de mais de 900 g por semana, inclui consultas de retorno com intervalos mínimos de sete dias. A vigilância ambulatorial deve ser contínua a menos que sobrevenham a hipertensão franca, proteinúria, cefaleia, distúrbios visuais ou desconforto epigástrico. As mulheres com hipertensão franca de início recente – seja com pressões diastólicas de 90 mmHg ou mais, ou pressões sistólicas de 140 mmHg ou mais – devem ser admitidas para determinar se o aumento se deve à pré-eclâmpsia e, em caso positivo, para avaliar sua gravidade. As mulheres com doença grave persistente em geral recebem alta, conforme discutido subsequentemente. Em contrapartida, as mulheres com doença aparentemente leve podem com frequência ser controladas como pacientes ambulatoriais, embora te-



nhamos um baixo limiar para a hospitalização continuada na nulípara, especialmente se houver proteinúria.

### ■ Evolução

A hospitalização deve ser considerada, pelo menos inicialmente, para as mulheres com hipertensão de início recente, principalmente quando há hipertensão persistente ou um agravamento ou desenvolvimento de proteinúria. Uma avaliação sistemática deve ser instituída, incluindo o seguinte:

- Exame detalhado, seguido por avaliação diária dos achados clínicos, como cefaleia, distúrbios visuais, dor epigástrica e rápido ganho de peso;
- Peso determinado diariamente;
- Análise para a proteinúria ou razão proteína:creatinina urinária na admissão e depois pelo menos a cada dois dias;
- Avaliação da pressão arterial na posição sentada com um manguito de tamanho apropriado a cada 4 horas, exceto entre meia-noite e 6 horas, a menos que as leituras anteriores tenham se tornado elevadas;
- Medidas dos níveis séricos ou plasmáticos de creatinina e transaminases hepáticas, além do hemograma para incluir a quantificação das plaquetas. A frequência dos exames deve ser determinada pela gravidade da hipertensão. Alguns recomendam a medição dos níveis de ácido úrico sérico e lactato desidrogenase, bem como os estudos de coagulação, mas os estudos questionam o valor desses testes (Cnossen, 2006; Conde-Agudelo, 2014; Thangaratinam, 2006).
- Avaliação do tamanho e bem-estar fetais, bem como do volume de líquido amniótico, clinicamente ou usando a US.

Os objetivos do tratamento incluem a identificação precoce da pré-eclâmpsia em agravamento e desenvolvimento de um esquema de tratamento para o parto no momento adequado. Quando qualquer uma dessas observações leva a um diagnóstico de pré-eclâmpsia grave, conforme definido pelos critérios na [Tabela 40-2](#), o tratamento adicional é subsequentemente descrito.

A atividade física reduzida durante grande parte do dia é provavelmente benéfica, porém a Task Force de 2013 concluiu que o repouso absoluto não é necessário. Amplo aporte proteico e calórico devem ser incluídos na dieta, não limitando ou forçando a ingestão de sódio e líquido. O tratamento adicional depende da: (1) gravidade da pré-eclâmpsia, (2) idade gestacional e (3) condição do colo uterino.

Felizmente, muitos casos são suficientemente leves e próximos o bastante do termo para poderem ser tratados de maneira conservadora até que o trabalho de parto se instale espontaneamente ou o colo se torne favorável à indução do trabalho de parto. No entanto, a diminuição de todos os sinais e sintomas é incomum até depois do parto. *Quase certamente, a doença subjacente persiste até depois do parto.*

### ■ Consideração do parto

O término da gravidez é a única cura para a pré-eclâmpsia. Cefaleia, distúrbios visuais ou dor epigástrica são indicativos de que as convulsões podem ser iminentes, sendo a oligúria outro sinal adverso. A pré-eclâmpsia grave exige anticonvulsivante e, comumente, terapia anti-hipertensiva, seguida pelo parto. O tratamento é idêntico ao descrito subsequentemente para

a eclâmpsia. Os principais objetivos são conter as convulsões, evitar a hemorragia intracraniana e lesão grave de outros órgãos vitais, bem como dar à luz uma criança saudável.

Quando o feto é pré-termo, a tendência é aguardar o máximo na esperança de que algumas semanas a mais no útero venham a reduzir o risco de morte neonatal ou morbidade grave pela prematuridade. Conforme discutido, essa política certamente é justificada nos casos mais leves. As avaliações do bem-estar fetal e da função placentária devem ser realizadas, principalmente quando o feto é imaturo. Muitos recomendam frequente aplicação de diversos testes para avaliar o bem-estar fetal, conforme descrito pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a), que incluem o teste sem estresse (*nonstress teste*) ou o perfil biofísico ([Capítulo 17](#)). A medição da razão lecitina/esfingomielina (L/S) no líquido amniótico pode fornecer evidência da maturidade pulmonar (ver [Capítulo 34](#)).

Com a pré-eclâmpsia moderada ou grave que não melhora depois da hospitalização, o parto costuma ser aconselhável para o bem-estar da mãe e do feto. Isso é verdadeiro mesmo quando o colo é desfavorável (Tajik, 2012). Deve-se realizar a indução do trabalho de parto, geralmente com o apagamento cervical pré-indução com uma prostaglandina ou dilatador osmótico (ver [Capítulo 26](#)). Sempre que se verifique que a indução quase certamente não será bem-sucedida ou quando as tentativas fracassarem, a cesariana será indicada.

Para uma mulher próxima ao termo, com um colo amolecido e parcialmente apagado, mesmo os graus mais leves de pré-eclâmpsia provavelmente carregam mais risco para a mãe e seu feto-lactente que a indução do trabalho de parto (Tajik, 2012). A decisão de dar à luz fetos pré-termo tardio não está definida. Barton e colaboradores (2009) relataram morbidade neonatal excessiva em mulheres que deram à luz antes de 38 semanas apesar de apresentarem hipertensão não proteinúrica, leve, estável. O estudo da Holanda com 4.316 neonatos que nasceram entre 34<sup>0/7</sup> e 36<sup>6/7</sup> semanas também descreveu morbidade neonatal significativa nesses casos (Langenveld, 2011). A maioria desses partos foi antes de 36 semanas e as taxas mais altas de cesariana foram associadas a mais complicações respiratórias. Em contrapartida, um estudo randomizado de 756 mulheres com pré-eclâmpsia leve respaldou o parto após 37 semanas (Koopmans, 2009).

### Cesariana eletiva

Quando se diagnostica a pré-eclâmpsia grave, a indução do trabalho de parto e o parto vaginal têm sido tradicionalmente considerados ideais. A temporização com um feto imaturo deve ser considerada subsequentemente. Diversas preocupações, como colo desfavorável, sensação percebida de urgência por causa da gravidade da pré-eclâmpsia e necessidade de coordenar o cuidado intensivo neonatal, levaram alguns a defender a cesariana. Alexander e colaboradores (1999) revisaram 278 fetos únicos nascidos vivos, pesando 750 a 1.500 g, de mães com pré-eclâmpsia grave no Parkland Hospital. Em 50% das mulheres, o trabalho de parto foi induzido, passando as restantes por cesariana sem trabalho de parto. A indução foi bem-sucedida na realização de parto vaginal em 33%, e não houve perigo para os neonatos com peso de nascimento muito baixo. Alanis e colaboradores (2008) reportaram observações similares. Os resultados de uma revisão sistemática também confirmaram essas conclusões (Le Ray, 2009).



## Hospitalização versus tratamento ambulatorial

Para as mulheres com hipertensão estável leve a moderada, tenha sido a pré-eclâmpsia confirmada ou não, deve-se realizar a vigilância contínua no hospital, em casa para algumas pacientes confiáveis ou por meio de uma unidade de hospital-dia. Pelo menos de forma intuitiva, a atividade física reduzida durante grande parte do dia parece benéfica. Vários estudos observacionais e estudos randomizados abordaram os benefícios do cuidado da paciente internada e do tratamento ambulatorial.

Em algo correlato, Abenhaim e colaboradores (2008) reportaram um estudo de coorte retrospectivo de 677 mulheres não hipertensas hospitalizadas para repouso no leito por causa da ameaça de parto prematuro. Quando os resultados dessas mulheres foram comparados com os da população obstétrica em geral, o repouso no leito foi associado a um risco significativamente reduzido de desenvolver pré-eclâmpsia, risco relativo (RR) de 0,27. Em uma revisão de dois pequenos estudos randomizados, totalizando 106 mulheres em alto risco de pré-eclâmpsia, o repouso no leito profilático em casa por 4 a 6 horas diárias foi bem-sucedido na redução significativa da incidência da pré-eclâmpsia, mas não da hipertensão gestacional (Meher, 2006).

Essas e outras observações sustentam a alegação de que a atividade restrita modifica a fisiopatologia subjacente da pré-eclâmpsia. Portanto, o repouso total no leito não é recomendado pela Task Force de 2013. Primeiro, isso é provavelmente inatingível por causa das graves restrições impostas às mulheres saudáveis em outros aspectos, além de predispor à tromboembolia, conforme discutido no [Capítulo 52](#) (Knight, 2007).

## Unidade de gestação de alto risco

O conceito de hospitalização prolongada para mulheres com hipertensão surgiu durante os anos 1970. No Parkland Hospital, uma unidade anteparto de internação foi estabelecida em 1973 pelo Dr. Peggy Whalley em grande parte para fornecer cuidado para essas mulheres. Os resultados iniciais dessa unidade foram relatados por Hauth (1976) e Gilstrap (1978), bem como seus colaboradores. Muitas mulheres hospitalizadas apresentaram resposta benéfica, caracterizada por desaparecimento ou melhora da hipertensão. *Essas mulheres não são “curadas”, quase 90% apresentam hipertensão recorrente antes ou durante o trabalho de parto.* Ao final de 2013, mais de 10.000 mulheres nulíparas com hipertensão leve a moderada de início precoce durante a gravidez tinham sido tratadas com sucesso em tal unidade. Os custos hospitalares – não os encargos financeiros – para essa instalação física relativamente simples, unidade pré-natal simples, nenhum medicamento diferente dos suplementos de ferro e folato, bem como alguns exames laboratoriais essenciais são mínimos em comparação com o custo do cuidado intensivo neonatal para um recém-nato pré-termo. Nenhuma dessas mulheres sofreu doença tromboembólica.

## Cuidado com a saúde domiciliar

Muitos médicos acreditam que a hospitalização adicional não é necessária quando a hipertensão diminui em alguns dias, o que estimulou os planos de saúde a negar o reembolso ao hospital. Por conseguinte, muitas mulheres com hipertensão leve a moderada são tratadas em casa. O tratamento ambulatorial pode continuar enquanto a doença não se agrava e se não há suspeita

de risco fetal. A atividade sedentária durante grande parte do dia é recomendada. Essas mulheres foram instruídas em detalhes a registrar os sintomas. A monitoração da proteína urinária e a pressão arterial domiciliar ou as avaliações frequentes por uma enfermeira visitadora podem vir a ser benéficas. Deve-se ter cuidado com o uso de determinados monitores de pressão arterial domésticos automatizados (Lo, 2002; Ostchega, 2012).

Em um estudo observacional por Barton e colaboradores (2002), foram tratadas 1.182 mulheres nulíparas com hipertensão gestacional leve – 20% tinham proteinúria – com o acompanhamento domiciliar. Suas idades gestacionais médias eram de 32 a 33 semanas na entrada no programa e de 36 a 37 semanas no momento do parto. A pré-eclâmpsia grave desenvolveu-se em aproximadamente 20%, cerca de 3% desenvolveram a síndrome HELLP, e duas mulheres tiveram eclâmpsia. Os resultados perinatais geralmente foram bons. Em torno de 20% teve restrição do crescimento fetal, tendo sido a taxa de mortalidade perinatal de 4,2 por 1.000.

Diversos estudos prospectivos foram concebidos para comparar a hospitalização continuada com o acompanhamento domiciliar ou em unidade de hospital-dia. Em um estudo-piloto do Parkland Hospital, Horsager e colaboradores (1995) designaram aleatoriamente 72 nulíparas com hipertensão de início recente, de 27 a 37 semanas, para a hospitalização continuada ou o tratamento ambulatorial. Em todas essas mulheres, a proteinúria retrocedeu para menos de 500 mg/dia quando randomizadas. O tratamento ambulatorial incluiu a monitoração diária da pressão arterial pelo paciente ou sua família. O peso e as determinações instantâneas da proteína urinária foram avaliados três vezes por semana. Uma enfermeira de cuidados domiciliares visitou duas vezes por semana, e as mulheres foram observadas semanalmente na clínica. Os resultados perinatais foram similares em cada grupo. A única diferença significativa foi que as mulheres no grupo do acompanhamento domiciliar desenvolveram pré-eclâmpsia grave com frequência muito maior que as hospitalizadas, 42 versus 25%.

Um estudo randomizado maior, reportado por Crowther e colaboradores (1992), incluiu 218 mulheres com hipertensão não proteinúrica gestacional branda. Depois da avaliação, metade permaneceu hospitalizada, e a outra metade foi tratada como pacientes ambulatoriais. Conforme demonstrado na [Tabela 40-7](#), a duração média da hospitalização foi de 22,2 dias para as mulheres no tratamento hospitalar em comparação com apenas 6,5 dias no grupo do acompanhamento domiciliar. O parto pré-termo antes de 34 e antes de 37 semanas aumentou em quatro vezes no grupo das pacientes ambulatoriais, mas os resultados maternos e do recém-nato foram, em outros aspectos, similares.

## Hospital-dia

Outra abordagem, popular nos países europeus é o cuidado no hospital-dia (Milne, 2009). Essa conduta foi avaliada por diversos pesquisadores. No estudo por Tuffnell e colaboradores (1992), 54 mulheres com hipertensão depois de 26 semanas foram designadas para os cuidados diários ou o tratamento rotineiro ([Tabela 40-7](#)). As hospitalizações, a progressão para a pré-eclâmpsia franca e as induções do trabalho de parto foram significativamente aumentadas no grupo do tratamento rotineiro. Turnbull e colaboradores (2004) arrolaram 395 mulheres aleatoriamente designadas para o hospital-dia ou o tratamento rotineiro ([Tabela 40-7](#)). Quase 95% tinha hipertensão leve a moderada. Das mulheres listadas, 288 foram sem proteinúria e



**TABELA 40-7** Estudos clínicos randomizados comparando a hospitalização *versus* o cuidado rotineiro de mulheres com hipertensão gestacional leve ou pré-eclâmpsia

Grupos de estudo	Características maternas – admissão					Características maternas – parto				Resultados perinatais		
	Nº	Para <sub>0</sub> (%)	HTN crônica (%)	Idade (semanas)	Prot. (%)	Idade (semanas)	< 37 sem. (%)	< 34 sem. (%)	Hosp. Média (d)	Peso ao nascer médio (g)	PIG	TMP
<b>Crowther (1992)</b>	218 <sup>a</sup>											
Hospitalização	110	13	14	35,3	0	38,3	12	1,8	22,2	3.080	14	0
Ambulatorial	108	13	17	34,6	0	38,2	22	3,7	6,5	3.060	14	0
<b>Tuffnell (1992)</b>	54											
Hospital-dia	24	57	23	36	0	39,8	—	—	1,1	3.320	—	0
Cuidado usual	30	54	21	36,5	21	39	—	—	5,1	3.340	—	0
<b>Turnbull (2004)</b>	374 <sup>b</sup>											
Hospitalização	125	63	0	35,9	22	39	—	—	8,5	3.330	3,8	0
Hospital-dia	249	62	0	36,2	22	39,7	—	—	7,2	3.300	2,3	0

<sup>a</sup> Mulheres excluídas com proteinúria na entrada do estudo  
<sup>b</sup> Mulheres incluídas com proteinúria menor ou igual a 1+.  
IGE, idade gestacional estimada; HTN, hipertensão; Para<sub>0</sub>, nulíparas; PIG, pequeno para a idade gestacional; PN, Peso ao nascer; Prot., proteinúria; TMP, taxa de mortalidade perinatal.

86 tinham proteinúria igual ou superior a 1+. Não houve mortes perinatais e nenhuma das mulheres desenvolveu eclâmpsia ou síndrome HELLP. De maneira surpreendente, os custos de ambos os esquemas não foram muito diferentes. Talvez não de forma surpreendente, a satisfação geral favoreceu o hospital-dia.

**Resumo da hospitalização versus manejo ambulatorial**

A partir do que foi visto anteriormente, tanto o manejo de hospitalização quanto o ambulatorial próximo são adequados para uma mulher com hipertensão leve precoce, incluindo aquelas com pré-eclâmpsia não grave. A maioria desses estudos foi feita em centros acadêmicos com equipes de manejo dedicadas. Dessa forma, a chave para o sucesso é um acompanhamento atencioso e uma paciente consciente com bom suporte domiciliar.

**Terapia anti-hipertensiva para a hipertensão branda a moderada**

O uso de medicamentos anti-hipertensivos em tentativas de prolongar a gravidez ou modificar os resultados perinatais nas gestações complicadas por diversos tipos e gravidades de distúrbios hipertensivos gerou considerável interesse. O tratamento das mulheres com hipertensão crônica complicando a gestação é discutido em detalhes no **Capítulo 50**.

O tratamento por fármaco para a pré-eclâmpsia leve tem sido desapontador, como demonstrado em ensaios randomizados representativos listados na **Tabela 40-8**. Sibai e colaboradores (1987a) avaliaram a efetividade do labetalol e a hospitalização comparadas com a hospitalização isolada em 200 nulíparas com hipertensão gestacional de 26 a 35 semanas de gestação. Embora as mulheres que receberam labetalol tivessem pressões arteriais médias muito menores, não houve diferenças entre os grupos em relação ao prolongamento da gestação média, idade gestacional no parto ou peso de nascimento. As taxas de cesariana foram similares, da mesma maneira que o número de recém-natos admitidos em unidade de terapia intensiva. *A frequência de bebês com crescimento restrito era dobrada em mulheres que recebiam labetalol, 19 versus 9%.* Três outros estudos listados na **Tabela 40-8** foram

realizados para comparar o labetalol ou os bloqueadores dos canais de cálcio nifedipina e isradipina com o placebo. Com exceção de poucos episódios de hipertensão grave, nenhum desses estudos mostrou quaisquer benefícios do tratamento anti-hipertensão. Além disso, pode ter ocorrido crescimento fetal adverso induzido pelo tratamento (Von Dadelszen, 2002).

Abalos e colaboradores (2007) revisaram 46 estudos randomizados da terapia anti-hipertensiva ativa em comparação com a ausência de tratamento ou o placebo administrado às mulheres com hipertensão gestacional leve a moderada. Com exceção de portar o risco de desenvolver hipertensão grave, a terapia anti-hipertensiva ativa não apresentava efeitos benéficos. Eles posteriormente registraram que a restrição do crescimento fetal *não aumentou* nas mulheres tratadas. Nessa toada, é igualmente controverso se os agentes β-bloqueadores causam restrição de crescimento fetal se administrados para hipertensão crônica (August, 2014; Umans, 2014). Assim, qualquer efeito benéfico ou adverso da terapia anti-hipertensiva pareceu, no máximo, muito pouco.

**Postergação do parto**

Até o início da década de 1990, foi comum que as mulheres com pré-eclâmpsia grave fossem estimuladas a realizar o parto sem adiamento. Durante os últimos 25 anos, contudo, defendeu-se outra abordagem para mulheres com pré-eclâmpsia grave no pré-termo. Essa abordagem pede um manejo “conservador” ou “expectante” com o objetivo de melhorar o desfecho neonatal sem comprometer a segurança materna. Os aspectos desse controle sempre incluem a rigorosa monitoração diária – e, em geral, mais frequente – da mulher e do feto, com ou sem medicamentos anti-hipertensivos.

**Tratamento expectante da pré-eclâmpsia grave no segundo trimestre**

Teoricamente, a terapia anti-hipertensiva possui aplicação potencial quando a pré-eclâmpsia grave se desenvolve antes que a sobrevida neonatal seja provável. Contudo, esse tratamento é controverso, podendo ser perigoso. Em um dos primeiros estudos, Sibai e o grupo Memphis (1985) tentaram prolongar a gravidez por causa da imaturidade fetal em 60 mulheres com



**TABELA 40-8** Estudos randomizados controlados por placebo sobre a terapia anti-hipertensiva para a hipertensão gestacional leve precoce

Estudo	Medicamento do estudo (número)	Prolongamento da gestação (d)	HTN grave <sup>a</sup> (%)	Cesariana (%)	Descolamento de placenta (%)	Peso de nascimento médio (g)	Restrição de crescimento (%)	Mortes neonatais (Nº)
Sibai (1987a) <sup>a</sup> 200 internações	Labetalol (100)	21,3	5	36	2	2.205	19 <sup>c</sup>	1
	Placebo (100)	20,1	15 <sup>c</sup>	32	0	2.260	9	0
Sibai (1992) <sup>b</sup> 200 ambulatoriais	Nifedipina (100)	22, 3	9	43	3	2.405	8	0
	Placebo (100)	22,5	18 <sup>c</sup>	35	2	2.510	4	0
Pickles (1992) 144 ambulatoriais	Labetalol (70)	26,6	9	24	NS	NS	NS	NS
	Placebo (74)	23, 1	10	26	NS	NS	NS	NS
Wide-Swensson (1995) 111 ambulatoriais	Isradipina (54)	23, 1	22	26	NS	NS	NS	0
	Placebo (57)	29, 8	29	19	NS	NS	NS	0

<sup>a</sup>Todas as mulheres tinham pré-eclâmpsia.  
<sup>b</sup>Inclui hipertensão pós-parto.  
<sup>c</sup>p inferior a 0,05 quando o medicamento em estudo foi comparado com o placebo.  
HTN, hipertensão; NS, não afirmado.

pré-eclâmpsia grave entre 18 e 27 semanas. Os resultados foram desastrosos. *A taxa de mortalidade perinatal foi de 87%. Embora nenhuma mãe tenha morrido, 13 sofreram descolamento de placenta, 10 tiveram eclâmpsia, três desenvolveram insuficiência renal, duas exibiram encefalopatia hipertensiva, uma teve hemorragia intracerebral, e outra teve ruptura de hematoma hepático.*

Por causa desses resultados catastróficos, o grupo Memphis redefiniu seus critérios de estudo, realizando um estudo randomizado do tratamento expectante *versus* o agressivo de 95 mulheres que tinham pré-eclâmpsia grave, mas com as gestações mais avançadas de 28 a 32 semanas (Sibai, 1994). *Mulheres com síndrome HELLP foram excluídas desse estudo.* O tratamento agressivo incluiu a administração de glicocorticoides para a maturação do pulmão fetal, seguida pelo parto em 48 horas. As mulheres tratadas de forma expectante foram observadas em repouso no leito e receberam labetalol ou nifedipina via oral para controlar a hipertensão grave. No estudo, a gravidez foi prolongada por uma média de 15,4 dias no grupo de tratamento expectante. Uma melhora global nos resultados neonatais também foi reportada.

Após essas experiências, o tratamento expectante foi praticado de modo mais frequente, porém as mulheres com síndrome HELLP ou fetos com restrição de crescimento geralmente foram excluídos. Contudo, em um estudo de observação de acompanhamento subsequente, o grupo Memphis comparou os resultados em 133 mulheres pré-eclâmpicas com 136 sem síndrome HELLP que se apresentaram entre 24 e 36 semanas (Abramovici, 1999). As mulheres foram subdivididas em três grupos. O primeiro grupo incluiu aquelas com *síndrome HELLP completa*. O segundo grupo incluiu aquelas com *síndrome HELLP parcial*, definida como um ou dois, porém não três dos achados laboratoriais que a define. O terceiro grupo incluiu mulheres que tinham pré-eclâmpsia grave sem achados laboratoriais da síndrome HELLP. Os resultados perinatais foram similares em cada grupo, e, de maneira importante, os resultados não melhoraram com o adiamento. Apesar disso, os pesquisadores concluíram que as mulheres com síndrome HELLP parcial, bem como as mulheres com apenas pré-eclâmpsia grave, poderiam ser tratadas de forma expectante.

Sibai e Barton (2007b) revisaram o manejo expectante da pré-eclâmpsia grave de 24 a 34 semanas. Mais de 1.200 mulheres foram incluídas e, embora o tempo médio ganho tenha variado de 5 a 10 dias, suas taxas de morbidade foram significativas. Como mostrado na **Tabela 40-9**, sérias complicações em alguns desses e em estudos posteriores incluíram descolamento da placenta, síndrome HELLP, edema pulmonar, insuficiência renal e eclâmpsia. Além disso, as taxas de mortalidade perinatal variaram de 90 por 1.000. A restrição do crescimento fetal foi comum e, no estudo da Holanda de Ganzevoort e colaboradores (2005a,b), atingiu o alarmante percentual de 94%. Demonstrou-se que as taxas de mortalidade perinatal são desproporcionalmente altas nesses fetos com restrição de crescimento, mas os resultados maternos não foram apreciavelmente diferentes das gestações nas mulheres sem fetos com restrição de crescimento (Haddad, 2007; Shear, 2005).

O estudo latino MEXPRE foi um ensaio multicêntrico que randomicamente designou 267 mulheres com pré-eclâmpsia grave em 28 a 32 semanas para o parto imediato ou para o manejo expectante (Vigil-De Gracia, 2013). A taxa de mortalidade perinatal se aproximou de 9% em cada grupo e esses pesquisadores não encontraram melhoras na morbidade neonatal composta com o manejo expectante. Por outro lado, a restrição de crescimento fetal – 22 *versus* 9% – e o descolamento da placenta – 7,6 *versus* 1,5% – foram significativamente mais altos no grupo manejado de modo expectante.

Barber e colaboradores (2009) conduziram uma revisão de 10 anos com 3.408 mulheres com pré-eclâmpsia grave de 24 a 32 semanas. Eles demonstraram que as crescentes durações de internações pré-parto foram associadas a taxas discretas, mas significativamente maiores, de morbidades materna e neonatal.

**Manejo expectante da pré-eclâmpsia grave no segundo trimestre**

Diversos estudos pequenos focaram no tratamento expectante da pré-eclâmpsia grave *antes de 28 semanas*. Em sua revisão, Bombrys e colaboradores (2008) encontraram oito desses es-



TABELA 40-9 Resultados maternos e perinatais com o tratamento expectante da pré-eclâmpsia grave de 24 a 34 semanas

Estudo	Número	Dias ganhos	Descolamento prematuro de placenta	Desfechos maternos %				Resultados perinatais %	
				HELLP	Edema Pulmonar	ARF	Eclâmpsia	RCF	TMP
Oettle (2005)	131 <sup>a</sup>	11,6	23	4,6	0,8	2,3	2,3	NS	13,8
Shear (2005)	155	5,3	5,8	27	3,9	NS	1,9	62	3,9
Ganzevoort (2005a, b)	216	11	1,8	18	3,6	NS	1,8	94	18
Sarsam (2008)	35	9,2	5,7	11	2,9	2,9	18	31	2,8
Bombrys (2009)	66	5	11	8	9	3	0	27	1,5
Abdel-Hady (2010)	211	12	3,3	7,6	0,9	6,6	0,9	NS	48
Vigil-De Gracia (2013)	131	10,3	7,6	14	1,5	4,5	0,8	22	8,7
Variação	945	5-12	1,8-23	4,6-27	0,9-3,9	2,3-6,6	0,9-18	27-94	1,5-48

<sup>a</sup>Uma morte materna.  
ARF, insuficiência renal aguda; HELLP, hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas, contagem baixa de plaquetas; IGE, idade gestacional estimada; NS, não afirmado; Pulm., pulmonar; RCF, restrição de crescimento fetal; TMP, taxa de mortalidade perinatal.

tudos que incluíam aproximadamente 200 mulheres com pré-eclâmpsia grave com um início inferior a 26 semanas completas. As complicações maternas eram comuns. Como não houve sobreviventes neonatais em mulheres que se apresentaram antes de 23 semanas, a Task Force do American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recomenda o término da gravidez. Para mulheres com gestações ligeiramente mais avançadas, contudo, a decisão é menos certa. Para as com 23 semanas, a taxa de sobrevida neonatal foi de 18%, mas a morbidade perinatal de longo prazo ainda é desconhecida. Para as mulheres com gestações com 24 a 26 semanas, a sobrevida perinatal aproximou-se de 60% e alcançou em média quase 90% para as mulheres com 26 semanas.

Houve pelo menos cinco estudos publicados desde 2005 de mulheres com pré-eclâmpsia grave no segundo trimestre que foram tratadas de forma expectante (Abdel-Hady, 2010; Belghiti, 2011; Bombrys, 2008; Budden, 2006; Gaugler-Senden, 2006). As complicações maternas desenvolveram-se em 60% e houve uma morte. A mortalidade perinatal foi de 65%. Atualmente não existem estudos comparativos que atestem os benefícios perinatais de tal tratamento expectante *versus* o parto precoce diante das graves complicações maternas que se aproximam de 50%.

Glicocorticoides para a maturação pulmonar

Na tentativa de aumentar a maturação pulmonar fetal, os glicocorticoides foram administrados a mulheres com hipertensão grave que estavam longe do termo. O tratamento não pareceu agravar a hipertensão materna, tendo sido citada uma diminuição da angústia respiratória e melhor sobrevida fetal. No entanto, há apenas um estudo randomizado de corticosteroides, administrados às mulheres hipertensas para a maturação pulmonar fetal. Esse estudo, de Amorim e colaboradores (1999), incluiu 218 mulheres com pré-eclâmpsia grave entre 26 e 34 semanas que foram randomicamente selecionadas para administração de betametasona ou placebo. As complicações neonatais, como a angústia respiratória, hemorragia intraventricular e morte, diminuíram significativamente quando a betametasona foi administrada em comparação ao placebo. *No lado extrema-*

*mente negativo, ocorreram duas mortes maternas e 18 natimortos.* Acrescentamos esses achados para sustentar nossa aceitação não entusiástica das tentativas de prolongar a gestação em muitas dessas mulheres (Alexander, 2014; Bloom, 2003).

Corticosteroides para melhorar a síndrome HELLP

Há cerca de 30 anos, Thiagarajah e colaboradores (1984) sugeriram que os glicocorticoides poderiam ajudar no tratamento das anormalidades laboratoriais associadas à síndrome HELLP. Depois, Tompkins (1999) e O'Brien (2002), bem como seus colaboradores, reportaram efeitos menos salutares. Martin e colaboradores (2003) revisaram os resultados observacionais de quase 500 dessas mulheres tratadas na sua instituição e relataram resultados salutares com o tratamento. Infelizmente, seu estudo randomizado subsequente comparou dois corticoides e não incluiu um grupo não tratado (Isler, 2001).

Desde esses estudos observacionais, houve pelo menos dois estudos randomizados prospectivos destinados a abordar tal questão. Fonseca e colaboradores (2005) randomizaram 132 mulheres com síndrome HELLP para a administração de dexametasona ou de placebo. Os resultados avaliados incluíram a duração da hospitalização, o tempo de recuperação dos resultados dos exames laboratoriais anormais, a recuperação dos parâmetros clínicos e as complicações, que consistiram na insuficiência renal aguda, edema pulmonar, eclâmpsia e morte. Nenhum desses foi significativamente diferente entre os dois grupos. Em um outro estudo randomizado, Katz e colaboradores (2008) selecionaram 105 mulheres pós-parto com síndrome HELLP para o tratamento com dexametasona ou placebo. Eles analisaram os resultados similares para o estudo de Fonseca e não encontraram vantagem para a dexametasona. A **Figura 40-16** mostra os tempos de recuperação para as contagens das plaquetas e os níveis de aspartato transferase (AST) sérica. Tais recuperações são quase idênticas nos dois grupos. Por esse motivo, a Task Force de 2013 não recomenda o tratamento com corticosteroide para trombocitopenia com síndrome HELLP. Uma advertência é que nas mulheres com contagens de plaquetas perigosamente baixas, os corticosteroides podem servir para aumentar as plaquetas.



## Tratamento expectante – riscos versus benefícios – recomendações

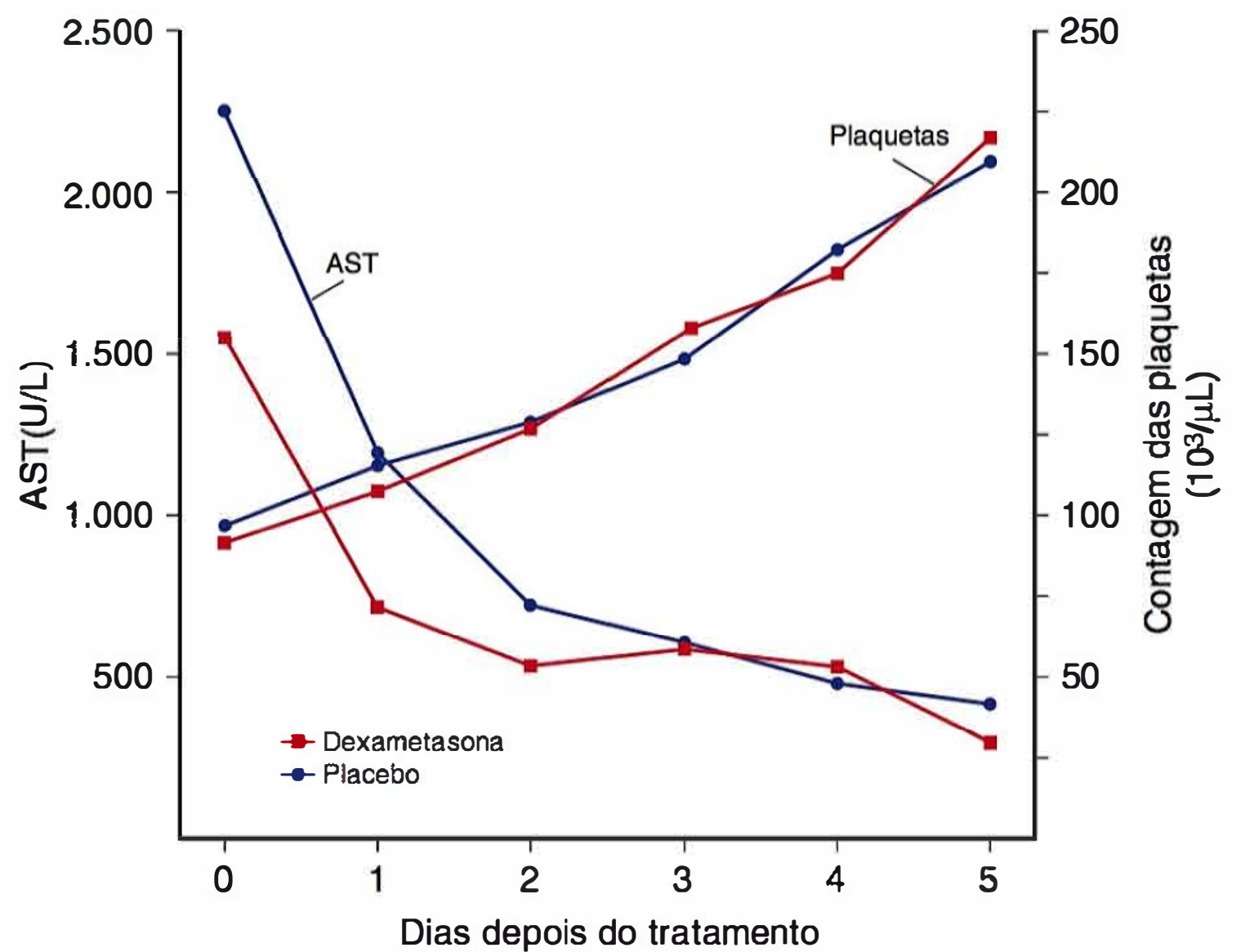
No geral, esses estudos não mostram benefícios esmagadores em comparação com os riscos para o tratamento expectante de pré-eclâmpsia grave nas mulheres com 24 a 32 semanas de gestação. A Society for Maternal-Fetal Medicine (2011) determinou que esse tratamento é uma alternativa razoável em mulheres selecionadas com pré-eclâmpsia grave antes de 34 semanas. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) sustenta essa recomendação. Conforme mostrado na **Figura 40-17**, tal tratamento precisa de supervisão materna e fetal hospitalar com o parto imediato por evidência de agravamento da pré-eclâmpsia grave ou comprometimento materno ou fetal. Embora muitas tentativas sejam feitas de parto vaginal, a probabilidade de cesariana aumenta com a diminuição da idade gestacional.

Nossa visão é mais conservadora. Sem dúvida, o principal motivo para interromper as gestações com pré-eclâmpsia grave é a segurança materna; entretanto, não existem dados sugestivos de que o tratamento conservador seja benéfico para a mãe. Na realidade, parece óbvio que um adiamento para prolongar a gestação nas mulheres com pré-eclâmpsia grave pode ter graves consequências maternas, como as mostradas na **Tabela 40-9**. Notadamente, o descolamento de placenta desenvolve-se em aproximadamente 20%, e o edema de pulmão em cerca de 4%. Além disso, existem riscos substanciais de eclâmpsia, hemorragia vascular cerebral e, especialmente, morte materna. Essas observações são ainda mais pertinentes quando consideradas juntamente com a ausência de evidência convincente de que os resultados perinatais são acentuadamente melhorados pelo prolongamento médio da gravidez em cerca de uma semana. Se realizado, as advertências que recomendam o parto mostradas na **Tabela 40-10** devem ser observadas rigorosamente.

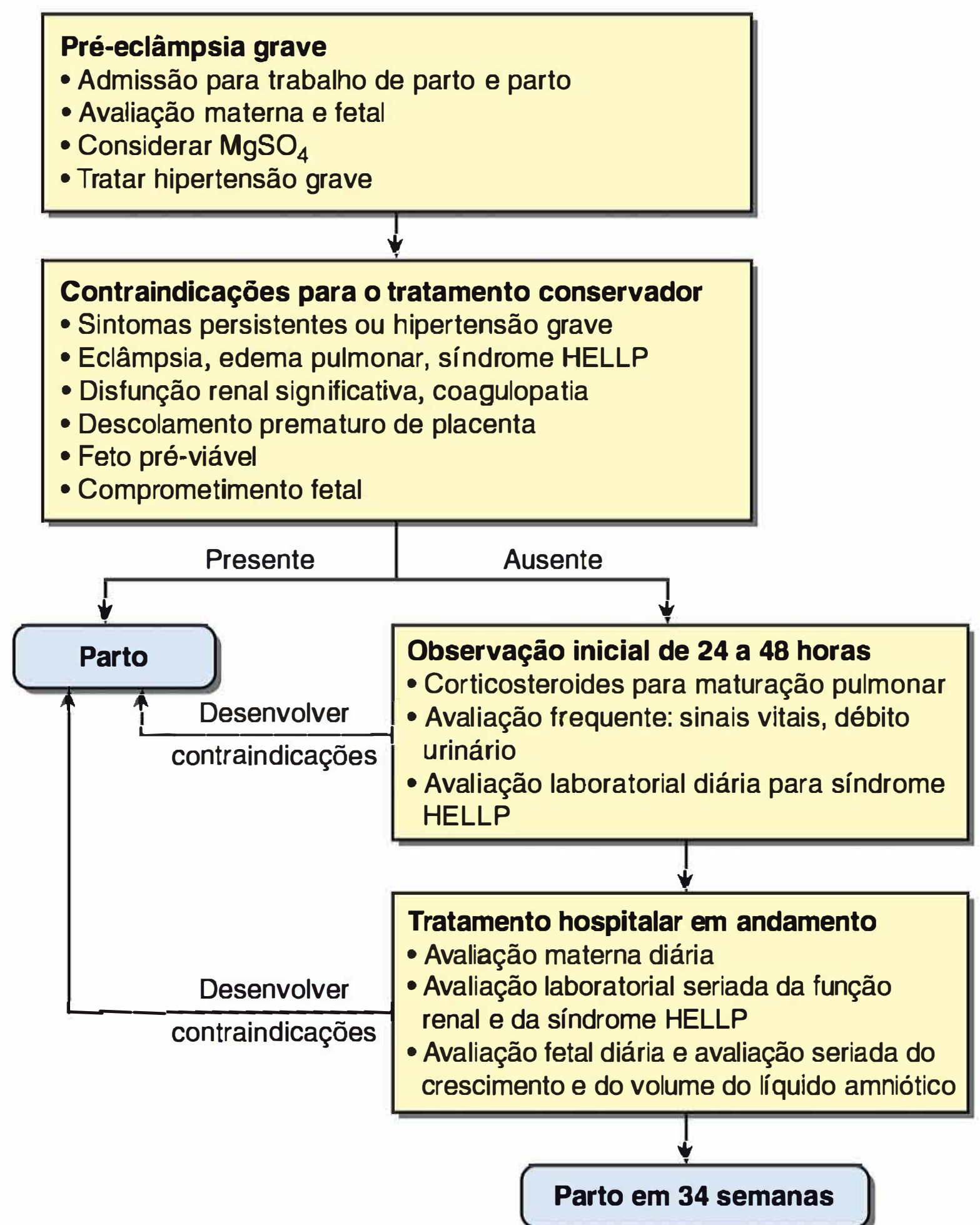
## Eclâmpsia

A pré-eclâmpsia complicada por convulsões tônico-clônicas generalizadas aumenta apreciavelmente o risco para a mãe e o feto. Mattar e Sibai (2000) descreveram os resultados em 399 mulheres consecutivas com eclâmpsia desde 1977 até 1998. As principais complicações maternas foram descolamento de placenta, 10%, déficits neurológicos, 7%, pneumonia por aspiração, 7%, edema pulmonar, 5%, parada cardiopulmonar, 4%, e insuficiência renal aguda, 4%. Além disso, 1% dessas mulheres morreu.

As maternidades europeias também relatam taxas de morbidades e mortalidades materna e perinatal excessivas com a eclâmpsia. Em um relato da Escandinávia, Andersgaard e colaboradores (2006) descreveram 232 mulheres com eclâmpsia. Embora tenha ocorrido apenas uma morte materna, um terço das mulheres experimentou complicações importantes que incluíram a síndrome HELLP, insuficiência



**FIGURA 40-16** Tempos de recuperação para as contagens de plaquetas e níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) em mulheres com síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzima hepática, contagem baixa de plaquetas) designadas para receber tratamento com dexametasona ou placebo. (Dados de Katz, 2008.)



**FIGURA 40-17** Algoritmo esquemático do tratamento clínico para suspeita de pré-eclâmpsia grave em menos de 34 semanas. HELLP, hemólise, níveis elevados de enzima hepática, contagem baixa de plaquetas; MgSO<sub>4</sub>, sulfato de magnésio. (Adaptada da Society for Maternal-Fetal Medicine, 2011.)



**TABELA 40-10** Indicações para o parto em mulheres com menos de 34 semanas de gestação tratadas de forma expectante

<b>Terapia com corticosteroide para maturação pulmonar<sup>a</sup> e parto após estabilização materna:</b>
Hipertensão grave não controlada
Eclâmpsia
Edema pulmonar
Descolamento da placenta
Coagulação intravascular disseminada
Estado fetal não tranquilizador
Morte fetal
<b>Terapia com corticosteroide para maturação pulmonar – adiar o parto por 48 horas se possível:</b>
Trabalho de parto/rotura prematura das membranas
Trombocitopenia < 100.000/μL
Níveis de transaminase hepática duas vezes superior ao limite normal
Restrição de crescimento fetal
Oligoidramnia
Dopplervelocimetria diastólica reversa na artéria umbilical
Agravamento da disfunção renal

<sup>a</sup>Dose inicial apenas, não atrasar o parto. Da Society for Maternal-Fetal Medicine, 2011; a Task Force do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b.

renal, edema pulmonar, embolia pulmonar e acidente vascular encefálico. A auditoria atualizada do United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) por Knight (2007) descreveu resultados maternos em 214 mulheres eclâmplicas, das quais cinco tiveram hemorragia cerebral, mas não houve nenhuma morte materna. Na Holanda, houve três mortes maternas entre 222 mulheres eclâmplicas (Zwart, 2008). De Dublin, Akkawi e colaboradores (2009) reportaram quatro mortes maternas entre 247 mulheres eclâmplicas (Akkawi, 2009). Os dados da Austrália são semelhantes (Thornton, 2013). Dessa maneira, nos países desenvolvidos, a taxa de mortalidade materna é de aproximadamente 1% nas mulheres com eclâmpsia. Em perspectiva, isso está aumentado em 1.000 vezes em relação às taxas de morte materna para esses países.

Quase sem exceção – mas algumas vezes sem aviso –, a pré-eclâmpsia precede o início das convulsões eclâmplicas. Dependendo se as convulsões aparecem antes, durante ou depois do trabalho de parto, a eclâmpsia é designada anteparto, intraparto ou pós-parto. A eclâmpsia é mais comum no último trimestre e torna-se cada vez mais frequente à medida que o termo se aproxima. Nos últimos anos, a incidência de eclâmpsia pós-parto aumentou, o que está presumivelmente relacionado ao melhor acesso ao cuidado pré-natal, detecção mais precoce de pré-eclâmpsia e uso profilático de sulfato de magnésio (Chames, 2002). Outros diagnósticos devem ser considerados nas mulheres com o início de convulsões em mais de 48 horas de pós-parto ou nas com déficits neurológicos focais, coma prolongado ou eclâmpsia atípica (Sibai, 2009, 2012).

**Tratamento imediato da convulsão**

As convulsões eclâmplicas podem ser violentas e a mulher deve ser protegida, principalmente sua via respiratória. Os movi-

mentos musculares são tão vigorosos que a mulher pode ser arremessada para fora do leito, e, quando não protegida, sua língua é mordida pela violenta ação da mandíbula (Figura 40-18). Essa fase, em que os músculos se contraem e relaxam de maneira alternada, pode durar aproximadamente 1 minuto. De modo gradual, os movimentos musculares tornam-se menores e menos frequentes, com a mulher ficando, por fim, imóvel. Depois de uma convulsão, a mulher se encontra em estado pós-comicial, mas, em algumas, há o estabelecimento de um coma de duração variável. Quando as convulsões são raras, a mulher costuma recuperar algum grau de consciência depois de cada crise. Quando desperta, pode se estabelecer um estado combativo semiconsciente. Nos casos graves, o coma persiste de uma convulsão para outra, podendo resultar em morte. Em casos raros, uma única convulsão pode ser seguida por coma, do qual a mulher pode nunca retornar. No entanto, como regra, a morte não ocorre até depois de convulsões frequentes. Por fim e de maneira rara, as convulsões continuam sem diminuir – *estado epilético* –, requerendo sedação profunda e mesmo anestesia geral para prevenir encefalopatia anóxica.

As respirações depois de uma convulsão eclâmptica aumentam incomumente, podendo atingir 50 ou mais por minuto em resposta à hipercarbia, acidose láctica e hipoxia transitória. A cianose pode ser observada nos casos graves. A febre alta é um sinal de gravidade, porque provavelmente resulta da hemorragia vascular cerebral.

Com frequência há proteinúria, porém nem sempre, conforme discutido anteriormente. O débito urinário pode ficar menor de maneira apreciável, e por vezes desenvolve-se anúria. Pode haver hemoglobinúria, mas a hemoglobinemia raramente é notada. Com frequência, conforme demonstrado na Figura 40-19, o edema facial e periférico é pronunciado, mas também pode estar ausente.

Da mesma forma que com a pré-eclâmpsia grave, depois do parto um aumento no débito urinário costuma ser um sinal precoce da melhora. Quando há disfunção renal, os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados. A proteinúria e o edema costuma desaparecer uma semana após o parto. Na maioria dos casos, a pressão arterial volta ao normal em alguns dias a duas semanas depois do parto (Berks, 2009). Conforme



**FIGURA 40-18** Hematoma de língua decorrente de laceração durante convulsão eclâmptica. A trombocitopenia pode ter contribuído para o sangramento.





**FIGURA 40-19** Edema grave em mulher nulípara jovem com pré-eclâmpsia anteparto. (Fotografia cedida pelo Dr. Nidhi Shah.)

discutido adiante, quanto mais prolongada for a persistência da hipertensão após o parto e mais grave ela se mostrar, mais provável será a paciente também apresentar a doença vascular crônica (Podymow, 2010).

Na eclâmpsia anteparto, o trabalho de parto pode começar de forma espontânea, logo depois que se estabelecem as convulsões, podendo progredir com rapidez. Quando a convulsão acontece durante o trabalho de parto, as contrações podem aumentar em frequência e intensidade, podendo a duração do trabalho de parto ser encurtada. Por causa da hipoxemia materna e acidose láctica causadas pelas convulsões, não raro a bradicardia fetal segue-se a uma convulsão (Figura 40-20). Em geral, a bradicardia se resolve em 3 a 5 minutos. No entanto, quando persiste por mais que 10 minutos, outra causa, como o descolamento de placenta ou parto iminente, deve ser considerada.

O edema pulmonar pode ocorrer logo após as convulsões eclâmpicas ou até várias horas mais tarde. Isso costuma ser causado por pneumonite por aspiração em decorrência da inalação de conteúdo gástrico durante o vômito que, com frequência, acompanha as convulsões. Em algumas mulheres, o edema pulmonar pode ser causado por insuficiência ventricular em virtude da maior pós-carga que pode advir da hipertensão grave e vigorosa administração de líquidos intravenosos (Dennis, 2012b). Esse edema pulmonar decorrente da insuficiência ventricular é mais comum nas mulheres com obesidade mórbida e nas com hipertensão crônica anteriormente despercebida.

Por vezes, a morte súbita acontece de forma sincrônica com uma convulsão eclâmpica ou sobrevém logo depois desta. Em tais casos, com maior frequência a morte resulta de hemorragia cerebral maciça (ver Figura 40-11). A hemiplegia pode resultar da hemorragia subletal. As hemorragias cerebrais são mais prováveis em mulheres com mais idade tendo hipertensão crônica subjacente, conforme discutido mais adiante. Raramente, elas podem ser causadas por aneurisma sacular cerebral rompido ou malformação arteriovenosa (Witlin, 1997a).

Em cerca de 10% das mulheres, algum grau de cegueira sucede uma convulsão. As causas de cegueira ou de comprometimento da visão foram discutidas anteriormente. A cegueira com pré-eclâmpsia grave sem convulsões geralmente se deve ao descolamento de retina (Vigil-De Gracia, 2011). Em contrapartida, a cegueira com eclâmpsia é quase sempre decorrente de edema do lobo occipital (Cunningham, 1995). Em ambos os casos, contudo, o prognóstico para a volta da função normal é bom, e geralmente se completa em 1 a 2 semanas de pós-parto.

Até 5% das mulheres com eclâmpsia apresentam consciência substancialmente alterada, inclusive o coma persistente após uma convulsão, o que se deve ao extenso edema cerebral, e a herniação transtentorial pode provocar morte, conforme discutido anteriormente (Cunningham, 2000).

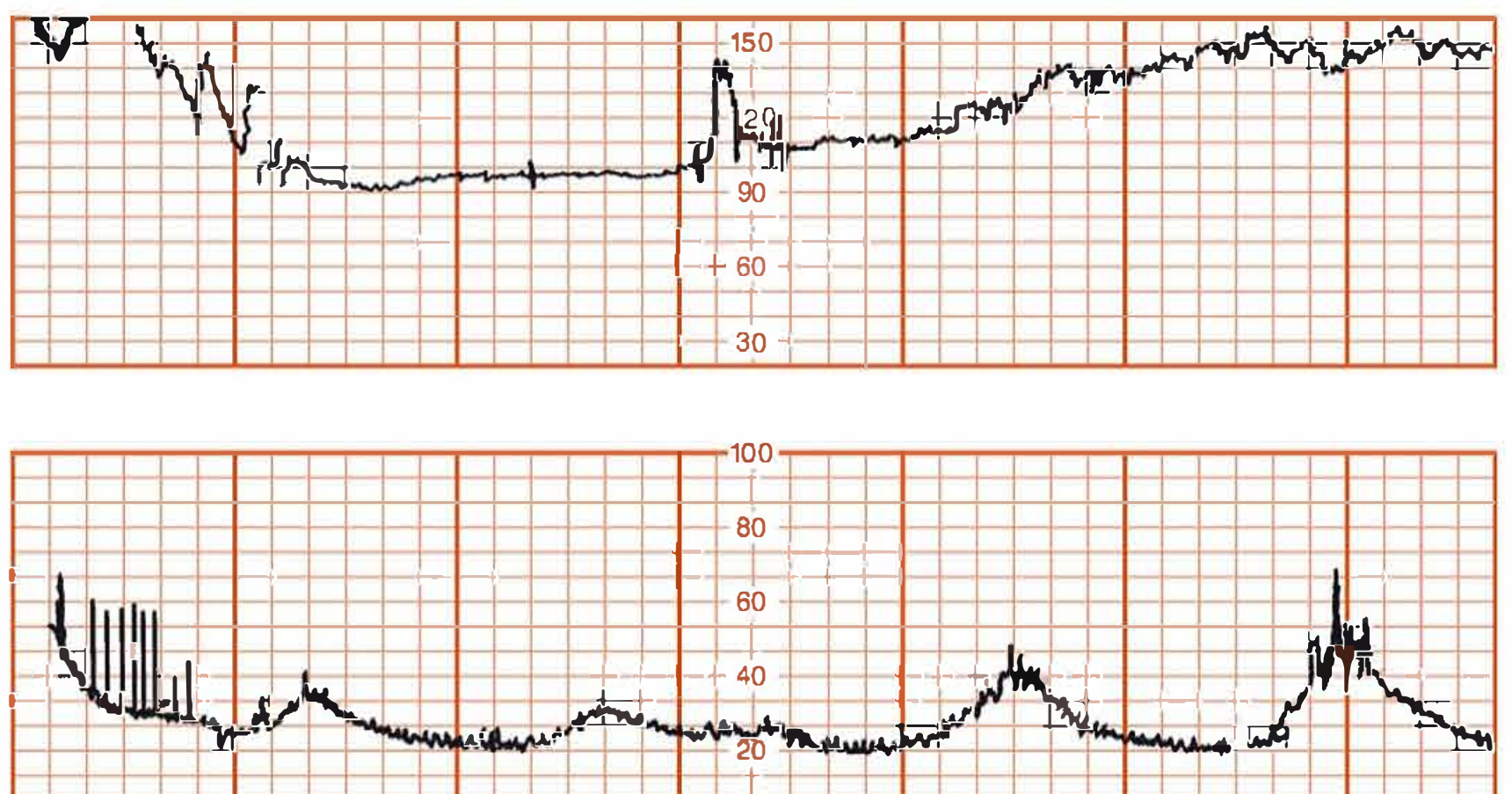
Raramente, a eclâmpsia é seguida por psicose, tornando a mulher violenta, o que pode durar por vários dias a duas semanas, mas o prognóstico para a volta da função normal é bom, desde que não haja doença mental preexistente. Supõe-se que seja similar à psicose pós-parto discutida em detalhes no Capítulo 61. Os medicamentos antipsicóticos mostraram-se efetivos nos poucos casos de psicose pós-eclâmpsia tratados no Parkland Hospital.

### Diagnóstico diferencial

É mais provável que a eclâmpsia seja diagnosticada em excesso que desprezada. Epilepsia, encefalite, meningite, tumor cerebral, cisticercose, embolia de líquido amniótico, cefalgia por punção pós-dural e ruptura de aneurisma cerebral durante o final da gravidez e o puerpério podem simular eclâmpsia. No entanto, até que essas outras causas sejam excluídas, todas as mulheres grávidas com convulsões devem ser consideradas como portadoras de eclâmpsia.

### Manejo da eclâmpsia

Há muito tempo se reconhece que o sulfato de magnésio é altamente efetivo na prevenção de convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia e em interrompê-las naquelas com eclâmpsia. Em sua revisão, Chesley (1978) citou dados de observação de Pritchard e colaboradores (1955, 1975) no Parkland Hospital e de sua própria instituição, Kings County Hospital, no Brooklyn.



**FIGURA 40-20** Traçado da frequência cardíaca fetal mostra bradicardia após uma convulsão eclâmpica intraparto. A bradicardia desapareceu, tendo a variabilidade entre batimentos voltado aproximadamente 5 minutos após a convulsão.



**TABELA 40-11** Programação das dose de sulfato de magnésio para a pré-eclâmpsia e eclâmpsia graves

Infusão intravenosa contínua
Administrar dose de ataque de 4 a 6 g de sulfato de magnésio, diluídos em 100 mL de líquido, por via intravenosa durante 15 a 20 minutos Começar com 2 g/h em 100 mL de infusão de manutenção intravenosa. Alguns recomendam 1 g/h Monitorar para intoxicação por magnésio: Avaliar periodicamente os reflexos do tendão profundo Alguns medem o nível de magnésio sérico com 4 a 6 horas e ajustam a infusão para manter os níveis entre 4 e 7 mEq/L (4,8 a 8,4 mg/dL) Medir os níveis séricos de magnésio quando a creatinina sérica é igual ou superior a 1 mg/dL O sulfato de magnésio deve ser interrompido 24 horas após o parto
Injeções intramusculares intermitentes
Administrar 4 g de sulfato de magnésio (MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O USP) como solução a 20% por via intravenosa em velocidade que não supere 1 g/min Seguir imediatamente com 10 g de solução de sulfato de magnésio a 50%, sendo a metade (5 g) injetada profundamente no quadrante superior externo de ambas as nádegas com uma agulha 20 com 7,5 cm de comprimento. (A adição de 1 µL de lidocaína a 2% minimiza o desconforto.) Se as convulsões persistirem após 15 minutos, administrar até 2 g mais intravenosamente como uma solução de 20% a uma taxa não excedendo 1 g/min. Se a mulher for grande, até 4 g podem ser lentamente administradas. A cada 4 horas depois disso, administrar 5 g de solução de sulfato de magnésio a 50%, injetada profundamente no quadrante superior externo de nádegas alternadas, mas somente depois de garantir que o reflexo patelar esteja presente, as respirações não tenham diminuído e o débito urinário das 4 horas anteriores tenha excedido 100 mL O sulfato de magnésio deve ser interrompido 24 horas após o parto

Naquele período, a maioria dos regimes para eclâmpsia usados nos EUA aderiu a uma filosofia popular ainda em uso em nossos dias, consistindo nos seguintes princípios:

1. Controle das convulsões utilizando uma dose de ataque intravenosa de sulfato de magnésio, seguindo-se por uma infusão contínua de manutenção de sulfato de magnésio;
2. Administração intermitente de medicamento anti-hipertensivo para diminuir a pressão arterial sempre que for considerada perigosamente alta;
3. Evitar os diuréticos a menos que exista edema pulmonar evidente, limitação da administração de líquidos intravenosos a não ser que a perda de líquido seja excessiva, e evitar os agentes hiperosmóticos;
4. Parto do feto para atingir uma “remissão de pré-eclâmpsia”.

**Sulfato de magnésio para controlar as convulsões**

Nos casos mais graves de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, o sulfato de magnésio administrado via parenteral é um efetivo anticonvulsivo que evita a produção de depressão no sistema nervoso central na mãe ou no bebê. Ele pode ser administrado via intravenosa por infusão contínua ou via intramuscular por injeção intermitente (**Tabela 40-11**). As dosagens para a pré-eclâmpsia grave são idênticas às aquelas para a eclâmpsia. Como o trabalho de parto e o parto constituem um momento mais provável para que se desenvolvam as convulsões, as mulheres com pré-eclâmpsia-eclâmpsia comumente devem receber sulfato de magnésio durante o trabalho de parto e por 24 horas após o parto.

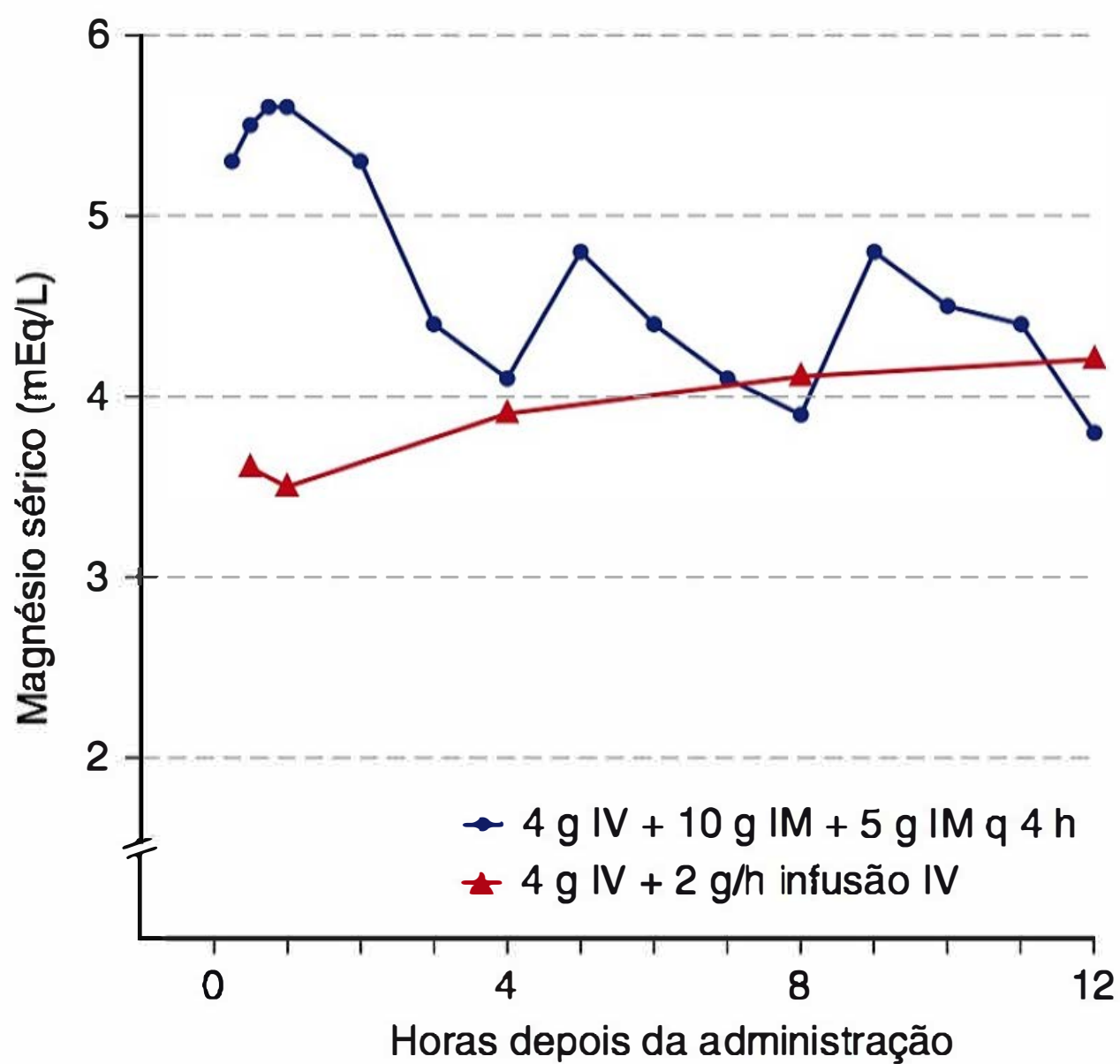
O sulfato de magnésio é quase universalmente administrado por via intravenosa. Na maioria das unidades, a via intramuscular foi abandonada. É preocupante que as soluções de sulfato de magnésio, embora de preparação pouco dispendiosa, não estejam prontamente disponíveis em todas as regiões do mundo em desenvolvimento. Além disso, mesmo quando as soluções são disponíveis, a tecnologia para a sua infusão pode

não ser. Por isso, não se deve esquecer que o medicamento pode ser fornecido por via intramuscular e que essa via é tão efetiva quanto a administração intravenosa (Salinger, 2013). Em dois relatos provenientes da Índia, os esquemas intramusculares eram quase equivalentes na prevenção das convulsões recorrentes e mortes maternas em mulheres com eclâmpsia (Chowdhury, 2009; Jana, 2013). Essas observações concordam com aquelas anteriores do Parkland Hospital descritas por Pritchard e colaboradores (1975, 1984).

*O sulfato de magnésio não é administrado para tratar a hipertensão.* Com base em diversos estudos citados subsequentemente, bem como em extensas observações clínicas, o magnésio mais provavelmente exerce uma ação anticonvulsivante específica sobre o córtex cerebral. Em geral, a mãe deixa de convulsionar depois de uma dose de ataque inicial de 4 g. Em torno de 1 a 2 horas, recupera a consciência o suficiente para ser orientada no tempo e no espaço.

As dosagens de sulfato de magnésio apresentadas na **Tabela 40-11** geralmente resultam em níveis de magnésio plasmático ilustrados na **Figura 40.21**. Quando o sulfato de magnésio é administrado para interromper as convulsões eclâmpicas, 10 a 15% das mulheres apresentarão uma convulsão subsequente. Nesse caso, uma dose adicional de 2 g de sulfato de magnésio em uma solução a 20% deve ser lentamente administrada por via intravenosa. Em uma mulher de pequeno porte, essa dose adicional de 2 g pode ser usada uma única vez, mas pode ser fornecida duas vezes, quando necessário, em mulher de maior porte. Em apenas 5 das 245 mulheres com eclâmpsia no Parkland Hospital foi necessário utilizar a medicação suplementar para controlar as convulsões (Pritchard, 1984). Para essas, um barbitúrico intravenoso é lentamente administrado. O midazolam ou lorazepam podem ser fornecidos em uma pequena dose única porque o uso prolongado está associado a uma taxa de mortalidade mais elevada (Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2006).





**FIGURA 40-21** Comparação dos níveis séricos de magnésio em mEq/L após dose de ataque intravenosa (IV) de 4 g de sulfato de magnésio, sendo, em seguida, mantida por infusão contínua ou intramuscular (IM). Multiplicar por 1,2 para converter mEq/L em mg/dL. (Dados de Sibai, 1984.)

A terapia de manutenção com sulfato de magnésio deve continuar por 24 horas depois do parto. Para a eclâmpsia que se desenvolve no pós-parto, o sulfato de magnésio deve ser administrado por 24 horas depois do início das convulsões. Ehrenberg e Mercer (2006) estudaram a administração abreviada de sulfato de magnésio em 200 mulheres com pré-eclâmpsia leve. Das 101 mulheres randomizadas para o tratamento por 12 horas, 7 apresentaram agravamento da pré-eclâmpsia, tendo sido o tratamento estendido para 24 horas. Nenhuma dessas 101 mulheres e nenhum do outro coorte de 95 que receberam a infusão de magnésio por 24 horas desenvolveram eclâmpsia. No entanto, tal regime abreviado precisa de estudos adicionais antes de ser rotineiramente administrado para a pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia.

**Farmacologia e toxicologia.** O sulfato de magnésio (seco) USP é  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e não  $\text{MgSO}_4$  simples. Ele contém 8,12 mEq por 1 g. O magnésio administrado por via parenteral é quase totalmente depurado por excreção renal, sendo a intoxicação por magnésio incomum quando a taxa de filtração glomerular se mantém ou fica apenas discretamente menor. O débito urinário adequado geralmente se correlaciona com taxas de filtração glomerular preservadas. Dessa forma, a excreção de magnésio não é dependente do fluxo urinário, e o volume urinário por unidade de tempo não prediz por si mesmo a função renal. Dessa maneira, os níveis séricos de creatinina devem ser determinados para detectar os sinais da taxa de filtração glomerular decrescente.

As convulsões eclâmpicas são quase sempre prevenidas pelos níveis de magnésio no plasma mantidos em 4 a 7 mEq/L, 4,8 a 8,4 mg/dL ou 2,0 a 3,5 mmol/L. Embora os laboratórios costumam registrar os níveis de magnésio total, o magnésio livre ou ionizado é o meio ativo para suprimir a capacidade de excitação neuronal. Taber e colaboradores (2002) demonstraram que há limitada correlação entre o nível total e o ionizado.

Estudos adicionais são necessários para determinar se qualquer uma das medições proporciona um método superior para a vigilância.

Após uma dose de ataque intravenosa de 4 g em mulheres não obesas, os níveis de magnésio observados com o esquema intramuscular e aqueles observados com a infusão de manutenção de 2 g/h são similares (ver Figura 40-21). A epidemia de obesidade afetou essas observações. Tudela e colaboradores (2013) registraram nossas observações do Parkland Hospital com administração de magnésio a mulheres obesas. Mais de 60% das mulheres cujo IMC excedeu  $30 \text{ kg/m}^2$  e que estavam recebendo a dose de 2 g/h tinham níveis subterapêuticos em 4 horas. Assim, 40% das mulheres obesas poderiam requerer 3 g/h para manter os níveis de plasma efetivos. Dessa forma, atualmente a maioria não recomenda medidas rotineiras do nível de magnésio (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b; Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2006).

Os reflexos patelares desaparecem quando o nível plasmático de magnésio alcança 10 mEq/L, cerca de 12 mg/dL, presumivelmente por causa de ação curariforme. Este sinal serve para advertir para a intoxicação iminente por magnésio. Quando os níveis de plasma sobem acima de 10 mEq/L, a respiração fica enfraquecida. Ao alcançar 12 mEq/L ou níveis mais altos, a paralisia respiratória é acompanhada por parada respiratória. Somjen e colaboradores (1966) induziram a hipermagnesemia acentuada em si próprios por infusão intravenosa e atingiram níveis de plasma de até 15 mEq/L. Previsivelmente, em tais níveis altos de plasma, ocorreu desenvolvimento da depressão respiratória que necessitou de ventilação mecânica, mas a depressão sensorial não foi dramática tão logo a hipoxia foi prevenida.

O tratamento com gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio, 1 g por via intravenosa, juntamente com a suspensão do sulfato de magnésio adicional, geralmente reverte a depressão respiratória branda a moderada. Um desses agentes deve estar prontamente disponível sempre que o magnésio estiver sendo infundido. Infelizmente, os efeitos do cálcio administrado por via intravenosa podem ser de curta duração quando há um nível tóxico estável. Para a depressão respiratória grave e parada, a imediata intubação traqueal e ventilação mecânica podem salvar a vida. Os efeitos tóxicos diretos sobre o miocárdio em virtude dos altos níveis de magnésio são incomuns. Parece que a disfunção cardíaca associada ao magnésio se deve à parada respiratória e hipoxia. Com a ventilação apropriada, a ação cardíaca mantém-se satisfatória mesmo quando os níveis plasmáticos estão excessivamente elevados (McCubbin, 1981; Morisaki, 2000).

Como o magnésio é depurado quase exclusivamente por excreção renal, as dosagens descritas se tornam excessivas quando a filtração glomerular está substancialmente diminuída. A dose de ataque inicial de 4 g de sulfato de magnésio pode ser administrada com segurança, independentemente da função renal. É importante administrar a dose de ataque padrão e não reduzi-la sob a concepção errada de que a diminuição da função renal a requer. Isso ocorre porque, após a distribuição, uma dose de ataque atinge o nível terapêutico desejado e a infusão mantém o nível de estado estável. Dessa forma, apenas a taxa de infusão de manutenção deve ser alterada com a menor taxa da filtração glomerular. A função renal é estimada por meio da medição da creatinina plasmática. Sempre que os níveis plasmáticos de creatini-



na forem superiores a 1 mg/mL, os níveis séricos de magnésio deverão ser utilizados para ajustar a velocidade de infusão. Com a disfunção renal grave, apenas a dose de ataque do sulfato de magnésio é requerida para produzir um nível terapêutico de estado estável.

Os efeitos cardiovasculares agudos do magnésio parenteral nas mulheres com pré-eclâmpsia grave foram estudados utilizando os dados obtidos por cateterismo das artérias pulmonar e radial. Depois de uma dose intravenosa de 4 g administrada durante 15 minutos, a pressão arterial média cai um pouco, acompanhada por um aumento de 13% no índice cardíaco (Cotton, 1986b). Assim, o magnésio diminuiu a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial média. Ao mesmo tempo, ele aumentou o débito cardíaco sem evidência de depressão do miocárdio. Esses achados coincidem com as náuseas e o rubor transitórios, com os efeitos cardiovasculares persistindo por apenas 15 minutos apesar da infusão continuada de magnésio.

Thurnau e colaboradores (1987) mostraram que houve um pequeno aumento, porém altamente significativo, na concentração total de magnésio no líquido cerebrospinal pela terapia com magnésio. A magnitude do aumento foi diretamente proporcional à concentração sérica correspondente.

O magnésio é anticonvulsivante e neuroprotetor em diversos modelos animais. Alguns mecanismos de ação propostos são: (1) reduzida liberação pré-sináptica do neurotransmissor glutamato; (2) bloqueio dos receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) glutaminérgico; (3) potencialização da ação da adenosina; (4) melhora do tamponamento do cálcio mitocondrial; e (5) bloqueio da entrada de cálcio por meio dos canais de voltagem (Arango, 2006; Wang, 2012a).

**Efeitos uterinos.** As concentrações séricas de magnésio relativamente altas deprimem a contratilidade do miométrio tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Com o regime descrito e os níveis plasmáticos resultantes, nenhuma evidência de depressão miométrica foi percebida além de uma diminuição transitória na atividade durante e imediatamente após a dose de ataque intravenosa inicial. Leveno e colaboradores (1998) compararam os resultados em 480 mulheres nulíparas que receberam fenitoína para a pré-eclâmpsia com os resultados em 425 mulheres pré-eclâpticas que receberam sulfato de magnésio. O magnésio não alterou significativamente a necessidade de ocitocina na estimulação do trabalho de parto, intervalos desde a admissão até o parto ou a via de parto. Resultados similares foram reportados por outros (Atkinson, 1995; Szal, 1999; Witlin, 1997b).

Os mecanismos pelos quais o magnésio pode inibir a contratilidade uterina ainda não foram estabelecidos. No entanto, em geral supõe-se que esses mecanismos dependam dos seus efeitos sobre o cálcio intracelular, conforme discutido em detalhes no [Capítulo 21](#). A inibição da contratilidade uterina é dependente da dose de magnésio e níveis séricos de pelo menos 8 a 10 mEq/L são necessários para inibir as contrações uterinas (Watt-Morse, 1995). Isso provavelmente explica por que existem muito poucos, se existirem, efeitos uterinos clinicamente observados quando o sulfato de magnésio é administrado para pré-eclâmpsia. Conforme discutido no [Capítulo 42](#), o magnésio também não é considerado por muitos um agente tocolítico efetivo.

**Efeitos fetal e neonatal.** O magnésio, administrado por via parenteral, atravessa prontamente a placenta para alcançar o equilíbrio no soro fetal e menos no líquido amniótico (Hallak, 1993). Os níveis no líquido amniótico aumentam com a duração da infusão materna (Gortzak-Uzen, 2005). A evidência atual sustenta a observação de que o sulfato de magnésio tem efeitos menores, porém significativos sobre o padrão da frequência cardíaca fetal, especificamente variabilidade de batida a batida. Hallak e colaboradores (1999) compararam uma infusão de sulfato de magnésio com uma infusão salina. Esses investigadores registraram que o magnésio estava associado com uma diminuição pequena e clinicamente insignificante na variabilidade. De maneira similar, em um estudo retrospectivo, Duffy e associados (2012) registraram uma frequência cardíaca mais baixa de linha de base que se encontrava dentro do alcance normal; variabilidade diminuída e menos desacelerações prolongadas. Eles não observaram resultados adversos.

Em geral, a terapia materna por magnésio parece segura para perinatos. Por exemplo, um recente estudo do MFMU Network com mais de 1.500 neonatos pré-termo expostos não encontrou nenhuma associação entre a necessidade de ressuscitação neonatal e os níveis de magnésio no sangue do cordão (Johnson, 2012). Todavia, existem alguns eventos adversos neonatais associados com seu uso. Em um estudo no Parkland Hospital com 6.654 recém-nascidos expostos, em sua maioria a termo, 6% apresentavam hipotonia (Abbassi-Ghavanati, 2012). Além disso, os neonatos expostos tinham escores de Apgar em 1 e 5 minutos mais baixos, uma taxa de intubação mais elevada e mais admissões na enfermaria neonatal. O estudo mostrou que a depressão neonatal ocorre apenas se houver hipertermia grave no parto.

Os estudos de observação sugeriram um efeito protetor do magnésio contra o desenvolvimento da paralisia cerebral em lactentes com peso de nascimento muito baixo (Nelson, 1995; Schendel, 1996). Pelo menos cinco estudos randomizados também avaliaram os efeitos fetais neuroprotetores em recém-nascidos pré-termo. Essas mudanças são discutidas em detalhes no [Capítulo 42](#). Nguyen e colaboradores (2013) expandiram essa possibilidade para incluir a neuroproteção ao recém-nascido a termo. Eles realizaram uma revisão do Banco de Dados de Cochrane para comparar desfechos neonatais com e sem exposição à terapia por magnésio periparto e registraram que houve insuficiência de dados para extrair conclusões. Por fim, no [Capítulo 42](#), o uso em longo prazo de magnésio, administrado durante vários dias para tocolise, esteve associado à osteopenia neonatal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c).

**Segurança materna e eficácia do sulfato de magnésio** O estudo multicêntrico Eclampsia Trial Collaborative Group (1995) envolveu 1.687 mulheres com eclâmpsia alocadas de maneira aleatória para diferentes regimes anticonvulsivantes. Em uma coorte, 453 mulheres foram designadas de forma randomizada para receber sulfato de magnésio, em comparação a 452 mulheres que receberam diazepam. Em uma segunda coorte, 388 mulheres eclâpticas foram designadas de maneira aleatória para receber sulfato de magnésio, tendo sido comparadas com 387 mulheres que receberam fenitoína. Os resultados desses e de outros estudos comparativos, cada um alocando pelo menos 50 mulheres, são resumidos na [Tabela 40-12](#). Em



conjunto, a terapia por sulfato de magnésio estava associada a uma incidência significativamente mais baixa de convulsões recorrentes comparadas com mulheres que receberam anticonvulsivo alternativo, 9,7 *versus* 23%. De maneira importante, a taxa de mortalidade materna de 3,1% com o sulfato de magnésio foi muito menor que a de 4,9% para outros regimes.

A segurança e a toxicidade do magnésio foram recentemente revisadas por Smith e colaboradores (2013). Em mais de 9.500 mulheres tratadas, a taxa global de ausência dos reflexos do tendão patelar foi de 1,6%; a depressão respiratória foi de 1,3%; e a administração de gluconato de cálcio foi de 0,2%. Eles registraram apenas uma morte materna devido à toxicidade do magnésio. As nossas experiências anedóticas são similares; nos estimados 50 anos do seu uso em mais de 40.000 mulheres, houve apenas uma morte materna proveniente de *overdose* (Pritchard, 1984).

■ Tratamento da hipertensão grave

A hipertensão grave pode provocar hemorragia vascular cerebral, encefalopatia hipertensiva e deflagrar as convulsões eclâmpicas nas mulheres com pré-eclâmpsia. As outras complicações são a insuficiência cardíaca congestiva pós-carga hipertensiva e descolamento prematuro de placenta (Clark, 2012).

Devido a estas sequelas, o *National High Blood Pressure Education Program Working Group* (2000) e a Task Force de 2013 recomendam tratamento para diminuir as pressões sistólicas para 160 mmHg ou abaixo disso e as pressões diastólicas para 110 mmHg ou abaixo disso. Martin e colaboradores (2005) registraram observações desafiadoras que realçam a importância do tratamento da hipertensão sistólica. Eles descreveram 28 mulheres selecionadas com pré-eclâmpsia grave que sofreram um AVE associado. Grande parte foi hemorrágica, 93%, tendo todas as mulheres exibido mais de 160 mmHg antes de sofrer o acidente vascular encefálico. Diferentemente, apenas 20% destas mesmas mulheres tinham pressões diastólicas superiores a 110 mmHg. Parece provável que pelo menos metade dos acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos graves associados à pré-eclâmpsia acontece em mulheres com hipertensão crônica

(Cunningham, 2005). A hipertensão de longa duração resulta no desenvolvimento do *aneurisma de Charcot-Bouchard* nas artérias de penetração profunda do ramo lenticuloestriado das artérias cerebrais médias. Esses vasos suprem os gânglios basais, putame, tálamo e substância branca profunda adjacente, bem como a ponte e o cerebelo profundo. Tais enfraquecimentos aneurismáticos predispoem estas pequenas artérias à ruptura com a súbita hipertensão (Capítulo 50).

Agentes anti-hipertensivos

Vários fármacos estão disponíveis para diminuir com rapidez a pressão arterial perigosamente elevada em mulheres com distúrbios hipertensivos gestacionais. Os três mais comumente empregados são hidralazina, labelatol e nifedipina. Durante anos, a hidralazina parenteral foi o único dos três a estar disponível. No entanto, quando o labetalol parenteral foi introduzido mais adiante, passou a ser considerado por muitos igualmente efetivo para uso obstétrico. A nifedipina administrada por via oral tornou-se disponível, ganhando popularidade como tratamento de primeira linha para a hipertensão gestacional grave.

Hidralazina

Esse é provavelmente ainda o agente anti-hipertensivo mais usado nos EUA para o tratamento de mulheres com hipertensão gestacional grave. A hidralazina é administrada por via intravenosa com uma dose inicial de 5 mg e isto é seguido por doses de 5 a 10 mg em intervalos de 15 a 20 minutos até uma resposta satisfatória ser obtida (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Alguns limitam a dose total a 30 mg por ciclo de tratamento (Sibai, 2003). A resposta-alvo anteparto ou intraparto é uma diminuição na pressão arterial diastólica de 90 a 110 mmHg. Pressões diastólicas mais baixas arriscam comprometer a perfusão placentária. A hidralazina se provou excepcionalmente efetiva para prevenir a hemorragia cerebral. Seu início de ação pode ser tão rápido quanto 10 minutos. Embora a administração repetida a cada 16 a 20 minutos possa, em teoria, levar a uma hipotensão indesejada, isso não

TABELA 40-12 Estudos comparativos randomizados de sulfato de magnésio com outro anticonvulsivante para evitar as convulsões eclâmpicas recorrentes

Estudo	Medicamento de comparação	Convulsões recorrentes			Mortes maternas		
		MgSO <sub>4</sub> (%)	Outro medicamento (%)	RR (IC de 95%)	MgSO <sub>4</sub> (%)	Outro medicamento (%)	RR (IC de 95%)
Crowther (1990)	Diazepam	5/24	7/27	0,80 (0,29-2,2)	1/24	0/27	
Bhalla (1994)	Coquetel lítico	1/45	11/45	0,09 (0,1-0,68)	0/45	2/45	
Eclampsia Trial Collaborative Group (1995)	Fenitoína	60/453	126/452	0,48 (0,36-0,63)	10/388	20/387	0,5 (0,24-1,00)
	Diazepam	22/388	66/387	0,33 (0,21-0,53)	17/453	24/452	0,74 (0,40-1,36)
Totais		88/910 (9,7)	210/911 (23)	0,41 (0,32-0,51)	28/910 (3,1)	45/911 (4,9)	0,62 (0,39-0,99)

Dados adaptados de Alexander, 2014.  
IC, intervalo de confiança; RR, risco reativo.



ocorreu em nossas provas quando administramos estas em incrementos de 5 a 10 mg.

No Parkland Hospital, entre 5 e 10% de todas as mulheres com distúrbios hipertensivos intraparto receberam um agente anti-hipertensivo parenteral. Com maior frequência, usamos a hidralazina, conforme descrito. Não limitamos a dose total e raramente é necessário um segundo agente anti-hipertensivo. Estimamos que pelo menos 6.000 mulheres foram tratadas dessa forma no Parkland durante os últimos 50 anos. Embora menos popular na Europa, a hidralazina é usada em alguns centros de acordo com o Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Uma opinião dissidente para o uso intraparto de primeira linha para a hidralazina foi proferida pelo grupo de Vancouver depois de uma revisão sistemática (Magee, 2009). No entanto, ao mesmo tempo, Umans e colaboradores (2014) concluíram que os dados de resultados objetivos não sustentaram o uso de um medicamento em relação ao outro.

Da mesma maneira que com qualquer agente anti-hipertensivo, deve ser evitada a tendência a administrar uma dose inicial maior de hidralazina quando a pressão arterial é mais elevada. A resposta, mesmo às doses de 5 a 10 mg, não pode ser predita pelo nível da hipertensão. Assim, nosso protocolo sempre é o de administrar 5 mg como a dose inicial. Uma resposta adversa ao exceder tal dose inicial é mostrada na **Figura 40-22**. Essa mulher tinha hipertensão crônica complicada por pré-eclâmpsia superposta grave, tendo sido a hidralazina injetada com frequência maior que a recomendada. Sua pressão arterial diminuiu, em menos de 1 hora, de 240 a 270/130 a 150 mmHg para 110/80 mmHg e as desacelerações da frequência cardíaca fetal características da insuficiência uteroplacentária ficaram evidentes. Essas desacelerações persistiram até que sua pressão arterial fosse aumentada com a infusão rápida de cristalóide. Em alguns casos, tal resposta fetal à perfusão uterina diminuída pode ser confundida com o descolamento prematuro de placenta e resultar em cesariana de emergência desnecessária e potencialmente perigosa.

### Labetalol\*

Esse agente anti-hipertensivo intravenoso efetivo é um bloqueador  $\alpha_1$  e  $\beta$  não seletivo. Alguns preferem sua utilização em relação à hidralazina por causa da menor quantidade de efeitos colaterais (Sibai, 2003). No Parkland Hospital, administramos, a princípio, 10 mg por via intravenosa. Quando a pressão arterial não diminui até o nível desejado em 10 minutos, administram-se 20 mg. A próxima dose adicional em 10 minutos é de 40 mg, seguida por outros 40 mg quando necessário. Se uma resposta salutar não é conseguida, é fornecida uma dose de 80 mg. Sibai (2003) recomenda 20 a 40 mg a cada 10 a 15 minutos, quando necessário, para uma dose máxima de 220 mg por ciclo de tratamento. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) recomenda iniciar com uma

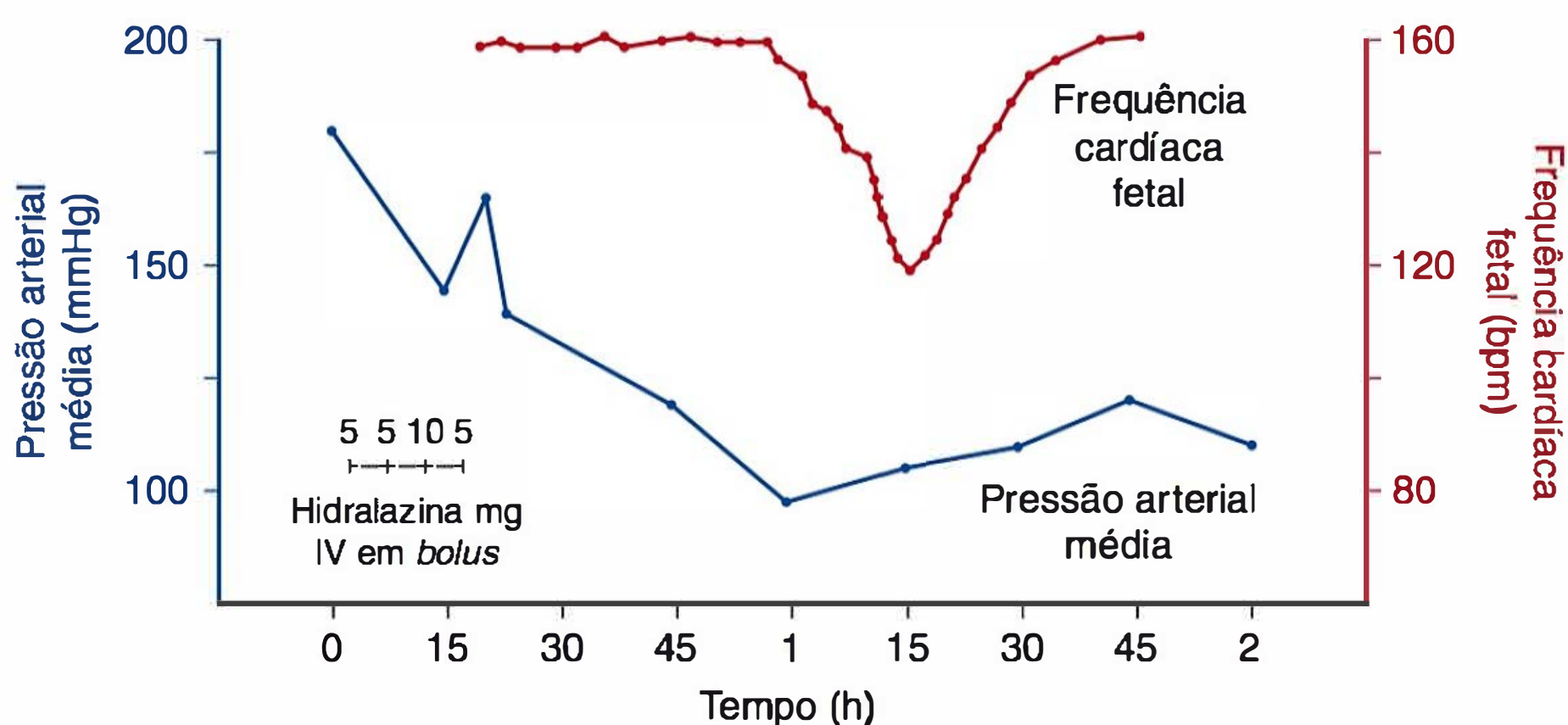
dose intravenosa de 20 mg. Quando isso não é efetivo em 10 minutos, segue-se 40 mg, depois 80 mg a cada 10 minutos. A administração não deve exceder uma dose total de 220 mg por ciclo de tratamento.

### Hidralazina versus labetalol

Estudos comparativos desses dois agentes anti-hipertensivos mostram resultados equivalentes (Umans, 2014). Em um estudo antigo, Mabie e colaboradores (1987) compararam hidralazina intravenosa com labetalol para o controle da pressão arterial em 60 mulheres periparto. O labetalol diminuiu a pressão arterial com mais rapidez, e a taquicardia associada foi mínima, mas a hidralazina diminuiu as pressões arteriais médias para níveis seguros de modo mais efetivo. Em outro estudo posterior, Vigil-De Gracia e colaboradores (2007) randomizaram 200 mulheres intraparto gravemente hipertensas para receber: (1) hidralazina intravenosa, 5 mg, que poderia ser administrada a cada 20 minutos e repetida até um máximo de cinco doses, ou (2) labetalol intravenoso, 20 mg a princípio, seguido por 40 mg em 20 minutos e depois 80 mg a cada 20 minutos, quando necessário, até uma dose máxima de 300 mg. Os resultados maternos e neonatais foram similares. A hidralazina provocou muito mais taquicardia materna e palpitações, e o labetalol causou, com maior frequência, hipotensão e bradicardia maternas. Ambos os fármacos foram associados a uma frequência reduzida das acelerações da frequência cardíaca fetal (Cahill, 2013).

### Nifedipin

Esse agente bloqueador dos canais de cálcio tornou-se popular por causa da sua eficácia para controlar a hipertensão aguda relacionada à gravidez. O NHBPEP Working Group (2000) e Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2006) recomendam que uma dose oral inicial de 10 mg seja repetida em 30 minutos, quando necessário. *A nifedipina administrada por via sublingual não é mais recomendada*. Os estudos randomizados que compararam a nifedipina com o labetalol mostraram que nenhum medicamento é definitivamente superior ao outro, contudo, a nifedipina diminuiu a pressão arterial mais rapidamente (Scardo, 1999; Shekhar, 2013; Vermillion, 1999).



**FIGURA 40-22** A hidralazina foi administrada em intervalos de 5 minutos em lugar dos intervalos de 15 minutos. A pressão arterial média diminuiu de 180 para 90 mmHg em 1 hora e foi associada à bradicardia fetal. A infusão rápida de cristalóide elevou a pressão média para 115 mmHg e o feto se recuperou. IV, intravenosa.

\* N. de R.T. Não disponível no Brasil para uso intravenoso.



### Outros agentes anti-hipertensivos

Alguns outros agentes anti-hipertensivos geralmente disponíveis foram testados em estudos clínicos, mas não são amplamente utilizados (Umans, 2014). Belfort e colaboradores (1990) administraram o antagonista do cálcio *verapamil* por infusão intravenosa a 5 a 10 mg/h. A pressão arterial média foi diminuída em 20%. Belfort e colaboradores (1996, 2003) reportaram que a *nimodipina* administrada por infusão contínua ou por via oral foi efetiva para reduzir a pressão arterial em mulheres com pré-eclâmpsia grave. Bolte e colaboradores (1998, 2001) reportaram bons resultados em mulheres pré-eclâmplicas que receberam *ketanserina* intravenosa, um bloqueador do receptor serotoninérgico (5HT<sub>2A</sub>) seletivo. O *nitroprusseto* ou a *nitroglicerina* são recomendados por alguns quando não há resposta favorável aos agentes de primeira linha. Com esses dois últimos agentes, a intoxicação fetal por cianeto pode se desenvolver depois de 4 horas. Não tivemos a experiência, seja devido ao sucesso consistente com o tratamento de primeira linha usando hidralazina, labetalol, ou por uma combinação dos dois administrados em sucessão, mas nunca ao mesmo tempo.

Existem agentes anti-hipertensivos experimentais que podem se tornar úteis para o tratamento da pré-eclâmpsia. Um é o *peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)*, um potente vasodilatador com 37 aminoácidos. O outro é a *porção Fab do anticorpo antidigoxina (DIF)* direcionado contra *fatores endógenos semelhantes ao digitálico*, também chamados de *esteroides cardiotônicos* (Bagrov, 2008; Lam, 2013).

### Diuréticos

Os diuréticos de alça potentes podem comprometer ainda mais a perfusão placentária. Os efeitos imediatos são a depleção do volume intravascular, que, com mais frequência, já está reduzido em comparação com o da gravidez normal (ver anteriormente). Por conseguinte, antes do parto os diuréticos não são usados para diminuir a pressão arterial (Zeeman, 2009; Zondervan, 1988). Limitamos o uso *ante parto* da furosemida ou de medicamentos similares apenas ao tratamento do edema agudo de pulmão.

### Terapia hídrica

A solução Ringer lactato é rotineiramente administrada na velocidade de 60 mL a não mais que 125 mL/h, a menos que haja perda hídrica incomum decorrente de vômito, diarreia ou sudorese, ou mais provavelmente ocorra perda sanguínea excessiva com o parto. A oligúria é comum com a pré-eclâmpsia grave. Dessa maneira, juntamente com o conhecimento de ser provável que o volume sanguíneo materno esteja contraído em comparação ao da gestação normal, deve-se tentar administrar líquidos intravenosos com maior vigor. No entanto, a administração controlada e conservadora de líquidos é preferível para a mulher comum com pré-eclâmpsia grave, a qual já possui excesso de líquido extracelular, distribuído de forma inadequada entre os espaços intra e extravascular. Conforme discutido anteriormente, a infusão de grande volume de líquido aumenta a má distribuição do líquido extravascular, por conseguinte aumenta apreciavelmente o risco de edemas pulmonar e cerebral (Dennis, 2012a; Sciscione, 2003; Zinaman, 1985). Para analgesia no trabalho de parto com analgesia neuraxial, realiza-se infusões de cristaloides lentamente em quantidades graduais (Capítulo 25).

### Edema pulmonar

As mulheres com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia que desenvolvem edema de pulmão o fazem de modo mais frequente no período pós-parto (Cunningham, 1986, 2012; Zinaman, 1985). Em primeiro lugar, deve ser excluída a aspiração do conteúdo gástrico, que pode ser o resultado de convulsões, anestesia ou sedação excessiva. Conforme discutido no Capítulo 47, existem três causas comuns de edema agudo de pulmão nas mulheres com pré-eclâmpsia grave: edema por permeabilidade capilar pulmonar, edema cardiogênico ou uma combinação dos dois.

Algumas mulheres com pré-eclâmpsia grave, especialmente se receberem reposição hídrica vigorosa, terão congestão pulmonar branda em decorrência do edema por permeabilidade (ver Figura 40-6). Isso é causado pelas alterações normais da gravidez amplificadas pela pré-eclâmpsia, conforme discutido no Capítulo 4. É importante salientar que a pressão oncótica plasmática diminui apreciavelmente na gravidez a termo normal por causa da menor concentração sérica de albumina, com a pressão oncótica caindo ainda mais com a pré-eclâmpsia (Zinaman, 1985). Tanto a maior pressão oncótica do líquido extravascular quanto a maior permeabilidade capilar foram descritas nas mulheres com pré-eclâmpsia (Brown, 1989; Øian, 1986).

### Monitoração hemodinâmica invasiva

O conhecimento relativo às alterações fisiopatológicas cardiovasculares e hemodinâmicas associadas à pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia resultou de estudos feitos com o uso da monitoração invasiva e um cateter de artéria pulmonar dirigido por fluxo (ver Figuras 40-5 e 40-6). Clark e Dildy (2010) revisaram essa monitoração em obstetrícia. Duas condições frequentemente citadas como indicações são a pré-eclâmpsia associada à oligúria ou ao edema pulmonar. De forma algo irônica, geralmente é o tratamento agressivo da primeira que resulta na maioria dos casos da última. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) não recomenda a monitoração invasiva de rotina. Ele observa que esta monitoração deve ser reservada para as mulheres gravemente pré-eclâmplicas com doença cardíaca grave acompanhante, doença renal ou ambas, ou nos casos de hipertensão refratária, oligúria e edema pulmonar. Uma estratégia de monitoração hemodinâmica não invasiva alternativa foi avaliada em estudos preliminares (Moroz, 2013).

### Expansão do volume plasmático

Como a pré-eclâmpsia está associada à hemoconcentração, as tentativas de expandir o volume sanguíneo parecem razoáveis, pelo menos de maneira intuitiva (Ganzevoort, 2004). Isso levou alguns a infundir vários líquidos, polímeros de amido, concentrados de albumina ou combinações desses para expandir o volume sanguíneo. No entanto, existem antigos estudos de observação que descrevem graves complicações – principalmente o edema pulmonar – com a expansão do volume (Benedetti, 1985; López-Llera, 1982; Sibai, 1987b). Em geral, esses estudos não foram controlados ou mesmo comparativos (Habek, 2006).

O estudo randomizado Amsterdam, relatado por Ganzevoort e colaboradores (2005a,b) foi uma pesquisa bem idealizada, feita para avaliar a expansão de volume. Um total de 216 mulheres com pré-eclâmpsia grave foram arroladas entre 24 e 34 semanas de gestação. Eles também incluíram mulheres cuja pré-eclâmpsia foi complicada pela síndrome HELLP, eclâmpsia ou restrição do crescimento fetal. Todas as mulheres receberam



**TABELA 40-13** Desfechos maternos e perinatais em estudo randomizado da expansão do volume plasmático *versus* a infusão de soro fisiológico em 216 mulheres com pré-eclâmpsia grave entre 24 e 34 semanas

Desfechos	Grupo-controle <sup>a</sup> (n = 105)	Grupo-tratamento <sup>a</sup> (n = 111)
<b>Desfechos maternos (%)</b>		
Eclâmpsia (depois do arrolamento)	1,9	1,8
HELLP (depois do arrolamento)	19,0	17,0
Edema pulmonar	2,9	4,5
Descolamento da placenta	3,8	1,0
<b>Resultados perinatais</b>		
Morte fetal (%)	7	12
Prolongamento da gravidez (média)	11,6 dias	6,7 dias
IG na morte (média)	26,7 semanas	26,3 semanas
Peso ao nascimento (média)	625 g	640 g
Nascidos vivos (%)	93	88
Prolongamento da gravidez (média)	10,5 d	7,4 d
IG no parto (média)	31,6 semanas	31,4 semanas
SAR (%)	30	35
Morte neonatal (%)	7,6	8,1
Mortalidade perinatal (por 1.000)	142/1.000	207/1.000

<sup>a</sup>Todas as comparações *p* > 0,05.  
IG, idade gestacional; HELLP, hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas, contagem baixa de plaquetas;  
SAR, síndrome da angústia respiratória.  
Dados de Ganzevoort, 2005a, b.

sulfato de magnésio para evitar a eclâmpsia, betametasona para promover a maturidade pulmonar fetal, ketanserina para controlar a hipertensão perigosa e infusões de soro fisiológico restritas apenas à administração dos medicamentos. No grupo aleatoriamente designado para a expansão de volume, cada mulher recebeu 250 mL de hidroxietilamido a 6% infundidos durante 4 horas, duas vezes ao dia. Seus resultados maternos e perinatais foram comparados a um grupo de controle, sendo mostrados na **Tabela 40-13**. Nenhum desses resultados foi muito diferente entre os dois grupos. É importante salientar que a morbidade materna grave e uma taxa de mortalidade perinatal substancial acompanharam a conduta “expectante” (ver **Tabela 40-9**).

■ **Neuroprofilaxia – prevenção de convulsões**

Houve numerosos estudos randomizados, destinados a testar a eficácia da profilaxia da convulsão para as mulheres com hipertensão gestacional com ou sem proteinúria. Na maioria, o sulfato de magnésio foi comparado, seja com outro anticonvulsivante ou com um placebo. *Em todos os estudos, relatou-se que o sulfato de magnésio é superior ao agente em comparação para evitar a eclâmpsia*. Quatro dos maiores estudos estão resumidos na **Tabela 40-14**. No estudo do Parkland Hospital, Lucas e colaboradores (1995) reportaram que a terapia com sulfato de magnésio foi superior à fenitoína para evitar as convulsões eclâmticas nas mulheres com hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Belfort e colaboradores (2003) compararam o sulfato de magnésio e a nimodipina, um bloqueador dos canais de cálcio com atividade vasodilatadora cerebral específica, para a prevenção da eclâmpsia. Nesse estudo randomizado e não cego

envolvendo 1.650 mulheres com pré-eclâmpsia grave, a taxa de eclâmpsia foi três vezes maior para as mulheres alocadas no grupo da nimodipina, 2,6 *versus* 0,8% em comparação ao grupo que recebeu sulfato de magnésio.

O maior estudo comparativo foi o *MAGnesium Sulfate for Prevention of Eclampsia* e reportado pelo Magpie Trial Collaboration Group (2002). Mais de 10.000 mulheres com pré-eclâmpsia grave de 33 países foram aleatoriamente alocadas para tratamento com sulfato de magnésio ou placebo. As mulheres que receberam magnésio tiveram um risco de eclâmpsia 58% menor que as que receberam placebo. Smyth e colaboradores (2009) forneceram dados de acompanhamento de neonatos nascidos dessas mães que receberam sulfato de magnésio. Em torno de 18 meses, o comportamento das crianças não diferia nas expostas *versus* nas não expostas ao sulfato de magnésio.

**Quem deve receber sulfato de magnésio?**

O magnésio evita mais convulsões nas mulheres com doença correspondentemente agravada. Conforme discutido, contudo, a gravidade é difícil de quantificar e, dessa maneira, mostra-se difícil decidir qual mulher pode se beneficiar mais da profilaxia. A *Task Force de 2013 recomenda que as mulheres com eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave devem receber profilaxia com sulfato de magnésio*. Conforme discutido, os critérios que estabelecem a “gravidade” não são totalmente uniformes (ver **Tabela 40-2**). Ao mesmo tempo, contudo, a Task Force de 2013 sugere que todas as mulheres com pré-eclâmpsia “leve” não precisam de neuroprofilaxia com sulfato de magnésio. O enigma é se deve-se administrar ou não a neuroprofilaxia para qualquer uma destas mulheres com hipertensão gestacional “não grave” ou pré-eclâmpsia (Alexander, 2006).



**TABELA 40-14** Estudos comparativos randomizados da profilaxia com sulfato de magnésio e placebo ou outro anticonvulsivante em mulheres com hipertensão gestacional

Estudos incluídos	Mulheres com convulsões/total de tratadas (%)		Comparação <sup>a</sup>
	Sulfato de magnésio	Controles	
Lucas et al. (1995) Hipertensão gestacional <sup>b</sup>	0/1.049 (0)	Fenitoína 10/1.089 (0,9)	$p < 0,001$
Coetzee et al. (1998) Pré-eclâmpsia grave	1/345 (0,3)	Placebo 11/340 (3,2)	RR = 0,09 (0,1 a 0,69)
Magpie Trial (2002) <sup>c</sup> Pré-eclâmpsia grave	40/5.55 (0,8)	Placebo 96/5.055 (1,9)	RR = 0,42 (0,26 a 0,60)
Belfort et al. (2003) Pré-eclâmpsia grave	7/831 (0,8)	Nimodipina 21/819 (2,6)	RR = 0,33 (0,14 a 0,77)

<sup>a</sup>Todas as comparações  $p$  significativo  $< 0,05$ .  
<sup>b</sup>Incluídas mulheres com e sem proteinúria e as com qualquer grau de gravidade da pré-eclâmpsia.  
<sup>c</sup>Magpie Trial Collaboration Group (2002).  
RR, risco relativo.

Em muitos outros países e principalmente após a disseminação dos resultados do estudo Magpie Trial Collaboration Group (2002), o sulfato de magnésio é atualmente recomendado para as mulheres com pré-eclâmpsia grave. No entanto, em alguns o debate continua em relação a se a terapia deve ser reservada às mulheres que apresentam convulsão eclâmptica. Somos da opinião de que as convulsões eclâmpticas são perigosas pelos motivos anteriormente debatidos. As taxas de mortalidade maternal de até 5% foram reportadas até mesmo em estudos recentes (Andesgaard, 2006; Benhamou, 2009; Moodley, 2010; Schutte, 2008; Zwart, 2008). Além disso, existem taxas de mortalidade perinatal substancialmente maiores tanto nos países industrializados quanto nos subdesenvolvidos (Abd El Aal, 2012; Knight, 2007; Ndaboine, 2012; Schutte, 2008; von Dadelszen, 2012). Por fim, a possibilidade de sequelas neuropsicológicas e relacionadas à visão adversas de longo prazo da eclâmpsia, descritas por Aukes (2009, 2012), Postma (2009), Wiegman (2012), bem como seus colaboradores, discutida adiante, gerou a preocupação adicional de que as convulsões eclâmpticas talvez não sejam “benignas”.

**Profilaxia seletiva versus universal com sulfato de magnésio**

Há incerteza sobre quais mulheres com hipertensão gestacional não grave devem receber a profilaxia com sulfato de magnésio. Uma oportunidade para abordar essa questão foi conferida por modificação no protocolo de profilaxia com sulfato de magnésio para as mulheres que dão à luz no Parkland Hospital. Antes desse momento, Lucas e colaboradores (1995) demonstraram que o risco de eclâmpsia sem profilaxia com magnésio é de aproximadamente um em 100 nas mulheres com *pré-eclâmpsia leve*. Até 2000, todas as mulheres com hipertensão gestacional recebiam profilaxia com magnésio por via intramuscular, conforme descrito primeiramente por Pritchard em 1955. Após o ano 2000, instituímos um protocolo padronizado para administração intravenosa de sulfato de magnésio (Alexander, 2006). Ao mesmo tempo, também mudamos nossa prática de profilaxia universal da convulsão a todas as mulheres com hiperten-

são gestacional para a da profilaxia seletiva fornecida apenas às mulheres que satisfaziam nossos critérios para a hipertensão gestacional grave. Esses critérios, mostrados na **Tabela 40-15**, incluíam as mulheres com proteinúria de 2+ ou mais medida por fita em amostra de urina cateterizada. Após essa mudança no protocolo, 60% das 6.518 mulheres com hipertensão gestacional durante um período de 4,5 anos receberam sulfato de magnésio profilático (**Tabela 40-16**). Dos 40% com hipertensão não grave não tratadas, 27 mulheres desenvolveram convulsões eclâmpticas, 1 em 92. A taxa de convulsões foi apenas de uma em 358 para 3.935 mulheres com critérios para doença grave que receberam sulfato de magnésio e, dessa maneira, foram falhas de tratamento. Para avaliar a morbidade, os resultados em 87 mulheres eclâmpticas foram comparados com os de todas as 6.431 mulheres hipertensas não eclâmpticas. Embora a maioria dos resultados maternos

**TABELA 40-15** Profilaxia seletiva versus universal com sulfato de magnésio: critérios do Parkland Hospital para definir a gravidade da hipertensão gestacional

<b>Em uma mulher com hipertensão proteinúrica de início recente, pelo menos um dos seguintes critérios é necessário:</b>
PA sistólica igual ou superior a 160 ou PA diastólica igual ou superior a 110 mmHg
Proteinúria $\geq 2+$ conforme medido por fita em amostra de urina cateterizada
Creatinina sérica $> 1,2$ mg/dL
Contagem das plaquetas inferior a 100.000/ $\mu$ L
Aspartato aminotransaminase (AST) elevada em duas vezes acima do limite superior da faixa de normalidade
Cefaleia persistente ou escotomas
Dor no quadrante superior direito ou mesoepigástrica persistente

PA, pressão arterial.  
Critérios baseados nos do National High Blood Pressure Education Program Working Group (2000); American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b); citados por Alexander, 2006.



**TABELA 40-16** Desfechos de gestações selecionadas em 6.518 mulheres com hipertensão gestacional de acordo com o fato de terem desenvolvido eclâmpsia

Resultados de gravidez	Eclâmpsia nº (%)	Hipertensão gestacional <sup>a</sup> nº (%)	Valor p
<b>Número</b>	87	6.431	
<b>Maternas</b>			
Parto cesariano	32 (37)	2.423 (38)	0,86
Descolamento da placenta	1 (1)	72 (1)	0,98
Anestesia geral <sup>b</sup>	20 (23)	270 (4)	< 0,001
<b>Neonatal</b>			
Morbidade composta <sup>c</sup>	10 (12)	240 (1)	0,04

<sup>a</sup>Inclui mulheres que tiveram pré-eclâmpsia.

<sup>b</sup>Cesariana de emergência.

<sup>c</sup>Um ou mais: pH da artéria do cordão < 7,0; escore de Apgar com 5 minutos < 4; morte perinatal; ou admissão imprevista do bebê a termo em unidade intensiva neonatal.

Dados de Alexander, 2006.

fosse similar, quase 25% das mulheres com eclâmpsia submetidas à cesariana de emergência precisaram de anestesia geral, o que é de grande preocupação porque as mulheres eclâmplicas apresentam edema laringotraqueal, estando em risco mais elevado para o fracasso da intubação, aspiração de ácido gástrico e morte (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013d). Os resultados neonatais também foram preocupantes porque a morbidade composta, definida na **Tabela 40-16**, aumentou 10 vezes mais nas mulheres eclâmplicas em comparação com as não eclâmplicas, 12 *versus* 1%, respectivamente.

Dessa forma, quando alguém utiliza os critérios do Parkland para a hipertensão gestacional não grave, pode-se esperar que cerca de 1 em cada 100 dessas mulheres que não estavam recebendo a profilaxia com sulfato de magnésio tenha uma convulsão eclâmptica. Um quarto dessas mulheres provavelmente precisará de cesariana de emergência com as morbidades e as mortalidades materna e perinatal acompanhantes decorrentes da anestesia geral. Com base nisso, parece que a principal questão relacionada ao tratamento da hipertensão gestacional não grave permanece a seguinte: é aceitável evitar o tratamento desnecessário de 99 mulheres em risco de eclâmpsia em uma? A resposta parece ser sim, conforme sugerido pela Task Force de 2013.

### Parto

Para evitar os riscos maternos pela cesariana, as etapas para efetuar o parto vaginal devem ser inicialmente empregadas nas mulheres com eclâmpsia. Após uma convulsão, o trabalho de parto frequentemente se estabelece de maneira espontânea ou pode ser induzido com sucesso mesmo nas mulheres distantes do termo (Alanis, 2008). Uma cura imediata não segue logo ao parto por qualquer via, mas a morbidade grave é menos comum durante o puerpério nas mulheres que deram à luz por via vaginal.

### Perda sanguínea no parto

A hemoconcentração ou falta da hipervolemia induzida pela gravidez normal é um aspecto quase previsível de pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia, conforme quantificado por Zeeman e colaboradores (2009) e mostrado na **Figura 40-7**. Essas mulheres, que

consequentemente carecem da hipervolemia da gravidez normal, são muito menos tolerantes, mesmo à perda sanguínea normal, que as grávidas normotensas. É de grande importância reconhecer que uma queda considerável na pressão arterial logo depois do parto significa, com maior frequência, a perda excessiva de sangue e não a súbita resolução do vasospasmo e da lesão endotelial. Quando a oligúria segue o parto, o hematócrito deve ser frequentemente avaliado para ajudar a detectar a excessiva perda sanguínea. Identificada, a hemorragia deve ser tratada adequadamente por meio de rigorosa transfusão sanguínea e cristalóide.

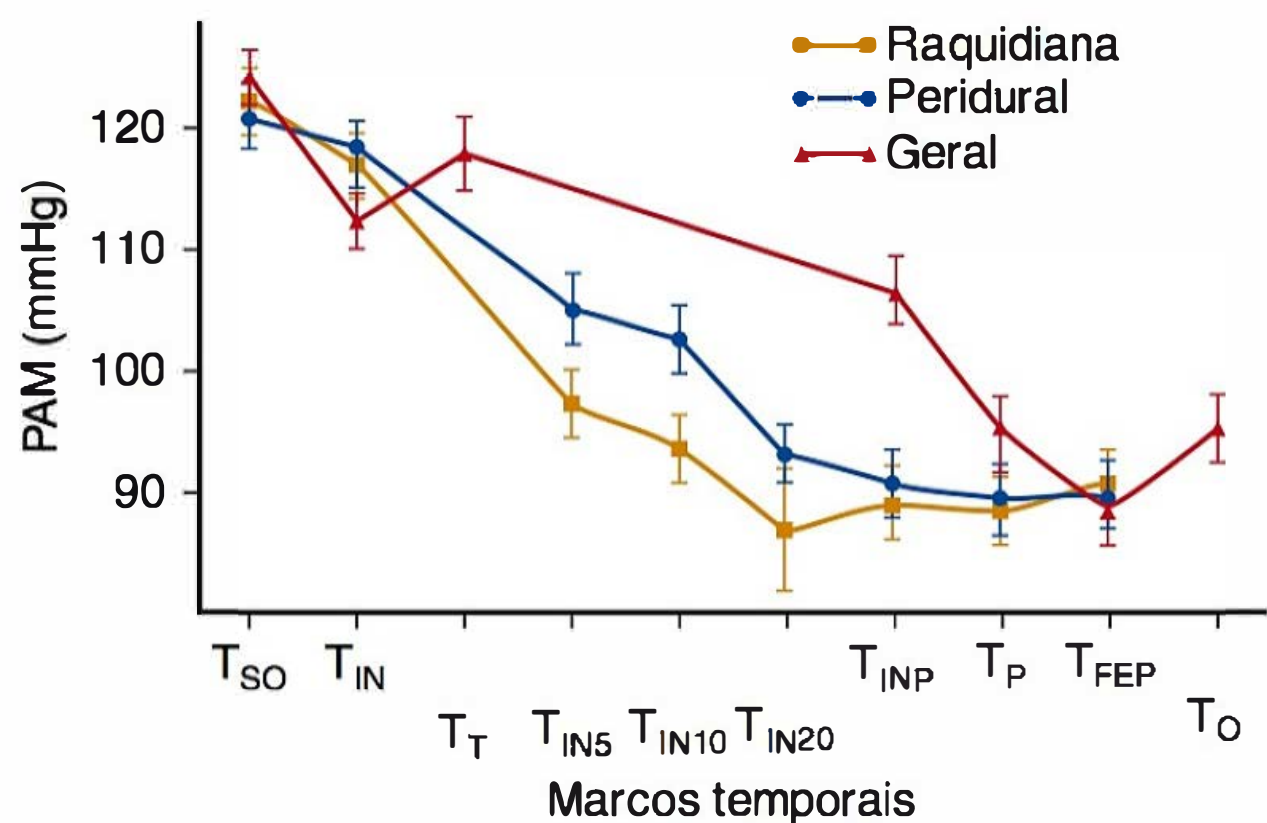
### Analgesia e anestesia

Durante os últimos 20 anos, o uso da analgesia por condução para as mulheres com a pré-eclâmpsia mostrou-se ideal. Os problemas iniciais com este método incluíram a hipotensão e perfusão uterinas diminuídas, causadas pelo bloqueio simpático nessas mulheres com hipervolemia atenuada. Relatou-se que o desenvolvimento de técnicas que utilizavam a lenta indução da analgesia peridural com soluções diluídas de agentes anestésicos se opõe à necessidade da rápida infusão de grandes volumes de cristalóide ou coloide para corrigir a hipotensão materna e em geral evita o edema agudo de pulmão (Hogg, 1999; Wallace, 1995). Além disso, o bloqueio peridural evita a anestesia geral, na qual a estimulação da intubação traqueal pode causar grave hipertensão súbita. Esses aumentos na pressão arterial podem gerar edema agudo de pulmão, edema cerebral ou hemorragia intracraniana. Por fim, a entubação traqueal pode ser particularmente difícil e, dessa forma, perigosa nas mulheres com edema das vias respiratórias decorrente da pré-eclâmpsia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013d).

Pelo menos dois estudos randomizados foram realizados para avaliar esses métodos de analgesia e anestesia. Wallace e colaboradores (1995) estudaram 80 mulheres no Parkland Hospital com pré-eclâmpsia grave que foram submetidas à cesariana. Elas não tinham recebido analgesia peridural para o trabalho de parto e foram randomizadas para receber anestesia geral, analgesia peridural ou analgesia raquiperidural combinada. A pressão arterial média pré-operatória delas aproximava-se de 170/110 mmHg, e todas exibiam proteinúria. Os tratamentos anestésico e obstétrico incluíram a terapia com medicamento anti-hipertensivo e líquidos intravenosos limitados. Os resultados perinatais em cada grupo foram similares. A hipotensão materna decorrente da analgesia regional foi tratada com a administração criteriosa de líquidos intravenosos. Em mulheres submetidas à anestesia geral, a pressão arterial materna foi manejada para evitar a hipertensão grave (**Figura 40-23**). Não houve complicações maternas ou fetais sérias atribuíveis a qualquer um dos três métodos anestésicos. Concluiu-se que todos os três são aceitáveis para o uso em mulheres com gestações complicadas pela pré-eclâmpsia grave se os passos são dados para garantir uma abordagem cuidadosa do método selecionado.

Outro estudo randomizado incluiu 70 mulheres com pré-eclâmpsia grave recebendo raquianalgesia *versus* anestesia geral (Dyer, 2003). Todas tinham uma linha da frequência cardíaca fetal não tranquilizadora, uma vez que as indicações para cesariana e os desfechos foram equivalentes. Dyer e colaboradores (2008) mostraram, mais adiante, que a menor resistência vascular e pressão arterial média induzida pelo bloqueio peridural foram efetivamente contrapostas pela infusão de fenilefrina para manter o débito cardíaco.





**FIGURA 40-23** Efeitos sobre a pressão arterial da anestesia geral *versus* analgesia peridural ou raquidiana para a cesariana em 80 mulheres com pré-eclâmpsia grave. PAM, pressão arterial média. Marcos temporais (T): IN, indução de anestesia; IN5, indução + 5 min; IN10, indução + 10 min; IN20, indução + 20 min; INP, incisão na pele; FEP, fechamento da pele; O, extubação; P, parto; SO, sala de operação; T, intubação traqueal (DeWallace, 1995, com autorização).

Em um estudo da University of Alabama em Birmingham, Head e colaboradores (2002) designaram aleatoriamente 116 mulheres com pré-eclâmpsia grave para receber analgesia peridural ou com meperidina intravenosa controlada pela paciente durante o trabalho de parto. Um protocolo padronizado limitava os líquidos intravenosos a 100 mL/h. Muitas mulheres, 9%, do grupo designado para a analgesia peridural precisaram de efedrina para a hipotensão. Conforme esperado, o alívio da dor foi superior no grupo da peridural, mas as outras complicações maternas e neonatais foram similares entre os grupos. Uma mulher em cada grupo desenvolveu o edema agudo de pulmão.

É importante enfatizar que a analgesia peridural não seja considerada tratamento da pré-eclâmpsia. Lucas e colaboradores (2001) estudaram 738 mulheres em trabalho de parto no Parkland Hospital que estavam com 36 semanas ou mais e que tinham hipertensão gestacional de gravidade variada. As pacientes foram aleatoriamente designadas para receber analgesia peridural ou com meperidina intravenosa controlada pela paciente. Os resultados maternos e dos recém-nascidos foram similares nos dois grupos de estudo. Conforme demonstrado na Tabela 40-17, embora a analgesia peridural resultasse em maior diminuição da pressão arterial média em comparação à meperidina, não se mostrou superior na prevenção da hipertensão grave recorrente mais adiante no trabalho de parto.

Por esses motivos, a criteriosa administração de líquidos nas mulheres gravemente pré-eclâpticas que recebem analgesia regional é a chave do seu tratamento. Newsome e colaboradores (1986) mostraram que a infusão vigorosa de cristalóide com o bloqueio peridural em mulheres com pré-eclâmpsia grave provocou a elevação da pressão capilar pulmonar em cunha. A reposição de volume agressiva nessas mulheres aumenta seu risco de edema pulmonar, especialmente nas primeiras 72 horas do pós-parto (Clark, 1985; Cotton, 1986a). Quando se desenvolve o edema agudo de pulmão, também há preocupação com o desenvolvimento do edema cerebral. Por fim, Heller e colaboradores (1983) demonstraram que muitos casos de edema faringolaríngeo estavam relacionados à terapia volumétrica agressiva.

**Hipertensão pós-parto grave persistente**

O potencial problema dos agentes anti-hipertensivos que causam grave comprometimento da perfusão uteroplacentária e, dessa maneira, do bem-estar fetal termina pelo parto. No pós-parto, quando surge a dificuldade de controlar a hipertensão grave ou quando o labetalol ou a hidralazina intravenosa estão sendo usados repetidamente, podem ser administrados regimes orais. São exemplos o labetalol ou outro β-bloqueador, a nifedipina ou outro bloqueador dos canais de cálcio, e a possível adição de um diurético tiazídico. A hipertensão persistente ou refratária provavelmente se deve à mobilização do líquido do edema intersticial e redistribuição para dentro do compartimento intravenoso, hipertensão crônica subjacente ou, com frequência, ambas (Sibai, 2002; Tan, 2002). Nas mulheres com hipertensão crônica e hipertrofia ventricular esquerda, a hipertensão pós-parto grave pode provocar edema agudo de pulmão pela insuficiência cardíaca (Cunningham, 1986, 2012; Sibai, 1987a).

**Furosemida**

Como a persistência da hipertensão grave corresponde ao início e à duração da diurese, bem como à mobilização do líquido extracelular, parece lógico que a maior diurese pela furosemida possa servir para acelerar o controle da pressão arterial. Para estudar isso, Ascarelli e colaboradores (2005) idealizaram um estudo randomizado que incluiu 264 mulheres pré-eclâpticas pós-parto. Depois do início da diurese espontânea, as pacientes foram designadas para 20 mg de furosemida oral, administrados diariamente, *versus* a ausência de terapia. As mulheres com doença leve tiveram controle da pressão arterial similar independentemente do fato de receberem trata-

**TABELA 40-17** Comparação dos efeitos cardiovasculares da analgesia peridural *versus* analgesia com meperidina controlada pela paciente durante o trabalho de parto em mulheres com hipertensão gestacional

Alteração hemodinâmica	Analgesia do trabalho de parto		Valor p
	Peridural (n = 372)	Meperidina (n = 366)	
Alteração da pressão arterial média (média)	−25 mmHg	−15 mmHg	< 0,001
Efedrina para hipotensão	11 %	0	< 0,001
Hipertensão grave depois da analgesia (PA ≥ 160/110 mmHg)	< 1%	1%	NS

NS, não significativo; PA, pressão arterial.  
Dados de Lucas, 2001.



mento ou placebo. Todavia, as mulheres com pré-eclâmpsia grave que foram tratadas, comparadas com aquelas que recebem placebo, tinham uma pressão arterial sistólica média mais baixa em dois dias, 142 *versus* 153 mmHg. Elas também requereram a administração menos frequente da terapia anti-hipertensiva durante o restante da hospitalização, 14 *versus* 26%, respectivamente.

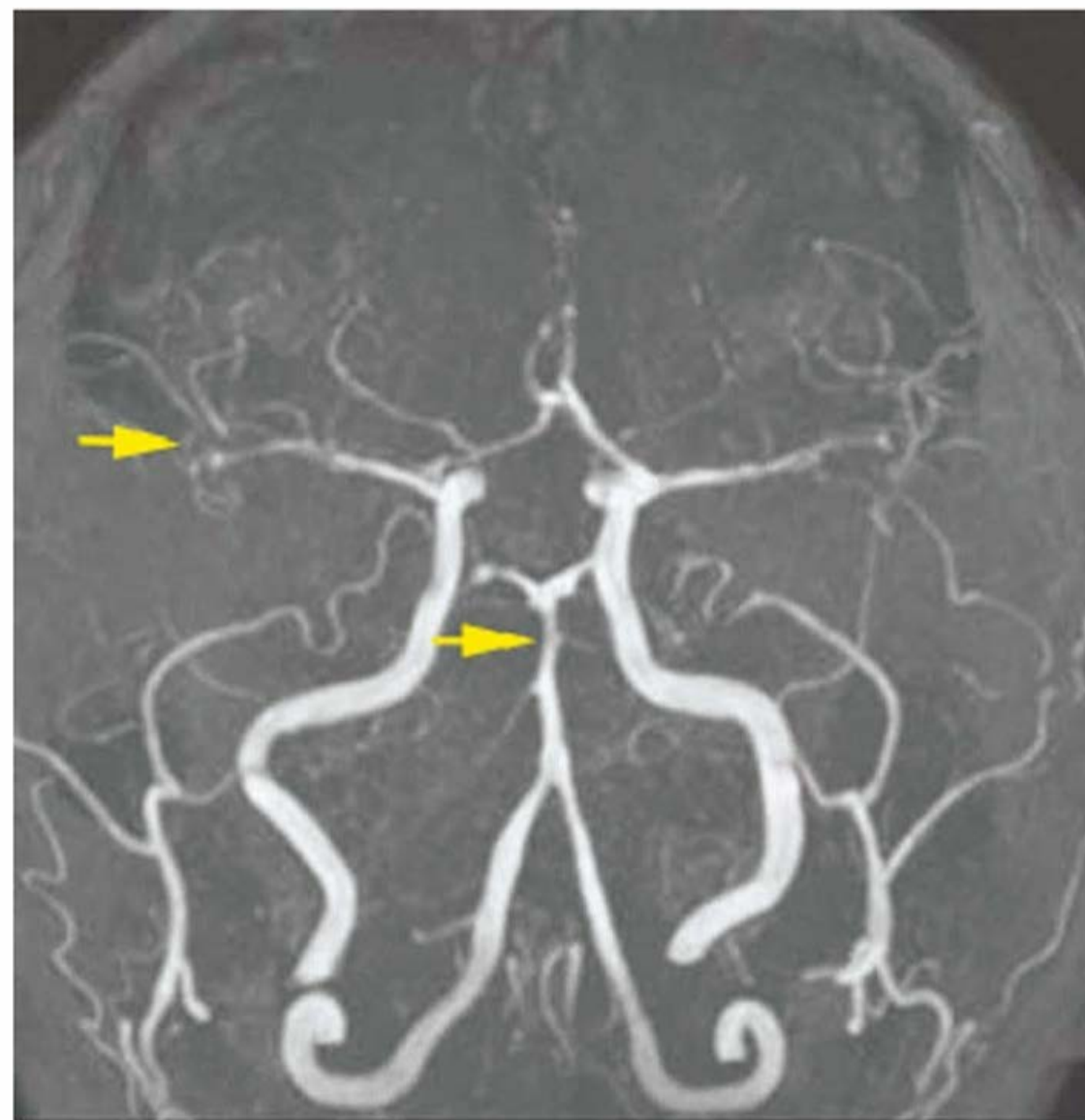
Usamos um método simples para estimar o excesso de líquido extracelular/intersticial. O *peso no pós-parto* é comparado ao *peso pré-natal* mais recente, seja da última consulta clínica ou na admissão para o parto. Na média, logo depois do parto, o peso materno deve ser reduzido em pelo menos 4,5 a 7 kg, dependendo de peso de nascimento, volume de líquido amniótico, peso da placenta e perda sanguínea. Por causa de diversas intervenções, principalmente as infusões de cristaloídes intravenosas administradas durante o parto vaginal operatório ou a cesariana, as mulheres com pré-eclâmpsia frequentemente apresentam um peso pós-parto *superior a seu último peso pré-natal*. Se este aumento de peso está associado à hipertensão pós-parto persistente grave, a diurese com a furosemida intravenosa costuma ser valiosa no controle da pressão arterial.

### Troca de plasma

Martin e colaboradores (1995) descreveram uma síndrome atípica em que a pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia persiste apesar do parto. Tais pesquisadores descreveram 18 dessas mulheres que encontraram durante um período de 10 anos. Eles defenderam a troca plasmática única ou múltipla para tais mulheres. Em alguns casos, 3 L de plasma foram trocados três vezes por uma exposição a 36 a 45 unidades doadoras para cada paciente, antes que se obtivesse uma resposta. Outros descreveram a troca plasmática efetuada nas mulheres pós-parto com síndrome HELLP (Förster, 2002; Obeidat, 2002). No entanto, em todos esses casos, a distinção entre a síndrome HELLP e a púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica não foi clara. Conforme discutido no **Capítulo 56**, em nossa experiência com mais de 50.000 mulheres com hipertensão gestacional entre quase 450.000 gestações cuidadas no Parkland Hospital até 2012, encontramos muito poucas mulheres com hipertensão pós-parto persistente, trombocitopenia e disfunção renal diagnosticadas como portadoras de microangiopatia trombótica (Dashe, 1998). Estas últimas síndromes que complicam a gravidez foram revisadas por Martin (2008) e George (2013) e colaboradores, que concluíram que um rápido teste diagnóstico para a atividade da enzima ADAMTS-13 poderia ser útil para diferenciar a maioria dessas síndromes.

### Síndrome da vasoconstrição cerebral reversível

Essa é outra causa de hipertensão persistente, cefaleia em “trovoada”, convulsões e achados no sistema nervoso central. Ela é uma forma de *angiopatia de pós-parto*. Como mostrado na **Figura 40-24**, ela é caracterizada por constrição segmentar difusa das artérias cerebrais e pode estar associada com AVE isquêmico e hemorrágico. A síndrome da vasoconstrição cerebral reversível possui várias causas provocadoras que incluem gravidez e, em particular, pré-eclâmpsia (Ducros, 2012). Ela é mais comum em mulheres e, em alguns casos, a vasoconstrição pode ser tão grave que pode causar isquemia cerebral ou infarto. Contudo, o tratamento adequado não é conhecido até o momento (Edlow, 2013).



**FIGURA 40-24** Síndrome da vasoconstrição cerebral reversível. A angiografia por ressonância magnética mostra vasoconstrição generalizada da circulação cerebral anterior e posterior (setas) (De Garcia-Reitboeck, 2013, com autorização.)

## ACONSELHAMENTO A FUTURAS GESTAÇÕES

Como abordado anteriormente, o remodelamento defeituoso das artérias espiraladas em algumas placentações tem sido proposto como a causa de pelo menos um fenótipo da pré-eclâmpsia. A falta de placentação profunda tem estado associada com pré-eclâmpsia, descolamento da placenta, restrição de crescimento fetal e parto pré-termo (Wikström, 2011). Com esse tipo de “síndrome de sobreposição”, os distúrbios de hipertensão podem servir como marcadores para o trabalho de parto pré-termo subsequente e restrição de crescimento fetal. Por exemplo, mesmo das gestações não hipertensas subsequentes, as mulheres que tiveram pré-eclâmpsia pré-termo correm risco aumentado de parto pré-termo (Connealy, 2013).

As mulheres que tiveram hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia estão em risco mais elevado de desenvolver complicações hipertensivas e metabólicas nas futuras gestações. Em geral, quanto mais precoce a pré-eclâmpsia for diagnosticada durante a gestação-índice, maior será a probabilidade de reincidência. Sibai e colaboradores (1986, 1991) demonstraram que as mulheres nulíparas diagnosticadas com pré-eclâmpsia antes de 30 semanas apresentam um risco de recidiva tão elevado quanto 40% durante uma gestação subsequente. Em um estudo prospectivo de 500 mulheres previamente dando à luz devido à pré-eclâmpsia em 37 semanas, a taxa de recorrência em uma gestação subsequente foi 23% (Bramham, 2011). Esses investigadores também descobriram um aumento no risco durante gestações subsequentes para parto pré-termo e restrição de crescimento fetal mesmo se essas mulheres permanecessem normotensas.

Em um estudo do Denmark Birth Registry, Lykke e colaboradores (2009b) analisaram nascimentos de fetos únicos em mais de 535.000 mulheres que tiveram um primeiro e um segundo partos. As mulheres cuja primeira gravidez foi complicada por pré-eclâmpsia entre 32 e 36 semanas apresentaram uma incidência de eclâmpsia aumentada em duas vezes em sua



segunda gravidez, 25 *versus* 14%, em comparação às mulheres normotensas durante a primeira gestação. Analisada por outra perspectiva, eles também descobriram que o parto pré-termo e a restrição de crescimento fetal na primeira gravidez aumentou significativamente o risco de pré-eclâmpsia na segunda gravidez.

Como provavelmente esperado, as mulheres com síndrome HELLP apresentam um risco substancial de recidiva nas gestações subsequentes. Em dois estudos o risco variou de 5 a 26%, mas o verdadeiro risco de recorrência provavelmente se situa entre esses dois extremos (Habli, 2009; Sibai, 1995). Mesmo quando a síndrome HELLP não reincide com as gestações subsequentes, há uma alta incidência de parto pré-termo, restrição do crescimento fetal, descolamento prematuro de placenta e cesariana (Habli; Hnat, 2002).

### CONSEQUÊNCIAS DE LONGO PRAZO

Durante os últimos 20 anos, acumulou-se a evidência de que a pré-eclâmpsia, igualmente aos distúrbios de crescimento fetal e parto pré-termo, é um marcador para mortalidade e morbidade cardiovascular subsequente. As mulheres com hipertensão identificada durante a gravidez devem ser avaliadas durante os primeiros meses após o parto, devendo ser aconselhadas sobre os riscos de longo prazo. O Working Group concluiu que a hipertensão atribuível à gestação deve se resolver em 12 semanas do parto (National High Blood Pressure Education Program, 2000). A persistência da condição além desse tempo é considerada hipertensão crônica. (Capítulo 50). O Magpie Trial Follow-Up Collaborative Group (2007) reportou que 20% de 3.375 mulheres pré-eclâmplicas, observadas em uma mediana de 26 meses após o parto, tinham hipertensão. Porém, mesmo quando a hipertensão não persiste no curto prazo, há atualmente evidência convincente de que o risco de morbidade cardiovascular por longo prazo mostra-se significativamente aumentado nas mulheres pré-eclâmplicas.

#### Morbidades cardiovascular e neurovascular

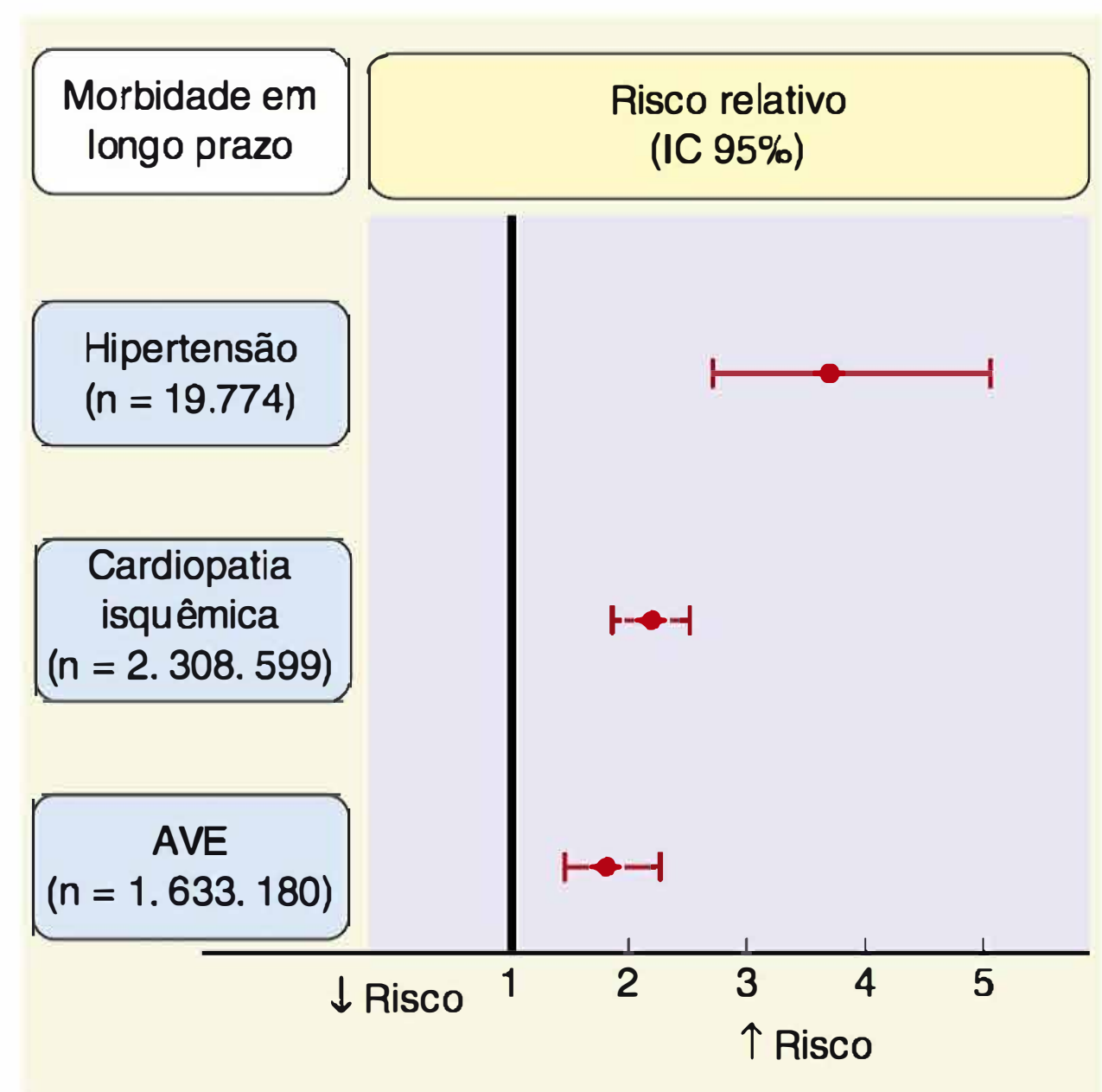
Com o advento dos bancos de dados nacionais, vários estudos confirmam que qualquer hipertensão durante a gravidez é um marcador para o aumento no risco de morbidade e mortalidade posteriormente na vida (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013c). Em um estudo de caso-controle da Islândia, Arnadottir e colaboradores (2005) analisaram os desfechos de 325 mulheres que apresentaram hipertensão que complicava a gravidez e que deram à luz de 1931 até 1947. Em um acompanhamento médio de 50 anos, 60% das mulheres com hipertensão relacionada à gravidez, comparadas com apenas 53% dos controles, tinham morrido. Quando comparadas a 629 controles grávidas normotensas, as prevalências de *cardiopatia isquêmica*, 24 *versus* 15%, e de *acidente vascular encefálico*, 9,5 *versus* 6,5%, estavam muito aumentadas nas mulheres que haviam tido hipertensão durante a gravidez. Em um estudo populacional sueco com mais de 400.000 mulheres nulíparas que deram à luz entre 1973 e 1982, Wikström e colaboradores (2005) também encontraram maior incidência de cardiopatia isquêmica nas mulheres com hipertensão associada à gestação anterior.

Lykke e colaboradores (2009a) citaram achados de um registro dinamarquês de mais de 780.000 nulíparas. Depois de

um acompanhamento médio de quase 15 anos, a incidência de *hipertensão crônica* aumentou significativamente em 5,2 vezes nas que tiveram hipertensão gestacional, 3,5 vezes depois da pré-eclâmpsia branda e 6,4 vezes após a pré-eclâmpsia grave. Depois de duas gestações hipertensivas, houve um aumento de 5,9 vezes na incidência de hipertensão crônica. É importante salientar que esses pesquisadores também relataram um risco significativamente aumentado em 3,5 vezes para o *diabetes tipo 2*.

Bellamy e colaboradores (2007) realizaram uma revisão sistemática e uma metanálise dos riscos de longo prazo para doença cardiovascular em mulheres com pré-eclâmpsia. Conforme demonstrado na **Figura 40-25**, os riscos na fase mais adiante na vida foram maiores para a hipertensão, cardiopatia isquêmica, AVE, tromboembolismo venoso, bem como mortalidade para todas as causas. Como enfatizado por vários investigadores, outros cofatores ou comorbidades estão relacionados à aquisição desses resultados adversos em longo prazo (Gastrich, 2012; Harskamp, 2007; Hermes, 2012; Spaan, 2012b), os quais incluem, mas não estão limitados à, síndrome metabólica, diabetes, obesidade, dislipidemia e aterosclerose. Essas conclusões são destacadas pelos achados de Berends e colaboradores (2008), que confirmaram os riscos constitucionais compartilhados pelos riscos vasculares correlatos por longo prazo nas mulheres pré-eclâmplicas, bem como em seus pais. Observações preliminares similares foram relatadas por Smith (2009, 2012) e Stekkinger (2013) e seus colaboradores.

Pelo menos em algumas dessas mulheres, as suas patologias cardiovasculares hipertensivas parecem ter iniciado próximo do momento de *seus* partos. Por exemplo, os indivíduos que nascem no pré-termo têm uma massa ventricular aumentada mais tarde na vida (Lewandowski, 2013). As mulheres que apresentam pré-eclâmpsia e que desenvolvem hipertensão crônica posteriormente na vida têm um índice de massa ventricular



**FIGURA 40-25** Consequências cardiovasculares em longo prazo da pré-eclâmpsia. Todas as diferenças  $p \leq 0,001$ . AVE, acidente vascular encefálico; IC, intervalo de confiança. (Dados de Bellamy, 2007.)



aumentado antes de tornarem-se hipertensas (Ghossein-Doha, 2013). Um fenômeno similar está associado ao parto pré-termo e a distúrbios de crescimento fetal.

### Sequelas renais

A pré-eclâmpsia parece também ser um marcador para a doença renal subsequente. Em um estudo preliminar, surgiu a possibilidade de que a podocitúria poderia ser um marcador para tal condição (Garrett, 2013). Em um estudo de 40 anos de registros de nascimento e doença renal em estágio terminal na Noruega, Vikse e colaboradores (2008) verificaram que, embora o risco absoluto de insuficiência renal fosse pequeno, a pré-eclâmpsia estava associada a um risco aumentado em quatro vezes. As mulheres com pré-eclâmpsia tinham um risco ainda maior. Esses dados precisam ser considerados sob a luz dos achados de que 15 a 20% das mulheres com pré-eclâmpsia que sofrem biópsia renal apresentam evidência de doença renal crônica (Chesley, 1978). Em outro estudo de acompanhamento de longo prazo, Spaan e colaboradores (2009) compararam mulheres originalmente pré-eclâmplicas com uma coorte de mulheres normotensas no parto. Depois de 20 anos do parto, era muito mais provável que as mulheres pré-eclâmplicas estivessem cronicamente hipertensas, 55 *versus* 7%, em comparação com as de controle. Elas também tinham maiores resistências vascular periférica e vascular renal, assim como menor fluxo sanguíneo renal. Contudo, esses dados não permitem conclusões de causa *versus* efeito.

### Sequelas neurológicas

Até recentemente, acreditava-se que as convulsões eclâmplicas não apresentavam sequelas significativas em longo prazo. No entanto, atualmente os achados apontam que este nem sempre é o caso. É preciso lembrar que quase todas as mulheres eclâmplicas apresentam áreas multifocais de edema perivascular e cerca de um quarto delas também apresenta áreas de infarto cerebral (Zeeman, 2004a).

Um grupo holandês relatou vários estudos de acompanhamento de longo prazo em mulheres com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia (Aukes, 2007, 2009, 2012). Esses pesquisadores descobriram persistência em longo prazo de lesões na substância branca cerebral sofridas no momento das convulsões eclâmplicas (Aukes, 2009). Quando estudadas com RM em uma média de sete anos, 40% das mulheres originalmente eclâmplicas tinham lesões de substância branca em maior número e mais agregadas na comparação com apenas 17% das mulheres de controle normotensas. Esses pesquisadores mais tarde também observaram essas lesões na substância branca em mulheres eclâmplicas sem convulsões (Aukes, 2012). Nos estudos destinados a avaliar a relevância clínica, Aukes e colaboradores (2007) reportaram que as mulheres originalmente eclâmplicas apresentavam o funcionamento cognitivo subjetivamente comprometido. Eles também reportaram que mulheres com múltiplas convulsões tinham a atenção sustentada comprometida na comparação com os controles normotensos (Postma, 2009). Recentemente, Wiegman e colaboradores (2012) descreveram que mulheres originalmente eclâmplicas em cerca de 10 anos tinham qualidade de vida relacionada à visão mais baixa na comparação com as pacientes-controle. Como não foram feitos estudos antes que essas mulheres sofressem a pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, os pesquisadores concluíram adequadamente

que a causa *versus* o efeito dessas lesões na substância branca permanece desconhecido.

## REFERÊNCIAS

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002252, 2007
- Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD: Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. *Am J Perinatol* 29(10):795, 2012
- Abd El Aal DE, Shahin AY: Management of eclampsia at Assiut University Hospital, Egypt. *Int J Gynaecol Obstet* 116(3):232, 2012
- Abdel-Hady ES, Fawzy M, El-Negri M, et al: Is expectant management of early-onset severe preeclampsia worthwhile in low-resource settings? *Arch Gynecol Obstet* 282(1):23, 2010
- Abdul-Karim R, Assali NS: Pressor response to angiotonin in pregnant and non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 82:246, 1961
- Abenhaim HA, Bujold E, Benjamin A, et al: Evaluating the role of bedrest on the prevention of hypertensive disease of pregnancy and growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 27(2):197, 2008
- Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, et al: Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 180:221, 1999
- Airolidi J, Weinstein L: Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 62:117, 2007
- Ajne G, Wolff K, Fyhrquist F, et al: Endothelin converting enzyme (ECE) activity in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 22:215, 2003
- Akkawi C, Kent E, Geary M, et al: The incidence of eclampsia in a single defined population with a selective use of magnesium sulfate. Abstract No 798. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, et al: Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 199:262.e1, 2008
- Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, et al: Severe preeclampsia and the very low-birthweight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol* 93:485, 1999
- Alexander JM, Cunningham FG: Management. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, et al: Magnesium sulfate for the prevention of eclampsia in women with mild hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 189:S89, 2003
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, et al: Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 108:826, 2006
- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, et al: Use of whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 113(6):1320, 2009
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 9, October 1999, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin No. 33, January 2002, Reaffirmed 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134, May 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 122:1122, 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Magnesium sulfate use in obstetrics. Committee Opinion No. 573, September 2013c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric analgesia and anesthesia. Practice Bulletin No. 36, July 2002, Reaffirmed 2013d
- Amorim MMR, Santos LC, Faúndes A: Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 180:1283, 1999
- Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, et al: Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol* 85:929, 2006
- Arango MF, Mejia-Mantilla JH: Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005400, 2006
- Armanini D: Preeclampsia. The role of aldosterone in hypertension and inflammation. *Hypertension* 59(6):1099, 2012



- Arnadottir GA, Geirsson RT, Arngrimsson Reynir, et al: Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *BJOG* 112:286, 2005
- Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, et al: Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 105:29, 2005
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Stewart LA: Antiplatelet agents for the prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual data. *Lancet* 369:179, 2007
- Atkinson MW, Guinn D, Owen J, et al: Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 173:1219, 1995
- August P, Jeyabalan A, Roberts JM: Chronic hypertension. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Aukes AM, de Groot JC, Aarnoudse JG, et al: Brain lesions several years after eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 200(5):504.e1, 2009
- Aukes AM, de Groot JC, Wiegman MJ, et al: Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG* 119(9):1117, 2012
- Aukes AM, Wessel I, Dubois AM, et al: Self-reported cognitive functioning in formerly eclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 197(4):365.e1, 2007
- Bagrov AY, Shapiro JI: Endogenous digitalis: Pathophysiologic roles and therapeutic applications. *Nat Clin Pract Nephrol* 4(7):378, 2008
- Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, et al: First-trimester metabolomic detection of late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):58.e1, 2013
- Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN: Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses* 64:17, 2005
- Barber D, Xing G, Towner D: Expectant management of severe eclampsia between 24–32 weeks gestation: a ten-year review. Abstract No 742. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al: Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 94:364, 1999
- Barton CR, Barton JR, O'Brien JM, et al: Mild gestational hypertension: differences in ethnicity are associated with altered outcomes in women who undergo outpatient treatment. *Am J Obstet Gynecol* 186:896, 2002
- Barton J, Barton L, Istwan N, et al: The frequency of elective delivery at 34.0–36.9 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension (MGHTN). Abstract No 252. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al: Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 194(1):239, 2006
- Belfort M, Anthony J, Saade G, et al: A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 348:304, 2003
- Belfort MA, Anthony J, Buccimazza A, et al: Hemodynamic changes associated with intravenous infusion of the calcium antagonist verapamil in the treatment of severe gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol* 75:970, 1990
- Belfort MA, Taskin O, Buhur A, et al: Intravenous nimodipine in the management of severe preeclampsia: double blind, randomized, controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 174:451, 1996
- Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, et al: Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 205(5):465.e1, 2011
- Belizan JM, Villar J: The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-getosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 33: 2202, 1980
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al: Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 335:974, 2007
- Benedetti TJ, Cotton DB, Read JC, et al: Hemodynamic observations in severe preeclampsia with a flow-directed pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol* 136:465, 1980
- Benedetti TJ, Kates R, Williams V: Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 152:330, 1985
- Benhamou D, Chassard D, Mercier FJ, et al: The seventh report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom: comparison with French data. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:38, 2009
- Berends AL, de Groot CJ, Sijbrands EJ, et al: Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertension* 51:1034, 2008
- Berg CJ, Callaghan WM, Swerson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2006. *Obstet Gynecol* 116(6):1302, 2010
- Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy-related deaths. *Obstet Gynecol* 106:1228, 2005
- Berks D, Steegers EAP, Molas M, et al: Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 114(6):1307, 2009
- Bhalla AK, Dhall GI, Dhall K: A safer and more effective treatment regimen for eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 34:14, 1994
- Bloom SL, Leveno KJ: Corticosteroid use in special circumstances: preterm ruptured membranes, hypertension, fetal growth restriction, multiple fetuses. *Clin Obstet Gynecol* 46:150, 2003
- Bolte AC, Gafar S, van Eyck J, et al: Ketanserin, a better option in the treatment of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 178:S118, 1998
- Bolte AC, van Eyck J, Gaffar SF, et al: Ketanserin for the treatment of preeclampsia. *J Perinat Med* 29:14, 2001
- Bombrys AE, Barton JR, Habli M, Sibai BM: Expectant management of severe preeclampsia at 27 ½ to 33 ½ weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol* 26:441, 2009
- Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, et al: Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 199:247.e1, 2008
- Borghi C, Esposti DD, Immordino V, et al: Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 183:140, 2000
- Borowski K, Kair L, Zeng S, et al: Lack of association of FAS gene and preeclampsia. Abstract No 706. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Boucoiran I, Thissier-Levy S, Wu Y, et al: Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol* 30(7):607, 2013
- Bramham K, Briley AL, Seed P, et al: Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 204(6):512.e1, 2011
- Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 208(6):468.e1, 2013
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, et al: The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):193, 2011
- Brown CEL, Cunningham FG, Pritchard JA: Convulsions in hypertensive, proteinuric primiparas more than 24 hours after delivery: eclampsia or some other cause? *J Reprod Med* 32:499, 1987
- Brown MA, Gallery EDM, Ross MR, et al: Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 159:297, 1988
- Brown MA, Zammit VC, Lowe SA: Capillary permeability and extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. *Clin Sci* 77:599, 1989
- Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D: The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 166:526, 1992
- Budden A, Wilkinson L, Buksh MJ, et al: Pregnancy outcomes in women presenting with pre-eclampsia at less than 25 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 46(5):407, 2006
- Bush KD, O'Brien JM, Barton JR: The utility of umbilical artery Doppler investigation in women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 184:1087, 2001
- Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, et al: Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 19(3):289, 2013
- Cahill A, Odibo A, Roehl K, et al: Impact of intrapartum antihypertensives on electronic fetal heart rate (EFM) patterns in labor. Abstract No. 615, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S262, 2013
- Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al: Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 338:701, 1998
- Carlson KL, Bader CL: Ruptured subcapsular liver hematoma in pregnancy: a case report of nonsurgical management. *Am J Obstet Gynecol* 190:558, 2004
- Carty DM, Siwy J, Brennand JE, et al: Urinary proteomics for prediction of preeclampsia. *Hypertension* 57(3):561, 2011
- Chaiworapongsa T, Robero R, Korzeniewski SJ, et al: Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):287.e1, 2013



- Chambers KA, Cain TW: Postpartum blindness: two cases. *Ann Emerg Med* 43:243, 2004
- Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, et al: Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol* 186:1174, 2002
- Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, et al: Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 187:595, 2002
- Chavarria ME, Lara-González L, González-Gleason A, et al: Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 188:986, 2003
- Chen BA, Parviainen K, Jeyabalan A: Correlation of catheterized and clean catch urine protein/creatinine ratios in preeclampsia evaluation. *Obstet Gynecol* 112:606, 2008
- Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 65:423, 1985
- Chesley LC (ed): *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1978
- Chesley LC, Williams LO: Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricemia of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 50:367, 1945
- Chowdhury JR, Chaudhuri S, Bhattacharyya N, et al: Comparison of intramuscular magnesium sulfate with low dose intravenous magnesium sulfate regimen for treatment of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 35:119, 2009
- Churchill D, Beever GD, Meher S, et al: Diuretics for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004451, 2007
- Cipolla MJ: Brief review: cerebrovascular function during pregnancy and eclampsia. *Hypertension* 50:14, 2007
- Cipolla MJ, Smith J, Kohlmeyer MM, et al: SKCa and IKCa channels, myogenic tone, and vasodilator responses in middle cerebral arteries and parenchymal arterioles: effect of ischemia and reperfusion. *Stroke* 40(4):1451, 2009
- Cipolla MJ, Zeeman GG, Cunningham FG: Cerebrovascular (patho)physiology in preeclampsia/eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Clark BA, Halvorson L, Sachs B, et al: Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol* 166:962, 1992
- Clark SL, Cotton DB, Wesley L, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1439, 1989
- Clark SL, Dildy GA III: Pulmonary artery catheterization. In Belfort M, Saade GR, Foley MR, et al (eds): *Critical Care Obstetrics*, 5th ed. West Sussex, Wiley-Blackwell, 2010, p 215
- Clark SL, Divon MY, Phelan JP: Preeclampsia/eclampsia: hemodynamic and neurologic correlations. *Obstet Gynecol* 66:337, 1985
- Clark SL, Hankins GD: Preventing maternal deaths: 10 clinical diamonds. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1):360, 2012
- Cnossen JS, de Ruyter-Hanhiarvi H, van der Post JA, et al: Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85(5):519, 2006
- Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J: A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 105(3):300, 1998
- Conde-Agudelo A, Belizan JM: Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gynaecol* 107:75, 2000
- Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM: Tests to predict preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Connealy B, Carreno C, Kase B, et al: A history of prior preeclampsia is a major risk factor for preterm birth. Abstract No. 619, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S264, 2013
- Conrad KP, Stillman I, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Conrad KP, Vernier KA: Plasma level, urinary excretion and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *Am J Physiol* 257:R847, 1989
- Coolman M, Timmermans S, de Groot CJ, et al: Angiogenic and fibrinolytic factors in blood during the first half of pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 119(6):1190, 2012
- Cornelis T, Aduayo A, Keunen J, et al: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 31:4, 2011
- Costantine MM, Cleary K, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network: Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol* 121(2 Pt 1):349, 2013
- Cotton DB, Jones MM, Longmire S, et al: Role of intravenous nitroglycerine in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 154:91, 1986a
- Cotton DB, Longmire S, Jones MM, et al: Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion. *Am J Obstet Gynecol* 154:1053, 1986b
- Crowther C: Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 97(2):110, 1990
- Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM: Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol* 99:13, 1992
- Cunningham FG: Liver disease complicating pregnancy. *Williams Obstetrics*, 19th ed. (Suppl 1). Norwalk, Appleton & Lange, 1993
- Cunningham FG: Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but... *Obstet Gynecol* 120(5):992, 2012
- Cunningham FG: Severe preeclampsia and eclampsia: systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol* 105(2):237, 2005
- Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 172:1291, 1995
- Cunningham FG, Lowe T, Guss S, et al: Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 153:358, 1985
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GDV, et al: Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 67:157, 1986
- Cunningham FG, Twickler D: Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 182:94, 2000
- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al: Plasma homocysteine in early and late pregnancy complicated with preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:155, 2004
- Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG: The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 91:662, 1998
- Davidge S, de Groot C, Taylor RN: Endothelial cell dysfunction and oxidative stress. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Demers S, Bujold E, Arenas E, et al: Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *Am J Perinatol* 31(2):99, 2014
- Dennis AT, Castro J, Carr C, et al: Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia* 67(10):1105, 2012a
- Dennis AT, Solnordal CB: Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia* 67(6):646, 2012b
- De Paco C, Kametas N, Rencoret G, et al: Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 111:292, 2008
- De-Rigil LM, Palacios C, Ansary A, et al: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD008873, 2012
- De Snoo K: The prevention of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 34:911, 1937
- de Vries JJ, van Pampus MG, Hague WM: Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 10(1):64, 2012
- De Wolf F, De Wolf-Peters C, Brosens I, et al: The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol* 137:58, 1980
- DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ: Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol* 155:293, 1999
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, et al: Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 186:253, 2002
- Ducros A: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 11(10):906, 2012
- Duffy CR, Odibo AO, Roehl KA, et al: Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate patterns in the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 119(6):1129, 2012
- Dugoff L, Cuckle H, Behrendt N, et al: First-trimester prediction of preeclampsia using soluble P-selectin, follistatin-related protein 3, complement 3a, soluble TNF receptor type 1, PAPP-A, AFP, inhibin A, placental growth factor, uterine artery Doppler and maternal characteristics. Abstract No. 589, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S252, 2013
- Dürr JA, Lindheimer MD: Control of volume and body tonicity. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 2nd ed. Stamford, Appleton & Lange, 1999, p 103



- Dyer RA, Els I, Farbas J, et al: Prospective, randomized trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace. *Anesthesiology* 99:561, 2003
- Dyer RA, Piercy JL, Reed AR, et al: Hemodynamic changes associated with spinal anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia. *Anesthesiology* 108(5):802, 2008
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, et al: Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 76:1061, 1990
- Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet* 345:1455, 1995
- Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, et al: Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 12(2):175, 2013
- Ehrenberg HM, Mercer BM: Abbreviated postpartum magnesium sulphate therapy for women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 108(4):833, 2006
- Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE: Role of the VEGF-A signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 106(2):32, 2007
- Erlebacher A: Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol* 31:387, 2013
- Ethridge J, Mercer B: Can preeclampsia be preliminarily diagnosed or excluded when the urine protein: creatinine ratio (TPCR) is < 300mg/g? Abstract No. 629, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S267, 2013
- Evans CS, Gooch L, Flotta D, et al: Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 58:57, 2011
- Everett TR, Mahendru AA, McEniery CM, et al: Raised uterine artery impedance is associated with increased maternal arterial stiffness in the late second trimester. *Placenta* 33(7):572, 2012
- Faas MM, Schuiling GA, Linton EA, et al: Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 182:351, 2000
- Finnerty FA, Buchholz JH, Tuckman J: Evaluation of chlorothiazide (Diuril) in the toxemias of pregnancy. *JAMA* 166:141, 1958
- Fisher S, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al: Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 154:806, 1986
- Flowers CE, Grizzle JE, Easterling WE, et al: Chlorothiazide as a prophylaxis against toxemia of pregnancy. A double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 84:919, 1962
- Fonseca JE, Méndez F, Cataño C, et al: Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 193:1591, 2005
- Förster JG, Peltonen S, Kaaja R, et al: Plasma exchange in severe postpartum HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:955, 2002
- Fukui A, Yokota M, Funamiz A, et al: Changes in NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 67(4):278, 2012
- Gamzu R, Rotstein R, Fusman R, et al: Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in peripheral venous blood of women with pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 98:307, 2001
- Gant NF, Chand S, Worley RJ, et al: A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 120:1, 1974
- Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, et al: A randomized trial of plasma volume expansion in hypertensive disorders of pregnancy: influence on the pulsatile indices of the fetal umbilical artery and middle cerebral artery. *Am J Obstet Gynecol* 192:233, 2005a
- Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, et al: Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J Hypertens* 22:1235, 2004
- Ganzevoort W, Rep A, PERTA investigators, et al: A randomized controlled trial comparing two temporizing management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 112:1337, 2005b
- Garcia-Reitboeck P, Al-Memar A: Images in clinical medicine: reversible cerebral vasoconstriction after preeclampsia. *N Engl J Med* 369(3):e4, 2013
- Garrett A, Craici I, White W, et al: Persistent urinary podocyte loss after preeclamptic pregnancies may be a possible mechanism of chronic renal injury. Abstract No. 618, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S263, 2013
- Gastrich MD, Gandhi SK, Pantazopoulos J, et al: Cardiovascular outcomes after preeclampsia or eclampsia complicated by myocardial infarction or stroke. *Obstet Gynecol* 120(4), 823, 2012
- Gaugler-Senden IP, Huijssoon AG, Visser W, et al: Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation. Audit in a tertiary referral center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 128:216, 2006
- Gebb J, Einstein F, Merkatz IR, et al: First trimester 3D power Doppler of the intervillous space in patients with decreased PAPP-A levels and increased uterine artery pulsatility index. Abstract No 279. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009a
- Gebb J, Landsberger E, Merkatz I, et al: First trimester uterine artery Doppler, PAPP-A and 3D power Doppler of the intervillous space in patients at risk for preeclampsia. Abstract No 251. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009b
- George EM, Granger JP: Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens* 24(9):964, 2011
- George JN, Charania RS: Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 39(2):153, 2013
- Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, et al: Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 185:792, 2001
- Getahun D, Ananth CV, Oyeese Y, et al: Primary preeclampsia in the second pregnancy. *Obstet Gynecol* 110:1319, 2007
- Ghidini A, Locatelli A: Monitoring of fetal well-being: role of uterine artery Doppler. *Semin Perinatol* 32:258, 2008
- Ghossein-Doha C, Peeters L, van Jeijster S, et al: Hypertension after preeclampsia is preceded by changes in cardiac structures and function. *Hypertension* 62(2):382, 2013
- Gilstrap LC, Cunningham FG, Whalley PJ: Management of pregnancy-induced hypertension in the nulliparous patient remote from term. *Semin Perinatol* 2:73, 1978
- Gortzak-Uzan L, Mezad D, Smolin A: Increasing amniotic fluid magnesium concentrations with stable maternal serum levels. A prospective clinical trial. *J Reprod Med* 50:817, 2005
- Groom KM, North RA, Stone PR, et al: Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 113(2):332, 2009
- Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, et al: Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 198:317.e1, 2008
- Habek D, Bobic MV, Habek JC: Oncotic therapy in management of preeclampsia. *Arch Med Res* 37:619, 2006
- Habli M, Eftekhari N, Wiebrach E, et al: Long term outcome of HELLP syndrome. Abstract No 763. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Haddad B, Barton JR, Livingston JC, et al: Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 183:444, 2000
- Haddad B, Kayem G, Deis S, et al: Are perinatal and maternal outcomes different during expectant management of severe preeclampsia in the presence of intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 196:237.e1, 2007
- Haggerty CL, Seifert ME, Tang G: Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2(2):158, 2012
- Hallak M, Berry SM, Madincea F, et al: Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentrations with maternal treatment. *Obstet Gynecol* 81:185, 1993
- Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML, et al: The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 181:1122, 1999
- Hankins GDV, Wendel GW Jr, Cunningham FG, et al: Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 150:506, 1984
- Harskamp RE, Zeeman GG: Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 334(4):291, 2007
- Hauser RA, Lacey DM, Knight MR: Hypertensive encephalopathy. *Arch Neurol* 45:1078, 1988
- Hauth JC, Cunningham FG, Whalley PJ: Management of pregnancy-induced hypertension in the nullipara. *Obstet Gynecol* 48:253, 1976
- Head BB, Owen J, Vincent RD Jr, et al: A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 99:452, 2002
- Hefler LA, Tempfer CB, Gregg AR: Polymorphisms within the interleukin-1 $\beta$  gene cluster and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 97:664, 2001
- Heilmann L, Rath W, Pollow K: Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost* 13: 285, 2007
- Heller PJ, Scheider EP, Marx GF: Pharyngo-laryngeal edema as a presenting symptom in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 62:523, 1983
- Hermes W, Ket JC, van Pampus MG, et al: Biochemical cardiovascular risk factors after hypertensive pregnancy disorders: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 67(12):793, 2012



- Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, et al: Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(1):68, 2012
- Hertig AT: Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. *Clinics* 4:602, 1945
- Hibbard JU, Shroff SG, Cunningham FG: Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancy. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334(8):494, 1996
- Hinselmann H: *Die Eklampsie*. Bonn, F Cohen, 1924
- Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, et al: Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 186:422, 2002
- Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, et al: Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol* 181:1096, 1999
- Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, et al: Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 91:669, 1998
- Horsager R, Adams M, Richey S, et al: Outpatient management of mild pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 172:383, 1995
- Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, et al: Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 174:975, 1996
- Hunter SK, Martin M, Benda JA, et al: Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol* 85:819, 1995
- Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, et al: Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 26: 389, 2007
- Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, et al: A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 184:1332, 2001
- Ito T, Sakai T, Inagawa S, et al: MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol* 16(6):1344, 1995
- Jamalzei B, Fallah S, Kashanian M, et al: Association of the apolipoprotein E variants with susceptibility to pregnancy with preeclampsia. *Clin Lab* 59(5-6):563, 2013
- Jana N, Dasgupta S, Das DK, et al: Experience of a low-dose magnesium sulfate regimen for the management of eclampsia over a decade. *Int J Gynaecol Obstet* 122(1):13, 2013
- Janzarik WG, Ehlers E, Ehmann R, et al: Dynamic cerebral autoregulation in pregnancy and the risk of preeclampsia. *Hypertension* 63:161, 2014
- Jeyabalan A, Stewart DR, McGonigal SC, et al: Low relaxin concentrations in the first trimester are associated with increased risk of developing preeclampsia. *Reprod Sci* 16:101A, 2009
- John JH, Ziebland S, Yudkin P, et al: Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomized controlled trial. *Lancet* 359:1969, 2002
- Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ: Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation. *J Pediatr* 160(4):573, 2012
- Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, et al: Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature* 453:1117, 2008
- Karumanchi A, Rana S, Taylor RN: Angiogenesis and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Karumanchi SA, Stillman IE, Lindheimer MD: Angiogenesis and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, 2009, p 87
- Kasawara KT, do Nascimento SL, Costa ML, et al: Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(10):1147, 2012
- Katz L, de Amorim MMR, Figueroa JN, et al: Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 198:283.e1, 2008
- Keiser S, Owens M, Parrish M, et al: HELLP syndrome II. Concurrent eclampsia in 70 cases. Abstract No 781. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26-31, 2009
- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, et al: Early pregnancy prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers. *Reprod Sci* 16:102A, 2009
- Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, et al: Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(1):28, 2012
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al: WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 367:1066, 2006
- Kirshon B, Lee W, Mauer MB, et al: Effects of low-dose dopamine therapy in the oliguric patient with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159:604, 1988
- Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, et al: Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 119(7):778, 2012
- Knight M, UK Obstetric Surveillance System (UKOSS): Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 114:1072, 2007
- Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, et al: Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multicentre randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 105:430, 1998
- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al: Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 374(9694):979, 2009
- Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, et al: Placental vascular lesion differences in pregnancy-induced hypertension and normotensive fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 202(6):561.e1, 2010
- Kozic JR, Benton SJ, Hutcheon JA, et al: Abnormal liver function tests as predictors of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 33(10):995, 2011
- Kraus D, Fent L, Heine RP, et al: Smoking and preeclampsia protection: cigarette smoke increases placental adrenomedullin expression and improves trophoblast invasion via the adrenomedullin pathway. Abstract No. 43, *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S26, 2013
- Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, et al: Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 66(4):225, 2011
- Kyle PM, Fielder JN, Pullar B, et al: Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG* 115:523, 2008
- Lachmeijer AMA, Crusius JBA, Pals G, et al: Polymorphisms in the tumor necrosis factor and lymphotoxin- $\alpha$  gene region and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 98:612, 2001
- Lam DS, Chan W: Images in clinical medicine. Choroidal ischemia in preeclampsia. *N Engl J Med* 344(10):739, 2001
- Lam GK, Hopoate-Sitake M, Adair CD, et al: Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: a secondary analysis of the DEEP trial. *Am J Obstet Gynecol* 209(2):119.e1, 2013
- Landesman R, Douglas RG, Holze E: The bulbar conjunctival vascular bed in the toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 68:170, 1954
- Langenveld J, Ravelli ACJ, van Kaam AH, et al: Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of national registry. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):540.e1, 2011
- Lara-Torre E, Lee MS, Wolf MA, et al: Bilateral retinal occlusion progressing to long-lasting blindness in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 100:940, 2002
- Lawlor DA, Morton SM, Nitsch D, Leon DA: Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension: results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *J Epidemiol Community Health* 59:49, 2005
- Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al: Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 79:14, 1992
- Lee SM, Romero R, Lee YJ, et al: Systemic inflammatory stimulation by micro-particles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 207(4):337.e1, 2012
- Leefflang MM, Cnossen JS, van der Post JA, et al: Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 133(1):12, 2007
- Le Ray C, Wavrant S, Rey E, et al: Induction or elective caesarean in severe early-onset preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. Abstract No 724. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26-31, 2009
- Leveno KJ, Alexander JM, McIntire DD, et al: Does magnesium sulfate given for prevention of eclampsia affect the outcome of labor? *Am J Obstet Gynecol* 178:707, 1998
- Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, et al: Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of  $\geq 15$  mm Hg to a level  $< 90$  mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 183:787, 2000
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 337:69, 1997



- Levine RJ, Lam C, Qian C et al: Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 355:992, 2006
- Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al: Preterm heart in adult life. Cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 127(2):197, 2013
- Li H, Gudnason H, Olofsson P, et al: Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclampsia women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:459, 2005
- Lindheimer MD, Conrad K, Karumanchi SA: Renal physiology and disease in pregnancy. In Alpern RJ, Hebert SC (eds): *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 4th ed. New York, Elsevier, 2008a, p 2339
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG: Hypertension in pregnancy [Invited Am Soc Hypertension position paper]. *J Am Soc Hypertens* 2:484, 2008b
- Lindheimer MD, Taylor RN, Cunningham FG, et al: Introduction, history, controversies, and definitions. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed, Amsterdam, Academic Press, 2014
- Liu L, Cooper M, Yang T, et al: Transcriptomics and proteomics ensemble analyses reveal serological protein panel for preeclampsia diagnosis. Abstract No. 642, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S272, 2013
- Livingston JC, Park V, Barton JR, et al: Lack of association of severe preeclampsia with maternal and fetal mutant alleles for tumor necrosis factor  $\alpha$  and lymphotoxin  $\alpha$  genes and plasma tumor necrosis  $\alpha$  levels. *Am J Obstet Gynecol* 184:1273, 2001
- Lo C, Taylor RS, Gamble G, et al: Use of automated home blood pressure monitoring in pregnancy: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 187:1321, 2002
- Loisel DA, Billstrand C, Murray K, et al: The maternal HLA-G 1597 DC null mutation is associated with increased risk of pre-eclampsia and reduced HLA-G expression during pregnancy in African-American women. *Mol Hum Reprod* 19(3):144, 2013
- López-Jaramillo P, Narváez M, Weigel RM, et al: Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecol* 96:648, 1989
- López-Llera M: Complicated eclampsia: Fifteen years' experience in a referral medical center. *Am J Obstet Gynecol* 142:28, 1982
- Loureiro R, Leite CC, Kahhale S, et al: Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience. *Am J Obstet Gynecol* 189:1350, 2003
- Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 333:201, 1995
- Lucas MJ, Sharma S, McIntire DD, et al: A randomized trial of the effects of epidural analgesia on pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 185:970, 2001
- Luft FC, Gallery EDM, Lindheimer MD: Normal and abnormal volume homeostasis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, 2009, p 271
- Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al: Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 53:944, 2009a
- Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J: Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 113:1217, 2009b
- Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, et al: A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 70:328, 1987
- Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Fraser A, et al: Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, preeclamptic, and essential hypertensive pregnancies. *Hypertension* 59(6):1241, 2012
- Mackay VA, Huda SS, Stewart FM, et al: Preeclampsia is associated with compromised maternal synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids, leading to offspring deficiency. *Hypertension* 60(4):1078, 2012
- Mackenzie RM, Sandrim VC, Carty DM, et al: Endothelial FOS expression and preeclampsia. *BJOG* 119(13):1564, 2012
- Madazli R, Budak E, Calay Z, et al: Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 107:514, 2000
- Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, et al: Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy* 25:1, 2009
- Magpie Trial Collaboration Group: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 359:1877, 2002
- Magpie Trial Follow-Up Collaborative Group: The Magpie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* 114:300, 2007
- Majander KK, Villa PM, Kivinen K, et al: A follow-up linkage study of Finnish pre-eclampsia families identifies a new fetal susceptibility locus on chromosome 18. *Eur J Hum Genet* 21(9):1024, 2013
- Makrides M, Duley L, Olsen SF: Marine oil, and other prostaglandin precursor supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003402, 2006
- Manten GT, van der Hoek YY, Marko Sikkema J, et al: The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med Hypotheses* 64:162, 2005
- Martin JN, Bailey AP, Rehberg JF, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. *Am J Obstet Gynecol* 199(2), 98, 2008
- Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K, et al: HELLP syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification System. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(12):1201, 2013
- Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, et al: Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia–eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 172:1107, 1995
- Martin JN Jr, Owens My, Keiser SD, et al: Standardized Mississippi protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy* 31(1):79, 2012
- Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al: Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 105(2):246, 2005
- Martin JN Jr, Thigpen BD, Rose CH, et al: Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 189:830, 2003
- Marya RK, Rathee S, Manrow M: Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 24:38, 1987
- Matijevic R, Johnston T: In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 106:78, 1999
- Mattar F, Sibai BM: Eclampsia: VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 182:307, 2000
- Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, et al: Relationship of twin zygosity and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 185:819, 2001
- Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 59:61, 2008
- Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, et al: Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111(5):649, 2003
- McCubbin JH, Sibai BM, Abdella TN, et al: Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesemia. *Lancet* 1:1058, 1981
- McDonald SD, Best C, Lam K: The recurrence risk of severe de novo pre-eclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. *BJOG* 116(12):1578, 2009
- McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, et al: Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol* 168(9):980, 2008
- McMahon K, Karumanchi SA, Stillman IE, et al: Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol* 10:66.e1, 2014
- Meher S, Duely L: Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 19:CD005939, 2006
- Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, et al: Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 120(4):496, 2013
- Melchiorre K, Sutherland G, Watt-Coote I, et al: Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 31(4):454, 2012
- Meldrum BS: Implications for neuroprotective treatments. *Prog Brain Res* 135:487, 2002
- Melrose EB: Maternal deaths at King Edward VIII Hospital, Durban. A review of 258 consecutive cases. *S Afr Med J* 65:161, 1984
- Mignini LE, Latthe PM, Villar J, et al: Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol* 105: 411, 2005
- Milne F, Redman C, Walker J, et al: Assessing the onset of pre-eclampsia I the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ* 339:b3129, 2009
- Moodley J: Maternal deaths associated with eclampsia in South Africa: lessons to learn from the confidential enquiries into maternal deaths, 2005–2007. *S Afr Med J* 100(11):717, 2010
- Morisaki H, Yamamoto S, Morita Y, et al: Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. *J ClinAnesth* 12(3):224, 2000



- Moroz L, Simhan H: Noninvasive hemodynamic monitoring and the phenotype of severe hypertension: a prospective cohort study. Abstract No. 635, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S269, 2013
- Morris RK, Riley RD, Doug M, et al: Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345:e4342, 2012
- Moseman CP, Shelton S: Permanent blindness as a complication of pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol* 100:943, 2002
- Mosimann B, Wagner M, Poon LC, et al: Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Prenat Diagn* 33(9):823, 2013
- Mostello D, Catlin TK, Roman L, et al: Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 187:425, 2002
- Murphy MA, Ayazifar M: Permanent visual deficits secondary to the HELLP syndrome. *J Neuroophthalmol* 25(2): 122, 2005
- Myatt L, Brewer AS, Langdon G, et al: Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 166:224, 1992
- Myatt L, Clifton R, Roberts J, et al: Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? *BJOG* 120(10):1183, 2013
- Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al: First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 119(6):2012a
- Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al: The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 120(4):815, 2012b
- Myers JE, Hart S, Armstrong S, et al: Evidence for multiple circulating factor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196(3):266.e1, 2007
- Myers JE, Tuytten R, Thomas G, et al: Integrated proteomics pipeline yields novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Hypertension* 61(6):1281, 2013
- National High Blood Pressure Education Program: Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:51, 2000
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. Clinical Guideline No. 107, August 2010
- Napolitano R, Thilaganathan B: Mean, lowest, and highest pulsatility index of the uterine artery and adverse pregnancy outcome in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):e8, 2012
- Navaratnam K, Alfirovic Z, Baker PN: A multi-centre phase IIa clinical study of predictive testing for preeclampsia: improved pregnancy outcomes via early detection (IMPROVED). *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13:226, 2013
- Nayeri U, Buhimschi C, Hardy J, et al: Evaluation of “unquantifiable” urine protein species in preeclampsia (PE). Abstract No. 659, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S278, 2013
- Ndaboine EM, Kihunrwa A, Rumanyika R, et al: Maternal and perinatal outcomes among eclamptic patients admitted to Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *Afr J Reprod Health* 16(1):35, 2012
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG: Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 209(5):456.e1, 2013
- Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, et al: Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol* 210:66.e1, 2014
- Nelson KB, Grether JK: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 95:263, 1995
- Ness RB, Roberts JM: Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 175(5):1365, 1996
- Newsome LR, Bramwell RS, Curling PE: Severe preeclampsia: hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 65:31, 1986
- Nguyen TM, Crowther CA, Wilkinson D, et al: Magnesium sulfate for women at term for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD009395, 2013
- Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, et al: The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *Br J Obstet Gynaecol* 111:200, 2004
- North RA, Taylor RS, Schellenberg J-C: Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 106:767, 1999
- Obeidat B, MacDougall J, Harding K: Plasma exchange in a woman with thrombotic thrombocytopenic purpura or severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 109:961, 2002
- O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, et al: Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 186:475, 2002
- Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, et al: First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol* 2013 33(9):670, 2013
- Oettle C, Hall D, Roux A, et al: Early onset severe pre-eclampsia: expectant management at a secondary hospital in close association with a tertiary institution. *BJOG* 112(1):84, 2005
- Øian P, Maltau JM, Noddleland H, et al: Transcapillary fluid balance in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 93:235, 1986
- Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Thorsdottir I, et al: Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *BJOG* 113:301, 2006
- Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, et al: Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 207:228.e1, 2012
- Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al: Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 107:382, 2000
- Ong SS, Moore RJ, Warren AY, et al: Myometrial and placental artery reactivity alone cannot explain reduced placental perfusion in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *BJOG* 110(10):909, 2003
- Ostchega Y, Zhang G, Sorlie P, et al: Blood pressure randomized methodology study comparing automatic oscillometric and mercury sphygmomanometer devices: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2010. *National Health Statistics Report* 59:1, 2012
- Palmer SK, Moore LG, Young DA, et al: Altered blood pressure and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 180:1161, 1999
- Papanna R, Mann LK, Kouides RW, et al: Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 112:135, 2008
- Parra MC, Lees C, Mann GE, et al: Vasoactive mediator release by endothelial cells in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 184:497, 2001
- Patrelli TS, Dal'asta A, Gizzo S, et al: Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(12):2570, 2012
- Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, et al: Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):140.e20, 2012
- Phelan JP, Yurth DA: Severe preeclampsia. I. Peripartum hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* 144(1):17, 1982
- Phillips JK, Janowiak M, Badger GJ, et al: Evidence for distinct preterm and term phenotypes of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23(7):622, 2010
- Pickles CJ, Broughton Pipkin F, Symonds EM: A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 99(12):964, 1992
- Pimenta E, Ruano R, Francisco R, et al: 3D-power Doppler quantification of placental vascularity in pregnancy complicated with hypertensive disorders. Abstract No. 652, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S275, 2013
- Pisani-Conway C, Simhan H: Does abnormal hemostasis as reflected by a thromboelastogram (TEG) correlate with preeclampsia disease severity? Abstract No. 621, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S264, 2013
- Podmow T, August P: Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 29(3):294, 2010
- Poon LC, Kametas N, Bonino S, et al: Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of pre-eclampsia. *BJOG* 115:866, 2008
- Postma IR, Wessel I, Aarnoudse JG, et al: Neurocognitive functioning in formerly eclamptic women: sustained attention and executive functioning. *Reprod Sci* 16:175A, 2009
- Poston L, Briley AL, Seed PT, et al: Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 367:1145, 2006
- Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al: Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 194:160.e1, 2006
- Powers RW, Evans RW, Ness RB, et al: Homocysteine is increased in preeclampsia but not in gestational hypertension (Abstract #375). *J Soc Gynecol Invest* 7(1):Suppl, 2000
- Pritchard JA: The use of magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet* 100:131, 1955
- Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA: Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 124:855, 1976
- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 148(7):951, 1984



- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, et al: How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol* 69:292, 1987
- Pritchard JA, Pritchard SA: Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 123(5):543, 1975
- Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, et al: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 250:87, 1954
- Raab W, Schroeder G, Wagner R, et al: Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxemic pregnancy. *J Clin Endocrinol* 16:1196, 1956
- Rafferty TD, Berkowitz RL: Hemodynamics in patients with severe toxemia during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 138:263, 1980
- Raijmakers MT, Dechend R, Poston L: Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 44:374, 2004
- Rana S, Hacker MR, Modest AM, et al: Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in two pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension* 60(2):451, 2012
- Redman CW, Sargent IL, Taylor RN: Immunology of abnormal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Redman CW, Tannetta DS, Dragovic RA, et al: Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 33(Suppl):S48, 2012
- Reimer T, Rohrmann H, Stubert J, et al: Angiogenic factors and acute-phase proteins in serum samples of preeclampsia and HELLP syndrome patients: a matched-pair analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(3):263, 2013
- Richards A, Graham DI, Bullock MRR: Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:416, 1988
- Roberge S, Giguere Y, Villa P, et al: Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 29(7):551, 2012
- Roberts CL, Ford JB, Algert CS, et al: Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open* 1(1):e000101, 2011
- Roberts JM: A randomized controlled trial of antioxidant vitamins to prevent serious complications associated with pregnancy related hypertension in low risk, nulliparous women. Abstract No 8. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26-31, 2009
- Rogers BB, Bloom SL, Leveno KJ: Atherosclerosis revisited: current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. *Obstet Gynecol Surv* 54:189, 1999
- Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, et al: Visual disturbance in (pre) eclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 67(4):242, 2012
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The management of severe pre-eclampsia. *RCOG Guideline* 10A:1, 2006
- Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR: Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 354:17, 2006
- Sagsoz N, Kucukozkan T: The effect of treatment on endothelin-1 concentration and mean arterial pressure in preeclampsia and eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 22:185, 2003
- Saito Y, Tano Y: Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina* 18:103, 1998
- Salinger DH, Mundle S, Regi A, et al: Magnesium sulphate for prevention of eclampsia: are intramuscular and intravenous regimens equivalent? A population pharmacokinetic study. *BJOG* 120(7):894, 2013
- Sanchez-Ramos L, Adair CD, Todd JC, et al: Erythrocyte membrane fluidity in patients with preeclampsia and the HELLP syndrome: a preliminary study. *J Matern Fetal Invest* 4:237, 1994
- Sarsam DS, Shamden M, Al Wazan R: Expectant versus aggressive management in severe preeclampsia remote from term. *Singapore Med J* 49(9):698, 2008
- Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH, et al: Ten years of confidential inquiries into maternal deaths in France, 1998-2007. *Obstet Gynecol* 122(4):752, 2013
- Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, et al: A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 181:862, 1999
- Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, et al: Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low birthweight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 276:1805, 1996
- Scholten RR, Hopman MT, Sweep FC, et al: Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 121(1):97, 2013
- Schutte JM, Schuitemaker NW, van Roosmalen J, et al: Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG* 115(10):1322, 2008
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al: Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 217:371, 2000
- Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, et al: Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:511, 2003
- Sep S, Verbeek J, Spaanderman M, et al: Clinical differences between preeclampsia and the HELLP syndrome suggest different pathogeneses. *Reprod Sci* 16:176A, 2009
- Sergis F, Clara DM, Galbriella F, et al: Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low molecular weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertension Pregnancy* 25:115, 2006
- Shahabi A, Wilson ML, Lewinger JP, et al: Genetic admixture and risk of hypertensive disorders of pregnancy among Latinas in Los Angeles County. *Epidemiology* 24(2):285, 2013
- Shear RM, Rinfret D, Leduc L: Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 192:1119, 2005
- Sheehan HL, Lynch JB (eds): *Cerebral lesions*. In *Pathology of Toxaemia of Pregnancy*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973
- Shekhar S, Chanderdeep S, Thakur S, et al: Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 122(5):1057, 2013
- Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 102:181, 2003
- Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 103:981, 2004
- Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 105:402, 2005
- Sibai BM: Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):470, 2012
- Sibai BM: Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 109:956, 2007a
- Sibai BM, Barton JR: Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 196:514, 2007b
- Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al: A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 167(1):879, 1992
- Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A: Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 155:1011, 1986
- Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, et al: A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 70:323, 1987a
- Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH: A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 150:728, 1984
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 182:938, 2000
- Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, et al: Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 156:1174, 1987b
- Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C: Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 165:1408, 1991
- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, et al: Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 171:818, 1994
- Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, et al: Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 172:125, 1995
- Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, et al: Eclampsia, 4. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol* 152:184, 1985
- Sibai BM, Stella CL: Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 200:481.e1, 2009
- Silver HM, Seebeck M, Carlson R: Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and non-proteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol* 179:87, 1998
- Smith GN, Pudwell J, Walker M, et al: Ten-year, thirty-year, and lifetime cardiovascular disease risk estimates following pregnancy complicated by preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 34(9):830, 2012
- Smith GN, Walker MC, Liu A, et al: A history of preeclampsia identifies women who have underlying cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 200:58.e1, 2009



- Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, et al: An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for preeclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth* 13:34, 2013
- Smyth RM, Spark P, Armstrong N, et al: Magpie Trial in the UK: methods and additional data for women and children at 2 years following pregnancy complicated by pre-eclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 9:15, 2009
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Sibai BM: Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 205(3):191, 2011
- Somjen G, Hilmy M, Stephen CR: Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J Pharmacol Exp Ther* 154(3):652, 1966
- Spaan JJ, Ekhardt T, Spaanderman MEA, et al: Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 113:853, 2009
- Spaan JJ, Ekhardt T, Spaanderman MEA, et al: Renal function after preeclampsia: a longitudinal pilot study. *Nephron Clin Pract* 120(3):c156, 2012a
- Spaan JJ, Sep SJS, Lopes van Balen V, et al: Metabolic syndrome as a risk factor for hypertension after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 120(2 Pt 1):311, 2012b
- Spargo B, McCartney CP, Winemiller R: Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 68:593, 1959
- Spencer J, Polavarapu S, Timms D, et al: Regional and monthly variation in rates of preeclampsia at delivery among U.S. births. Abstract No 294. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Spitz B, Magness RR, Cox SM: Low-dose aspirin. I. Effect on angiotensin II pressor responses and blood prostaglandin concentrations in pregnant women sensitive to angiotensin II. *Am J Obstet Gynecol* 159(5):1035, 1988
- Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, et al: Circulating concentration of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 197(2):176.e1, 2007
- Staff AC, Sibai BM, Cunningham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Staines-Urias E, Paez MC, Doyle P, et al: Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. *Int J Epidemiol* 41(6):1764, 2012
- Stekking E, Scholten R, van der Vlugt MJ, et al: Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study. *BJOG* 120(8):979, 2013
- Strickland DM, Guzik DS, Cox K, et al: The relationship between abortion in the first pregnancy and the development of pregnancy-induced hypertension in the subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 154:146, 1986
- Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM: Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(1):66, 2013
- Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO III: Plasma fibronectin levels in preeclampsia: a possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 150: 885, 1984
- Sugulle M, Herse F, Hering L, et al: Cardiovascular biomarker midregional proatrial natriuretic peptide during and after preeclamptic pregnancies. *Hypertension* 59(3):395, 2012
- Sunderji S, Sibai B, Wothe D et al: Differential diagnosis of preterm preeclampsia and hypertension using prototype automated assays for SVEGF R1 and PLGF: a prospective clinical study. Abstract No 249. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Suzuki Y, Yamamoto T, Mabuchi Y, et al: Ultrastructural changes in omental resistance artery in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 189:216, 2003
- Swank M, Nageotte M, Hatfield T: Necrotizing pancreatitis associated with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 120(2 Pt 2):453, 2012
- Szal SE, Croughan-Minibane MS, Kilpatrick SJ: Effect of magnesium prophylaxis and preeclampsia on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* 180:1475, 1999
- Taber EB, Tan L, Chao CR, et al: Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 186:1017, 2002
- Tajik P, van der Tuuk K, Koopmans CM, et al: Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild preeclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. *BJOG* 119(9):1123, 2012
- Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP: Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. 3. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 100:218, 1968
- Tan LK, de Swiet M: The management of postpartum hypertension. *BJOG* 109(7):733, 2002
- Task Force: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 122:1122, 2013
- Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, et al: Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 316:715, 1987
- Taylor RN, Roberts JM: Endothelial cell dysfunction. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 2nd ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1999, p 395
- Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, et al: Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 113: 369, 2006
- Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM, et al: Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 150:1, 1984
- Thornton C, Dahlen H, Korda A, et al: The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000–2008. *Am J Obstet Gynecol* 208(6):476.e1, 2013
- Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A: Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 157:1435, 1987
- Tompkins MJ, Thiagarajah S: HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 181:304, 1999
- Trommer BL, Homer D, Mikhael MA: Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 19:326, 1988
- Trudinger BJ, Cook CM: Doppler umbilical and uterine flowwaveforms in severe pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 97:142, 1990
- Tudela CM, McIntire DD, Alexander JM: Effect of maternal body mass index on serum magnesium levels given for seizure prophylaxis. *Obstet Gynecol* 121(2 pt 1):314, 2013
- Tuffnell DJ, Lilford RJ, Buchan PC, et al: Randomized controlled trial of day care for hypertension in pregnancy. *Lancet* 339:224, 1992
- Tun C, Quiñones JN, Kurt A, et al: Comparison of 12-hour urine protein and protein:creatinine ratio with 24-hour urine protein for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 207(3):233.e1, 2012
- Turnbull DA, Wilkinson C, Gerard K, et al: Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomized controlled trial of 395 women. *Lancet* 363:1104, 2004
- Umans JG, Abalos E, Cunningham FG: Antihypertensive treatment. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Urban G, Vergani P, Ghindini A, et al: State of the art: non-invasive ultrasound assessment of the uteroplacental circulation. *Semin Perinatol* 31(4), 232, 2007
- Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, et al: Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 52(5):873, 2008
- van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, et al: Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease—what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy* 29(4):2010
- van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, et al: Cerebral autoregulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 122:1064, 2013
- Vatten LJ, Asvold BO, Eskild A: Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(12):1388, 2012
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al: Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12:642, 2006
- Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, et al: Births: final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 48(3):1, 2000
- Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, et al: A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 181:858, 1999
- Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L: Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 118(3):186, 2012
- Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L: Retinal detachment in association with pre-eclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 114(3):223, 2011
- Vigil-De Gracia P, Ruiz E, Lopez JC, et al: Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy* 26(2):163, 2007
- Vigil-De Gracia P, Tejada OR, Minaca AC, et al: Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRE Latin Study, a randomized multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 209:425.e1, 2013
- Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al: Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 359:800, 2008



- Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al: Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomized placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomized trials. *BJOG* 120(1):64, 2013
- Villar J, Hany AA, Merialdi M, et al: World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 194:639, 2006
- Villar J, Purwar M, Merialdi M, et al: WHO randomised trial of vitamin C & E supplementation among women at high risk for preeclampsia and nutritional deficiency. Society of Maternal-Fetal Medicine Abstract No. 8. *Am J Obstet Gynecol* 197:S4, 2007
- Virchow R: *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt, Meidinger Sohn, 1856, p 778
- Volhard F: *Die doppelseitigen haematogenen Nierenerkrankungen*. Berlin, Springer, 1918
- Vollaard E, Zeeman G, Alexander JA, et al: "Delta eclampsia"—a hypertensive encephalopathy of pregnancy in "normotensive" women. Abstract No. 479, *Am J Obstet Gynecol* 197(6 Suppl):S140, 2007
- Vollebregt K, Van Leijden L, Westerhof B, et al: Arterial stiffness is higher in early pregnancy in women who will develop preeclampsia. Abstract No 712. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- von Dadelszen P, Firoz T, Donnay F, et al: Preeclampsia in low and middle income countries—health services lessons learned from the PRE-EMPT (Preeclampsia monitoring, prevention, and treatment) Project. *J Obstet Gynaecol Can* 34(10):917, 2012
- von Dadelszen P, Magee LA: Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 24(12):941, 2002
- von Mandach U, Lauth D, Huch R: Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 13:22, 2003
- Wagner SJ, Craici IM, Grande JP, et al: From placenta to podocyte: vascular and podocyte pathophysiology in preeclampsia. *Clin Nephrol* 78(3):241, 2012
- Walker JJ: Pre-eclampsia. *Lancet* 356:1260, 2000
- Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, et al: Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 86:193, 1995
- Wallace K, Wells A, Bennett W: African-Americans, preeclampsia and future cardiovascular disease: is nitric oxide the missing link? Abstract No 827. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Wallenburg HC, Makovitz JW, Dekker GA, et al: Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 327:1, 1986
- Walsh SW: Plasma from preeclamptic women stimulates transendothelial migration of neutrophils. *Reprod Sci* 16(3):320, 2009
- Wang LC, Huang CY, Want HK, et al: Magnesium sulfate and nimesulide have synergistic effects on rescuing brain damage after transient focal ischemia. *J Neurotrauma* 29(7):1518, 2012a
- Wang Y, Gu Y, Granger DN, et al: Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 186:214, 2002
- Wang Y, Zhao S, Loyd, et al: Increased urinary excretion of nephrin, podocalyxin, and  $\beta$ ig-h3 in women with preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol* 302(9):F1084, 2012b
- Ward K, Taylor RN: Genetic factors in the etiology of preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Watt-Morse ML, Caritis SN, Kridgen PL: Magnesium sulfate is a poor inhibitor of oxytocin-induced contractility in pregnant sheep. *J Matern Fetal Med* 4:139, 1995
- Weiner CP, Thompson LP, Liu KZ, et al: Endothelium derived relaxing factor and indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to thromboxane during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1171, 1992
- Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:159, 1982
- Weinstein L: Preeclampsia-eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 66:657, 1985
- Wicke C, Pereira PL, Neeser E, et al: Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: evaluation of diagnostic and therapeutic options—a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 190:106, 2004
- Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, et al: Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 173(1):872, 1995
- Widmer M, Villar J, Benigni A, et al: Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. *Obstet Gynecol* 109:168, 2007
- Wiegman MJ, de Groot JC, Jansonius NM, et al: Long-term visual functioning after eclampsia. *Obstet Gynecol* 119(5):959, 2012
- Wikström AK, Haglund B, Olovsson M, et al: The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG* 112:1486, 2005
- Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S: Previous preeclampsia and risks of adverse outcomes in subsequent nonpreeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 204(2):148.e1, 2011
- Wilson ML, Desmond DH, Goodwin TM, et al: Transforming growth factor-3 polymorphisms are associated with preeclampsia (PE). Abstract No 47. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 26–31, 2009
- Winkel CA, Milewich L, Parker CR Jr, et al: Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, nonpregnant and pregnant women, and adrenalectomized subjects. *J Clin Invest* 66:803, 1980
- Witlin AG, Friedman SA, Egerman RS, et al: Cerebrovascular disorders complicating pregnancy beyond eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 176:1139, 1997a
- Witlin AG, Friedman SA, Sibai BA: The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 176:623, 1997b
- Worley LC, Hnat MD, Cunningham FG: Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 198(3):297.e1, 2008
- Yang J, Shang J, Zhang S, et al: The role of renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA. *J Mol Endocrinol* 50(2):R53, 2013
- Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, et al: Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 189:574, 2003
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 28(2):127, 2009
- Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, et al: Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 190:714, 2004a
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM: Increased large-vessel cerebral blood flow in severe preeclampsia by magnetic resonance (MR) evaluation. Presented at the 24th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, New Orleans, February 2, 2004b
- Zhang C, Williams MA, King IB, et al: Vitamin C and the risk of preeclampsia—results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology* 13:382, 2002
- Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, et al: The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 181:1407, 1999
- Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, et al: Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 95(6):1378, 2012a
- Zhou X, Zhang GY, Wang J, et al: A novel bridge between oxidative stress and immunity: the interaction between hydrogen peroxide and human leukocyte antigen G in placental trophoblasts during preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 206(5):447.e7, 2012b
- Zilberberg E, Sivan E, Yinon Y, et al: Alterations in protein secretion in preeclampsia as a function of plurality—clinical implications. Abstract No. 623, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S265, 2013
- Zinaman M, Rubin J, Lindheimer MD: Serial plasma oncotic pressure levels and echoencephalography during and after delivery in severe preeclampsia. *Lancet* 1:1245, 1985
- Zondervan HA, Oosting J, Smorenberg-Schoorl ME, et al: Maternal whole blood viscosity in pregnancy hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 25:83, 1988
- Zwart JJ, Richters A, Öry F, et al: Eclampsia in The Netherlands. *Obstet Gynecol* 112:820, 2008



# Hemorragia Obstétrica

CONSIDERAÇÕES GERAIS	780
CAUSAS DA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA	784
ATONIA UTERINA	784
INVERSÃO UTERINA	787
LESÕES DO CANAL DE PARTO	788
HEMATOMAS PUERPERAIS	790
RUPTURA DO ÚTERO	791
DESCOLAMENTO PREMATURO DA PLACENTA	793
PLACENTA PRÉVIA	799
ACRETISMO PLACENTÁRIO	804
COAGULOPATIA DE CONSUMO	808
CONTROLE DA HEMORRAGIA	814

*A obstetria é uma especialidade sanguinolenta.*  
Dr. Jack Pritchard (1976b)

Em combinação com hipertensão e infecções, a hemorragia obstétrica ainda é um dos componentes da “tríade” abominável de causas de morte materna, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Essa é a principal razão de internação hospitalar das gestantes nas unidades de tratamento intensivo (UTIs) (Crozier, 2011; Small, 2012; Zeeman, 2003; Zwart, 2008). Nos Estados Unidos, conforme foi demonstrado pelo Pregnancy Mortality Surveillance System dos Centers for Disease Control and Prevention (Berg, 2010), as hemorragias foram a causa direta de mais de 13% dos 4.693 óbitos maternos relacionados com a gravidez. Do mesmo modo, Clark e colaboradores (2008) relataram que 12% dos óbitos maternos registrados no banco de dados da Hospital Corporation of America foram causados por hemorragia. Nos países em desenvolvimento, sua contribuição é ainda mais notável. Na verdade, isoladamente, a hemorragia é a causa mais importante de óbito materno em todo o mundo, e, nos países em desenvolvimento, é

responsável por 50% de todas as mortes maternas no pós-parto (Lalonde, 2006; McCormick, 2002).

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nos Estados Unidos, o coeficiente decrescente de mortalidade materna associada à hemorragia tem sido um avanço significativo. A redução das mortes causadas por hemorragias foi um dos principais fatores a contribuir para a redução do coeficiente de mortalidade materna durante o século XX – de cerca de 1.000 para apenas 10 por 100.000 nascimentos (Hoyert, 2007). Contudo, como foi ressaltado no [Capítulo 1](#), provavelmente 50% dos óbitos maternos não sejam notificados, e no mínimo um terço é considerado evitável. Desse modo, não é provável que as mortes causadas por hemorragia tenham alcançado um patamar mínimo irreduzível.

### Mecanismos da hemostasia normal

Um conceito importante ao entendimento da fisiopatologia e do tratamento das hemorragias obstétricas é o mecanismo pelo qual o organismo alcança hemostasia depois do parto normal. Vale lembrar que, pouco antes do término da gestação, um volume inacreditável de sangue – no mínimo 600 mL/min – circula através do espaço intervilo (Pates, 2010). Conforme descrito no [Capítulo 5](#), esse fluxo prodigioso circula pelas artérias espiraladas, cujo número médio é de 120. Também é importante recordar que esses vasos não possuem camada muscular em razão de sua remodelação endotrofoblástica, que cria um sistema de baixa pressão. Com o desprendimento da placenta, esses vasos localizados no sítio de implantação sofrem avulsão, e a hemostasia é conseguida primeiro por contração do miométrio, que comprime essa quantidade expressiva de vasos relativamente calibrosos ([Capítulo 2](#)). As contrações são seguidas de coagulação e obstrução da luz vascular.

Se, depois do parto, o miométrio da região exposta do sítio de implantação e das áreas adjacentes contrair vigorosamente, não é provável que ocorra hemorragia fatal originada dessa região de implantação placentária. *É importante ressaltar que a normalidade do sistema de coagulação não é necessária à hemostasia pós-parto, a menos que existam lacerações do útero,*



do canal de parto ou do períneo. Contudo, ao mesmo tempo, hemorragias puerperais fatais podem ocorrer em consequência da atonia uterina, apesar da coagulação normal. Os fragmentos aderidos da placenta ou os coágulos sanguíneos volumosos que impedem a contração miometrial eficaz podem interferir com a hemostasia no sítio de implantação.

Definição e incidência

Tradicionalmente, a hemorragia do pós-parto tem sido definida como perda sanguínea igual ou maior que 500 mL depois da conclusão do terceiro estágio do trabalho de parto. Isso é problemático, pois quase 50% de todas as mulheres que dão à luz por parto vaginal perdem esse volume de sangue ou mais, quando as perdas são avaliadas quantitativamente (Pritchard, 1962). Esses resultados estão ilustrados na **Figura 41-1** e também mostram que cerca de 5% das mulheres que têm partos normais perdem mais de 1.000 mL de sangue. *Esses estudos também mostram que a perda sanguínea estimada em geral é apenas metade da perda real.* Por essa razão, a perda sanguínea estimada acima da “média” (500 mL) deve alertar o obstetra quanto à possibilidade de sangramento excessivo. Marcas calibradas no campo obstétrico aumentam a precisão da estimativa, mas mesmo essa técnica subestima a perda sanguínea em comparação com os métodos mais precisos (Sosa, 2009; Toledo, 2007).

Em geral, o volume sanguíneo de uma gestante com hipervolemia normal induzida pela gravidez aumenta em 50%, mas esse aumento oscila na faixa de 30 a 60% – 1.500 a 2.000 mL em uma mulher mediana (Pritchard, 1965). A **Tabela 41-1** ilustra a equação usada para calcular o volume sanguíneo. Existe um axioma de que a gestante normal tolera, sem qualquer redução do hematócrito pós-parto, sangramentos durante o parto que se aproximam do volume de sangue acrescentado durante a gravidez. Desse modo, quando a perda sanguínea é menor que o volume acrescentado pela gravidez, o hematócrito permanece estável na fase aguda e durante os primeiros dias do pós-parto. Em seguida, o hematócrito aumenta à medida que o volume plasmático da puérpera volta ao normal durante a semana seguinte ou mais. *Sempre que o hematócrito pós-parto for inferior ao determinado no momento da internação hospitalar para a realização do parto, a perda sanguínea poderá ser estimada pela soma do volume de sangue acrescentado durante a gravidez calculado mais*

TABELA 41-1 Cálculo do volume sanguíneo materno total

<b>Volume sanguíneo pré-concepcional<sup>a</sup>:</b> $\frac{(\text{estatura [polegadas]} \times 50) + (\text{peso [libras]} \times 25)}{2}$ = volume sanguíneo (mL)
<b>Volume sanguíneo gestacional:</b> Em média, aumenta entre 30 e 60% acima do volume pré-concepcional calculado Aumenta ao longo de toda a gestação e estabiliza em torno das 34 semanas Em geral, é maior na faixa normal-baixa de hematócrito (cerca de 30) e menor na faixa normal-alta de hematócrito (cerca de 40) O aumento médio é de 40 a 80% nas gestações multifetais O aumento médio é menor quando há pré-eclâmpsia – os volumes variam inversamente com a gravidade
<b>Volume sanguíneo pós-parto com hemorragia grave:</b> Deve-se esperar o retorno imediato ao volume total pré-concepcional depois da reposição de volume A hipervolemia da gravidez não pode ser normalizada depois do parto

<sup>a</sup>Fórmula derivada por determinação do volume sanguíneo e das perdas de sangue de mais de 100 mulheres utilizando eritrócitos marcados com <sup>51</sup>Cr. Modificada de Hernandez, 2012.

500 mL para cada 3% de redução do hematócrito. Nessas mulheres, a perda sanguínea pode ser calculada utilizando a fórmula de Hernandez e colaboradores (2012). Resumidamente, esses pesquisadores utilizaram os volumes eritrocitários entre a internação hospitalar e a alta para computar a perda sanguínea total.

A perda sanguínea excessiva tem sido estimada por vários métodos, inclusive determinações diretas da perda sanguínea utilizando um declínio predeterminado do hematócrito ou da concentração de hemoglobina, ou contando o número de mulheres transfundidas. Entre esses métodos, a determinação direta foi realizada em dois centros de pesquisa da Argentina e do Uruguai (Sosa, 2009). Campos obstétricos especialmente moldados foram usados para recolher o sangue do parto vaginal. Esses pesquisadores relataram que 10,8% das mulheres tiveram hemorragias maiores que 500 mL, enquanto 1,9% teve perdas acima de 1.000 mL. Essas estimativas provavelmente são muito baixas.

Tita e colaboradores (2012) utilizaram a redução percentual de 6 pontos do hematócrito do pós-parto para definir hemorragias clinicamente significativas depois do parto vaginal. Essa redução indica claramente que houve perdas sanguíneas maiores que 1.000 mL nas mulheres de peso mediano. Esses autores demonstraram reduções desse patamar em 25% das mulheres, o que é compatível com os resultados ilustrados na **Figura 41-1**.

O último marcador usado para estimar a incidência de hemorragia é o índice transfusional. Em vista das condutas conservadoras prevalentes no que se refere à reposição de sangue, os índices citados mais recentemente são menores que os índices transfusionais descritos nos primeiros estudos. No estudo citado antes e realizado por Tita e colaboradores (2012), mais de 6% das mulheres submetidas a partos vaginais receberam tratamento inter-

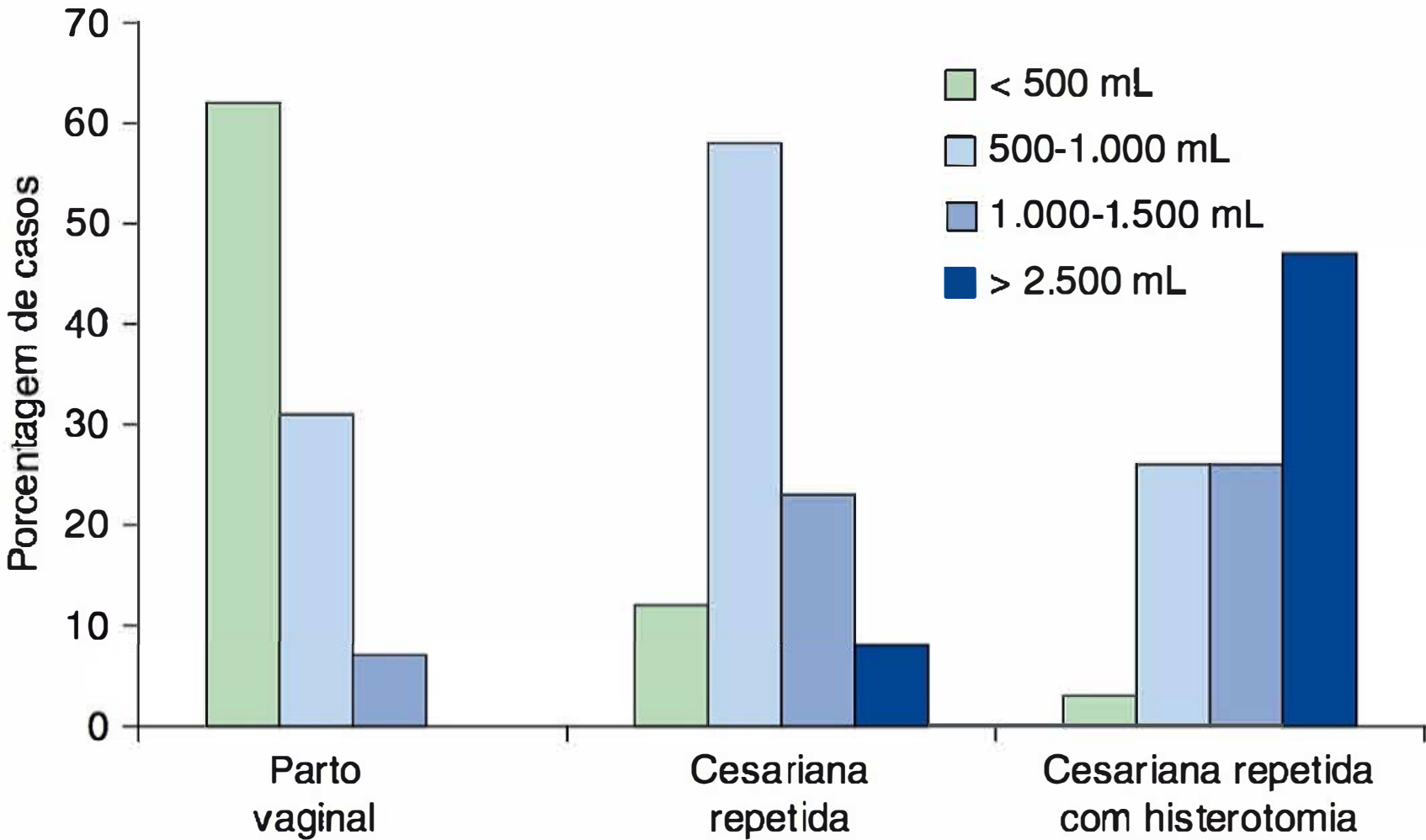


FIGURA 41-1 Sangramentos associados ao parto vaginal, à cesariana repetida e às cesarianas repetidas com histerotomia. (Dados segundo Pritchard, 1962.)



vencionista e transfusões sanguíneas. Em um estudo com mais de 66.000 mulheres que deram à luz no Parkland Hospital entre 2002 e 2006, Hernandez e colaboradores (2012) demonstraram que 2,3% receberam transfusão sanguínea para corrigir hipovolemia. A metade dessas mulheres foi submetida à cesariana. É importante ressaltar que, entre as mulheres transfundidas, esses pesquisadores calcularam que a perda sanguínea média foi de cerca de 3.500 mL. Em um estudo recente realizado na Austrália, 1,6% das mulheres que deram à luz em 2010 foram transfundidas (Patterson, 2014). Por fim, de acordo com um estudo norueguês com base em um banco de dados, Skjeldestad e Øian (2012) demonstraram sangramentos maiores que 1.250 mL em 2,7% das mulheres submetidas a cesarianas.

Desse modo, está claro que sangramentos significativos ocorrem em cerca de 25% dos partos vaginais. Os volumes e as porcentagens relacionadas com o parto cesariano são muito maiores.

Quando são analisadas auditorias das estatísticas de alta, fica evidente que as hemorragias também são subnotificadas. Em um exemplo, Bateman e colaboradores (2010) estudaram a Nationwide Inpatient Sample de 2004 e chegaram ao índice relatado de 2,9% de hemorragia pós-parto. Do mesmo modo, utilizando uma amostra de quase 185.000 desfechos de partos registrados no banco de dados do National Hospital Discharge Summary, que representavam mais de 40 milhões de nascimentos, Berg e colaboradores (2009) demonstraram que as taxas de incidência de hemorragia pós-parto eram de 2,0 e 2,6% em duas épocas. Em um estudo populacional canadense, a incidência de hemorragia pós-parto secundária à atonia aumentou de 3,6 para 4,8% entre 2001 e 2009 (Mehrabadi, 2013). Por outro lado, um estudo realizado por Kramer e colaboradores (2013) referente ao período de 1999 a 2008 demonstrou que o índice de hemorragia pós-parto grave aumentou de apenas 1,9 para 4,2 por 1.000 nascimentos. No mesmo intervalo, os índices transfusionais relatados entre 1991 e 2003 aumentaram de apenas 3 para 5 por 1.000 nascimentos – todos valores muito menores, quando comparados com os índices obtidos pelos estudos prospectivos citados antes.

Condições predisponentes

Existem inúmeras condições clínicas nas quais os riscos de hemorragia obstétrica e suas consequências podem ser consideravelmente maiores. A relação abrangente apresentada na Tabela 41-2 ilustra que a hemorragia pode ocorrer em qualquer fase da gestação, durante o parto e no puerpério. Desse modo, qualquer descrição de hemorragia obstétrica deve incluir a idade gestacional. O uso de termos como *sangramento do terceiro trimestre* não é recomendado, em razão de sua imprecisão.

É importante salientar que os serviços de obstetrícia e anestesia, que são inadequados em algumas regiões, contribuem para os óbitos maternos secundários à hemorragia. Isso certamente inclui hospitais dos EUA. No Reino Unido, isso foi avaliado quantitativamente pelo Confidential Enquiry into Maternal and Child Health, de 2002, que concluiu que a maioria dos óbitos maternos causados por hemorragia estava associada a cuidados abaixo do padrão (Weindling, 2003). Experiências semelhantes foram relatadas no Japão e na Holanda (Nagaya, 2000; Zwart, 2008).

Tempo de ocorrência da hemorragia

Tradicionalmente, as hemorragias obstétricas têm sido classificadas em *pré-parto* – por exemplo, placenta prévia ou descola-

TABELA 41-2 Hemorragia obstétrica: causas, fatores predisponentes e pacientes em risco

<b>Implantação anormal da placenta</b> Placenta prévia Descolamento prematuro da placenta Placenta acreta/increta/percreta Gravidez ectópica Mola hidatiforme	<b>Atonia uterina</b> Hiperdistensão uterina Macrossomia fetal Gestação múltipla Polidrâmnio Trombos retidos Indução do trabalho de parto Anestesia ou analgesia Anestésicos halogenados Analgesia de condução com hipotensão Anormalidades do trabalho de parto Trabalho de parto rápido Trabalho de parto prolongado Trabalho de parto estimulado Corioamnionite Atonia uterina pregressa
<b>Lesões do canal de parto</b> Episiotomia e lacerações Parto a fórceps ou a vácuo Cesariana ou histerotomia Ruptura uterina Útero previamente fibrosado Multiparidade Hiperestimulação Trabalho de parto impedido Manipulação intrauterina Rotação a fórceps intermediário Extração em apresentação pélvica	<b>Distúrbios da coagulação – intensificam outras causas</b> Transfusões maciças Descolamento da placenta Síndrome séptica Síndrome de pré-eclâmpsia grave Esteatose hepática aguda Tratamento com anticoagulante Coagulopatias congênitas Embolia de líquido amniótico Retenção prolongada do feto morto Abortamento induzido por soro fisiológico
<b>Fatores obstétricos</b> Obesidade Hemorragia puerperal pregressa Gestação prematura inicial Síndrome séptica	
<b>Pacientes em risco</b> Pré-eclâmpsia/eclâmpsia Insuficiência renal crônica Gestante constitucionalmente pequena	

mento prematuro da placenta – ou *pós-parto* – em geral causada por atonia uterina ou lacerações do trato genital. Entretanto, esses termos são inespecíficos quando aplicados às pacientes individualmente, sendo recomendável especificar a causa e a idade gestacional como fatores descritivos.

Hemorragia pré-parto

Os sangramentos que ocorrem nos diversos estágios da gestação podem fornecer indícios quanto à etiologia. Alguns aspectos dos sangramentos que ocorrem na primeira metade da gravidez em consequência de abortamento ou gestação ectópica estão descritos nos Capítulos 18 e 19, respectivamente. As descrições subsequentes aplicam-se às gestações com feto vivo, viável e a termo. Nesses casos, a avaliação rápida sempre deve considerar os efeitos fetais deletérios da hemorragia materna.

Sangramento vaginal discreto é comum durante o trabalho de parto ativo. Essa “exibição sanguinolenta” é causada pelo apagamento e pela dilatação do colo com laceração de vasos diminutos. Entretanto, o sangramento uterino originado acima do colo é preocupante. Isso pode ser causado pela separação parcial da placenta prévia implantada nas proximidades imediatas do canal cervical, ou pode ser atribuído ao descolamento prematuro da placenta ou a uma laceração uterina. Em casos raros, pode haver inserção velamentosa do cordão umbilical, e os



vasos placentários afetados podem sobrepor-se ao colo – *vasa previa*. A hemorragia fetal ocorre depois da laceração desses vasos no momento da ruptura das membranas. Em algumas mulheres praticamente a termo, a causa do sangramento uterino não é identificada, o sangramento assintomático cessa, e não há uma causa anatômica aparente por ocasião do parto. *A pesar disso, qualquer gestante com sangramento pré-parto ainda se encontra em risco aumentado de evolução desfavorável, mesmo que a hemorragia tenha regredido e a ultrassonografia tenha excluído a possibilidade de placenta prévia.*

Vários estudos avaliaram os sangramentos que ocorrem no início e na fase intermediária do terceiro trimestre. Lipitz e colaboradores (1991) demonstraram que 25% das 65 mulheres atendidas consecutivamente com sangramento uterino entre 14 e 26 semanas tinham descolamento prematuro ou placenta prévia e, desse grupo, um terço deu à luz a fetos que finalmente morreram. Mais tarde, outros autores publicaram resultados semelhantes (Ajayi, 1992; Leung, 2001). A Canadian Perinatal Network descreveu 806 mulheres com hemorragia entre 22 e 28 semanas de gestação (Sabourin, 2012). Descolamento prematuro da placenta (32%), placenta prévia (21%) e sangramento cervical (6,6%) foram as causas mais comuns identificadas e, em um terço dos casos, não havia uma causa definível. Entre todas as mulheres estudadas, 44% entraram em trabalho de parto com 29 semanas de gestação ou menos. Evidentemente, os sangramentos do segundo e do terceiro trimestre estão associados a um prognóstico gestacional desfavorável.

## Hemorragia pós-parto

Na maioria dos casos, não é possível nem necessário determinar a causa da hemorragia pós-parto. As causas frequentes são atonia uterina com sangramento originado do sítio de implantação da placenta, traumatismo do trato genital, ou ambos (ver [Tabela 41-2](#)). Em geral, a hemorragia pós-parto é evidente. Exceções importantes são acúmulos intrauterinos e intravaginais despercebidos de sangue e ruptura do útero com sangramento intraperitoneal. A avaliação inicial deve tentar diferenciar entre atonia uterina e lacerações do trato genital. As considerações principais referem-se aos fatores de risco predisponentes relacionados na [Tabela 41-2](#), exame do trato genital baixo e avaliação do tono uterino. A atonia é reconhecida quando o útero está macio e pastoso à palpação bimanual e pela expressão de coágulos e sangue durante a massagem uterina.

Quando o sangramento persiste, embora o útero esteja firme e bem contraído a causa mais provável da hemorragia são lacerações. Sangue rutilante também sugere sangramento arterial. *Para confirmar que a causa do sangramento são lacerações, é essencial realizar uma cuidadosa inspeção da vagina, do colo e do útero.* Em alguns casos, o sangramento pode ser causado por atonia e traumatismo, principalmente depois dos partos vaginais a fórceps ou a vácuo. É importante salientar que, quando há sangramento significativo depois desses partos, o colo e a vagina devem ser examinados cuidadosamente para detectar lacerações. Esse exame é mais fácil quando se utiliza analgesia de condução. Quando não há lacerações do trato genital inferior e o útero está contraído e, ainda assim, o sangramento supracervical persiste, a exploração manual do útero deve ser realizada para excluir a existência de uma laceração uterina. Esse exame também é realizado rotineiramente depois da versão podálica interna e da extração em apresentação pélvica.

## Estimativa do volume de sangue perdido

*A perda sanguínea estimada – assim como a beleza – varia de acordo com cada observador.*

A estimativa é imprecisa, em especial quando o sangramento é excessivo. Em vez de hemorragia profusa e repentina, o sangramento pós-parto em geral é contínuo. Quando a atonia persiste, o sangramento pode parecer apenas moderado em determinada ocasião, mas pode continuar até que a paciente desenvolva hipovolemia profunda. O sangramento causado por episiotomia ou laceração vaginal também pode ser apenas mínimo a moderado. Contudo, o sangramento contínuo pode causar perdas sanguíneas enormes em um intervalo relativamente curto. Em alguns casos, depois do desprendimento da placenta, o sangue pode não ser eliminado por via vaginal, mas pode se acumular na cavidade uterina, que pode ser distendida por 1.000 mL de sangue ou mais. Em outros casos, a massagem uterina pós-parto é aplicada sobre a gordura abdominal, que é confundida com o útero. Desse modo, a monitoração do útero logo depois do parto não deve ser deixada a cargo de um profissional inexperiente ([Capítulo 27](#)).

Todos esses fatores podem resultar na subestimação do volume da hemorragia com o transcorrer do tempo. Os efeitos da hemorragia dependem significativamente do volume sanguíneo pré-concepcional e da magnitude correspondente da hipervolemia induzida pela gravidez, conforme já discutido. Por essa e outras razões, a hipovolemia pode não ser detectada senão em uma fase muito tardia. *Um aspecto traiçoeiro da hemorragia pós-parto é a inexistência de alterações expressivas do pulso e da pressão arterial até que a paciente tenha perdido volumes consideráveis de sangue.* Inicialmente, as pacientes normotensas podem, na verdade, desenvolver algum grau de hipertensão pela liberação de catecolaminas em resposta à hemorragia. Além disso, as mulheres com pré-eclâmpsia podem ficar “normotensas”, apesar da hipovolemia profunda.

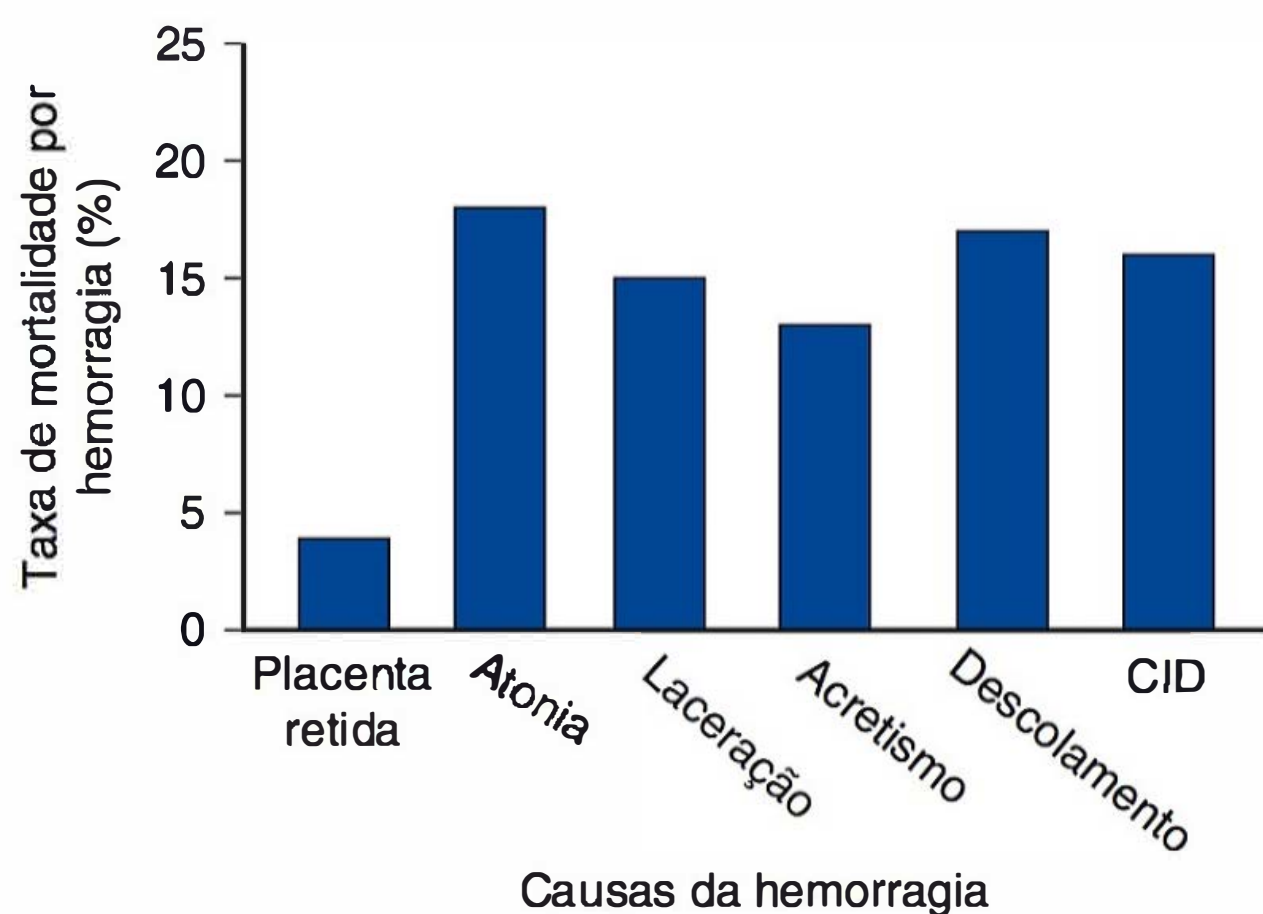
## Hemorragia pós-parto tardia

O sangramento que ocorre depois das primeiras 24 horas é descrito como *hemorragia pós-parto tardia*. Esses sangramentos são detectados em até 1% das mulheres e podem ser graves (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Esse tópico está descrito no [Capítulo 36](#).

## Considerações especiais

Em determinadas condições, a gestante pode ser especialmente suscetível à hemorragia porque a expansão de seu volume sanguíneo foi menor que o esperado. Essa condição é mais encontrada nas mulheres pequenas – mesmo nas que têm hipervolemia normal induzida pela gravidez. As gestantes com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia também estão mais sujeitas a desenvolver hemorragias, pois elas com frequência não têm a expansão que costuma ser esperada do volume sanguíneo. Especificamente, Zeeman e colaboradores (2009) demonstraram aumento médio acima do volume pré-gestacional de apenas 10% em mulheres com *eclâmpsia* ([Capítulo 40](#)). Outro exemplo é a expansão de volume induzida pela gestação moderada ou gravemente abreviada nas mulheres em insuficiência renal crônica ([Capítulo 53](#)). *Quando há suspeita de hemorragia excessiva nessas gestantes de alto risco, solução cristaloide e sangue devem ser administrados imediatamente de forma a corrigir a suposta hipovolemia.*





**FIGURA 41-2** Contribuições das diversas causas de hemorragia obstétrica para a mortalidade materna. As porcentagens são valores aproximados porque foram utilizados diferentes esquemas de classificação. CID, coagulação intravascular disseminada. (Dados de Al-Zirqi, 2008; Berg, 2010; Chichakli, 1999; Zwart, 2008.)

## CAUSAS DA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA

A **Figura 41-2** ilustra as causas mais importantes – em vista de sua incidência ou de suas consequências – de hemorragia obstétrica e sua contribuição para os coeficientes de mortalidade materna. As hemorragias fatais são mais prováveis nas condições em que não se dispõe imediatamente de sangue ou hemocomponentes. Conforme descrito adiante, a possibilidade de corrigir rapidamente a hipovolemia e administrar sangue é um requisito absoluto do cuidado obstétrico aceitável.

### Atonia uterina

A causa mais comum de hemorragia obstétrica é a impossibilidade de o útero contrair suficientemente depois do parto e impedir sangramentos originados dos vasos localizados no sítio de implantação da placenta (ver anteriormente). Apesar disso, algum

sangramento é inevitável durante o terceiro estágio do trabalho de parto, à medida que a placenta começa a se desprender. O sangue originado do sítio de implantação pode escorrer imediatamente pela vagina – *mecanismo de Duncan* de desprendimento placentário – ou pode permanecer oculto por trás da placenta e das membranas, até que a placenta seja removida – *mecanismo de Schultze*.

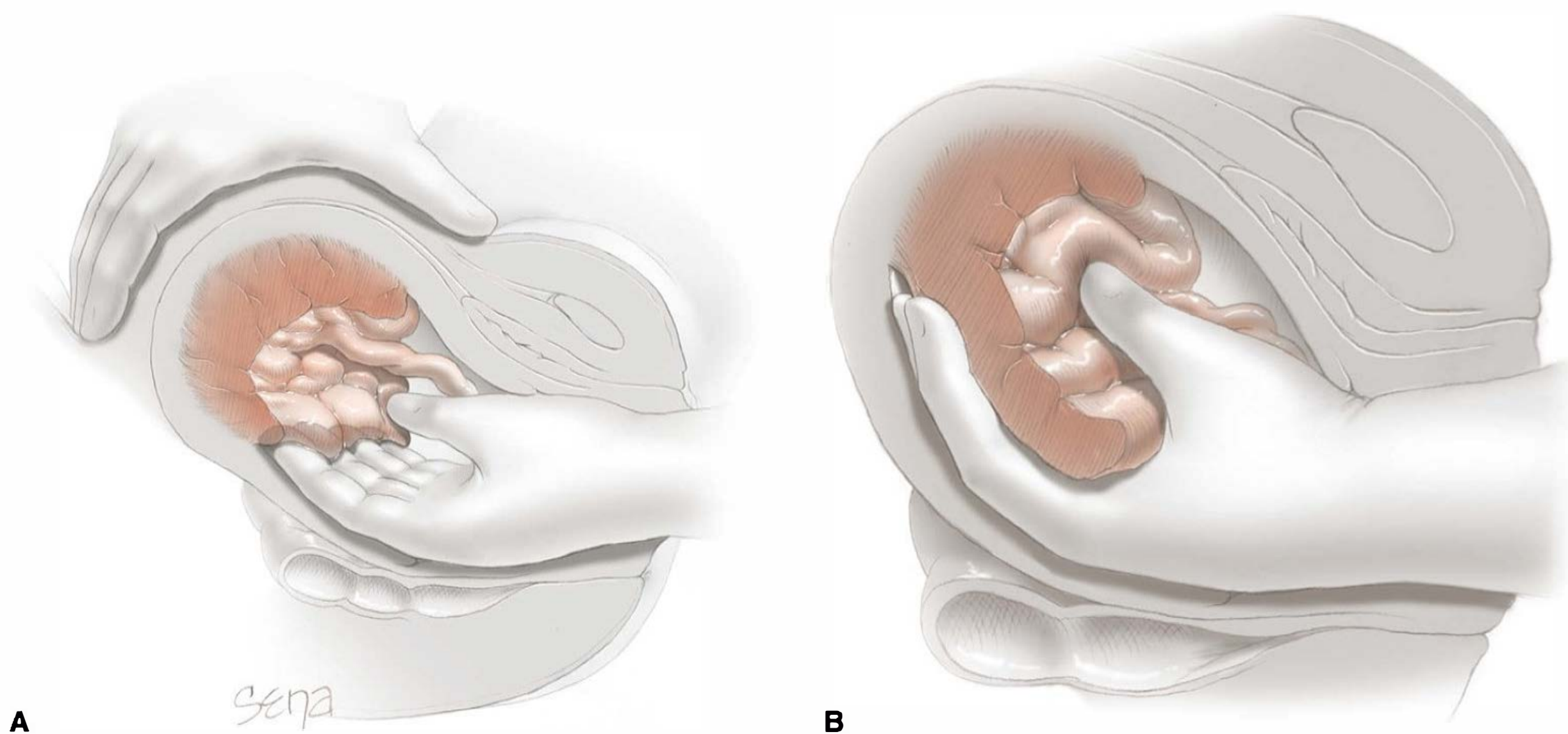
Quando há sangramento durante o terceiro estágio, o útero deve ser massageado se não estiver firmemente contraído. Depois dos sinais de desprendimento, a descida da placenta é indicada pelo afrouxamento do cordão umbilical. A eliminação da placenta deve ser tentada por compressão manual do fundo do útero (**Capítulo 27**). Se o sangramento persistir, poderá ser necessário realizar extração manual da placenta. O *desprendimento e a extração da placenta por tração do cordão umbilical, principalmente quando o útero está atônico, podem causar inversão uterina (descrita a seguir)*.

### Sangramento do terceiro estágio do trabalho de parto

Quando há persistência de sangramento significativo depois do nascimento do bebê e enquanto a placenta ainda está parcial ou totalmente implantada, então a extração manual está indicada (**Capítulo 27**). Para isso, a analgesia adequada é obrigatória, e deve-se utilizar técnica cirúrgica asséptica. Como está ilustrado na **Figura 41-3**, a placenta é desprendida de sua inserção uterina por um movimento semelhante ao usado para separar as páginas de um livro. Depois de sua remoção, as membranas que a acompanham são removidas por seu desprendimento cuidadoso da decídua, utilizando, para isso, pinças anulares, se for necessário. Outro método é “raspar” a cavidade uterina com a mão envolvida em compressas de gaze.

### Atonia uterina depois da eliminação da placenta

O fundo do útero sempre deve ser palpado depois da dequitação ou da extração manual da placenta para confirmar que o útero está bem contraído. Se não estiver firme, a massagem vigorosa do fundo uterino em geral evita hemorragia pós-parto causada por atonia (Hofmeyr, 2008). Simultaneamente, a administração intravenosa de 20 unidades de ocitocina em 1.000 mL de



**FIGURA 41-3** Extração manual da placenta. **A.** Uma mão segura o fundo do útero. A outra mão é introduzida na cavidade uterina, e os dedos são deslizados de um lado ao outro, à medida que são avançados. **B.** Quando a placenta está desprendida, ela pode ser segurada e removida.



solução cristalóide em geral é eficaz a uma taxa de 10 mL/min (dose de 200 mU/min). As concentrações mais altas são minimamente mais eficazes (Tita, 2012). A ocitocina nunca deve ser administrada em injeção rápida sem diluição, pois pode causar hipotensão ou arritmias cardíacas graves.

### Fatores de risco

Em muitos casos, a atonia uterina pode ser ao menos antecipada com o avanço do trabalho de parto (ver [Tabela 41-2](#)). Contudo, em um estudo, até 50% das mulheres com atonia uterina depois de cesariana não tinham fatores de risco reconhecíveis (Rouse, 2006). Desse modo, a possibilidade de identificar quais mulheres terão atonia uterina é limitada. Os fatores de risco para retenção placentária são semelhantes (Endler, 2012).

A magnitude do risco imposto por cada um desses fatores relacionados na [Tabela 41-2](#) varia de modo considerável nos diferentes estudos. A *primiparidade* foi citada como fator de risco (Driessen, 2011). A *multiparidade* é um fator de risco bem conhecido para atonia uterina. De acordo com um estudo, a incidência de hemorragia pós-parto aumentava de 0,3% entre as mulheres de baixa paridade para 1,9% das gestantes que tiveram quatro ou mais filhos. O índice era de 2,7% entre as mulheres com paridade de sete ou mais (Babinszki, 1999). O útero hiperdistendido está sujeito à hipotonia depois do parto, e, desse modo, as mulheres com fetos grandes, fetos múltiplos ou polidrâmnio têm riscos mais altos. As *anormalidades do trabalho de parto* predispõem à atonia e isso inclui trabalho de parto hipertônico ou hipotônico. Do mesmo modo, a *indução* ou a *estimulação do trabalho de parto* com prostaglandinas ou ocitocina aumenta o risco de desenvolver atonia uterina subsequente (Driessen, 2011). Por fim, as mulheres que já tiveram *hemorragia pós-parto* têm risco maior de recidiva em uma gestação subsequente.

### Avaliação e tratamento

Quando há hemorragia pós-parto imediata, uma inspeção cuidadosa deve ser realizada para excluir laceração do canal de parto. Como o sangramento pode ser causado por fragmentos placentários retidos, a inspeção da placenta depois do parto deve ser realizada rotineiramente. Caso seja encontrada alguma falha, o útero deve ser explorado manualmente, e o fragmento deve ser removido. Em alguns casos, a retenção de um *lobo succenturiado* pode causar hemorragia pós-parto (Capítulo 6). Durante o exame em busca de lacerações e outras causas de atonia, o útero deve ser massageado, e a paciente deve receber fármacos uterotônicos.

### Agentes uterotônicos

Existem vários compostos que estimulam o útero a contrair depois do parto ([Capítulo 27](#)). Um deles deve ser escolhido e administrado rotineiramente para *evitar* sangramento pós-parto por estimulação das contrações uterinas. A maioria desses fármacos também é usada para *tratar* atonia uterina com sangramento. Além disso, como algumas pesquisas combinaram os resultados obtidos com a profilaxia e o tratamento da atonia uterina, sua avaliação é difícil. Por exemplo, a *ocitocina* tem sido utilizada há mais de 50 anos e, na maioria dos casos, é administrada por via intravenosa ou intramuscular depois da eliminação da placenta. Nenhum estudo demonstrou que uma dessas vias é melhor que a outra (Oladapo, 2012). A administração profilática desse ou de outros agentes uterotônicos evita a maioria dos casos de atonia uterina.

Quando a atonia persiste apesar das medidas profiláticas, os derivados do esporão de centeio têm sido utilizados como segunda opção terapêutica. Isso inclui a metilergonovina e a ergonovina. Hoje, apenas o primeiro fármaco é produzido nos EUA. Quando são administrados por via parenteral, esses dois fármacos estimulam rapidamente contrações uterinas tetânicas e atuam por cerca de 45 minutos (Schimmer, 2011). Um esquema comum é administrar 0,2 mg de um desses medicamentos por via intramuscular. Um inconveniente é que, principalmente quando são administrados por via intravenosa, os derivados do esporão de centeio podem causar hipotensão grave, em especial nas mulheres com pré-eclâmpsia. Hipertensão grave também ocorre quando as gestantes usam inibidores de protease para tratar infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ([Capítulo 65](#)). Apesar desses efeitos adversos, ainda não está comprovado que os derivados do esporão de centeio têm efeitos terapêuticos melhores que os da ocitocina.

Em anos mais recentes, os fármacos utilizados como segunda opção para controlar a atonia uterina passaram a incluir as prostaglandinas das classes E e F. A carboprost trometamina é o derivado 15-metilico da prostaglandina  $F_{2\alpha}$ . Esse fármaco foi aprovado há mais de 25 anos para tratar a atonia uterina na dose de 250 µg (0,25 mg) administrada por via intramuscular. Se for necessário, a dose pode ser repetida a intervalos de 15 a 90 minutos, até totalizar o máximo de oito doses. Oleen e Mariano (1990) descreveram o uso desse fármaco para tratar hemorragia pós-parto em 12 unidades obstétricas. Os sangramentos foram controlados em 88% das 237 mulheres tratadas. Outro grupo de 7% necessitou de outros agentes uterotônicos para controlar a hemorragia e, por fim, 5% precisaram de intervenção cirúrgica. A carboprost causa efeitos colaterais em cerca de 20% das gestantes. Em ordem decrescente de frequência, isso inclui diarreia, hipertensão, vômitos, febre, ruborização e taquicardia (Oleen, 1990). Outro efeito farmacológico é de contração das vias respiratórias e dos vasos sanguíneos pulmonares. Desse modo, a carboprost não deve ser utilizada nas mulheres asmáticas e nos casos suspeitos de embolia de líquido amniótico (ver adiante). Ocasionalmente, nossa equipe tem encontrado hipertensão grave associada à carboprost administrada às gestantes com pré-eclâmpsia, e, de acordo com alguns relatos, esse fármaco também causa insaturação de oxigênio arterial de 10% em média (Hankins, 1988).

As prostaglandinas da classe E têm sido usadas para evitar ou tratar atonia uterina. A dinoprostona – prostaglandina  $E_2$  – é administrada na forma de supositórios retais ou vaginas de 20 mg a cada duas horas. Em geral, esse fármaco causa diarreia, dificultando a administração retal, enquanto um sangramento vaginal profuso pode impedir sua aplicação intravaginal. A prostaglandina  $E_2$  intravenosa – sulprostona – é utilizada na Europa, mas não está disponível nos EUA (Schmitz, 2011).

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina  $E_1$  que também foi avaliado em sua indicação para profilaxia e tratamento da atonia uterina e da hemorragia pós-parto (Abdel-Aleem, 2001; O'Brien, 1998). A maioria dos estudos enfatizou seu efeito profilático, e as conclusões são conflitantes. Em uma revisão de Cochrane, Mousa e Alfirevic (2007) não detectaram efeitos benéficos adicionais com o uso do misoprostol, em comparação com a ocitocina ou a ergonovina. Derman e colaboradores (2006) compararam uma dose oral de 600 µg administrada durante o parto com placebo. Os autores demonstraram que o misoprostol diminuiu a incidência de hemorragia de 12 para 6% e que a incidência de hemorragias graves diminuiu de

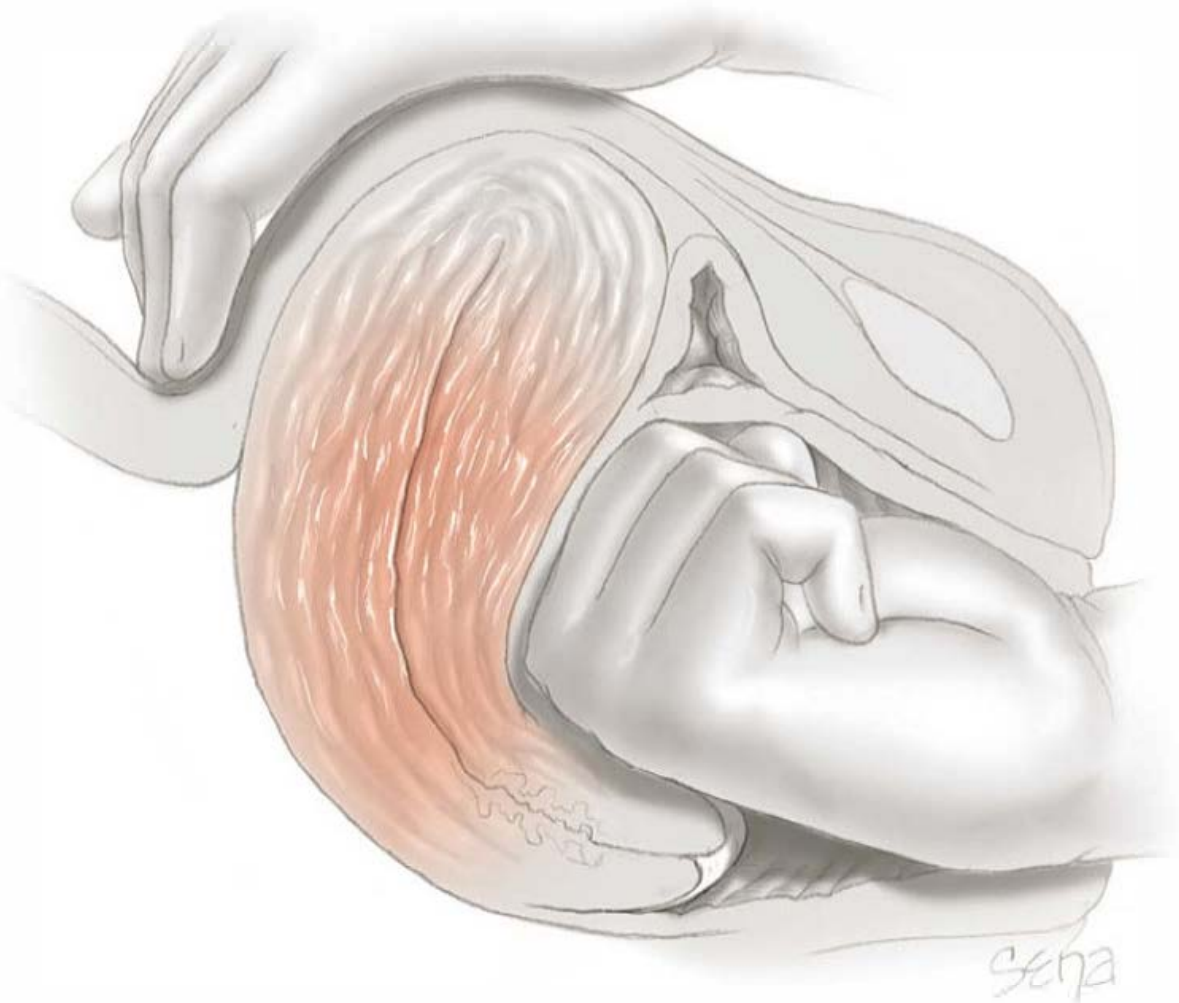


1,2 para 0,2%. Contudo, em outro estudo, Gerstenfeld e Wing (2001) concluíram que a dose de 400 µg de misoprostol administrada por via retal não foi mais eficaz que a ocitocina intravenosa para evitar hemorragia pós-parto. Com base em uma revisão sistemática, Villar (2002) demonstrou que a ocitocina e os derivados do esporão de centeio administrados depois do parto foram mais eficazes que o misoprostol para evitar hemorragia pós-parto ([Capítulo 27](#)).

### Sangramento resistente aos fármacos uterotônicos

A hemorragia que persiste apesar da massagem uterina e da administração contínua de fármacos uterotônicos pode ser causada por uma laceração oculta do trato genital (p. ex., ruptura uterina). Desse modo, quando o sangramento persiste depois da adoção das medidas iniciais usadas para atonia, as seguintes intervenções terapêuticas devem ser realizadas imediata e simultaneamente:

1. Inicie a compressão uterina bimanual, que pode ser realizada com facilidade e controla a maioria dos casos de hemorragia persistente ([Figura 41-4](#)). Essa técnica não é simplesmente uma massagem do fundo do útero. A parede uterina posterior é massageada com uma mão aplicada sobre o abdome, enquanto a outra mão é cerrada e introduzida dentro da vagina. O punho cerrado amassa a parede uterina anterior através da parede vaginal anterior. Ao mesmo tempo, o útero também é comprimido entre as duas mãos.
2. Convoque imediatamente a equipe obstétrica de emergência para a sala de parto e peça sangue total ou concentrado de hemácias.
3. Peça ajuda imediata da equipe de anestesia.
4. Assegure no mínimo dois acessos intravenosos calibrosos, de forma que a solução cristaloide com ocitocina seja administrada simultaneamente com os hemocomponentes. Coloque um cateter de Foley para monitoração contínua do débito urinário.
5. Inicie a reposição de volume com infusão intravenosa rápida de cristaloide (ver adiante).



**FIGURA 41-4** Compressão bimanual para atonia uterina. O útero é posicionado com o punho de uma mão no fundo de saco anterior, sendo empurrado contra a parede abdominal, que é segurada pela outra mão no abdome. A mão no abdome também é usada para massagem uterina.

6. Com sedação, analgesia ou anestesia administrada e, então, com exposição ideal, explore manualmente a cavidade uterina mais uma vez em busca de fragmentos placentários retidos e anormalidades uterinas, inclusive lacerações ou ruptura.
7. Inspeção cuidadosamente o colo e a vagina mais uma vez em busca de lacerações que possam ter passado despercebidas.
8. Quando as condições da paciente ainda são instáveis ou há hemorragia persistente, as transfusões sanguíneas devem ser iniciadas (ver adiante).

Nessa conjuntura, depois da exclusão das outras causas de hemorragia além de atonia, e depois da correção da hipovolemia, várias outras medidas devem ser consideradas quando o sangramento persiste. A adoção dessas medidas depende de vários fatores, como paridade, aceitação da esterilização e experiência com cada método.

**Compressão ou tamponamento uterino por balão.** A compressão do útero com compressas era uma medida popular para tratar atonia uterina refratária na primeira metade do século XX. Em seguida, essa técnica deixou de ser usada em vista das preocupações quanto à hemorragia oculta e às infecções (Hsu, 2003). Alguns autores descreveram técnicas mais modernas que atenuam algumas dessas preocupações (Zelop, 2011). Com uma dessas técnicas, a ponta de um cateter de Foley 24F com balão de 30 mL é introduzida na cavidade uterina e preenchida com 60 a 80 mL de soro fisiológico. A ponta aberta permite a drenagem contínua do sangue presente no útero. Quando o sangramento regride, o cateter em geral é retirado depois de 12 a 24 horas. Entre os dispositivos semelhantes que têm sido usados nesse tamponamento estão os balões de Sengstaken-Blakemore e de Rusch e os preservativos com cateter (Georgious, 2009; Lo, 2013a,b). Como alternativa, o útero ou a pelve podem ser comprimidos diretamente com compressas de gaze (Gilstrap, 2002).

Houve grande entusiasmo quanto aos balões intrauterinos feitos especialmente para tratar hemorragia causada por atonia uterina ou outras causas (Barbieri, 2011). Um *balão pós-parto de Bakri* (Cook Medical) ou um *BT-Cath* (Utah Medical Products) pode ser introduzido e inflado para tamponar a cavidade endometrial e interromper o sangramento ([Figura 41-5](#)). A inserção requer dois ou três membros da equipe. O primeiro fica encarregado da ultrassonografia abdominal durante o procedimento; o segundo coloca o balão vazio dentro do útero e estabiliza o



**FIGURA 41-5** Balão intrauterino para hemorragia pós-parto.



dispositivo; o terceiro membro instila líquido para inflar o balão, infundindo rapidamente no mínimo 150 mL e, em seguida, instilando mais volume ao longo de alguns minutos, até chegar ao total de 300 a 500 mL e interromper o sangramento.

Existem poucos estudos prospectivos com esses balões uterinos, e, por essa razão, os dados disponíveis são observacionais (Aibar, 2013; Grönnvall, 2013; Laas, 2012). Ao todo, mais de 150 mulheres foram tratadas dessa forma para hemorragia pós-parto. Talvez 25% dos casos fossem causados por atonia uterina. Entre todas as causas, o índice de sucesso observado foi de cerca de 85%. As combinações de tamponamento por balão e suturas de compressão uterina também foram descritas (Diemert, 2012; Yoong, 2012). Quando todas essas medidas falham, várias intervenções cirúrgicas tornam-se necessárias, inclusive histerotomia. É necessário realizar estudos bem planejados antes de recomendar o tamponamento por balão intrauterino como segunda linha de tratamento para atonia uterina.

**Procedimentos cirúrgicos.** Vários procedimentos invasivos podem ser realizados para controlar hemorragias causadas por atonia. Isso inclui suturas de compressão uterina, ligadura dos vasos pélvicos, embolização angiográfica e histerotomia. Esses procedimentos estão descritos adiante.

## Inversão uterina

A inversão puerperal do útero é considerada um dos desastres hemorrágicos clássicos encontrados em obstetrícia. A menos que seja logo diagnosticada e adequadamente tratada, o sangramento associado em geral é profuso. Os fatores de risco podem ocorrer isoladamente ou em combinação:

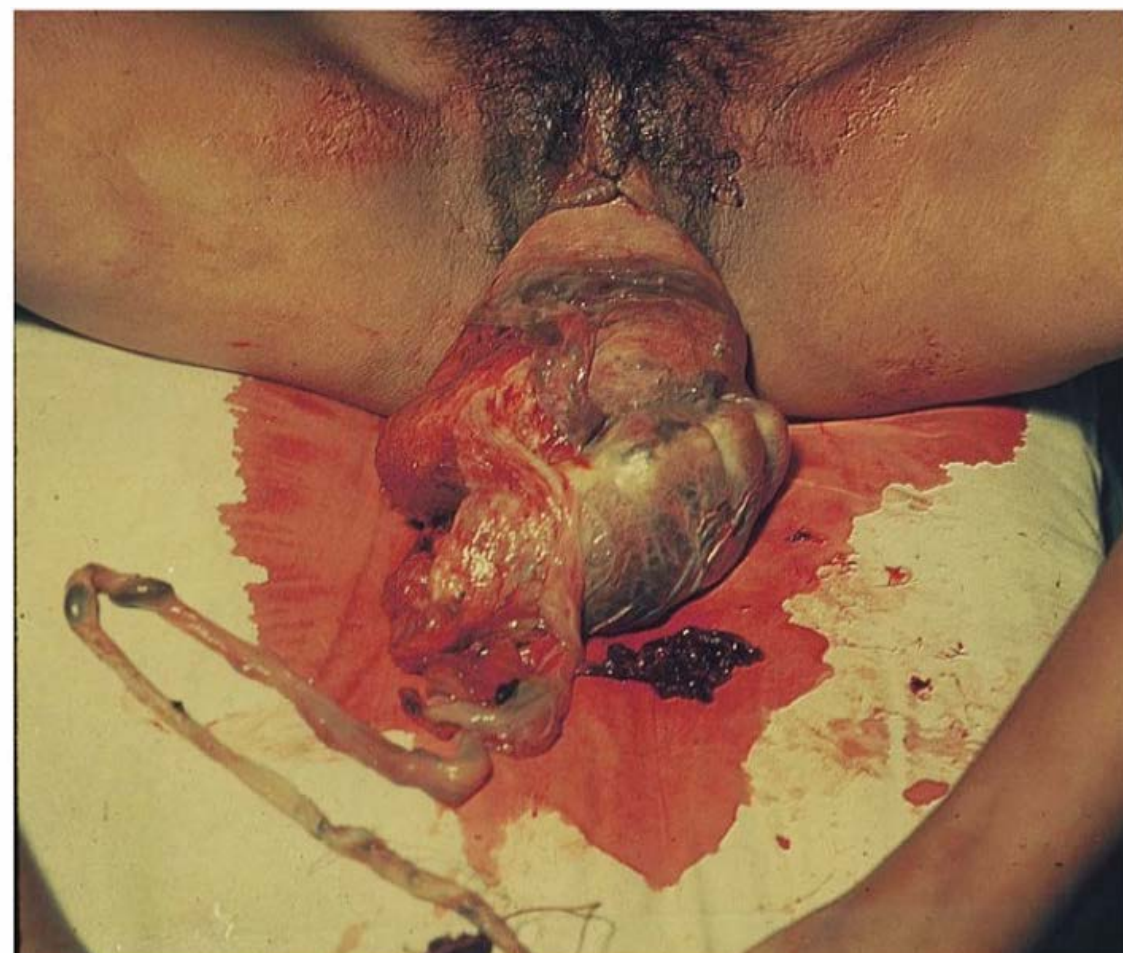
1. Implantação da placenta no fundo do útero.
2. Contratilidade uterina inadequada ou de início tardio depois do nascimento do bebê, isto é, atonia uterina.
3. Tração do cordão aplicada *antes* do desprendimento da placenta.
4. Placentação anormalmente aderida, inclusive síndromes de acretismo (ver adiante).

Dependendo de qual desses fatores contribui para o problema, a incidência e a gravidade da inversão uterina variam, mas o cenário mais grave consiste em inversão total com protrusão do útero pelo canal de parto, como se observa na **Figura 41-6**. Como se pode observar na **Figura 41-7**, a gravidade da inversão é progressiva.

A incidência da inversão uterina é variável e costuma ser diferente com os partos vaginais e cesarianas. A taxas de incidência variam de cerca de 1 em 2.000 a 1 em 20.000 nascimentos (Baskett, 2002; Ogah, 2011; Rana, 2009; Witteveen, 2013). Nossas experiências no Parkland Hospital concordam com a incidência mais alta de 1:2.000. Isso apesar de nossa norma de desestimular a extração da placenta apenas por extração do cordão e antes de se ter certeza de seu desprendimento. Ainda não está definido se a *intervenção ativa no terceiro estágio do trabalho de parto* com tração do cordão aplicada ostensivamente *depois* dos sinais de desprendimento placentário aumenta as chances de ocorrer inversão uterina (Deneux-Tharaux, 2013; Gülmezoglu, 2012; Peña-Martí, 2007; Prick, 2013).

## Diagnóstico e tratamento

A detecção imediata da inversão uterina aumenta as chances de resolução rápida e melhora o prognóstico. Apesar disso, os

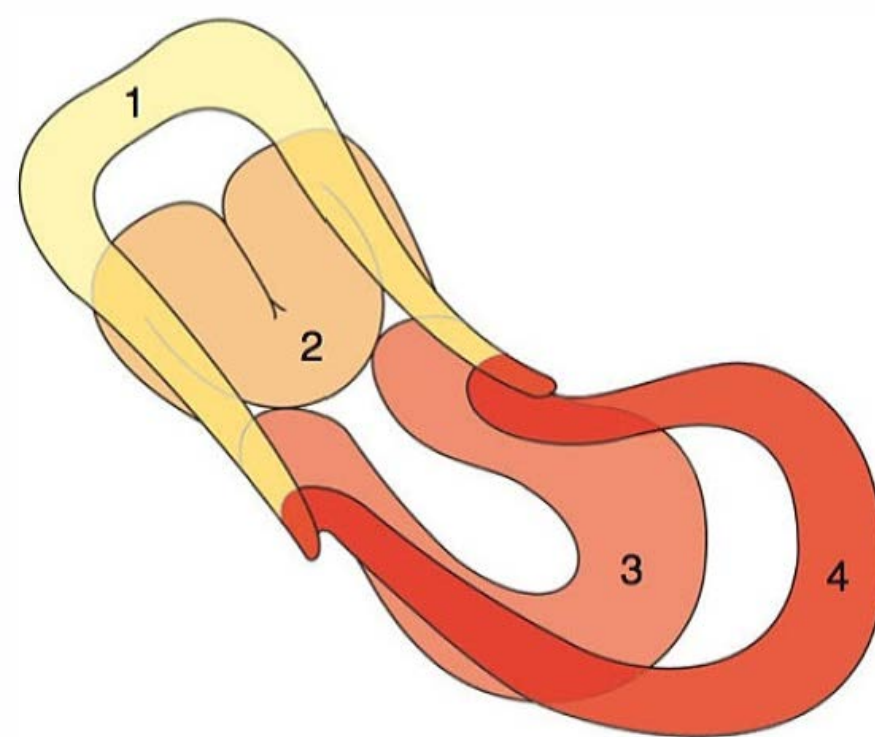


**FIGURA 41-6** Morte materna por exsanguinação causada por inversão uterina associada à inserção da placenta acreta no fundo uterino durante um parto domiciliar.

profissionais assistentes inexperientes podem ter uma apreciação tardia da inversão uterina, principalmente quando é apenas parcial e, desse modo, não causa protrusão para dentro do introito. Nesses casos, a hemorragia persistente provavelmente leva a um exame imediato mais cuidadoso do canal de parto. Mesmo assim, o útero parcialmente invertido pode ser confundido com um mioma uterino, mas essa dúvida pode ser resolvida pela ultrassonografia (Pauleta, 2010; Rana, 2009). Alguns casos evoluem com hemorragia imediata e potencialmente fatal, e no mínimo 50% das pacientes necessitam de transfusão sanguínea (Baskett, 2002). No passado, dizia-se que o choque associado era desproporcional à perda sanguínea em razão da estimulação parassimpática causada pelo estiramento dos tecidos pélvicos. Essa noção foi refutada (Watson, 1980).

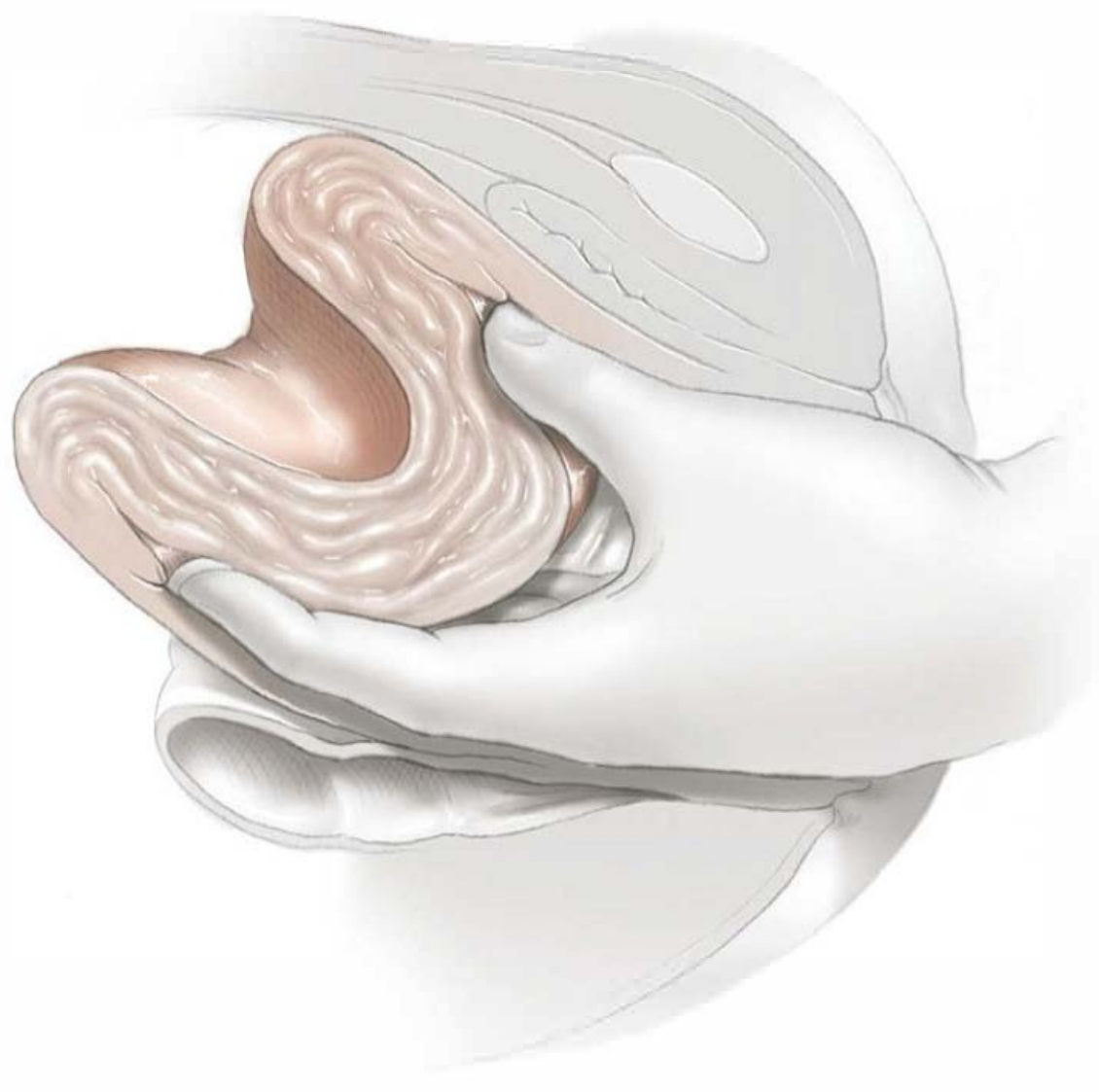
Quando se detecta qualquer grau de inversão uterina, várias medidas devem ser adotadas urgente e simultaneamente:

1. Pedir ajuda imediata, inclusive de profissionais das especialidades de obstetrícia e anestesia.
2. Dispor de sangue na sala de parto, de forma que possa ser usado se for necessário.
3. Avaliar a paciente quanto à indicação de anestesia geral de emergência. Sistemas de infusão intravenosa com acesso



**FIGURA 41-7** Ilustração dos graus crescentes de inversão uterina. Depois que o fundo uterino começa e continua a inverter (números 1 e 2), ele poderia não estar visível externamente até chegar no nível do introito (número 3) ou ficar completamente invertido (número 4).





**FIGURA 41-8** O útero parcialmente invertido é recolocado utilizando a mão “abdominal” para se palpar a depressão crateriforme, ao mesmo tempo em que se empurra suavemente o fundo uterino invertido para fora do segmento inferior e na direção de sua posição anatômica normal.

calibroso devem ser instalados para iniciar a infusão rápida de cristaloides e reverter a hipovolemia, enquanto se aguarda a chegada de sangue para transfusão.

4. Quando o útero recentemente invertido não está contraído nem completamente retraído e a placenta já está desprendida, então o útero em geral pode ser reposicionado simplesmente empurrando-o para cima pelo fundo invertido com a palma da mão e os dedos na direção do eixo longitudinal da vagina (**Figura 41-8**). Alguns utilizam dois dedos estendidos rigidamente para empurrar o centro do fundo uterino para cima. É preciso ter o cuidado de não aplicar pressão excessiva a ponto de perfurar o útero com as pontas dos dedos.
5. Quando a placenta ainda está aderida, ela não deve ser retirada até que os sistemas de infusão estejam funcionando e seja administrado um fármaco para relaxar o útero. Alguns autores recomendaram uma tentativa de infusão intravenosa de um fármaco tocolítico (p. ex., terbutalina, sulfato de magnésio ou nitroglicerina) para relaxar e reposicionar o útero (Hong, 2006; You, 2006). Quando essas medidas não são suficientes para causar relaxamento, deve-se administrar um anestésico inalatório hidrogenado de ação rápida.
6. Depois de retirar a placenta, deve-se aplicar pressão contínua com o punho, a palma ou os dedos colocados sobre o fundo uterino invertido na tentativa de empurrá-lo para dentro do colo dilatado, conforme descrito na etapa 4.
7. Quando o útero é recolocado em sua configuração normal, a tocólise é interrompida. Em seguida, a ocitocina é infundida, e outros fármacos uterotônicos podem ser administrados, conforme se recomenda para tratar atonia. Enquanto isso, o cirurgião mantém o fundo uterino em sua posição anatômica normal, ao mesmo tempo em que aplica compressão bimanual para controlar a hemorragia residual, até que o útero esteja bem contraído (ver **Figura 41-4**). O cirurgião continua a monitorar o útero por via transvaginal para detectar indícios de inversão subsequente.

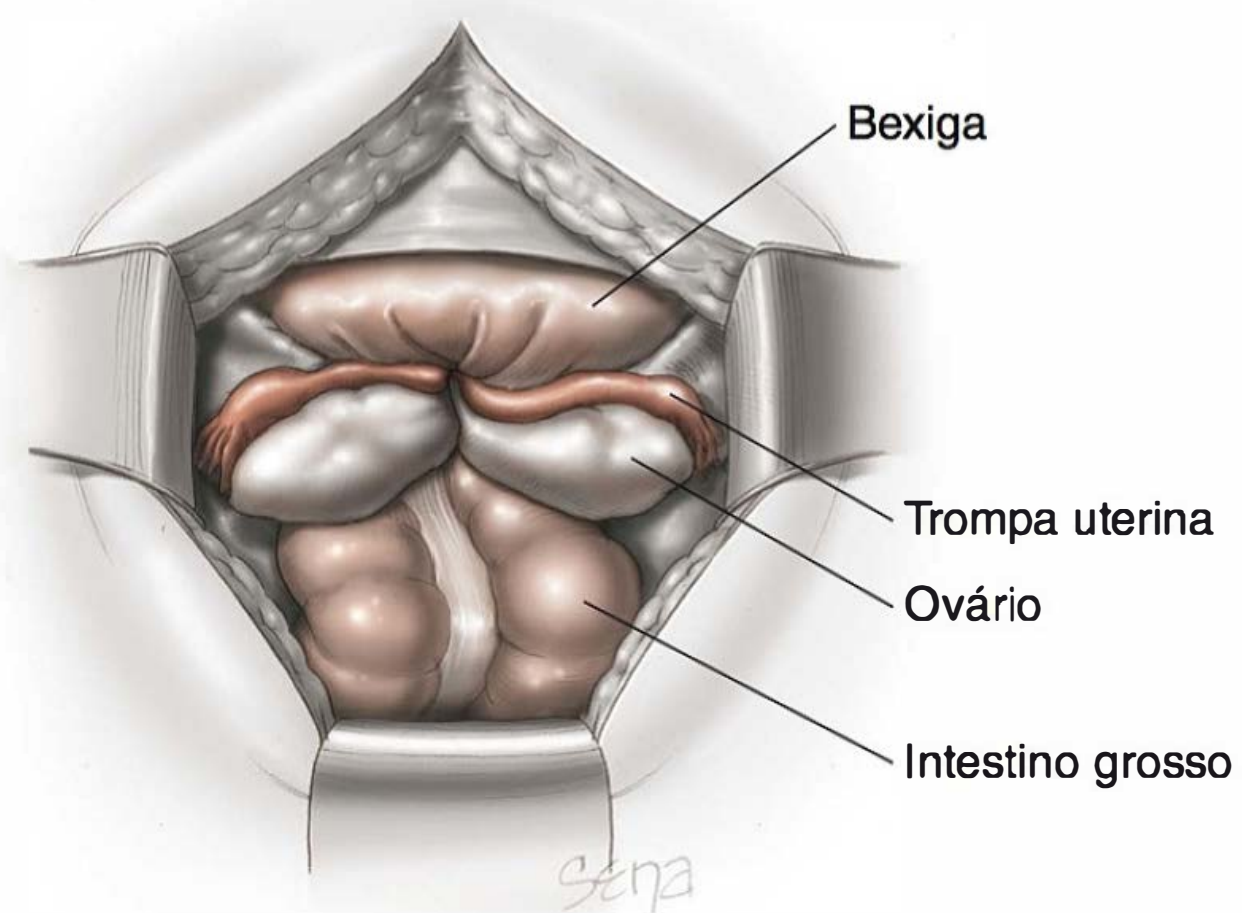
### Intervenção cirúrgica

Na maioria dos casos, o útero invertido pode ser recolocado em sua posição normal pelas técnicas descritas antes. Em alguns casos, a reposição manual não é bem-sucedida. Uma causa é um anel constritivo miometrial denso (Kochenour, 2002). Nesse ponto, a laparotomia é imperativa. A configuração anatômica encontrada durante a operação pode causar confusão, conforme se observa na **Figura 41-9**. Com os fármacos tocolíticos administrados, deve-se realizar um esforço combinado para recolocar o útero simultaneamente empurrando-o de baixo para cima e puxando-o para cima. A aplicação de clampes atraumáticos para alcançar o ligamento redondo e exercer tração para cima pode ser útil – *procedimento de Huntington*. Em alguns casos, também pode ser útil aplicar uma sutura de tração profunda no útero invertido, ou segurá-lo com pinças de tecido. Contudo, essas manobras podem ser tecnicamente difíceis (Robson, 2005). Quando o anel de constrição ainda impede o reposicionamento, uma incisão cirúrgica longitudinal – *incisão de Haultain* – é realizada posteriormente através do anel, de forma a expor o fundo uterino e permitir sua reinversão (Sangwan, 2009). Depois da recolocação do útero, os fármacos tocolíticos são interrompidos, a ocitocina e outros agentes uterotônicos são administrados, e a incisão uterina é reparada. Os riscos de separação dessa incisão de histerotomia posterior durante a gestação, o trabalho de parto e o nascimento subsequentes são desconhecidos.

Em alguns casos, o útero sofre inversão novamente quase depois de ser recolocado. Quando esse problema ocorre, então as suturas de compressão ilustradas adiante podem ser aplicadas para evitar outra inversão (Matsubara, 2009; Mondal, 2012). Por vezes, a inversão uterina puerperal crônica pode evidenciar-se algumas semanas depois do parto.

### Lesões do canal de parto

O nascimento do bebê sempre está associado a algum traumatismo do canal de parto, inclusive útero, colo, vagina e períneo. As lesões que ocorrem durante o trabalho de parto e o nascimento variam de lacerações mínimas da mucosa até lacerações que provocam hemorragias potencialmente fatais ou hematomas.



**FIGURA 41-9** Anatomia cirúrgica do útero totalmente invertido, quando examinado de cima à laparotomia. O fundo do útero não está visível, e as trompas e os ovários foram puxados para dentro do canal de parto.



## Lacerações vulvovaginais

As lacerações pequenas da parede anterior da vagina nas proximidades da uretra são relativamente comuns. Em geral, essas lesões são superficiais e causam pouco ou nenhum sangramento, e seu reparo geralmente não é necessário. Algumas vezes, as lacerações vaginais e perineais superficiais pequenas precisam ser suturadas para se conseguir hemostasia. As lesões grandes o suficiente para exigir reparo costumam estar associadas à dificuldade de urinar, e um cateter vesical de longa permanência atenua esse problema.

As lacerações perineais mais profundas em geral estão acompanhadas de graus variáveis de lesão do terço externo da cúpula vaginal. Algumas dessas lesões estendem-se e envolvem o esfíncter anal ou níveis variavelmente profundos das paredes vaginais. Em mais de 87.000 partos registrados no banco de dados do Consortium on Safe Labor, as frequências das lacerações perineais de terceiro ou quarto grau eram de 5,7% nas nulíparas e 0,6% nas múltiparas (Landy, 2011). Em geral, as lacerações vaginais bilaterais não têm o mesmo comprimento e estão separadas por uma faixa de tecidos vaginais. As lacerações que envolvem o terço médio ou superior da cúpula vaginal costumam estar associadas às lesões do períneo ou do colo. Algumas dessas lesões passam despercebidas, a menos que o terço superior da vagina e o colo sejam cuidadosamente examinados. Sangramento apesar do útero firmemente contraído é uma evidência convincente de laceração do trato vaginal. Em geral, as lesões que se estendem para cima são longitudinais. Essas lacerações podem ocorrer depois de partos espontâneos, mas costumam resultar de lesões provocadas durante o parto vaginal instrumentado com fórceps ou extrator a vácuo. A maioria acomete os tecidos subjacentes mais profundos e, desse modo, em geral causa hemorragia significativa. Nos casos típicos, o sangramento é controlado por suturas adequadamente aplicadas.

As lacerações vaginais ou cervicais extensivas devem levar a uma busca detalhada por indícios de hemorragia retroperitoneal, ou perfuração ou hemorragia peritoneal. Quando a suspeita dessas complicações é forte, a laparotomia deve ser considerada (Rafi, 2010). As lacerações vulvovaginais extensivas também devem levar à exploração intrauterina imediata para reparar possíveis lacerações ou ruptura do útero. O reparo por suturas costuma ser necessário para fechar lacerações vulvovaginais profundas e, nesses casos, as medidas adotadas são analgesia ou anestesia eficaz, transfusões sanguíneas maciças e colaboração de profissionais capazes. No estudo publicado por Melamed e colaboradores (2009), 1,5% das mulheres com esse tipo de laceração necessitaram de transfusões sanguíneas. O reparo das lacerações vulvovaginais está descrito em detalhes no [Capítulo 27](#).

## Lesões dos músculos levantadores do ânus

Os músculos levantadores do ânus, descritos no [Capítulo 2](#), em geral são afetados pelas lacerações profundas da cúpula vaginal. Esses músculos também sofrem lesão por estiramento, que resulta da distensão excessiva do canal de parto. As fibras musculares rompem-se e separam-se, e seu tono reduzido pode interferir com a função do diafragma pélvico de causar relaxamento da pelve. Quando as lesões afetam o músculo pubococcígeo, a consequência pode ser incontinência urinária.

## Lacerações cervicais

As lacerações superficiais do colo podem ser detectadas por inspeção detalhada em mais de 50% de todos os partos vaginais. A

maioria dessas lesões mede menos de 0,5 cm e raramente precisa ser reparada (Fahmy, 1991). As lacerações mais profundas são menos comuns, mas também podem passar despercebidas. Em vista do viés de aferição, as taxas de incidência relatadas são variadas. Por exemplo, no banco de dados do Consortium, as taxas de incidência das lacerações cervicais eram de 1,1% nas nulíparas e 0,5% nas múltiparas (Landy, 2011). Contudo, a incidência global relatada por Melamed e colaboradores (2009) em um estudo com mais de 81.000 mulheres israelenses foi de apenas 0,16%. Parikh e colaboradores (2007) referiram incidência de 0,2% de lacerações que necessitaram de reparo.

As lacerações cervicais em geral não são problemáticas, a menos que causem hemorragia ou se estendam até o terço superior da vagina. Em casos raros, o colo pode ser separado parcial ou completamente da vagina – *colporrexe* – nos fundos de saco anterior, posterior ou lateral. Em alguns casos, essas lesões ocorrem depois de rotações difíceis a fórceps ou de partos realizados com o colo parcialmente dilatado, quando as lâminas do fórceps são aplicadas sobre o colo. Em algumas mulheres, as lacerações cervicais alcançam o segmento uterino inferior e afetam a artéria uterina e seus ramos principais. Às vezes, as lesões estendem-se até a cavidade peritoneal. As lacerações mais graves em geral evidenciam-se por hemorragia externa ou hematoma, embora possam passar despercebidas em alguns casos. No estudo israelense de grande porte publicado por Melamed e colaboradores (2009), quase 11% das mulheres com lacerações cervicais necessitaram de transfusões sanguíneas.

Felizmente, os outros tipos de lesões cervicais graves são raros. Em uma dessas lesões, o lábio anterior edemaciado do colo pode ficar preso durante o parto e ser comprimido entre a cabeça do feto e a sínfise púbica materna. Quando isso causa isquemia grave, o lábio anterior pode sofrer necrose e desprender-se do restante do colo. Outra lesão rara ocorre quando há avulsão de toda a parte vaginal da cérvix. Esse *desprendimento anular* ou *circular do colo* ocorre durante partos difíceis, em especial quando se utilizam fórceps.

**Diagnóstico.** Uma laceração cervical profunda sempre deve ser considerada nas gestantes com hemorragias profusas durante e depois do terceiro estágio do parto, em especial se o útero estiver firmemente contraído. É recomendável examinar rotineiramente o colo depois dos partos vaginais instrumentados difíceis, mesmo quando não há sangramento no terceiro estágio. A avaliação detalhada é necessária e, em geral, a cérvix flácida interfere com o toque digital. A extensão da lesão pode ser avaliada com mais facilidade por exposição adequada e inspeção visual. Isso é conseguido mais facilmente quando um *assistente* aplica pressão firme para baixo sobre o útero, enquanto o cirurgião traciona os lábios do colo uterino com uma pinça anular. Outro assistente pode ampliar ainda mais a exposição com afastadores de parede vaginal de ângulo reto.

**Tratamento.** Em geral, as lacerações cervicais de 1 ou até 2 cm não precisam ser reparadas, a menos que haja sangramento. Essas lesões cicatrizam rapidamente e não parecem ter qualquer significado clínico. Quando estão cicatrizadas, elas são responsáveis pelo aspecto irregular e por vezes estrelado do orifício cervical externo, que indica nascimento de um feto de tamanho viável no passado.

Em geral, as lacerações cervicais profundas precisam ser reparadas. Quando a laceração está limitada ao colo ou mesmo quando se estende por alguma distância para dentro do fórnice





**FIGURA 41-10** Reparo de uma laceração cervical com exposição cirúrgica adequada. Suturas contínuas com fio absorvível são aplicadas começando no ângulo superior da laceração.

vaginal, resultados satisfatórios são conseguidos por suturas do colo uterino depois de colocá-lo no campo de visão na vulva, conforme está ilustrado na [Figura 41-10](#). Enquanto as lacerações cervicais são reparadas, as lacerações vaginais coexistentes podem ser tamponadas com compressas de gaze para interromper seu sangramento. Como a hemorragia em geral provém do ângulo superior da ferida, a primeira sutura com o uso de material absorvível deve ser aplicada acima deste ângulo. Em seguida, suturas de bloqueio interrompidas ou contínuas são aplicadas de fora na direção do operador. Quando as lacerações se estendem e envolvem o sulco vaginal lateral, as tentativas de recuperar a configuração normal do colo podem causar estenose subsequente.

A maioria das lacerações cervicais é reparada com sucesso utilizando suturas. Contudo, quando há envolvimento do útero e hemorragia ininterrupta, alguns dos métodos descritos adiante podem ser necessários para se obter hemostasia. Por exemplo, Lichtenberg (2003) descreveu a embolização angiográfica bem-sucedida de uma laceração cervical alta após reparo cirúrgico infrutífero.

### ■ Hematomas puerperais

Os hematomas pélvicos podem ter várias manifestações anatômicas depois do nascimento do bebê. Na maioria dos casos, esses hematomas estão associados a uma laceração, à episiotomia ou a um parto instrumentado. Contudo, também podem formar-se depois da ruptura de um vaso sanguíneo sem lacerações associadas (Nelson, 2012; Propst, 1998; Ridgway, 1995). Em alguns casos, os hematomas ficam evidentes imediatamente, mas em outros a hemorragia pode ocorrer tardiamente. Algumas vezes, os hematomas estão associados a alguma coagulopatia coexistente. O distúrbio da coagulação pode ser adquirido (p. ex., coagulopatia de consumo em consequência do descolamento prematuro da placenta ou da insuficiência hepática esteatótica), ou pode ser causado por uma anormalidade congênita da coagulação (p. ex., doença de von Willebrand).

Uma classificação dos hematomas puerperais inclui os tipos vulvar, vulvovaginal, paravaginal e retroperitoneal. Os hematomas vulvares podem envolver o bulbo vestibular ou os ramos da artéria pudenda, que são as artérias retal inferior, perineal e clitoriana ([Figura 41-11](#)). Os hematomas paravaginais podem envolver o ramo descendente da artéria uterina (Zahn, 1990). Em alguns casos, o vaso rompido está localizado acima da fáscia pélvica, e então se forma um hematoma supraelevatório. Esses hematomas podem estender-se para dentro da parte superior do canal vaginal e podem praticamente obstruir o lúmen. O sangramento contínuo pode causar dissecação retroperitoneal e formar uma massa palpável acima do ligamento inguinal. Por fim, o hematoma dissecante pode até subir na direção do colo ascendente e chegar à flexura hepática na borda inferior do diafragma (Rafi, 2010).

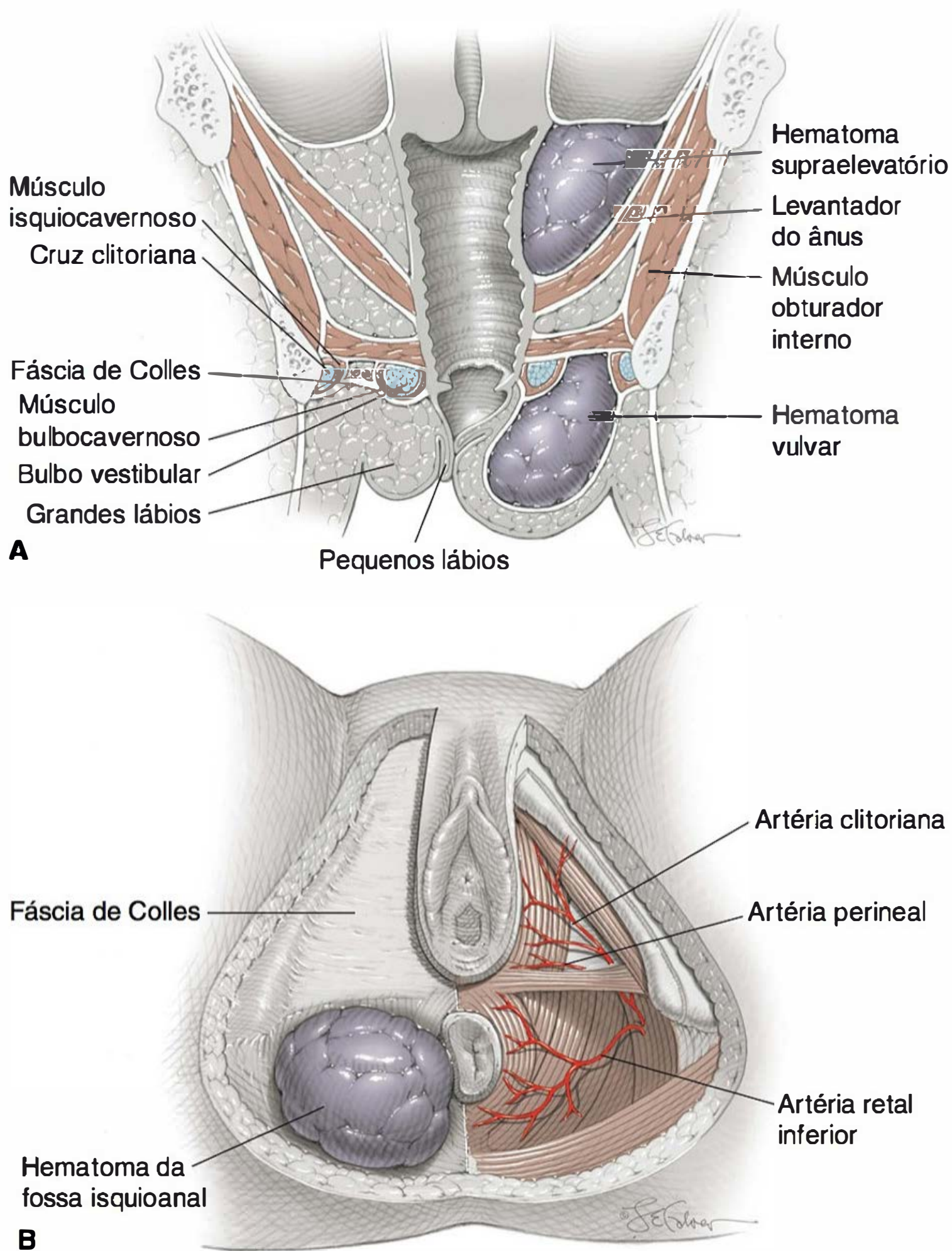
### Hematomas vulvovaginais

Esses hematomas formam-se rapidamente e, em muitos casos, causam dor excruciante, como o que está ilustrado na [Figura 41-12](#). Quando o sangramento cessa, os hematomas com dimensões pequenas a moderadas podem ser reabsorvidos. Entretanto, nossa equipe tem encontrado alguns hematomas que voltam a sangrar até duas semanas depois do parto. Em outros, os tecidos que recobrem o hematoma podem romper em consequência da necrose por compressão. Nessa ocasião, pode ocorrer hemorragia profusa, mas, em outros casos, o hematoma drena na forma de trombos volumosos e sangue estagnado. Com as lesões que envolvem o espaço paravaginal e se estendem acima do sustentáculo elevatório, o sangramento retroperitoneal pode ser profuso e fatal em alguns casos.

**Diagnóstico.** O hematoma vulvar é facilmente diagnosticado em razão da dor perineal grave. Uma massa dolorosa, tensa e flutuante com dimensões variáveis se forma rapidamente e, por fim, é coberta pela pele manchada. O hematoma paravaginal pode passar despercebido por algum tempo. Contudo, os sintomas de compressão pélvica, dor ou incapacidade de urinar devem indicar a necessidade de se realizar um exame vaginal, que pode detectar uma massa flutuante arredondada invadindo a cavidade vaginal. Quando há extensão supraelevatória, o hematoma estende-se para cima no espaço paravaginal e entre os folhetos do ligamento largo. O hematoma pode passar despercebido, até que possa ser percebido à palpação abdominal, ou que a paciente tenha hipovolemia. Os exames de imagem como ultrassonografia ou tomografia computadorizada podem ajudar a avaliar a localização e a extensão do hematoma. Conforme já mencionado, os hematomas supraelevatórios são especialmente preocupantes porque podem causar choque hipovolêmico e morte.

**Tratamento.** Os hematomas vulvovaginais são tratados de acordo com seu tamanho, o intervalo decorrido desde o parto e a expansão do hematoma. Em geral, os hematomas vulvares menores, detectados depois da saída da paciente da sala de parto, podem ser tratados com conduta expectante (Propst, 1998). Contudo, quando há dor intensa ou o hematoma continua a aumentar, a exploração cirúrgica é preferível. A incisão deve ser realizada na área de distensão máxima, o sangue e os coágulos devem ser removidos, e os pontos de sangramento devem ser ligados. Em seguida, a cavidade pode ser fechada com pontos homeostáticos. Em geral, não é possível identificar as áreas de origem do sangramento. No entanto, a cavidade do hematoma drenado é fechada cirurgicamente, e a vagina é comprimida com compressas por 12





**FIGURA 41-11** Ilustração demonstrando os tipos de hematoma puerperal. **A.** Incidência coronal demonstrando os hematomas supraelevatórios e do triângulo perineal anterior à direita. **B.** Incidência perineal demonstrando a anatomia do triângulo perineal anterior e um hematoma da fossa isquioanal à esquerda.



**FIGURA 41-12** Hematoma do triângulo perineal anterior à esquerda, associado a uma laceração vaginal depois de parto espontâneo de uma paciente com coagulopatia de consumo causada por esteatose hepática aguda da gravidez.

a 24 horas. Os hematomas supraelevatórios são mais difíceis de tratar. Embora alguns possam ser drenados por incisões vulvares ou vaginais, a laparotomia é recomendável quando há hemorragia persistente.

O sangramento de um hematoma puerperal volumoso quase sempre é consideravelmente maior que se estima com base no exame clínico. É comum ocorrer hipovolemia, e as transfusões de sangue com frequência são necessárias quando há necessidade de realizar reparo cirúrgico.

Como está descrito adiante, a embolização angiográfica tornou-se uma técnica popular de tratamento de alguns hematomas puerperais. Ela pode ser realizada como procedimento primário ou, mais provavelmente, como intervenção secundária quando as tentativas de hemostasia cirúrgica são infrutíferas ou é difícil acessar o hematoma cirurgicamente (Distefano, 2013; Ojala, 2005). Também existe um caso descrito de utilização de um balão de Bakri para tratar hematoma paracervical (Grönnvall, 2013).

### Ruptura do útero

A ruptura do útero pode ser *primária* (quando ocorre em um órgão previamente intacto ou sem cicatrizes) ou *secundária* (quando está associada a uma incisão, lesão ou anomalia miometrial preexistente). A [Tabela 41-3](#) descreve algumas das causas associadas à ruptura do útero. É importante ressaltar que a contribuição de cada uma dessas causas tem sido significativamente alterada ao longo dos últimos 50 anos. Em termos mais específicos, antes de 1960, quando o índice de cesarianas era muito menor que hoje e quando as mulheres multíparas eram numerosas, as rupturas uterinas primárias predominavam. À medida que o índice de cesarianas aumentou e especialmente quando as tentativas subsequentes de realizar trabalho de parto nessas mulheres se tornaram mais comuns ao longo da década de 1990, as rupturas uterinas nas cicatrizes da histerotomia da cesariana tornaram-se mais frequentes. Como está descrito em detalhes no [Capítulo 31](#), com a redução do entusiasmo de realizar tentativa de trabalho de parto nas mulheres que já tenham sido submetidas a cesarianas, os dois tipos de ruptura provavelmente têm taxas de incidência comparáveis hoje. Na verdade, em um estudo da Hospital Corporation of America, realizado em 2006, sobre 41 casos de ruptura uterina, 50% eram de mulheres que tinham sido submetidas a cesarianas (Porreco, 2009).

### Causas e fatores predisponentes

Além da incisão de histerotomia de uma cesariana preexistente, os riscos de ruptura do útero incluem outras operações ou manipulações que tenham causado traumatismo do miométrio. Exemplos são curetagens ou perfuração uterinas, ablação do endométrio, miomectomia ou histeroscopia (Kieser, 2002; Pelosi, 1997). No estudo realizado por Porreco e colaboradores (2009), citado antes, 7 das 21 mulheres sem história de cesariana tinham sido submetidas a algum tipo de operação uterina no passado.

Nos países desenvolvidos, a incidência de ruptura foi calculada por Getahun e colaboradores (2012) em 1 em 4.800 nascimentos. A frequência das rupturas primárias fica em torno de 1 em 10.000 a 15.000 nascimentos (Miller, 1997; Porreco, 2009). Uma das razões foi a redução da incidência de mulheres multí-



**TABELA 41-3** Algumas causas de ruptura uterina

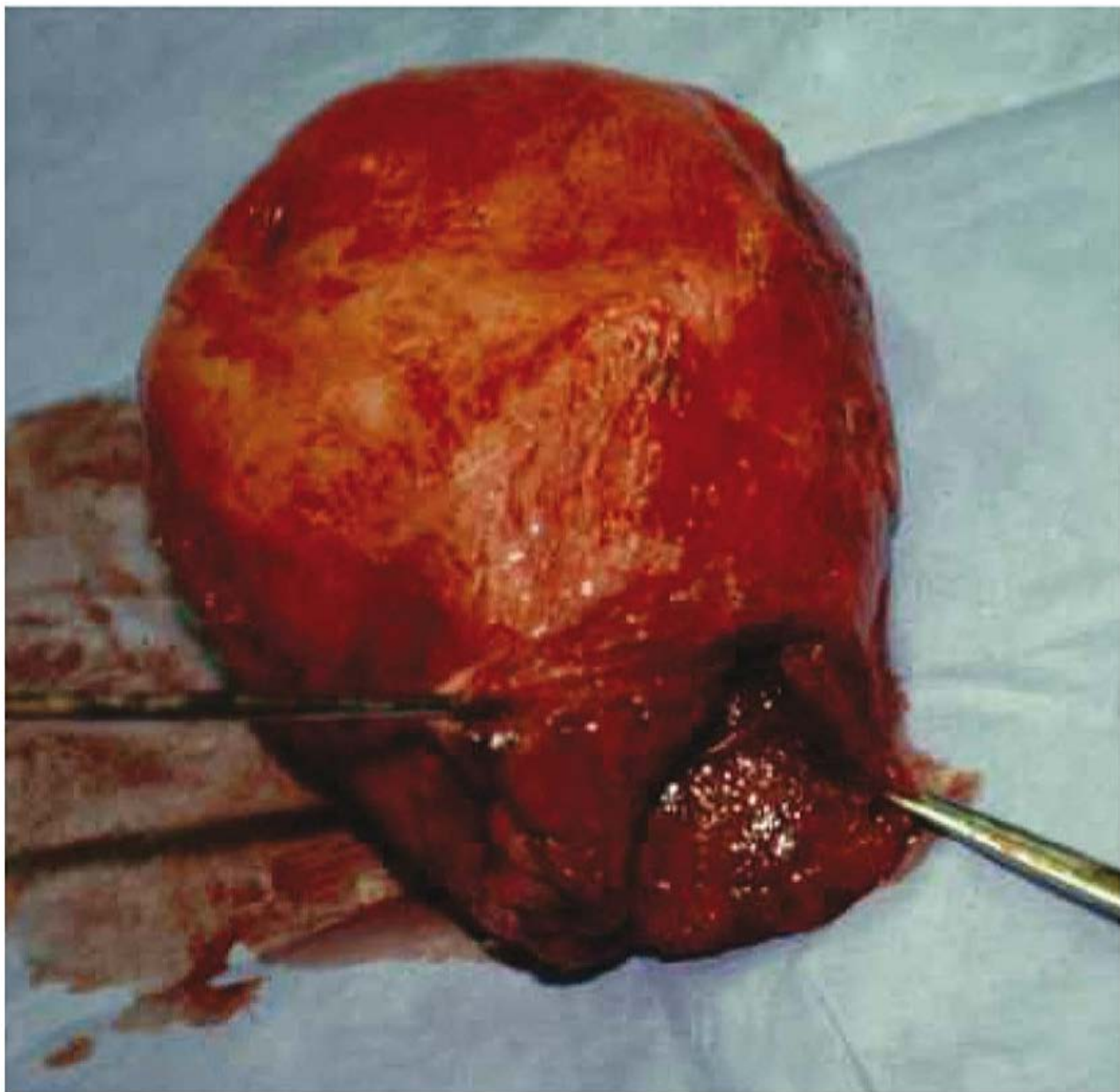
Anomalia ou lesão preexistente	Anomalia ou lesão uterina durante a gravidez atual
<b>Procedimentos cirúrgicos envolvendo o miométrio:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Cesariana ou histerotomia</li><li>Ruptura uterina anteriormente reparada</li><li>Incisão de miomectomia através do endométrio ou até ele</li><li>Ressecção cornual profunda da trompa uterina intersticial</li><li>Metroplastia</li></ul>	<b>Antes do parto:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Contrações espontâneas, persistentes e intensas</li><li>Estimulação do parto – ocitocina ou prostaglandinas</li><li>Instilação intra-amniótica – soro fisiológico ou prostaglandinas</li><li>Perfuração por cateter de aferição da pressão intrauterina</li><li>Traumatismo externo – fechado ou com perfuração</li><li>Versão externa</li><li>Hiperdistensão uterina – polidrâmnio, gestação múltipla</li></ul> <b>Durante o parto:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Versão interna do segundo feto gêmeo</li><li>Parto a fórceps difícil</li><li>Trabalho de parto e nascimento rápido e tumultuado</li><li>Extração do feto em apresentação de nádega</li><li>Anomalia fetal distendendo o segmento inferior</li><li>Pressão uterina vigorosa durante o nascimento</li><li>Extração manual difícil da placenta</li></ul> <b>Condições adquiridas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Síndromes de placenta acreta</li><li>Neoplasia trofoblástica gestacional</li><li>Adenomiose</li><li>Saculação do útero retrovertido encarcerado</li></ul>

paras (Maymon, 1991; Miller, 1997). Outra é que a estimulação uterina inadequada ou excessiva com ocitocina – uma causa comum no passado – praticamente não é mais utilizada. Contudo, ainda que sem comprovação, nossa equipe tem encontrado rupturas uterinas primárias em um número excessivo de mulheres em trabalho de parto induzido por prostaglandina E<sub>1</sub>.

**Patogenia.** Na maioria dos casos, a ruptura do útero anteriormente normal durante o trabalho de parto ocorre no segmento uterino inferior mais fino. Quando se localiza nas proximidades imediatas do colo, a ruptura geralmente é transversal ou oblíqua. Quando a ruptura está localizada na área uterina adjacente ao ligamento largo, a lesão costuma ser longitudinal. Embora essas lacerações ocorram principalmente no segmento uterino inferior, também é comum observar que as lesões se estendem para cima entrando no segmento ativo, ou para baixo atravessando o colo e chegando à vagina (**Figura 41-13**). Em alguns casos, a bexiga também pode ser lacerada (Rachagan, 1991). Quando a ruptura tem dimensões significativas, o conteúdo uterino geralmente escapa para a cavidade peritoneal. Contudo, quando o segmento de apresentação fetal está firmemente encaixado, apenas uma parte do feto pode ser expulsa do útero. O prognóstico fetal depende em grande parte do grau de separação da placenta e da magnitude da hemorragia e da hipovolemia maternas. Em alguns casos, o peritônio sobrejacente permanece intacto, e isso em geral se acompanha de hemorragia que se estende para dentro do ligamento largo, causando um hematoma retroperitoneal volumoso com perdas sanguíneas expressivas.

Em alguns casos, há enfraquecimento intrínseco do miométrio em que a ruptura ocorre. Alguns exemplos são anomalias anatômicas, adenomiose e distúrbios do tecido conectivo, inclusive síndrome de Ehlers-Danlos (Arici, 2013; Nikolaou, 2013).

**Tratamento e prognóstico.** As apresentações clínicas variadas da ruptura uterina e seu tratamento estão descritos no **Capítulo 31**.



**FIGURA 41-13** Espécime de histerotomia supracervical demonstrando ruptura do útero durante o trabalho de parto, com uma laceração vertical na borda lateral esquerda do segmento uterino inferior.

De acordo com o relatório mais recente de mortalidade materna dos Centers for Disease Control and Prevention, as rupturas uterinas foram responsáveis por 14% das mortes causadas por hemorragia (Berg, 2010). A morbidade materna inclui a histerotomia, que pode ser necessária para controlar a hemorragia. Nos casos de ruptura uterina, também há morbidade e mortalidade perinatais consideravelmente mais altas. Uma preocupação significativa é de que os fetos sobreviventes desenvolvam déficits neurológicos graves (Porreco, 2009).



### Ruptura uterina traumática

Embora o útero gravídico distendido seja surpreendentemente resistente ao traumatismo fechado, as gestantes que sofrem traumatismo abdominal fechado devem ser monitoradas cuidadosamente para detectar sinais de ruptura uterina (Capítulo 47). Mesmo assim, o traumatismo fechado tem mais tendência a causar descolamento prematuro da placenta, conforme mencionado antes. Em um estudo realizado por Miller e Paul (1996), os traumatismos foram responsáveis por apenas três casos de ruptura uterina em mais de 150 gestantes. Outras causas de ruptura traumática, embora não sejam comuns hoje, são as atribuídas à versão podálica interna seguida de extração, parto a fórceps difícil, extração de um feto em apresentação pélvica e feto anormalmente grande (p. ex., hidrocefalia).

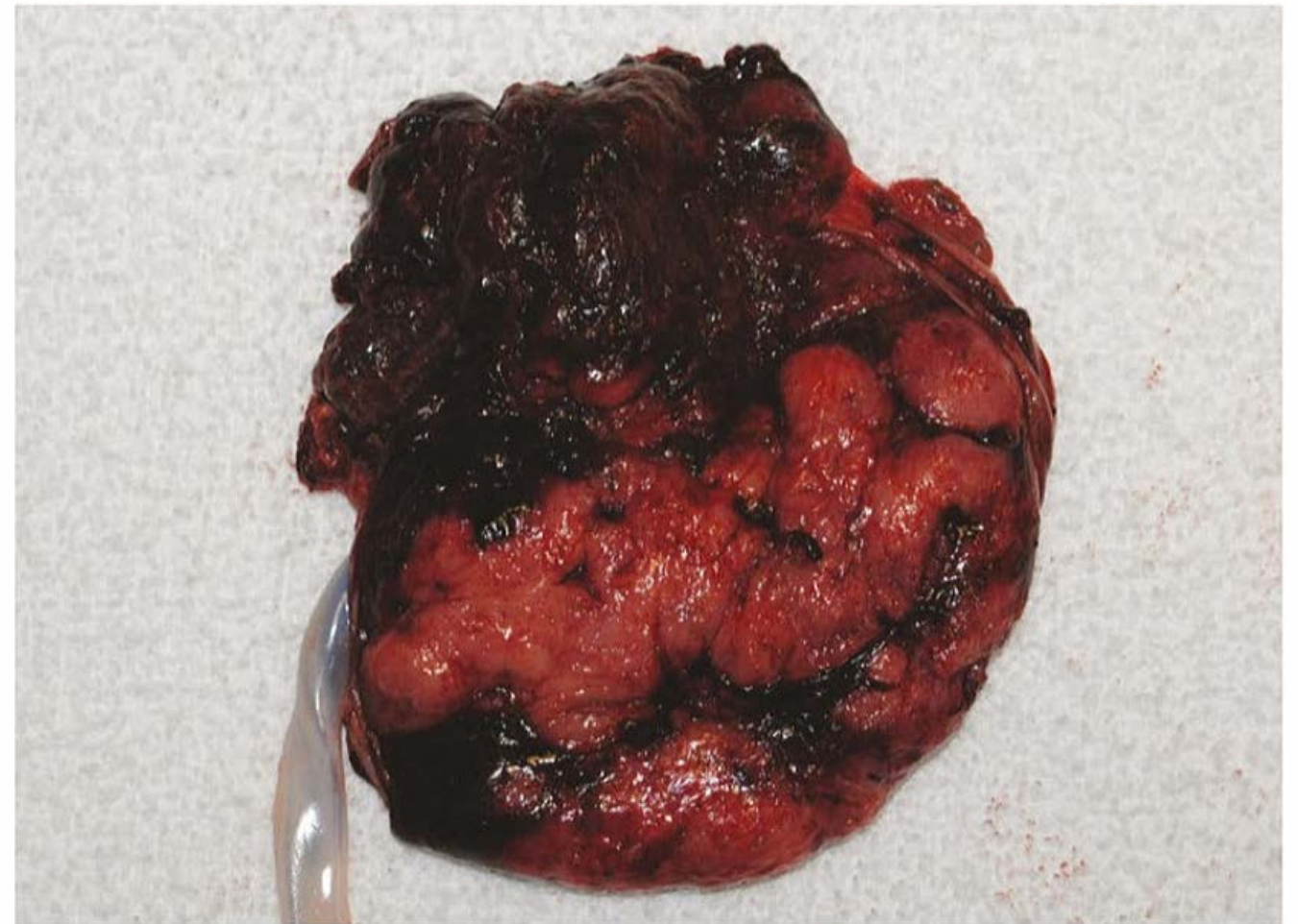
### ■ Descolamento prematuro da placenta

O desprendimento parcial ou total da placenta de seu sítio de implantação antes do nascimento é descrito pelo termo em latim *abruptio placentae*. Em tradução literal, esse termo significa “rasgar a placenta repentinamente”, descrevendo um acidente súbito que é uma característica clínica da maioria dos casos. Em seu sentido mais estrito, o termo desajeitado – e, por essa razão, raramente utilizado – *desprendimento prematuro da placenta normalmente implantada* é mais descritivo, pois exclui o desprendimento de uma placenta prévia implantada no orifício cervical anterior.

### Etiopatogenia

O descolamento prematuro da placenta (DPP) é iniciado por hemorragia dentro da decídua basal. Em seguida, a decídua desprende-se, deixando uma camada fina aderida ao miométrio. Como consequência, o processo começa como um hematoma decidual e se expande até causar desprendimento e compressão da placenta adjacente. Em muitos casos, a causa desencadeante é desconhecida, embora tenham sido sugeridas várias possibilidades. O fenômeno de invasão trofoblástica anormal com aterose subsequente está associado em alguns casos de pré-eclâmpsia e DPP (Brosens, 2011). Inflamação ou infecção também pode ser um fator contribuinte. Nath e colaboradores (2007) demonstraram que os indícios histológicos de inflamação eram mais comuns nas placentas que tinham desprendido prematuramente. As espécies *Papio* de babuínos desenvolvem DPP como os seres humanos, e até metade das placentas desprendidas prematuramente desses animais apresentam infiltrados neutrofílicos (Schenone, 2012; Schlabritz-Loutsevich, 2013a,b).

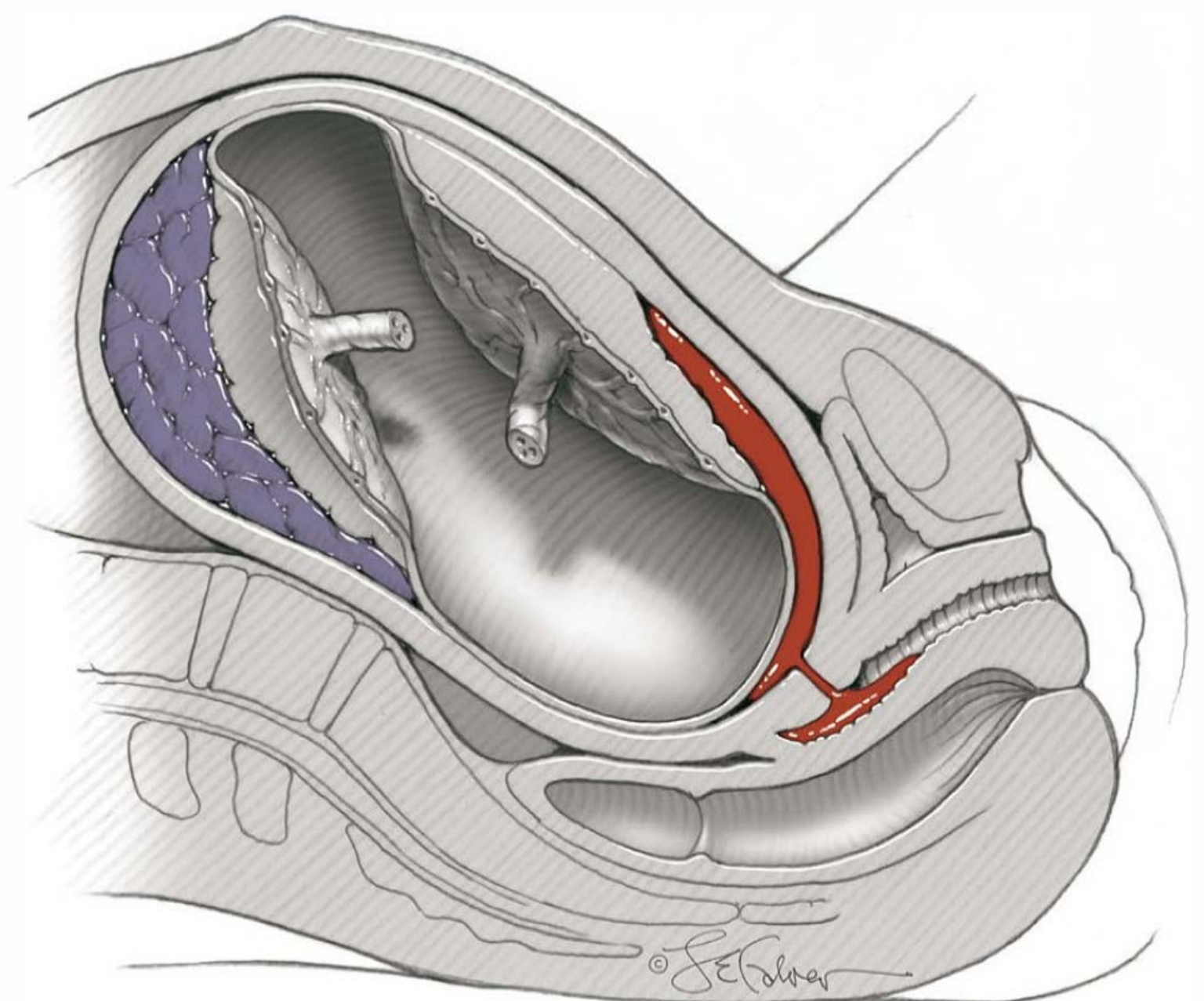
O DPP provavelmente começa com a ruptura de uma artéria espiralada uterina causando um hematoma retroplacentário. Esse hematoma pode aumentar e romper mais vasos, ampliando a área de separação da placenta (Figura 6-3). Nos estágios iniciais do DPP, a gestante pode não ter sintomas clínicos. Quando não há separação adicional, o DPP é evidenciado ao exame da placenta recém retirada na forma de uma depressão circunscrita na superfície materna. Em geral, essa depressão mede alguns centímetros de diâmetro e está coberta por sangue escuro e coagulado. Como são necessários vários minutos para que as alterações anatômicas fiquem evidentes, a placenta desprendida há pouquíssimo tempo pode parecer absolutamente normal depois do parto. Nossa experiência é semelhante



**FIGURA 41-14** Descolamento prematuro parcial da placenta com um trombo escuro aderido.

à de Benirschke e colaboradores (2012), que afirmaram que a “idade” do coágulo retroplacentário não pode ser definida com precisão. No exemplo ilustrado na Figura 41-14, o coágulo escuro de dimensões significativas estava bem organizado, havia produzido depressão na maior parte da placenta, e provavelmente tinha várias horas.

Mesmo quando há continuação do sangramento e da separação da placenta, o DPP ainda pode ser *parcial* ou *total* (Figura 41-15). Nos dois casos, o sangramento em geral insinua-se entre as membranas e o útero e, por fim, escapa pelo colo causando *hemorragia externa*. Em casos menos frequentes, o sangue fica retido entre a placenta desprendida e o útero, resultando em *hemorragia oculta* e diagnóstico tardio (Chang, 2001). Esse atraso do diagnóstico acarreta riscos muito maiores à mãe e ao feto. Quando há hemorragia oculta, as chances de ocorrer coa-



**FIGURA 41-15** Ilustração esquemática do descolamento prematuro da placenta. À esquerda, há descolamento completo com hemorragia oculta. À direita, há descolamento parcial com sangue e trombos causando dissecção entre as membranas e a decídua até o orifício interno e, em seguida, com sangramento externo pela vagina.

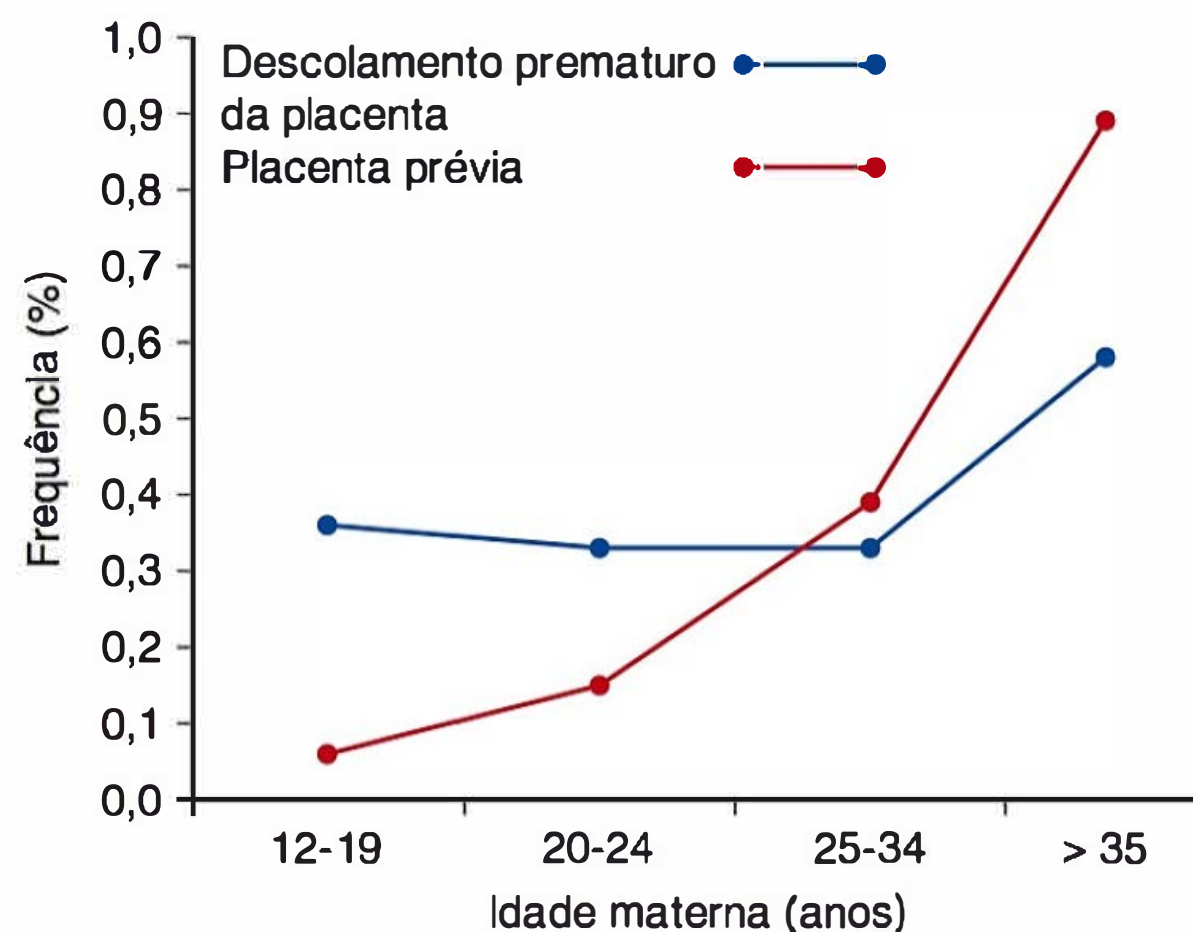


gulopatia de consumo também são maiores. Isso ocorre porque a pressão elevada dentro do espaço intervilo, causada pelo coágulo retroplacentário em expansão, força a entrada de mais tromboplastina placentária na circulação materna (ver a seguir).

**DPP crônico.** Alguns casos de DPP ocorrem nos primeiros meses de gestação. Dugoff e colaboradores (2004) observaram uma correlação entre alguns marcadores séricos maternos anormalmente elevados de aneuploidia e DPP subsequente. Ananth (2006) e Weiss (2004) e colaboradores também correlacionaram os sangramentos do primeiro e do segundo trimestre com o DPP no terceiro trimestre. Em alguns casos de DPP crônico, as gestantes desenvolvem oligidrânio subsequente – *sequência de DPP-oligidrânio* (Elliott, 1998). Mesmo nas fases mais adiantadas da gestação, a hemorragia com formação do hematoma retroplacentário às vezes é contida por completo sem que ocorra o parto. Essas mulheres podem ter níveis anormalmente altos de  $\alpha$ -fetoproteína sérica (Ngai, 2012). Nosso grupo documentou um caso de DPP em uma mulher com anormalidades sugestivas por marcação de suas hemácias com cromo radioativo. Os sintomas regrediram e, por ocasião do parto realizado três semanas depois, um trombo de 400 mL localizado dentro do útero não continha cromo radioativo, enquanto o sangue periférico recolhido na ocasião tinha o marcador. Desse modo, as hemácias do trombo tinham se acumulado antes que fossem marcadas com o radioisótopo, ou seja, três semanas antes do parto.

**DPP traumático.** Traumatismo externo – em geral por acidentes automobilísticos ou assalto com agressão – pode causar desprendimento da placenta. A frequência de DPP traumático varia e pode depender se essas mulheres foram atendidas em um centro de traumatologia de grande porte. Kettel (1988) e Stafford (1988) e colaboradores enfatizaram acertadamente que o DPP pode ser causado por traumatismos relativamente brandos. A apresentação clínica e as sequelas desses DPPs são um pouco diferentes daquelas que podem ser observadas nos casos espontâneos. Por exemplo, a hemorragia materno-fetal associada, embora raramente seja significativa do ponto de vista clínico com a maioria dos DPPs espontâneos, é mais comum depois de traumatismo em consequência das lacerações ou “fraturas” placentárias coexistentes (Figura 47-11). De acordo com Pearlman (1990), sangramentos fetais com volume médio de 12 mL foram detectados em um terço das mulheres com DPP traumático. Em oito mulheres atendidas no Parkland Hospital, nosso grupo detectou hemorragia feto-materna de 80 a 100 mL em três casos de DPP traumático (Stettler, 1992). É importante salientar que, em alguns casos de traumatismo, um traçado preocupante de frequência cardíaca fetal pode não acompanhar outros indícios de DPP. Um exemplo é o traçado sinusoidal (Figura 24-13). O DPP traumático está descrito com mais detalhes no Capítulo 47.

**Hemorragia feto-materna.** Nos casos de DPP não traumático, a maior parte do sangue localizado no hematoma retroplacentário é de origem materna. Isso se deve ao fato de que a hemorragia é causada por separação dentro da decídua materna e, em geral, as vilosidades placentárias permanecem inicialmente intactas. Em 78 mulheres atendidas no Parkland Hospital com DPP não traumático, havia hemorragia feto-materna documentada em apenas 20% dos casos – e todos eles tinham perdas sanguíneas fetais < 10 mL (Stettler, 1992). Como já mencionado, os sangramentos fetais significativos são muito mais pro-



**FIGURA 41-16** Frequências do descolamento prematuro da placenta e da placenta prévia por idade materna em 365.700 partos realizados no Parkland Hospital entre 1988 e 2012. (Dados cedidos por cortesia do Dr. Don McIntire.)

váveis depois de DPP traumático que resulta de uma laceração concomitante da placenta.

### Frequência

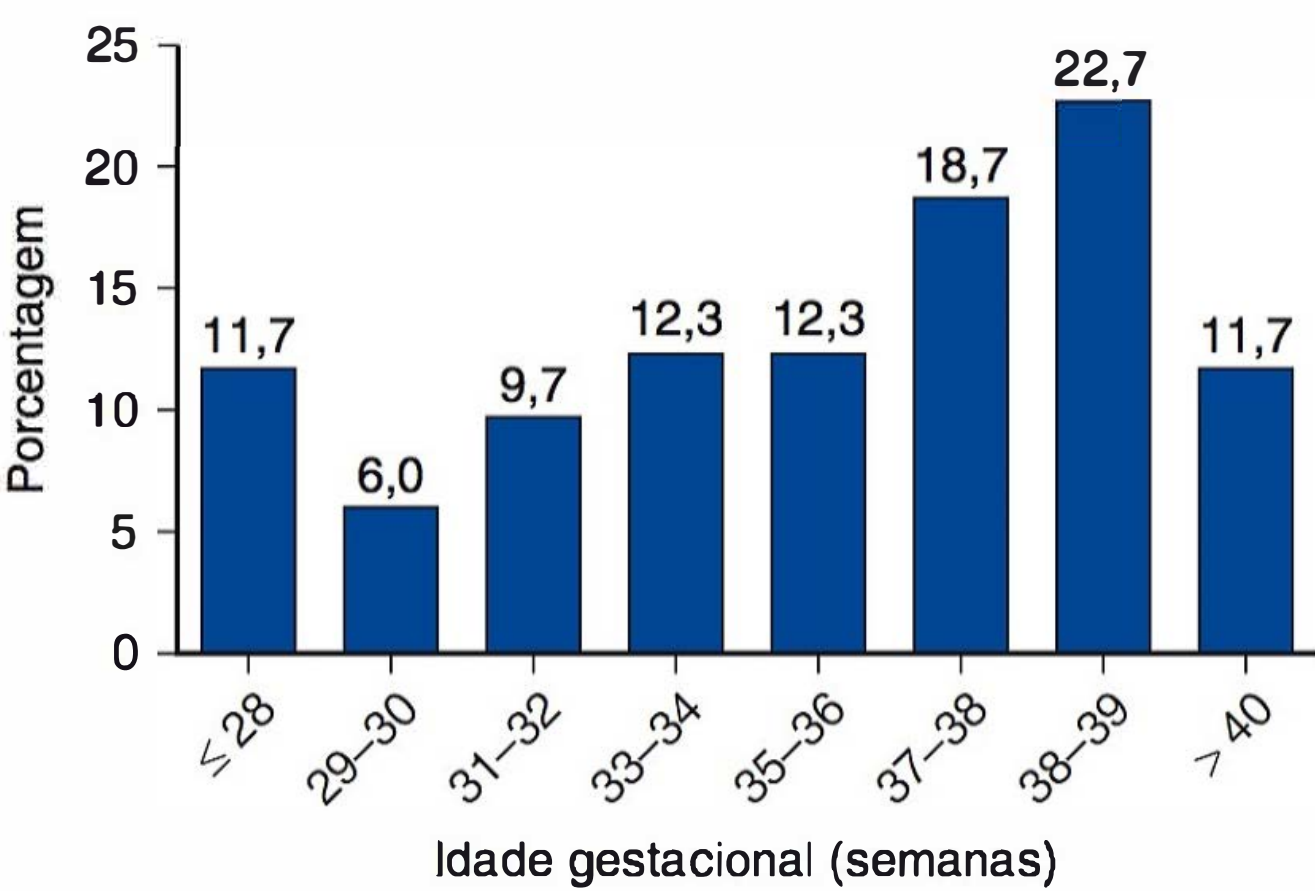
A incidência relatada de DPP varia em razão dos critérios diferentes utilizados. Apesar disso, a frequência média é de 0,5%, ou 1 em 200 nascimentos. No banco de dados do National Center for Health Statistics com 15 milhões de nascimentos, Salihu e colaboradores (2005) calcularam a incidência de 0,6%, ou 1 em 165 nascimentos. Com base no banco de dados do National Hospital Discharge Summary referente ao período de 1999 a 2001, a incidência de DPP foi calculada em 1% (Ananth, 2005). De acordo com o estudo da Maternal-Fetal Medicine Units Network com cerca de 10.000 gestantes nulíparas, a incidência era de 0,6% (Roberts, 2010). Em quase 366.000 partos realizados no Parkland Hospital entre 1988 e 2012, a incidência de DPP foi de 0,35% em média, ou 1 em 290 (Figura 41-16).

De acordo com Ananth (2001b, 2005), a frequência de DPP aumentou nesse século – de 0,8% em 1981 para 1% em 2001. A maior parte desse aumento ocorreu entre as mulheres negras. Contudo, no Parkland Hospital, a incidência e a gravidade do DPP diminuíram. Nos casos de DPP *suficientemente grave para causar morte fetal*, a incidência era de 0,24%, ou 1 em 420 nascimentos ocorridos entre 1956 e 1967 (Pritchard, 1967). Como o número de mulheres múltiparas diminuiu e também houve ampliação da disponibilidade de cuidados pré-natais e transporte de emergência, a frequência de DPP seguido de morte fetal diminuiu para 0,12%, ou 1 em 830 nascimentos até 1989. A partir desse ano e até 2003, a incidência diminuiu ainda mais para 0,06% (ou 1 em 1.600 nascimentos) e, em 2012, diminuiu para 0,048%, ou 1 em 2.060 nascimentos.

### Morbidade e mortalidade perinatais

As anomalias fetais congênitas significativas são mais comuns nas mulheres com DPP (Riihimäki, 2013). Em termos gerais, os prognósticos perinatais são influenciados pela idade gestacional, e a frequência de DPP aumenta ao longo de todo o terceiro trimestre até o final da gestação. Como se pode observar na Figura 41-17, mais de 50% dos casos de DPP atendidos no Parkland Hospital ocorreram com 37 semanas ou mais. Entre-





**FIGURA 41-17** Frequência do descolamento prematuro da placenta por idade gestacional.

tanto, a morbidade e a mortalidade perinatais são mais comuns nos casos de DPPs mais precoces. As mortes perinatais causadas por DPP podem ser avaliadas por sua contribuição para a mortalidade, ou como razão de mortalidade real. Quando se considera o primeiro caso, embora os índices de mortalidade fetal tenham declinado, a contribuição do DPP como causa de mortalidade ainda é importante, pois as outras causas também diminuíram. Por exemplo, desde o início da década de 1990, 10 a 12% das mortes fetais no terceiro trimestre ocorridas no Parkland Hospital foram atribuídos ao DPP. Esse índice é semelhante à incidência relatada por Fretts e Usher (1997) no Royal Victoria Hospital de Montreal (Canadá), durante um período de 18 anos que terminou em 1995 (Capítulo 35).

Quando considerada a partir da segunda perspectiva, vários pesquisadores demonstraram coeficientes de mortalidade perinatal elevados causados pelo DPP. Salihu e colaboradores (2005) analisaram mais de 15 milhões de nascimentos de fetos únicos ocorridos nos EUA entre 1995 e 1998. O coeficiente de mortalidade perinatal associado ao DPP era de 119 por 1.000 nascimentos, em comparação com 8 por 1.000 na população obstétrica em geral. Esses autores enfatizaram que o elevado coeficiente de mortalidade perinatal não se deveu apenas ao DPP, mas também à incidência mais alta de nascimentos prematuros e restrição do crescimento fetal. Entre essas duas condições, o nascimento prematuro foi considerado mais importante (Nath, 2008).

A morbidade perinatal – geralmente grave – é comum nos bebês que sobrevivem. Um estudo antigo realizado por Abdella e colaboradores (1984) demonstrou déficits neurológicos significativos no primeiro ano de vida em 15% dos sobreviventes. Dois estudos subsequentes realizados por Matsuda e colaboradores (2003, 2013) demonstraram que 20% dos sobreviventes desenvolveram paralisia cerebral. Essas observações são semelhantes aos nossos dados do Parkland Hospital. É importante salientar que 20% dos recém-nascidos das mulheres com DPP tinham acidemia grave, definida por pH < 7,0, ou déficit de bases ≥ 12 mmol/L. Outro dado importante é que 15% dos recém-nascidos vivos morreram em seguida.

Fatores predisponentes

**Fatores demográficos.** Vários fatores predisponentes podem aumentar o risco de DPP, e alguns estão relacionados na Tabela 41-4. Primeiro, a incidência de DPP aumenta com a idade mater-

**TABELA 41-4** Fatores de risco do descolamento prematuro da placenta (DPP)

Fatores de risco	Risco relativo
História pregressa de DPP	10-50
Idade e paridade altas	1,3-2,3
Pré-eclâmpsia	2,1-4,0
Hipertensão crônica	1,8-3,0
Corioamnionite	3,0
Ruptura prematura das membranas	2,4-4,9
Gestação múltipla	2,1
Baixo peso ao nascer	14,0
Polidrâmnio	2,0
Tabagismo	1,4-1,9
Trombofilias	3-7
Uso de cocaína	NA
Leiomioma uterino	NA

NA, não disponível.  
Dados de Ananth, 1999a,b, 2001b, 2004, 2007; Cleary-Goldman, 2005; Eskes, 2001; Nath, 2007, 2008.

na (ver Figura 41-16). No estudo First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER), as gestantes com mais de 40 anos tinham risco 2,3 vezes maior de desenvolver DPP quando comparadas com as pacientes de 35 anos ou menos (Cleary-Goldman, 2005). Existem dados conflitantes quanto às mulheres *múltiparas* (Pritchard, 1991; Toohey, 1995). A *raça* ou a *etnia* também parece ser importante. Em quase 366.000 partos realizados no Parkland Hospital, o DPP grave o suficiente para causar morte fetal foi mais comum nas mulheres afro-americanas e brancas (1 em 200), menos comum entre as asiáticas (1 em 300) e ainda mais raro nas mulheres latino-americanas (1 em 350) (Pritchard, 1991). Em uma análise de um registro populacional norueguês, que incluía cerca de 378.000 irmãs com mais de 767.000 gestações, os autores demonstraram uma *associação familiar* (Rasmussen, 2009). Se uma mulher tivesse DPP, o risco de sua irmã era duas vezes maior, e o risco de hereditariedade foi estimado em 16%. O grupo de controle de suas cunhadas teve risco semelhante ao da população obstétrica em geral.

**Hipertensão e pré-eclâmpsia.** Algum tipo de hipertensão é a condição mais associada ao DPP. Isso inclui hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, hipertensão crônica ou qualquer combinação destas. No relatório de Pritchard e colaboradores (1991), que descreveram 408 mulheres com DPP e morte fetal atendidas no Parkland Hospital, hipertensão era evidente em 50% dos casos depois da correção da hipovolemia. A metade dessas pacientes – 25% do total de 408 – tinha hipertensão crônica. Quando considerado de outro ângulo, um estudo da Network relatou que 1,5% das gestantes com hipertensão crônica teve DPP (Sibai, 1998). Os riscos estimados por Zetterstrom e colaboradores (2005) incluíram incidência duas vezes maior de DPP entre as pacientes com hipertensão crônica, quando comparadas com as mulheres normotensas – incidências de 1,1 *versus* 0,5%.

Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia ou restrição do crescimento fetal associado confere risco ainda maior (Ananth, 2007). Apesar disso, a gravidade da hipertensão não se correlaciona necessariamente com a incidência de DPP (Zetterstrom,



2005). Os efeitos de longo prazo dessas associações são evidentes quando se considera o risco de mortalidade cardiovascular significativamente maior entre as mulheres afetadas (Pariente, 2013). As observações do Magpie Trial Collaborative Group (2002) sugerem que as mulheres com pré-eclâmpsia tratada com sulfato de magnésio possam ter risco reduzido de DPP.

**Ruptura prematura das membranas pré-termo.** Não restam dúvidas de que o risco de DPP é significativamente maior quando as membranas rompem antes do termo da gestação. Major e colaboradores (1995) demonstraram que 5% de 756 gestantes com ruptura de membranas entre 20 e 36 semanas tiveram DPP. Kramer e colaboradores (1997) calcularam a incidência de 3,1% das gestantes quando as membranas estavam rompidas há mais de 24 horas. Ananth e colaboradores (2004) demonstraram que o risco três vezes maior de DPP associado à ruptura prematura das membranas aumentava ainda mais quando havia infecção. Esse mesmo grupo sugeriu que, além de parto prematuro, inflamação e infecção possam ser as causas principais de DPP (Nath, 2007, 2008).

**Tabagismo.** Em vista das outras doenças vasculares causadas pelo tabagismo, não é surpreendente que os estudos do Collaborative Perinatal Project tenham relacionado esse fator ao aumento do risco de DPP (Misra, 1999; Naeye, 1980). Os resultados das metanálises de 1,6 milhão de gestações incluíram risco duas vezes maior de DPP entre as fumantes (Ananth, 1999b). Esse risco aumentava em 5 a 8 vezes quando as fumantes tinham hipertensão crônica, pré-eclâmpsia grave ou ambas. Resultados semelhantes foram publicados por Mortensen (2001), Hogberg (2007), Kaminsky (2007) e colaboradores.

**Abuso de cocaína.** As mulheres que usam cocaína têm frequência alarmante de DPP. Bingol e colaboradores (1987) descreveram 50 mulheres que utilizaram abusivamente cocaína durante a gestação – oito tiveram morte fetal causada por DPP. Em uma revisão sistemática, Addis e colaboradores (2001) demonstraram que o DPP era mais comum nas gestantes que usaram cocaína do que naquelas que não usaram.

**Anticoagulante lúpico e trombofilias.** As mulheres afetadas por algumas dessas doenças têm índices associados mais altos de distúrbios tromboembólicos durante a gravidez. Contudo, a relação com DPP não é tão evidente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a, 2013a). O anticoagulante lúpico está associado ao infarto da base placentária materna, estando menos associado com DPP típico. Também não existe evidência convincente de que as trombofilias – por exemplo, mutação do gene da protrombina ou do fator V de Leiden – estejam associadas ao DPP. Essas mutações foram revisadas por Kenny e colaboradores (2014) e estão descritas com mais detalhes nos [Capítulos 52 e 59](#).

**Leiomiomas uterinos.** Especialmente quando estão localizados nas proximidades da superfície mucosa por trás do sítio de implantação da placenta, os miomas uterinos podem predispor ao abortamento ou, nas fases mais avançadas, ao DPP ([Capítulos 18 e 63](#)).

**DPP recidivante.** Como alguns dos fatores predisponentes são crônicos e, como consequência, repetitivos, seria razoável concluir que o DPP poderia ter índices mais altos de recidiva. Na verdade, as mulheres que tiveram DPP – principalmente quando

os DPPs causaram morte fetal – têm risco extraordinariamente alto de recidiva. Nessas gestantes, Pritchard e colaboradores (1970) detectaram índice de recidiva de 12% – e metade desses casos causou mortes fetais subsequentes. Furuhashi e colaboradores (2002) relataram índice de recidiva de 22% – a metade dos casos recidivou com uma idade gestacional entre 1 e 3 semanas a menos que o primeiro DPP. Considerado de outro ângulo, Tikkanen e colaboradores (2006) demonstraram que, das 114 mulheres múltiparas que tiveram DPP, 9% referiam história pregressa desse problema. Uma terceira perspectiva foi fornecida por um estudo populacional realizado por Rasmussen e Irgens (2009) incluindo 767.000 gestações. Esses autores relataram riscos 6,5 vezes maiores de recidiva de DPP “brando” e 11,5 vezes maiores de DPP “grave”. Entre as mulheres que tiveram dois DPPs graves, o risco era 50 vezes maior em um terço dos casos.

A abordagem terapêutica a uma gestante com história de DPP é difícil, pois outro episódio de DPP pode ocorrer repentinamente, mesmo que a gestação esteja longe de seu termo. Em muitos casos de recidiva, o bem-estar fetal quase sempre é inicialmente tranquilizador. Por essa razão, os exames fetais pré-natais em geral não são preditivos (Toivonen, 2002).

### Manifestações clínicas e diagnóstico

A maioria das mulheres com DPP tem dor abdominal de início súbito, sangramento vaginal e hipersensibilidade uterina. Em um estudo prospectivo, Hurd e colaboradores (1983) demonstraram que 78% das gestantes com DPP tinham sangramento vaginal, 66% apresentavam hipersensibilidade uterina ou dor lombar, e 60% tinham padrão fetal preocupante. As outras manifestações clínicas consistiam em contrações uterinas frequentes e hipertonia uterina persistente. Em 20% dessas mulheres, foi diagnosticado trabalho de parto prematuro, e o DPP não foi considerado até que ocorreu sofrimento ou morte fetal.

É importante salientar que os sinais e sintomas do DPP podem variar consideravelmente. Em alguns casos, o sangramento externo pode ser profuso, ainda que a separação da placenta possa não ser tão ampla a ponto de comprometer o estado fetal. Em outras gestantes, pode não haver sangramento externo, mas a placenta está desprendida o suficiente para causar morte fetal – DPP oculto. Em um caso incomum, uma gestante múltipara atendida no Parkland Hospital apresentou epistaxe. A paciente não tinha dor abdominal ou uterina, hipersensibilidade ao toque ou sangramento vaginal. Contudo, o feto estava morto, e seu sangue não coagulava. O nível de fibrinogênio plasmático era de 25 mg/dL. O trabalho de parto foi induzido, e o DPP total foi confirmado depois da retirada da placenta.

**Diagnóstico diferencial.** Nos casos de DPP grave, o diagnóstico costuma ser evidente. Com base na discussão precedente, os tipos mais comuns de DPP nem sempre podem ser detectados com certeza. Por essa razão, o diagnóstico é estabelecido por exclusão. Infelizmente, não existem exames laboratoriais ou outros métodos diagnósticos para confirmar com precisão os graus mais brandos de separação da placenta. A ultrassonografia tem pouca utilidade porque a placenta e os trombos recentes podem ter características semelhantes ao exame. Em um estudo antigo, Sholl (1987) confirmou o diagnóstico clínico por ultrassonografia em apenas 25% das gestantes. Em um estudo subsequente, Glantz e Purnell (2002) calcularam sensibilidade de apenas 24% em 149 gestantes consecutivas com suspeita de DPP. É importante ressaltar que o exame *ultrassonográfico negativo não exclui DPP*. Por outro lado, a ressonância magnética



(RM) é altamente sensível para DPP e, quando as informações obtidas por esse exame poderiam alterar o tratamento, sua realização deve ser considerada (Masselli, 2011).

Nas mulheres com DPP, quase sempre há coagulação intravascular. Desse modo, os níveis séricos altos dos dímeros D podem ser sugestivos, mas essa relação não foi adequadamente avaliada. Ngai e colaboradores (2012) forneceram dados preliminares indicando que os níveis séricos de  $\alpha$ -fetoproteína  $> 280 \mu\text{g/L}$  tenham valor preditivo positivo de 97%.

Desse modo, nas mulheres com sangramento vaginal e feto vivo, em geral é necessário excluir placenta prévia e outras causas de sangramento por exame clínico e ultrassonográfico. Clinicamente, desde muito tempo se ensina – talvez com alguma razão – que sangramento uterino *doloroso* significa DPP, enquanto sangramento uterino *indolor* indica placenta prévia. Em geral, o diagnóstico diferencial não é tão fácil, e o trabalho de parto associado à placenta prévia pode causar dor sugestiva de DPP. Por outro lado, a dor do DPP pode ser semelhante à do parto normal, ou o processo pode ser indolor, principalmente quando a placenta é posterior. Em alguns casos, a causa do sangramento vaginal não pode ser determinada mesmo depois do parto.

**Choque hipovolêmico.** DPP é uma das diversas condições obstétricas importantes que podem ser complicadas por hemorragia profusa e, em alguns casos, torrencial. O choque hipovolêmico é causado pela hemorragia materna. Em um estudo mais antigo realizado no Parkland Hospital, Pritchard e Brekken (1967) descreveram 141 mulheres com DPP grave o suficiente para causar morte fetal. Nessas mulheres, o sangramento em geral representa no mínimo 50% de seu volume sanguíneo gestacional. É importante salientar que os sangramentos profusos e o choque podem ocorrer nas mulheres com DPP oculto. O tratamento imediato da hipotensão com cristalóide e transfusão de sangue normaliza os sinais vitais e reverte a oligúria associada à perfusão renal inadequada. No passado, o DPP era uma causa muito comum de lesão renal aguda com necessidade de diálise (Capítulo 53).

**Coagulopatia de consumo.** Complicações obstétricas – principalmente DPP e embolia de líquido amniótico – levaram ao reconhecimento inicial da *síndrome de desfibrinação*, que hoje é conhecida como *coagulopatia de consumo* ou *coagulação intravascular disseminada*. O principal mecanismo responsável pelo consumo dos fatores procoagulantes é a ativação intravascular da coagulação. Em obstetrícia – e, na verdade, provavelmente em todas as áreas da medicina –, o DPP é a causa mais comum de coagulopatia de consumo clinicamente significativa. Existem quantidades significativas de procoagulantes nos trombos retroplacentários, mas esses fatores não podem explicar toda a escassez de fibrinogênio (Pritchard, 1967). Nosso grupo e outros autores observaram que os níveis dos produtos de degradação do fibrinogênio estavam mais altos no soro obtido do sangue periférico, em comparação com o nível detectado no soro do sangue retirado da cavidade uterina (Bonnar, 1969). O contrário seria esperado se não houvesse coagulação intravascular significativa.

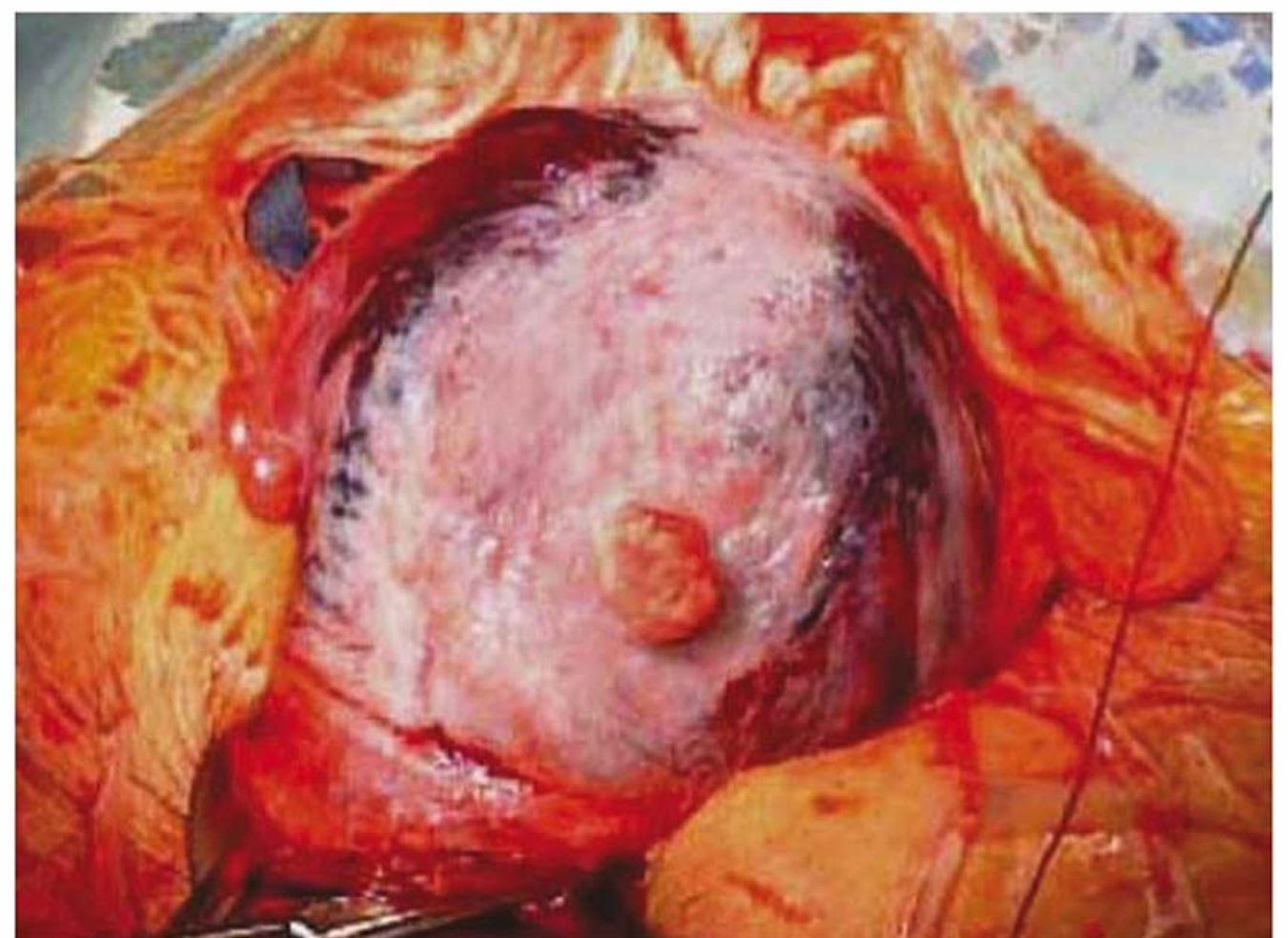
Uma consequência importante da coagulação intravascular é a ativação do plasminogênio em plasmina, que desintegra os microêmbolos de fibrina para manter a microcirculação patente. Com descolamento placentário grave o suficiente para causar a morte fetal, sempre há níveis anormais dos produtos da degradação de fibrinogênio-fibrina e dos dímeros D no soro materno.

A maioria das mulheres com DPP tem algum grau de coagulação intravascular. Contudo, em um terço das gestantes com DPP grave o suficiente para causar morte fetal, o nível plasmático do fibrinogênio é  $< 150 \text{ mg/dL}$ . Esses níveis clinicamente significativos podem causar sangramento cirúrgico difícil de controlar. Os níveis séricos altos dos produtos da degradação de fibrinogênio-fibrina, inclusive dímeros D, também estão presentes, mas sua quantificação não é clinicamente útil. Os níveis séricos de vários outros fatores da coagulação também apresentam reduções variáveis. Trombocitopenia grave em alguns casos também pode acompanhar inicialmente a hipofibrinogenemia grave, mas é mais comum depois de transfusões sanguíneas repetidas.

A coagulopatia de consumo é mais provável quando há DPP oculto porque a pressão intrauterina é mais alta e, desse modo, força a entrada de mais tromboplastina na circulação venosa que drena o sítio de implantação. Com DPP parcial e feto vivo, as anormalidades graves da coagulação são menos comuns. Nossa experiência demonstra que, havendo coagulopatia grave, isso em geral fica evidente quando os sintomas do descolamento placentário começam. A coagulação intravascular disseminada está descrita com mais detalhes adiante.

**Útero de Couvelaire.** Por ocasião da cesariana, é comum encontrar extravasamento generalizado de sangue dentro da musculatura uterina e sob a serosa (Figura 41-18). Essa condição foi descrita como útero de Couvelaire, que, no início do século XIX, descreveu-a como *apoplexia uteroplacentária*. Esses extravasamentos de sangue também ocorrem sob a serosa tubária, entre os folhetos do ligamento largo, no parênquima ovariano e na cavidade peritoneal livre. É raro essas hemorragias miométriais causarem atonia uterina e, isoladamente, não constituem indicação para histerotomia.

**Lesão renal aguda.** Antes conhecida como insuficiência renal aguda, *lesão renal aguda* é um termo geral usado para descrever disfunção renal de diversas causas (Capítulo 53). Em obstetrícia,



**FIGURA 41-18** Útero de Couvelaire causado por deslocamento prematuro da placenta depois de uma cesariana. O sangue infiltrava profusamente o miométrio até a serosa, em especial nos cornos uterinos. Isso conferia ao miométrio uma coloração azul-arroxeadada, como se pode observar na figura. Depois do fechamento da incisão da histerotomia, o útero continuava bem contraído apesar do extenso extravasamento do sangue para a parede uterina. O pequeno leiomioma da serosa visto na superfície anteroinferior do útero era um achado incidental. (Cortesia da Dra. Angela Fields Walker.)

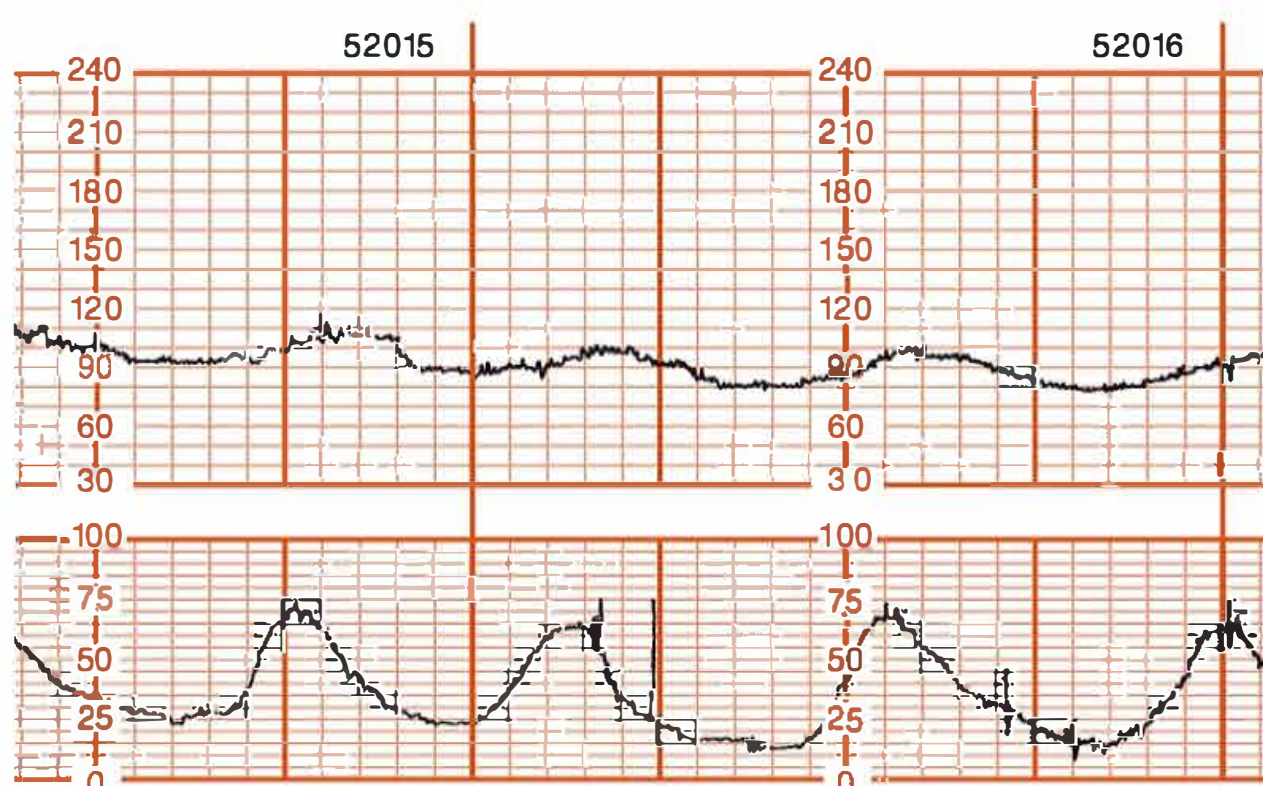


cia, isso costuma ocorrer nos casos de DPP grave nos quais o tratamento da hipovolemia é postergado ou incompleto. Mesmo quando o DPP é complicado por coagulação intravascular grave, o tratamento imediato e rigoroso da hemorragia com reposição de sangue e solução cristalóide em geral evita disfunção renal clinicamente significativa. Ainda não está estabelecido qual papel contribuinte é desempenhado pelo DPP no aumento da incidência de lesão renal aguda de causa obstétrica nos EUA (Bateman, 2010; Kuklina, 2009). Sem dúvida, o risco de lesão renal associada ao DPP aumenta quando também há pré-eclâmpsia (Drakeley, 2002; Hauth, 1999). Hoje, a maioria dos casos de lesão renal aguda é reversível e não é tão grave a ponto de necessitar de diálise. Apesar disso, a *necrose cortical aguda* irreversível encontrada na gravidez está associada mais comumente ao DPP. Nos últimos anos, um terço de todas as pacientes internadas em unidades de nefrologia para diálise crônica era de mulheres que tiveram DPP (Grünfeld, 1987; Lindheimer, 2007).

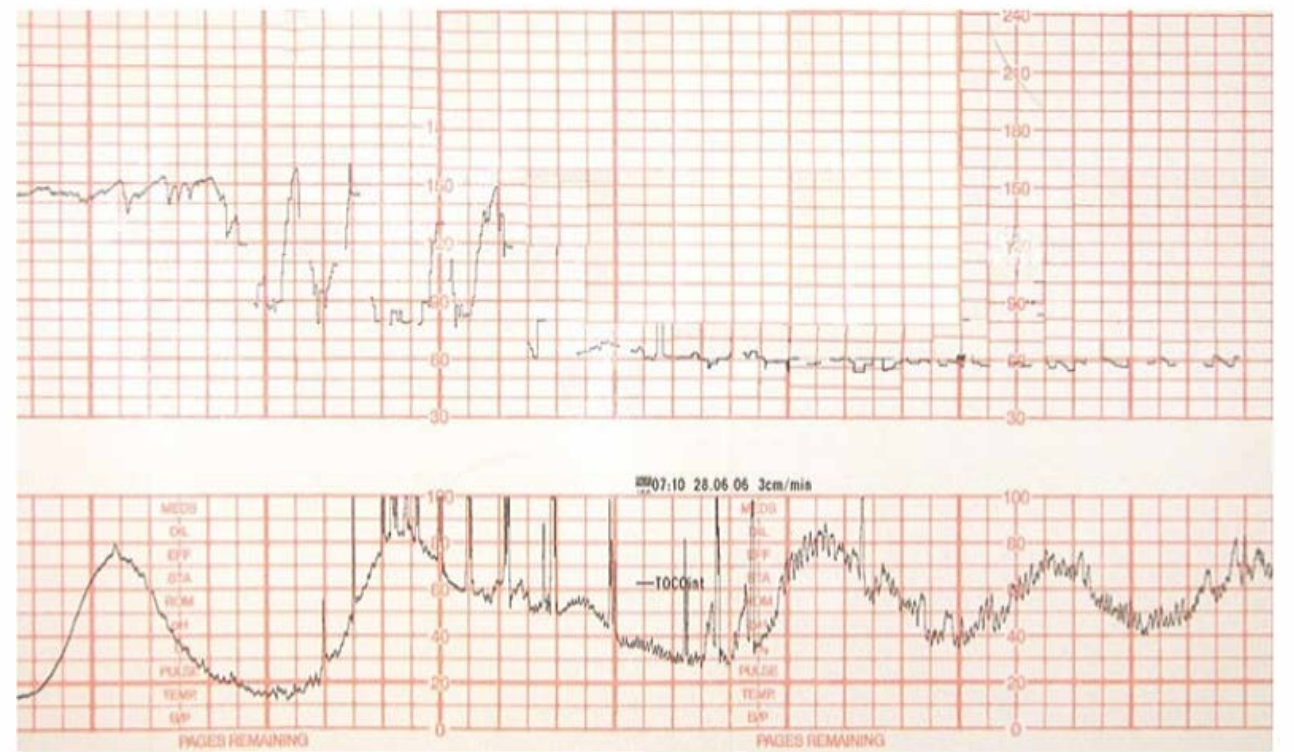
**Síndrome de Sheehan.** Em casos raros, a hemorragia intraparto ou puerperal imediata é seguida de insuficiência hipofisária – *síndrome de Sheehan*. A patogenia exata ainda não foi definida, em especial porque as anormalidades endócrinas não são comuns, mesmo nas mulheres que têm hemorragias catastróficas. As manifestações clínicas são lactação insuficiente, amenorreia, atrofia das mamas, queda dos pelos púbicos e axilares, hipotireoidismo e insuficiência adrenocortical. Em algumas mulheres, pode haver graus variáveis de necrose da hipófise anterior e redução da secreção de um ou mais hormônios tróficos (Matsuwaki, 2014; Robalo, 2012). Essa síndrome está descrita com mais detalhes no [Capítulo 58](#).

## Tratamento

O tratamento das mulheres com DPP depende basicamente de suas condições clínicas, da idade gestacional e do volume da hemorragia associada. Quando o feto está vivo e tem peso viável e o parto vaginal não é iminente, a cesariana de emergência é preferida pela maioria dos obstetras. Em algumas gestantes, os sinais de sofrimento fetal são evidentes ([Figuras 41-19 e 41-20](#)). Durante a avaliação do estado fetal, a confirmação ultrassonográfica da atividade cardíaca fetal pode ser necessária porque, em alguns casos, um eletrodo aplicado diretamente no feto morto origina informações confusas em razão do registro



**FIGURA 41-19** Descolamento prematuro da placenta com sofrimento fetal. Gráfico inferior: hipertonia uterina com pressão basal entre 20 e 25 mmHg e contrações frequentes alcançando picos de cerca de 75 mmHg. Gráfico superior: a frequência cardíaca fetal indicava bradicardia basal com desacelerações tardias repetidas.



**FIGURA 41-20** O descolamento prematuro da placenta intraparto com início agudo de sofrimento fetal resultou em uma cesariana de emergência. O feto nasceu com índices de Apgar de 4 e 7 em 1 e 5 minutos, respectivamente.

da frequência cardíaca materna. Quando o feto está morto ou não é considerado maduro o suficiente para sobreviver fora do útero, o parto vaginal é preferível. Nesses dois casos, a reposição imediata e intensiva com sangue e cristalóide deve ser iniciada para repor o sangue perdido pelos sangramentos retroplacentário e externo. Essas medidas salvam a vida da gestante e, possivelmente, também de seu feto. Quando o diagnóstico de DPP é duvidoso e o feto está vivo, sem sinais de sofrimento, a observação rigorosa pode ser recomendada, contanto que haja possibilidade de realizar uma intervenção imediata.

A coagulopatia de consumo clinicamente significativa acarreta risco significativo à cesariana. Como já descrito, esse risco diminui quando o feto ainda está vivo – e, como consequência, o DPP é “menos grave”. As medidas preparatórias incluem uma avaliação da coagulopatia – principalmente do nível de fibrinogênio – e planos para repor sangue e hemocomponentes.

**Cesariana.** O feto em sofrimento costuma ser mais beneficiado por uma cesariana, e a rapidez de resposta é um fator importante a determinar o prognóstico perinatal (ver [Figura 41-20](#)). Kayani e colaboradores (2003) estudaram essa relação em 33 gestações unifetais com DPP clinicamente evidente e bradicardia fetal. Dos 22 bebês sobreviventes neurologicamente normais, 15 foram retirados 20 minutos depois da decisão de operar. Entretanto, 8 dos 11 bebês que morreram ou desenvolveram paralisia cerebral foram retirados depois de intervalos > 20 minutos.

**Parto vaginal.** Quando o feto está morto, o parto vaginal costuma ser preferível. Conforme está descrito anteriormente, a hemostasia no sítio de implantação da placenta depende basicamente da contração do miométrio, em vez da capacidade de coagulação do sangue. Desse modo, depois do parto vaginal, os agentes uterotônicos e a massagem uterina são usados para estimular as contrações miométriais. As fibras comprimem os vasos do sítio de implantação e asseguram a hemostasia, mesmo quando a coagulação não é normal.

Existem exceções nas quais o parto vaginal pode não ser preferível, mesmo quando o feto está morto. Por exemplo, em alguns casos, a hemorragia é tão profusa que não pode ser controlada de maneira eficaz, mesmo com a reposição abundante de sangue. Outro exemplo são as complicações obstétricas que impedem o parto vaginal (p. ex., feto a termo em posição transversal). As mulheres com incisão de histerotomia de alto risco (i.e., incisão vertical ou clássica do passado) impõem uma condição complexa.



O trabalho de parto com DPP extensivo tende a ser rápido, pois o útero em geral tem hipertonia persistente. Isso pode agravar o sofrimento fetal (ver [Figura 41-19](#)). Em alguns casos, as pressões intra-amnióticas *basais* alcançam níveis de 50 mmHg ou mais, e os aumentos rítmicos passam de 100 mmHg durante as contrações.

Há muitos anos, a amniotomia precoce tem sido recomendada para o tratamento do DPP. Esse procedimento possibilita melhor compressão das artérias espiraladas, o que poderia reduzir o sangramento no sítio de implantação e diminuir a entrada de tromboplastina no sistema vascular materno. Embora não existam evidências comprovando essa teoria, a ruptura das membranas pode acelerar o nascimento. Entretanto, quando o feto é pequeno, a bolsa amniótica intacta pode ser mais favorável à ampliação da dilatação cervical. Quando as contrações uterinas rítmicas não se superpõem à hipertonia basal, a ocitocina é administrada em doses convencionais. Nenhum dado indica que a ocitocina aumente a entrada de tromboplastina na circulação materna e agrave a coagulopatia (Clark, 1995; Pritchard, 1967).

No passado, alguns autores estabeleceram limites arbitrários de tempo para aceitar o parto vaginal. Algumas experiências indicam que o prognóstico materno depende do cuidado com que a reposição adequada de líquidos e sangue é realizada, mais que do intervalo decorrido até o parto. Observações efetuadas no Parkland Hospital e descritas por Pritchard e Brekken (1967) são semelhantes às publicadas por Brame e colaboradores (1968) da University of Virginia. Ou seja, as mulheres com DPP que foram transfundidas em 18 horas ou mais antes do nascimento tinham prognósticos semelhantes às gestantes nas quais o parto foi realizado mais rapidamente.

**Conduta expectante com feto prematuro.** O adiamento do parto pode ser benéfico quando o feto está imaturo. Bond e colaboradores (1989) adotaram uma conduta expectante com 43 gestantes com DPP antes de 35 semanas, e 31 delas receberam tratamento tocolítico. O intervalo médio até o nascimento dos bebês de todas as 43 pacientes foi de cerca de 12 dias. A cesariana foi realizada em 75% dos casos, e não houve natimortos. Como já descrito, as mulheres com DPP muito inicial com frequência desenvolvem a sequência de DPP-oligodrâmnio. Em um estudo, Elliott e colaboradores (1998) descreveram quatro mulheres com DPP com idade gestacional média de 20 semanas que desenvolveram oligodrâmnio e deram à luz com idade gestacional média de 28 semanas. Em uma descrição de 256 mulheres com DPP com  $\leq 28$  semanas, Sabourin e colaboradores (2012) relataram ter conseguido, em média, um intervalo de 1,6 semana. Desse grupo, 65% deram à luz com menos de 29 semanas, e 50% das mulheres foram submetidas a cesarianas de emergência.

Infelizmente, mesmo a monitoração contínua da frequência cardíaca fetal não garante resultados satisfatórios em todos os casos. Por exemplo, um traçado normal pode preceder a separação súbita adicional seguida de sofrimento fetal imediato, conforme se observa na [Figura 41-20](#). Em alguns desses casos, quando a separação alcança grau suficiente, o feto pode morrer antes que possa ser retirado. A tocólise foi recomendada por alguns autores quando há suspeita de DPP, mesmo que o feto não demonstre sofrimento. Em um estudo antigo, Hurd (1983) demonstrou que o DPP passava despercebido por intervalos perigosamente longos quando a tocólise era iniciada. Estudos subsequentes foram mais otimistas e demonstraram que a tocólise melhorou o prognóstico de uma coorte de mulheres cuidadosamente selecionadas com gestação a termo (Bond, 1989;

Combs, 1992; Sholl, 1987). Em outro estudo, Towers e colaboradores (1999) administraram sulfato de magnésio, terbutalina ou ambos a 95% de 131 gestantes com DPP diagnosticado antes de 36 semanas. O coeficiente de mortalidade perinatal foi de 5% nos dois grupos (com ou sem tocólise). Em nossa opinião, até que seja realizado um estudo randomizado, o DPP clinicamente evidente contraindica o tratamento tocolítico. Isso não impede que o sulfato de magnésio seja administrado para tratar hipertensão gestacional grave.

## ■ Placenta prévia

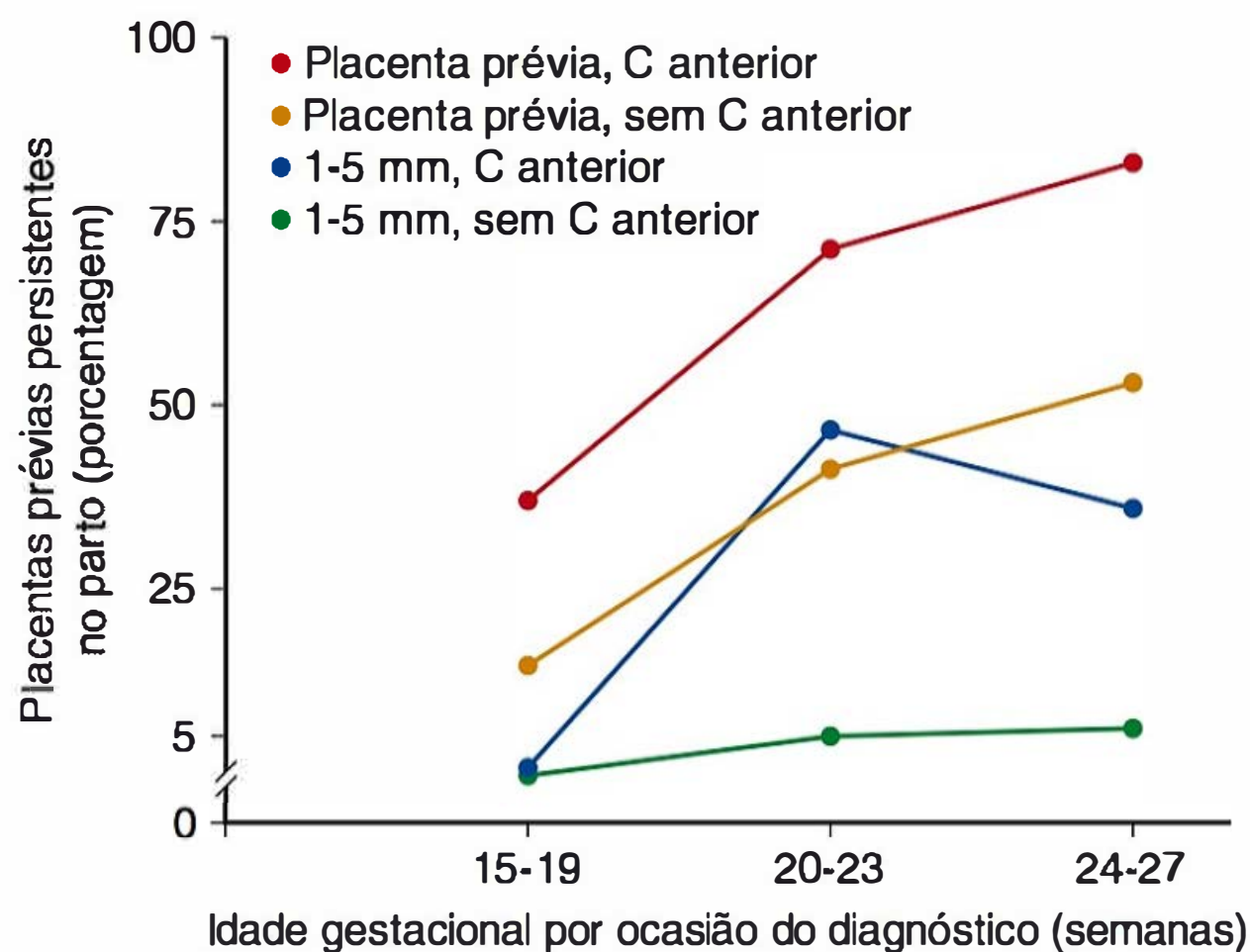
Em latim, *previa* significa *ir antes* – e, nesse sentido, a placenta entra no canal de parto antes do feto. Em obstetrícia, o termo placenta prévia descreve a placenta que está implantada em qualquer área do segmento uterino inferior, exatamente sobre ou nas proximidades diretas do orifício cervical interno. Como essas relações anatômicas nem sempre podem ser definidas com precisão e como frequentemente se alteram ao longo da gravidez, a terminologia pode ser confusa em alguns casos.

## Migração da placenta

Com o uso frequente da ultrassonografia obstétrica, o termo *migração placentária* era utilizado para descrever o movimento aparente da placenta afastando-se do orifício interno (King, 1973). É evidente que a placenta não se move propriamente, e o mecanismo desse movimento *aparente* não está totalmente evidenciado. Antes de qualquer coisa, o termo *migração* certamente não é apropriado porque a invasão decidual pelas vilosidades coriônicas em um dos lados do orifício cervical persiste. Várias explicações provavelmente se superpõem. Primeiro, o movimento aparente da placenta com implantação baixa em relação ao orifício interno está relacionado com a imprecisão da ultrassonografia bidimensional para definir essa relação. Em segundo lugar, há crescimento diferenciado dos segmentos uterinos superior e inferior, à medida que a gestação avança. Com o fluxo sanguíneo maior no segmento uterino superior, o crescimento da placenta é mais provável na direção do fundo do útero – *trofotropismo*. Muitas das placentas que “migraram” quase certamente nunca estiveram implantadas circunferencialmente com invasão vilosa real alcançando o orifício cervical interno. *Por fim, a placenta com implantação baixa tem menos probabilidade de “migrar” dentro do útero com uma cicatriz de histerotomia de cesariana preexistente.* É curioso que, por ocasião do parto, os números de placentas anteriores e posteriores sejam iguais (Young, 2013).

A migração da placenta foi quantificada em vários estudos. Sanderson e Milton (1991) estudaram 4.300 mulheres no meio da gestação e demonstraram que 12% tinham placentas com implantação baixa. Entre as placentas que não cobriam os orifícios internos, a placenta prévia não persistiu, nem foi detectada qualquer hemorragia. Por outro lado, cerca de 40% das placentas que cobriam o orifício cervical em meados da gestação continuaram dessa forma até o nascimento. Desse modo, as placentas que se localizam nas proximidades, mas não cobrem o orifício interno até o início do terceiro trimestre, provavelmente não vão persistir na forma de placenta prévia a termo (Dashe, 2002; Laughon, 2005; Robinson, 2012). Além disso, Bohrer e colaboradores (2012) demonstraram que as placentas com implantação baixa no segundo trimestre estavam associadas à internação hospitalar antes da época esperada para o parto, com o objetivo de controlar hemorragia e sangramento exagerado por ocasião do parto.





**FIGURA 41-21** Probabilidade de placenta prévia ou placenta com implantação baixa por ocasião do nascimento. Esses dados estão ilustrados em função do diagnóstico ultrassonográfico em três fases da gestação de placenta prévia ou borda placentária entre 1 e 5 mm do orifício cervical interno. C, cesariana. (Dados de Oyelese, 2006.)

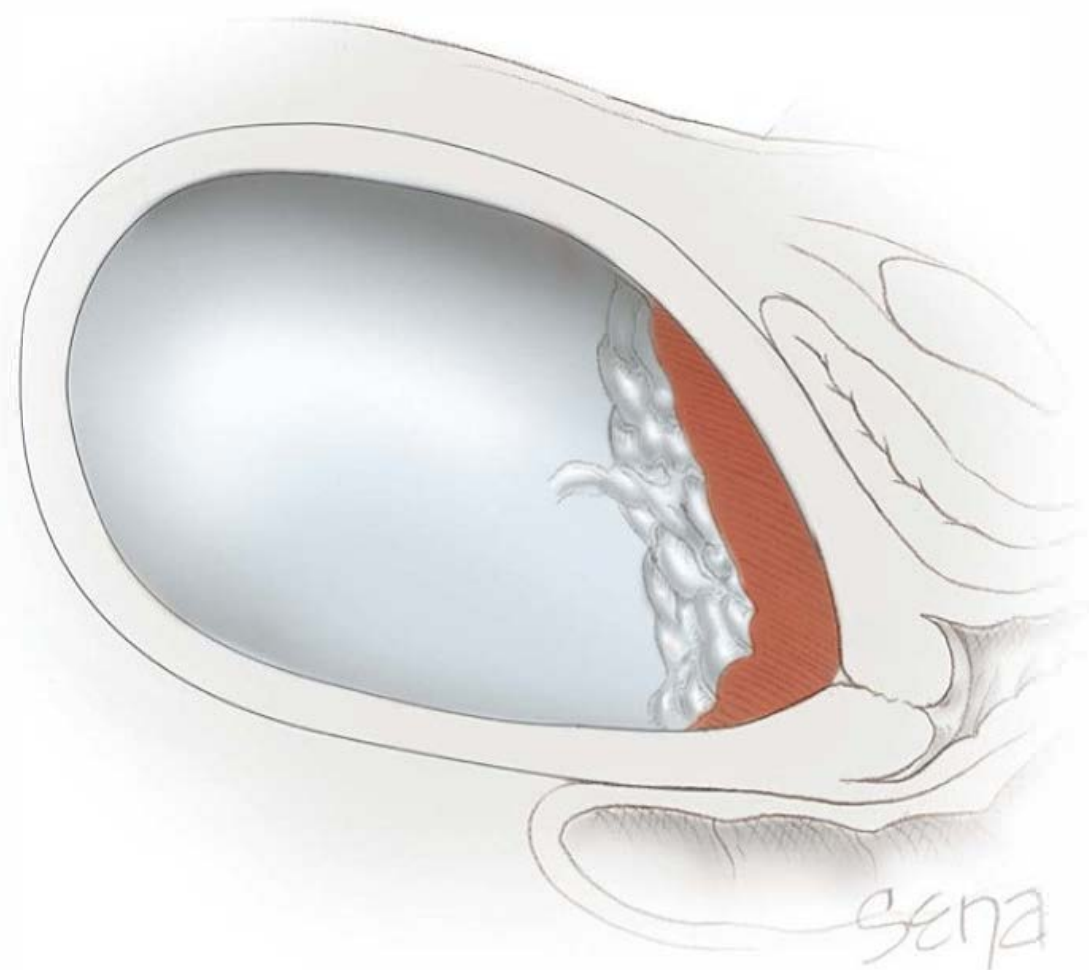
A **Figura 41-21** ilustra a probabilidade de que a placenta prévia persista depois de ser detectada à ultrassonografia em determinada fase da gestação antes de 28 semanas. Existem dados semelhantes relativos às gestações gemelares até 23 semanas, depois das quais o índice de persistência da placenta prévia é muito maior (Kohari, 2012). Uma incisão uterina preexistente também tem efeito inequívoco. Stafford e colaboradores (2010), embora tenham discordado de Trudell e colaboradores (2013), demonstraram que placenta prévia e comprimento cervical no terceiro trimestre  $< 30$  mm aumentavam o risco de hemorragia, atividade uterina e nascimento prematuro. Friszer e colaboradores (2013) demonstraram que as mulheres internadas por sangramento tinham mais chances de dar à luz em sete dias quando o colo tinha  $< 25$  mm, mas isso não foi confirmado por Trudell e colaboradores (2013).

Conforme assinalado e descrito mais adiante, a placenta prévia persistente é mais comum nas mulheres que já foram submetidas a cesarianas. Na ausência de qualquer outra anormalidade, a ultrassonografia não precisa ser repetida com frequência simplesmente para acompanhar a posição da placenta. Além disso, não é necessário restringir as atividades da gestante, a menos que a placenta prévia persista além de 28 semanas ou existam anormalidades clínicas, inclusive sangramento ou contrações antes desse estágio da gravidez.

### Classificação

A terminologia usada para descrever placenta prévia tem sido confusa. Em um simpósio recente sobre imageamento fetal patrocinado pelo National Institutes of Health (Dashe, 2013), a seguinte classificação foi recomendada:

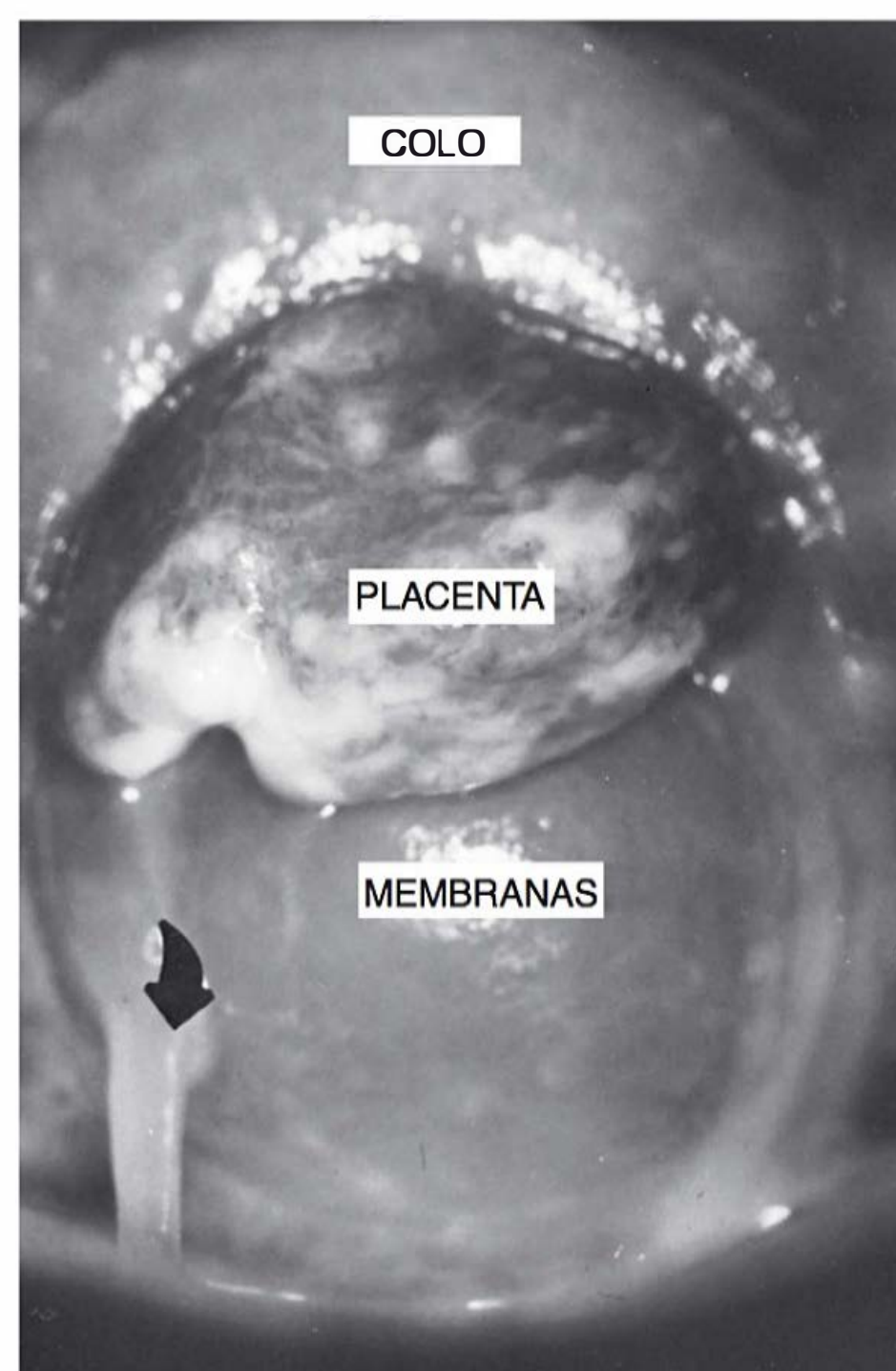
- **Placenta prévia** – o orifício interno está coberto parcial ou totalmente pela placenta. No passado, esses casos eram subdivididos em placenta prévia parcial ou total (**Figuras 41-22 e 41-23**).
- **Placenta com implantação baixa** – implantação no segmento uterino inferior, de forma que a borda da placenta não alcança o orifício interno e se mantém fora do perímetro de 2 cm de largura ao seu redor. O termo utilizado no passa-



**FIGURA 41-22** Placenta prévia total demonstrando que hemorragia profusa pode ser esperada com qualquer dilatação do colo.

do – **placenta prévia marginal** – descrevia a placenta que se localizava na borda do orifício interno, mas não o cobria.

Evidentemente, a classificação de alguns casos de placenta prévia depende da dilatação cervical na avaliação (Dashe, 2013). Por exemplo, uma placenta com implantação baixa com dilatação de 2 cm pode se transformar em placenta prévia parcial com dilatação de 4 cm, pois o colo dilatou de forma a expor a borda placentária (ver **Figura 41-23**). Por outro lado, uma placenta prévia que parecia ser total antes da dilatação cervical pode se tornar parcial com a dilatação de 4 cm, pois o colo dilata além da borda da placenta. *Em geral, a palpação digital na tentativa de determinar essas relações alternantes entre a borda*



**FIGURA 41-23** Placenta prévia parcial do segundo trimestre. Ao exame especular, o colo estava dilatado entre 3 e 4 cm. A seta aponta para um filete de muco que escorria da cérvix. (Fotografia cedida pelo Dr. Rigoberto Santos.)



da placenta e o orifício interno à medida que o colo dilata causa hemorragia grave.

Com as placentas prévias total e parcial, algum grau de separação placentária espontânea é uma consequência inevitável da configuração do segmento uterino inferior e da dilatação cervical. Embora isso com frequência cause hemorragia e, portanto, tecnicamente constitua um DPP, este último termo em geral não é aplicado a esses casos.

Uma alteração associada em alguns casos, embora nem sempre ocorra, é a *vasa previa*, na qual os vasos atravessam as membranas e se apresentam no orifício cervical (Bronsteen, 2013). Essa condição está descrita no [Capítulo 6](#).

### Etiologia e fatores associados

Em média, as incidências relatadas de placenta prévia são de 0,3%, ou 1 caso em 300 a 400 nascimentos. A taxa relatada nos EUA em 2003 (Martin, 2005) era de quase 1 caso em 300 nascimentos. No Parkland Hospital, entre 1988 e 2012, a frequência foi de cerca de 1 caso em 360 em um total de cerca de 366.000 nascimentos. Frequências semelhantes foram relatadas no Canadá, na Inglaterra e em Israel, mas um estudo japonês referiu incidência de apenas 1 caso em 700 nascimentos (Crane, 1999; Gurol-Urganci, 2011; Matsuda, 2011; Rosenberg, 2011). Com exceção desse último estudo, essas frequências relatadas são muito semelhantes quando se considera a falta de precisão da definição e da classificação descrita antes.

Vários fatores aumentam o risco de placenta prévia. Um desses – gestação multifetal – parece intuitivo, tendo em vista a área mais ampla da placenta. Na verdade, a incidência de placenta prévia nas gestações gemelares é cerca de 30 a 40% maior em comparação com as gestações unifetais (Ananth, 2003a; Weis, 2012). Alguns dos outros fatores associados são menos intuitivos.

**Idade materna.** A frequência da placenta prévia aumenta com a idade materna (Biro, 2012). No Parkland Hospital, essa incidência aumentou de um índice baixo de cerca de 1 em 1.660 gestantes de 19 anos ou menos para quase 1 em 100 mulheres com mais de 35 anos (ver [Figura 41-16](#)). Coincidindo com a idade materna crescente nos EUA e na Austrália, a incidência global de placenta prévia aumentou expressivamente (Frederiksen, 1999; Roberts, 2012). O estudo FASTER, que incluiu mais de 36.000 mulheres, calculou a frequência de placenta prévia em 0,5% no grupo das gestantes com menos de 35 anos, em comparação com 1,1% no grupo com mais de 35 anos (Cleary-Goldman, 2005).

**Multiparidade.** O risco de placenta prévia aumenta com o número de gestações. Os efeitos evidentes da idade materna e da paridade crescentes causam confusão. Babinszki e colaboradores (1999) relataram que a incidência de 2,2% entre as mulheres que tiveram cinco gestações ou mais era significativamente maior quando comparada com a das mulheres de menor paridade.

**Cesariana anterior.** Os riscos cumulativos de placenta prévia, que aumentam à medida que cresce o número de cesarianas, são extraordinários. Em um estudo da Network com 30.132 mulheres que foram submetidas a cesarianas, Silver e colaboradores (2006) relataram incidência de 1,3% entre as mulheres que tiveram apenas uma cesariana, mas o índice aumentou para 3,4% no grupo submetido a seis ou mais cesarianas. Em uma coorte retrospectiva de quase 400.000 mulheres que deram à luz dois filhos consecutivos, as gestantes que foram submetidas a cesarianas na primeira gravidez tinham aumento signifi-

cativo de 1,6 vez no risco de ter placenta prévia na segunda gestação (Gurol-Urganci, 2011). Com base em seis estudos de coorte populacional semelhantes, esses mesmos pesquisadores relataram aumento do risco em 1,5 vez. Gesteland (2004) e Gilliam (2002) e colaboradores calcularam que a probabilidade de ocorrer placenta prévia aumentava mais de oito vezes entre as mulheres com paridade maior que quatro e mais de quatro cesarianas anteriores.

É importante salientar que as mulheres com incisão uterina preexistente e placenta prévia têm mais chances de que seja necessária histerotomia durante a cesariana para conseguir hemostasia, em razão de acretismo associado. No estudo realizado por Frederiksen e colaboradores (1999), 6% das mulheres que foram submetidas a cesarianas por placenta prévia necessitaram de histerotomia. Esse índice era de 25% para as mulheres com placenta prévia que foram submetidas a cesarianas repetidas.

**Tabagismo.** O risco relativo de desenvolver placenta prévia aumenta no mínimo em duas vezes nas mulheres fumantes (Ananth, 2003a; Usta, 2005). Alguns autores sugeriram que a hipoxemia causada pelo monóxido de carbono cause hipertrofia placentária compensatória e aumente a superfície da placenta. O tabagismo também pode estar relacionado a uma vasculopatia decidual, que foi implicada na patogenia da placenta prévia.

**Níveis altos de AFPSM na triagem pré-natal.** As mulheres que apresentam níveis anormalmente altos de  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna (AFPSM) sem outra causa detectável têm riscos mais elevados de placenta prévia e algumas outras anormalidades, conforme está descrito adiante. Além disso, as mulheres com placentas prévias que também tinham níveis de AFPSM  $\geq 2,0$  MoM com 16 semanas de gestação estavam em risco mais alto de sangramento no final da gravidez e nascimento prematuro. A triagem por AFPSM está descrita em detalhe no [Capítulo 14](#).

### Manifestações clínicas

Sangramento indolor é a manifestação mais típica da placenta prévia. Em geral, o sangramento não ocorre antes do final do segundo trimestre ou mais tarde, mas pode começar mesmo antes do meio da gestação. Sem dúvida alguma, alguns abortamentos tardios são causados por placentas anormalmente localizadas. Em geral, o sangramento associado à placenta prévia começa sem sinais premonitórios e sem dor ou contrações em uma gestante que teve evolução pré-natal sem intercorrências. Esse sinal é conhecido como *sangramento sentinela* e raramente é profuso o suficiente para causar óbito fetal. Em geral, o sangramento cessa, mas depois volta. Em cerca de 10% das mulheres, principalmente nas que têm placentas implantadas nas proximidades do orifício cervical, embora não sobre ele, não há sangramento até que comece o trabalho de parto. Nessa ocasião, o sangramento pode ser discreto ou profuso e, do ponto de vista clínico, pode ser semelhante ao DPP.

Nos casos em que a placenta está localizada sobre o orifício interno, uma sequência específica de eventos resulta em sangramento. Primeiro, o corpo uterino remodela-se para formar o segmento uterino inferior. Com isso, o orifício interno dilata, e parte da placenta implantada inevitavelmente se desprende. O sangramento subsequente é ampliado pela incapacidade intrínseca de contrair as fibras miométriais do segmento uterino inferior e, dessa forma, comprimir os vasos que sofreram



avulsão. Do mesmo modo, o sangramento originado do sítio de implantação da placenta no segmento inferior com frequência também continua depois da remoção da placenta. Por fim, podem ocorrer lacerações no colo e no segmento uterino inferior friáveis. Isso pode ser especialmente problemático depois da extração manual da placenta aderida até certo ponto.

**Placenta com implantação anormal.** Uma complicação comum e grave associada à placenta prévia origina-se de sua inserção placentária anormalmente firme. Isso é esperado, tendo em vista a decídua pouco desenvolvida que reveste o segmento uterino inferior. Biswas e colaboradores (1999) realizaram biópsias do leito placentário em 50 pacientes com placentas prévias e em 50 mulheres usadas como controle. Infiltração de células gigantes trofoblásticas nas arteríolas espiraladas – em vez de trofoblasto endovascular – foi detectada em 50% dos espécimes de placenta prévia. Entretanto, apenas 20% das placentas normalmente implantadas tinham essas alterações.

O acretismo placentário origina-se da implantação a adesões anormais da placenta e são classificadas de acordo com a profundidade da invasão da parede uterina pelos tecidos placentários. Isso inclui *placenta acreta*, *increta* e *percreta*. Em um estudo de 514 casos de placenta prévia relatados por Frederiksen e colaboradores (1999), havia inserção placentária anormal em 7% dos casos. Como foi mencionado, a placenta prévia localizada sobre uma incisão de cesariana preexistente acarreta risco especialmente alto de placenta acreta.

**Distúrbios da coagulação.** A placenta prévia raramente é complicada por coagulopatia, mesmo quando há desprendimento amplo no sítio de implantação (Wing, 1996b). É provável que a tromboplastina placentária, que desencadeia a coagulação intravascular associada ao DPP, escape facilmente pelo canal cervical, em vez de ser forçada a entrar na circulação materna. A escassez de veias miometriais calibrosas nessa área também pode ser um fator de proteção.

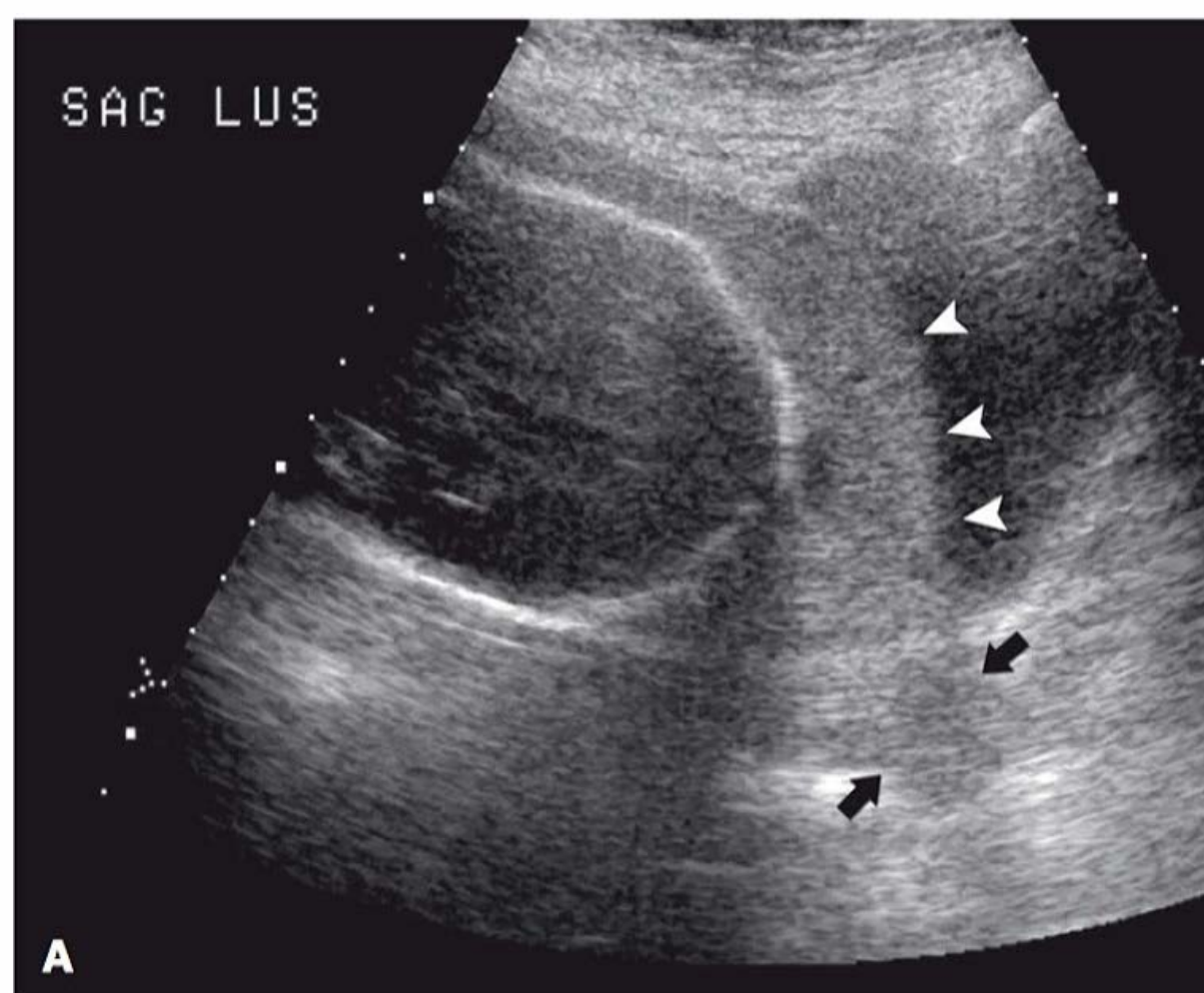
### Diagnóstico

Quando houver sangramento uterino depois do meio da gestação, sempre se deve considerar placenta prévia ou DPP. No estudo da Canadian Perinatal Network, descrito anteriormente, a

placenta prévia foi responsável por 21% das internações hospitalares das gestantes com sangramentos vaginais entre 22 e 28 semanas de gestação (Sabourin, 2012). A possibilidade de uma placenta prévia não deve ser refutada até que o exame ultrassonográfico tenha demonstrado sua ausência. O diagnóstico por exame clínico é estabelecido utilizando-se a técnica de *palpação dupla*, pois requer que um dedo seja introduzido no colo e a placenta seja palpada. O toque digital não deve ser realizado a menos que se planeje fazer o parto. *O toque digital do colo é realizado com a gestante no centro cirúrgico e depois dos preparativos para uma cesariana imediata. Mesmo o exame mais delicado pode causar hemorragia torrencial.* Felizmente, o exame de palpação dupla raramente é necessário, pois a localização da placenta quase sempre pode ser definida ao exame ultrassonográfico.

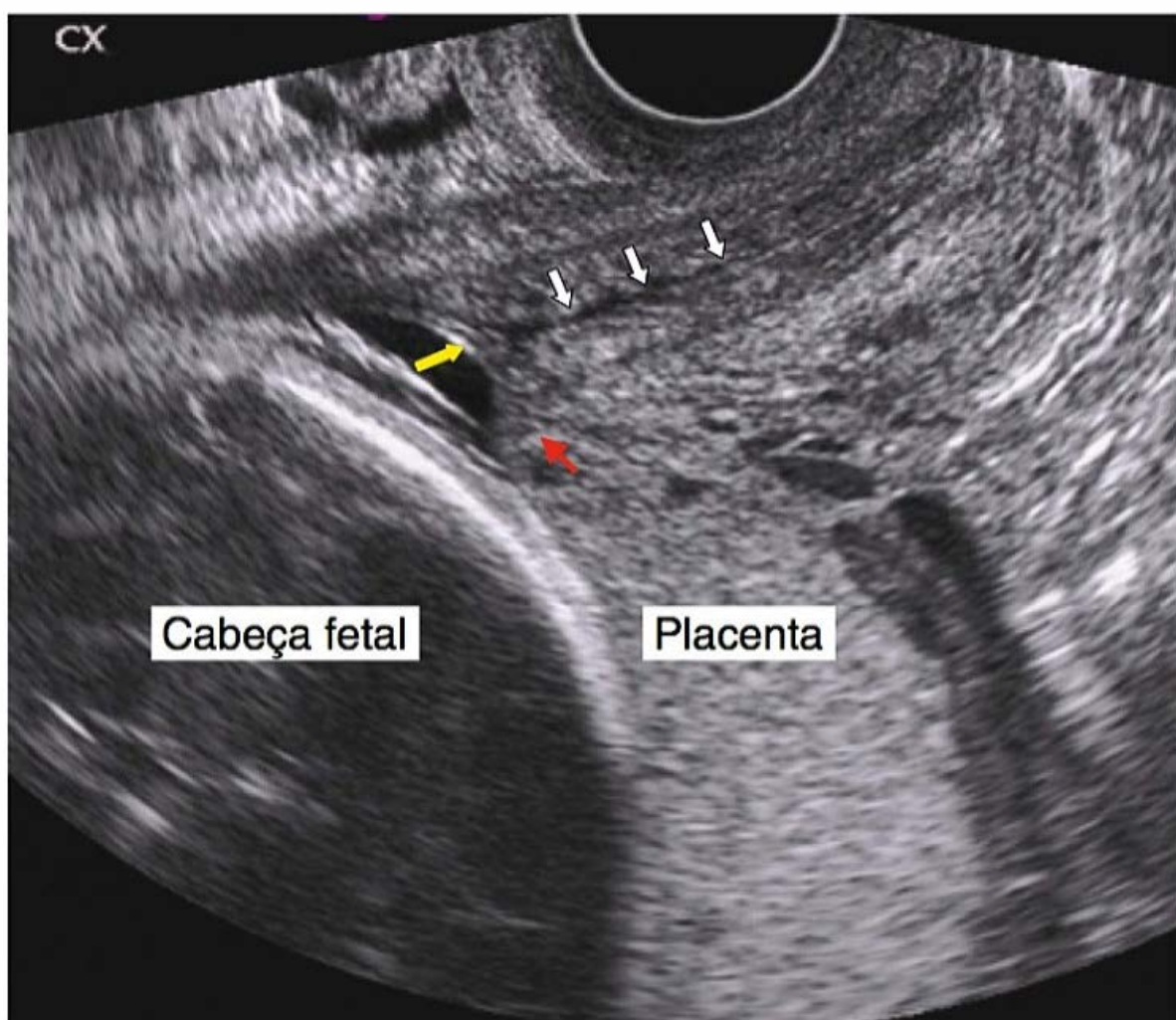
**Localização da placenta por ultrassonografia.** A localização rápida e precisa pode ser conseguida por meio da utilização de técnicas ultrassonográficas padronizadas (Dashe, 2013). Em muitos casos, a *ultrassonografia transabdominal* é confirmatória, como se pode observar na **Figura 41-24A**, e, de acordo com alguns autores, a precisão média é de 96% (Laing, 1996). Resultados imprecisos podem ser causados por distensão vesical e, por essa razão, os casos duvidosos devem ser confirmados depois de a paciente esvaziar a bexiga. Além disso, em alguns casos, o examinador não percebe que uma placenta volumosa localizada no fundo do útero se estende inferiormente até o orifício cervical interno. A *ultrassonografia transvaginal* é segura, e os resultados são melhores, como se pode observar nas **Figuras 41-24B e 41-25**. Em um estudo comparativo realizado por Farine e colaboradores (1988), o orifício interno foi identificado em todos os casos por ultrassonografia transvaginal, mas em apenas 70% dos casos por abordagem transabdominal. A ultrassonografia transperineal também é precisa para localizar placenta prévia (Hertzberg, 1992). Em um estudo realizado por Rani e colaboradores (2007), a placenta prévia foi diagnosticada corretamente em 69 de 70 gestantes e foi confirmada no nascimento. O valor preditivo positivo foi de 98%, e o valor preditivo negativo foi de 100%.

**Ressonância magnética.** Embora vários pesquisadores tenham relatado resultados excelentes com a utilização da RM



**FIGURA 41-24** Placenta prévia total. **A.** A ultrassonografia transabdominal demonstrou a placenta (*pontas de seta brancas*) cobrindo o colo (*setas pretas*). **B.** A ultrassonografia transvaginal demonstrou a placenta (*setas*) localizada entre o colo e a cabeça do feto.





**FIGURA 41-25** Ultrassonografia transvaginal de uma gestante com placenta prévia anterior em 36 semanas de gestação. A borda da placenta (*seta vermelha*) estendia-se inferiormente até o colo. O orifício interno (*seta amarela*) e o canal cervical (*setas brancas curtas*) foram assinalados para demonstrar suas relações com a borda principal da placenta.

para detectar anormalidades da placenta, não é provável que essa técnica substitua a ultrassonografia para avaliação rotineira em futuro próximo. Apesar disso, a RM tem sido útil para avaliar placenta acreta.

### Tratamento da gestante com placenta prévia

O tratamento das gestantes com placenta prévia depende de suas condições clínicas específicas. Os três fatores que em geral são levados em consideração são idade e, consequentemente, maturidade fetais; trabalho de parto; e sangramento e sua gravidade.

Quando o feto é prematuro e não há sangramento ativo persistente, a conduta mais favorável é observação em uma unidade de obstetrícia. Existem poucas informações quanto ao uso de agentes tocolíticos para controlar as contrações uterinas. Embora não existam estudos randomizados satisfatórios, Bose e colaboradores (2011) recomendam que, se forem utilizados agentes tocolíticos, seu uso deve ficar limitado a 48 horas. Nosso grupo contraindica categoricamente o uso desses fármacos nessa condição. Depois que o sangramento cessar por dois dias e o feto for considerado saudável, a gestante geralmente pode receber alta domiciliar. É importante salientar que a gestante e seus familiares devem entender bem a possibilidade de recidiva do sangramento e devem estar preparados para o transporte imediato de volta ao hospital. Em outros casos, a internação hospitalar prolongada pode ser ideal.

Em pacientes adequadamente selecionadas, não parece haver qualquer benefício adicional com o tratamento hospitalar em comparação com o ambulatorial (Mouer, 1994; Neilson, 2003). Em um estudo randomizado realizado por Wing e colaboradores (1996a), os autores não encontraram qualquer diferença na morbidade materna ou fetal, independentemente da abordagem terapêutica adotada. Essa experiência com tratamento hospitalar *versus* ambulatorial incluiu 53 mulheres que tiveram sangramentos por placenta prévia entre 24 e 36 semanas de gestação. Dessas 53 gestantes, 60% tiveram recidiva do sangramento. Além disso, metade do grupo por fim precisou fa-

zer cesariana de urgência. O tratamento domiciliar é mais econômico. Em um estudo, a duração da internação hospitalar e os custos impostos pelos cuidados materno-infantis foram reduzidos à metade com a abordagem ambulatorial (Drost, 1994).

Quando as gestantes estão perto do término da gestação e não têm sangramento, devem ser realizados planos para uma cesariana programada. A definição da data é importante para ampliar ao máximo o crescimento fetal, mas também reduzir as chances de ocorrer hemorragia pré-parto. Um simpósio do National Institutes of Health concluiu que as mulheres com placenta prévia sejam mais beneficiadas por parto eletivo entre 36 e 37 semanas completas (Spong, 2011). Quando há suspeita de uma síndrome de placenta acreta, o parto foi recomendado entre 34 e 35 semanas completas. No Parkland Hospital, nosso grupo refere aguardar até 37 ou 38 semanas antes de realizar o parto.

### Parto

Praticamente todas as mulheres com placenta prévia são submetidas à cesariana. Alguns cirurgiões recomendam uma incisão cutânea vertical. A cesariana é realizada em caráter de emergência em mais da metade dos casos em razão do sangramento, o qual requer transfusões sanguíneas em 25% dos casos (Boyle, 2009; Sabourin, 2012). Embora a histerotomia transversal baixa geralmente seja possível, isso pode causar sangramento fetal quando a placenta é anterior e a incisão atravessa a placenta. Nesses casos, a retirada do feto deve ser acelerada. Desse modo, a incisão uterina vertical pode ser preferível em alguns casos. Entretanto, mesmo quando a incisão se estende através da placenta, o prognóstico materno ou fetal raramente é afetado.

Depois de retirar a placenta, pode haver hemorragia incontrolável em razão da contração ineficaz da musculatura lisa do segmento uterino inferior. Quando a hemostasia do sítio de implantação placentária não pode ser conseguida por compressão, essa área pode ser suturada com fios de cromo 0. Cho e colaboradores (1991) descreveram suturas interrompidas de fio de cromo 0 a intervalos de 1 cm para formar um círculo ao redor da área de sangramento do segmento inferior e, desse modo, controlar a hemorragia de todas as oito gestantes nas quais essa técnica foi utilizada. Huissoud e colaboradores (2012) também descreveram o uso de suturas circulares. Kayem (2011) e Penotti (2012) e colaboradores demonstraram que apenas 2 das 33 mulheres com placenta prévia (sem acretismo) que receberam suturas compressivas uterinas anteroposteriores necessitaram de histerotomia. Kumru e colaboradores (2013) relataram o uso bem-sucedido do balão de Bakri em 22 de 25 gestantes. Diemert e colaboradores (2012) descreveram resultados satisfatórios com o uso simultâneo do balão de Bakri e das suturas compressivas. Albayrak e colaboradores (2011) descreveram o tamponamento por balão de Foley. Druzin (1989) recomendaram a aplicação firme de compressas de gaze no segmento uterino inferior, que eram retiradas por via transvaginal 12 horas depois. Law e colaboradores (2010) relataram o uso bem-sucedido de geleia hemostática. Outros métodos incluem a ligadura bilateral da artéria uterina ou ilíaca interna, conforme está descrito adiante. Por fim, a embolização das artérias pélvicas, conforme está descrito a seguir, também tem conquistado aceitação.

Quando esses métodos mais conservadores falham e o sangramento é profuso, a histerotomia tornase necessária.



Hoje, placenta prévia – em especial quando há variações anormais de implantação placentária – é a indicação mais comum da histerotomia periparto no Parkland Hospital e em outros centros de estudo (Wong, 2011). É impossível estimar com exatidão o impacto da histerotomia motivada apenas pela placenta prévia, sem levar em consideração acretismo placentário. *Novamente, nas gestantes cujas placentas prévias estão implantadas anteriormente na área de uma incisão de histerotomia preexistente, os riscos de ocorrer placenta acreta associada à necessidade de realizar histerotomia são mais altos.* Em um estudo sobre 318 histerotomias periparto realizadas no Reino Unido, 40% foram atribuídas à placentação anormal (Knight, 2007). No Parkland Hospital, 44% das histerotomias realizadas durante a cesariana foram efetuadas para controlar sangramento por placenta prévia ou acretismo placentário. Em um estudo australiano sobre histerotomia periparto de emergência, 19% foram realizados para tratar placenta prévia e outros 55% foram realizados para uma síndrome de adesão placentária anormal (Awan, 2011). A técnica de histerotomia periparto está descrita no [Capítulo 30](#).

### Prognósticos materno e perinatal

Durante a última metade do século XX, houve expressiva redução dos coeficientes de mortalidade materna relacionados com a placenta prévia. Apesar disso, conforme se pode observar na [Figura 41-2](#), a placenta prévia e o acretismo placentário coexistentes contribuem de maneira substancial para a morbidade e a mortalidade maternas. Em uma revisão, o coeficiente de mortalidade materna aumentou em três vezes (30 por 100.000) entre as mulheres com placenta prévia (Oyelese, 2006). Em outro relato com 4.693 mortes maternas ocorridas nos EUA, a placenta prévia e o acretismo placentário foram responsáveis por 17% dos óbitos por hemorragia (Berg, 2010).

O relatório do Consortium on Safe Labor enfatizou a morbidade perinatal persistente associada à placenta prévia (Lai, 2012). O parto prematuro ainda é a principal causa de morte perinatal (Nørgaard, 2012). Nos EUA, em 1997, Salihu e colaboradores (2003) relataram coeficiente de mortalidade neonatal três vezes maior, devido principalmente a nascimento prematuro em razão da placenta prévia. Ananth e colaboradores (2003b) relataram risco comparativamente aumentado de morte neonatal, mesmo para os fetos nascidos a termo. Isso está relacionado em parte com anomalias fetais, que são 2 a 3 vezes mais comuns nas gestações com placenta prévia (Crane, 1999).

A associação entre restrição do crescimento fetal e placenta prévia provavelmente é mínima quando se controla a idade gestacional (Crane, 1999). Em uma coorte populacional com mais de 500.000 nascimentos unifetais, Ananth e colaboradores (2001a) demonstraram que a maioria dos bebês com baixo peso ao nascer em consequência da placenta prévia resultou de nascimento prematuro. Harper e colaboradores (2010) relataram resultados semelhantes em uma coorte de quase 58.000 mulheres submetidas ao exame ultrassonográfico rotineiro do segundo trimestre em sua instituição.

### ■ Acretismo placentário

O acretismo placentário descreve placentas anormalmente implantadas, invasivas ou aderidas. O termo *acreta* origina-se do latim *ac-* + *crescere* – crescer a partir de uma adesão ou

coalescência, aderir ou tornar-se aderido a (Benirschke, 2012). Desse modo, as síndromes de placenta acreta incluem qualquer implantação placentária com adesão anormalmente firme ao miométrio, em consequência da ausência parcial ou total da decídua basal e do desenvolvimento anormal do fibrinoide ou da *camada de Nitabuch*. Quando a camada esponjosa da decídua está ausente em parte ou totalmente, a linha fisiológica de clivagem não existe, e alguns ou todos os cotilédones ficam firmemente ancorados. A área do sítio de implantação afetado e a profundidade da invasão dos tecidos trofoblásticos variam caso a caso, mas todas as placentas acometidas podem causar hemorragia significativa.

As síndromes de placenta acreta tornaram-se um dos problemas obstétricos mais graves. Como está descrito adiante, a probabilidade de ocorrer uma síndrome de placenta acreta está diretamente relacionada com procedimentos cirúrgicos uterinos anteriores. Desse modo, em razão do índice crescente e sempre alto de cesarianas nos EUA, a frequência dessas síndromes alcançou proporções aparentemente epidêmicas. Além disso, no mínimo até recentemente, não parecia haver consenso quanto a seu tratamento (Wright, 2013).

De forma a codificar com mais precisão algumas das consequências graves associadas às síndromes de placenta acreta, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) e a Society for Maternal-Fetal Medicine (2010) assumiram a liderança na investigação dos problemas terapêuticos. As síndromes de acretismo também foram tema de revisões recentes (Rao, 2012; Wortman, 2013a).

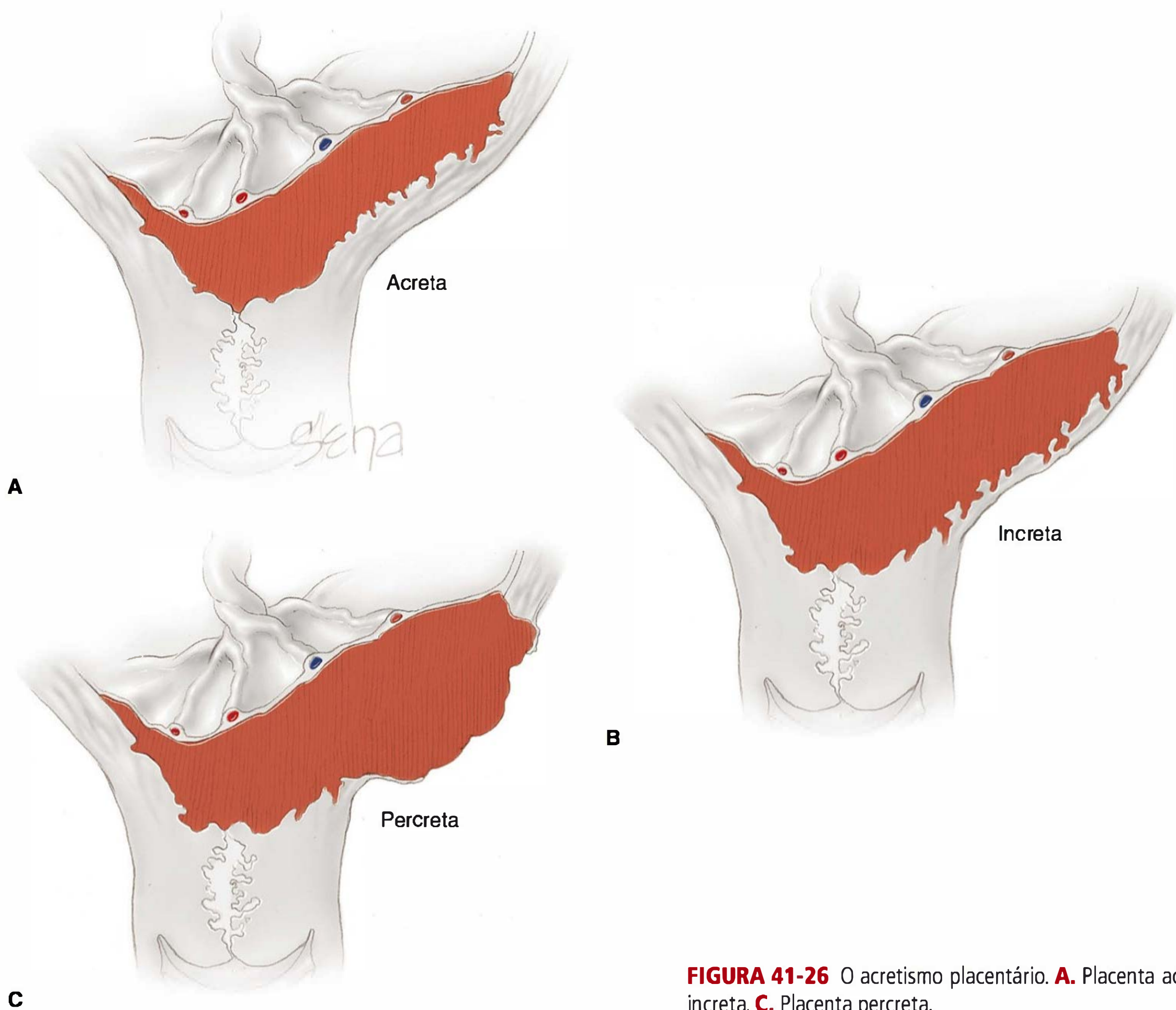
### Etiopatogenia

Ao exame microscópico, as vilosidades placentárias estão ancoradas às fibras musculares, em vez de estarem ancoradas às células da decídua. Assim, a deficiência da decídua impede o desprendimento normal da placenta depois do nascimento. O pensamento intuitivo e hoje confirmado por dados experimentais sugere que as síndromes de acretismo não sejam causadas unicamente por uma deficiência das camadas anatômicas (Tantbirojn, 2008). Algumas evidências sugerem que os citotrofbastos possam controlar a invasão da decídua por fatores como angiogênese e expressão de crescimento (Cohen, 2010; Duzyj, 2013; Wehrum, 2011). Na verdade, as amostras de tecidos das gestantes com placenta acreta tinham evidências de “hiperinvasividade”, em comparação com os espécimes de placenta prévia sem outras complicações (Pri-Paz, 2012). A distribuição dos vasos calibrosos é diferente da que se observa com as placentas sem acretismo (Chantraine, 2012). Conforme foi descrito por Benirschke e colaboradores (2012), há uma “falha endometrial constitucional” preexistente na maioria dos casos. O risco aumentado conferido por traumatismo uterino pregresso – por exemplo, cesariana – pode ser explicado em parte pela maior suscetibilidade da decídua à invasão trofoblástica depois da incisão de suas camadas (Garmi, 2012).

### Classificação

As variantes da síndrome de placenta acreta são classificadas com base na profundidade da proliferação trofoblástica ([Figura 41-26](#)). O termo *placenta acreta* indica que as vilosidades estejam fixadas ao miométrio. Nos casos de *placenta increta*, as vilosidades realmente invadem o miométrio, enquanto o termo *placenta percreta* define as vilosidades que penetram através do miométrio e chegam até a serosa ou a ultrapassam.

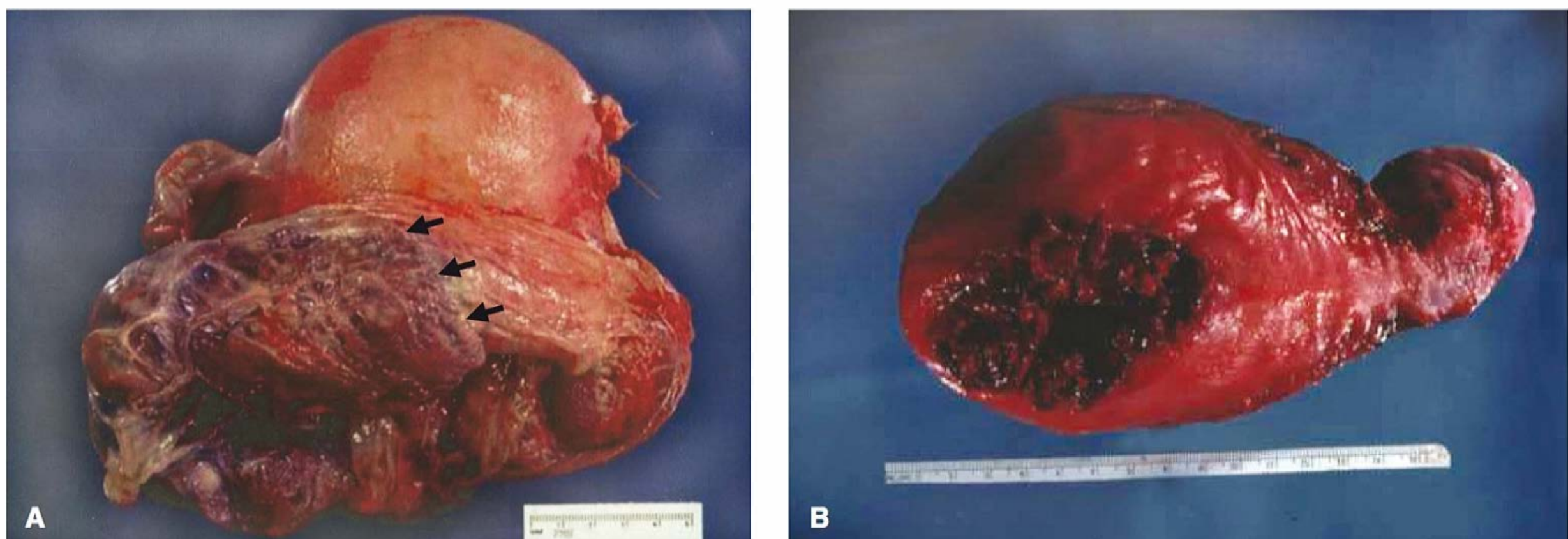




**FIGURA 41-26** O acretismo placentário. **A.** Placenta acreta. **B.** Placenta increta. **C.** Placenta percreta.

Na prática clínica, essas três variantes são encontradas com uma razão aproximada de 80:15:5, respectivamente (Wong, 2008). Com todas as três variantes, a adesão anormal pode afetar todos os lóbulos – *placenta acreta total* (Figura 41-27). Quando a fixação anormal envolve parcial ou totalmente ape-

nas um lóbulo, a condição é descrita como *placenta acreta focal*. O diagnóstico histológico não pode ser firmado apenas a partir da placenta, e o útero ou os materiais de curetagem com miométrio são necessários para confirmação histopatológica (Benirschke, 2012).



**FIGURA 41-27** Fotografias de espécimes de histerotomia por síndromes de acretismo. **A.** Espécime de histerotomia por cesariana contendo placenta prévia total com percreta envolvendo o segmento uterino inferior e o canal cervical. As setas pretas assinalam a linha de invasão da placenta através do miométrio. (Fotografia cedida por cortesia do Dr. Thomas R. Dowd.) **B.** Espécime de histerotomia contendo placenta prévia parcial com placenta percreta que havia invadido a região lateral do fundo do útero e causado hemoperitônio.



### Incidência e condições associadas

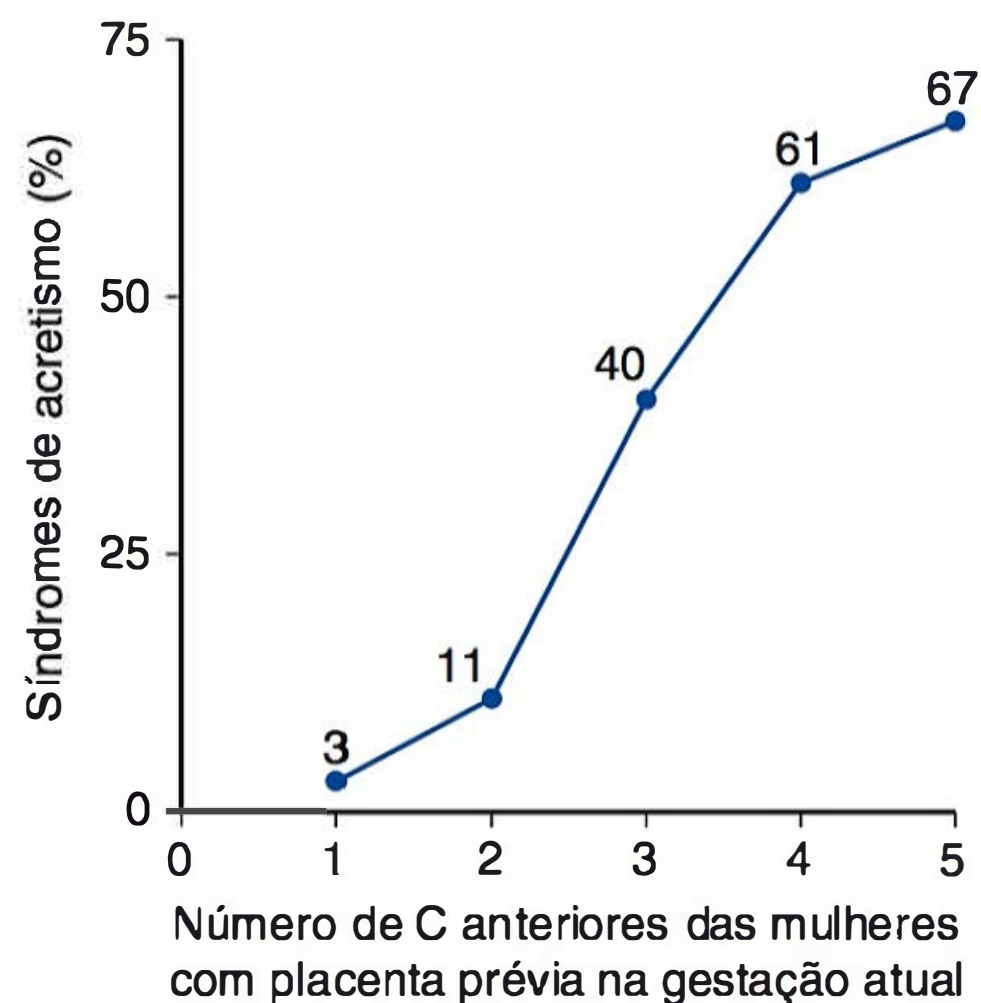
A frequência mais alta das síndromes de acretismo durante os últimos 50 anos é atribuível ao uso liberalizado da cesariana. Em 1924, Polak e Phelan publicaram os resultados de seu estudo realizado no Long Island College Hospital, que incluíam um caso de placenta acreta complicando 6.000 nascimentos. Em uma revisão efetuada em 1951, os autores citaram um coeficiente de mortalidade materna de até 65% (McKeogh, 1951). Em 1971, na 14ª edição do *Obstetrícia de Williams*, Hellman e Pritchard descreveram relatos de casos de placenta acreta. Em uma revisão realizada vários anos depois, Breen e colaboradores (1977) citaram a incidência média relatada de 1 em 7.000 nascimentos.

Entretanto, a partir desses relatos, a incidência de acretismo tem aumentado de maneira acentuada em relação direta com o índice crescente de cesarianas (**Capítulo 31**). Na década de 1980, a incidência de acretismo foi calculada em 1 em 2.500 nascimentos, e hoje o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) calcula que o índice possa ter chegado a 1 em 533 partos. Em razão dessa frequência crescente, as síndromes de acretismo no momento são um dos problemas obstétricos mais graves. Além de sua contribuição significativa para a morbidade e a mortalidade maternas, essas síndromes são uma das principais causas de hemorragia puerperal incontável e histerotomia periparto de emergência (Awan, 2011; Eller, 2011; Rossi, 2010). A **Figura 41-2** ilustra sua contribuição como causa dos óbitos maternos por hemorragia. Em sua revisão de quase 10.000 óbitos maternos relacionados com a gestação nos EUA, Berg e colaboradores (2010) relataram que 8% das mortes atribuídas à hemorragia foram causadas por acretismo.

### Fatores de risco

Em vários aspectos, os fatores de risco são semelhantes aos da placenta prévia. Apesar disso, os dois fatores de risco mais importantes são placenta prévia associada, cesariana anterior e, mais provavelmente, a combinação desses dois. Em um estudo, a placenta acreta era mais provável depois de cesarianas de emergência, em comparação com cesarianas eletivas (Kamara, 2013). A incisão clássica de histerotomia acarreta maior risco de placenta acreta subsequente (Gyamfi-Bannerman, 2012). A formação da decídua pode ser deficiente sobre a cicatriz de histerotomia preexistente, e isso também pode ocorrer depois de qualquer tipo de traumatismo do miométrio, inclusive por curetagem (Benirschke, 2012). Aparentemente, a miomectomia acarreta risco baixo (Gyamfi-Bannerman, 2012). Em um estudo, 10% das mulheres com placentas prévias tinham placenta acreta associada. Em outro estudo, quase 50% das mulheres que foram submetidas a cesarianas no passado tinham fibras miometriais microscopicamente aderidas à placenta (Hardardottir, 1996; Zaki, 1998). A **Figura 41-28** ilustra os resultados de um estudo da Maternal-Fetal Medicine Units Network, realizado por Silver e colaboradores (2006), envolvendo mulheres com uma ou mais cesarianas que também tinham placentas prévias. É evidente o aumento estarrecido da frequência das síndromes de acretismo associadas.

Outro fator de risco tornou-se evidente com o uso difundido da triagem por AFPSM e gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*) para detectar defeitos do tubo neural e aneuploidias (**Capítulo 14**). Em um estudo publicado por Hung (1999) com mais de 9.300 mulheres que foram submetidas a triagem com 14 a 22 semanas, o risco de



**FIGURA 41-28** Frequência de acretismo nas mulheres com 1 a 5 cesarianas (C) anteriores, nesta gestação com placenta prévia. (Dados de Silver, 2006.)

acretismo aumentava em oito vezes quando os níveis de AFP-SM eram  $> 2,5$  MoM, e aumentava em quatro vezes quando os níveis de  $\beta$ -hCG materna eram  $> 2,5$  MoM.

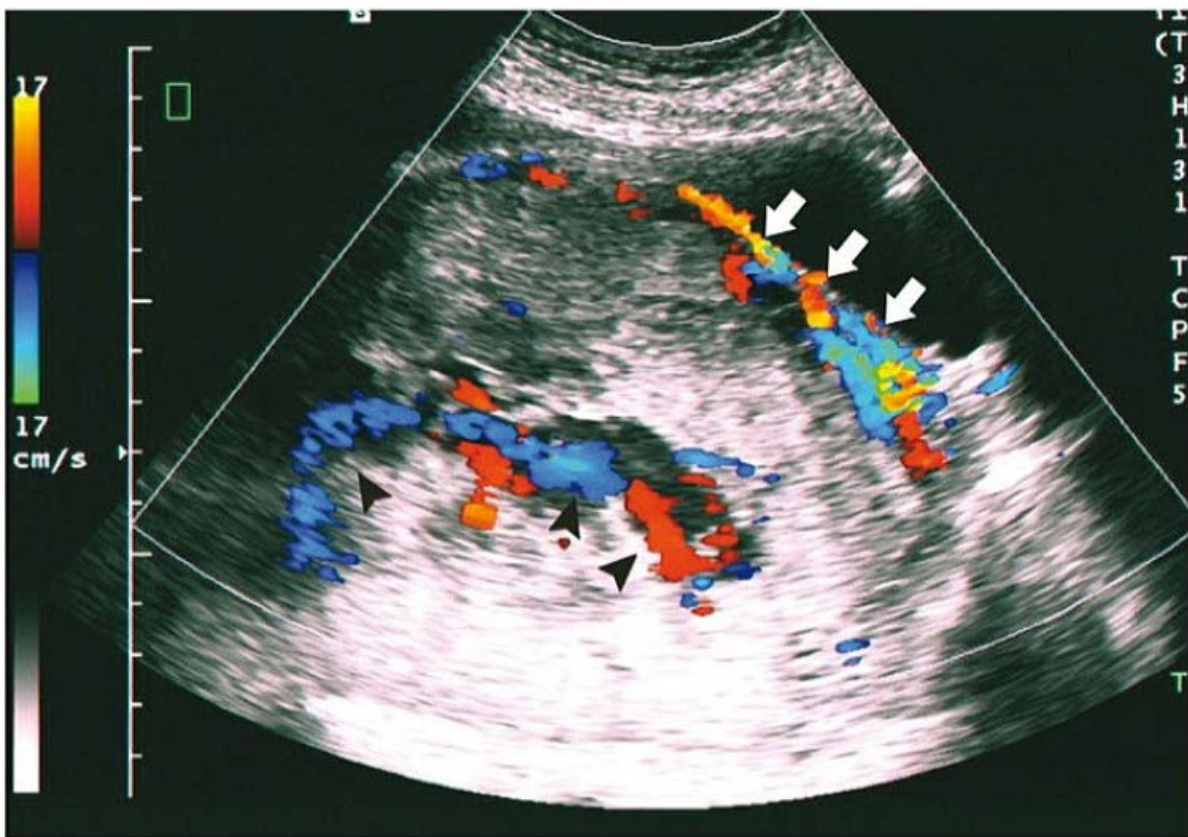
**Gravidez na cicatriz de cesariana.** Em algumas gestantes com placenta acreta, podem ocorrer eventos adversos antes que o feto seja viável. Uma apresentação em geral referida como *gravidez na cicatriz de cesariana* é clinicamente semelhante a uma gestação ectópica. A frequência dessa apresentação foi calculada em cerca de 1 em 2.000 gestações (Ash, 2007; Rotas, 2006). Timor-Tritsch (2012) fizeram uma revisão pormenorizada de 751 desses casos, e o tema está descrito no **Capítulo 19**.

### Apresentação clínica e diagnóstico

Nos casos de síndrome de placenta acreta no primeiro e no segundo trimestre, costuma haver hemorragia em consequência da placenta prévia coexistente. Em geral, esse sangramento leva a gestante a buscar avaliação e tratamento imediatos. Em algumas mulheres que não têm placenta prévia associada, o acretismo pode não ser detectado até o terceiro estágio do trabalho de parto, quando se encontra a placenta aderida.

Em condições ideais, o crescimento invasivo anormal da placenta é detectado antes do parto, em geral por ultrassonografia (Chantraine, 2013; Tam Tam, 2012). Com a ultrassonografia transvaginal em escala cinza, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) citou sensibilidade entre 77 e 87%, especificidade entre 96 e 98%, e valores preditivos positivos e negativos de 65 a 93 e 98%, respectivamente. Estudos específicos relataram resultados semelhantes (Chalubinski, 2013; Elhawary, 2013; Maher, 2013). Embora haja controvérsias, no Parkland Hospital observamos que o acréscimo do mapeamento do fluxo por Doppler colorido consegue prever com muita precisão a existência de invasão miometrial (**Figura 41-29**). Essa possibilidade é considerada quando a distância entre a interface entre serosa uterina e parede vesical e os vasos retroplacentários é  $< 1$  mm e quando há grandes lacunas intraplacentárias (Twickler, 2000). Do mesmo modo, Cali e colaboradores (2013) relataram que a hipervascularidade da interface entre serosa uterina e parede vesical tinha os maiores valores preditivos positivos e negativos para placenta percreta.





**FIGURA 41-29** Ultrassonografia transvaginal da invasão placentária associada à síndrome de placenta acreta. Os vasos retroplacentários (*setas brancas*) invadem o miométrio e obscurecem a interface entre a bexiga e a serosa. Nessas condições, é comum observar lagos venosos intraplacentários anormais (*pontas de seta pretas*).

A RM pode ser usada como exame complementar à ultrassonografia para definir a anatomia, o grau de invasão e a possibilidade de acometimento do ureter ou da bexiga (Chalubinski, 2013; Palacios Jaraquemada, 2005). Lax e colaboradores (2007) definiram três anormalidades da RM sugestivas de placenta acreta: abaulamento uterino, intensidade de sinais heterogênea dentro da placenta e presença de faixas intraplacentárias escuras nas imagens em T2. Alguns autores recomendam realizar RM quando os resultados da ultrassonografia são inconclusivos ou há placenta prévia posterior (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Elhawary, 2013).

### Tratamento

A avaliação pré-operatória deve começar por ocasião do diagnóstico, durante o pré-natal (Fitzpatrick, 2014; Sentilhes, 2013). Uma decisão importante refere-se à condição ideal para a realização do parto. Entre os requisitos que devem ser considerados estão recursos apropriados de cirurgia, anestesia e fornecimento de sangue. Os profissionais acessíveis devem incluir um cirurgião obstetra ou um oncologista ginecológico, além de consultores de cirurgia, urologia e radiologia intervencionista (Eller, 2011; Stafford, 2008). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) e a Society for Maternal-Fetal Medicine (2010) recomendam parto planejado em um serviço de nível terciário. Em alguns desses serviços, equipes especialmente designadas reúnem-se e ficam de sobreaviso (Walker, 2013). As mulheres que recusam transfusão de sangue ou hemoderivados impõem decisões terapêuticas especialmente difíceis (Barth, 2011). Quando possível, é melhor programar o parto para um horário em que estejam disponíveis todos os recursos e os membros das equipes. Contudo, também devem ser elaborados planos de contingência para emergência.

**Ocasão mais propícia ao parto.** De forma a realizar a intervenção cirúrgica programada, o nascimento prematuro é necessário e está justificado, considerando-se as consequências maternas adversas graves de um parto por cesariana de emergência. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) recomenda a individualização ao definir a ocasião mais apropriada ao parto. Os autores citam um estudo de análise de decisão que justifica o parto eletivo sem testar a maturidade

dos pulmões fetais depois de 34 semanas completas (Robinson, 2010). Os resultados de dois estudos recentes indicaram que a maioria dos médicos não realiza os partos dessas gestantes antes de 36 semanas ou mais (Esakoff, 2012; Wright, 2013). No Parkland Hospital, geralmente programamos esses procedimentos para depois de 36 semanas completas, mas estamos preparados para intervir em situações de emergência.

**Cateterização arterial pré-operatória.** Tem sido observado entusiasmo em torno da colocação de cateteres intra-arteriais para controlar o sangramento e melhorar a visibilidade operatória. Cateteres com balões nas pontas são introduzidos nas artérias ilíacas internas e inflados depois do parto para obstruir o fluxo sanguíneo pélvico e facilitar a remoção da placenta e a histerotomia (Ballas, 2012; Desai, 2012). Como alternativa, os cateteres podem ser usados para embolizar os focos arteriais de sangramento. Outros autores concluíram que esses procedimentos têm eficácia limítrofe e riscos graves (Sentilhes, 2009; Yu, 2009). Entre as complicações estão trombozes das artérias ilíacas comum e esquerda (Bishop, 2011; Greenberg, 2007). Hoje, nosso grupo concorda com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b), em que não se pode estabelecer uma recomendação firme contra ou a favor da utilização desses cateteres.

**Cesariana e histerotomia.** Antes de se iniciar a cesariana, deve-se estimar o risco de histerotomia para evitar exsanguinação. A confirmação de que a paciente tem placenta percreta ou increta sempre impõe histerotomia. Contudo, algumas dessas placentações anormais (em especial quando são parciais) podem permitir a remoção da placenta com aplicação de suturas hemostáticas. Como o alcance da invasão não pode ser evidenciado antes do nascimento do bebê, nós geralmente tentamos formar um retalho vesical amplo *antes* de realizar a incisão de histerotomia. Os ligamentos redondos são cortados, e as bordas laterais da reflexão peritoneal são dissecadas inferiormente. Quando possível, essas incisões são ampliadas de forma a circundar todo o sítio de implantação placentária que ocupe visivelmente o espaço pré-vesical e a parede posterior da bexiga. Depois disso, a incisão de histerotomia clássica é realizada de modo a evitar a placenta e hemorragia profusa antes da retirada do bebê. Alguns recomendam uma incisão transversal no fundo do útero quando a placenta ocupa toda a parede anterior (Kotsuji, 2013).

Depois de retirar o bebê, a extensão da invasão placentária é avaliada sem tentativas de remover a placenta manualmente. Em um estudo realizado no Reino Unido, as tentativas de remoção parcial ou total da placenta antes da histerotomia foram associadas a sangramentos duas vezes mais volumosos (Fitzpatrick, 2014). Em termos gerais, quando há placenta percreta ou increta evidente, a histerotomia costuma ser a melhor opção, e a placenta é deixada em seu local. Como está descrito no **Capítulo 36**, a placenta acreta parcial focal pode facilmente sofrer avulsão e depois aparecer como um póliplo placentário (Benirschke, 2012). Quando há invasão placentária mais extensiva – mesmo placenta acreta total –, pode haver pouco ou nenhum sangramento até que seja tentada a extração manual da placenta. A menos que haja desprendimento espontâneo com sangramento que requeira histerotomia de emergência, a operação deve começar depois de uma avaliação detalhada. Quando há sangramento, o sucesso do tratamento depende da reposição imediata de sangue e de outras medidas, inclusive ligadura da artéria uterina ou ilíaca interna, obstrução por balão ou embolização. Vários relatos de casos descreveram o uso da



coagulação por feixe de argônio e gaze de controle hemostático (Karam, 2003; Schmid, 2012).

**Placenta mantida *in situ*.** Em alguns casos, depois de retirar o bebê, pode ser exequível cortar o cordão umbilical e reparar a incisão de histerotomia, embora deixando a placenta em seu lugar. Isso pode ser prudente para as mulheres nas quais se suspeitou de placentação anormal antes da cesariana e nas quais o fechamento do útero interrompe o sangramento. Depois disso, a paciente pode ser transferida para um serviço de maior complexidade para tratamento definitivo. Outra consideração é a paciente com vontade expressa de manter a fertilidade e que recebeu instruções detalhadas. Em alguns casos, a placenta é reabsorvida espontaneamente. Em outros, a histerotomia subsequente – planejada ou indicada porque há sangramento ou infecção – é realizada algumas semanas depois do parto, quando o sangramento poderia ser atenuado (Hays, 2008; Kayem, 2002; Lee, 2008; Timmermans, 2007). De 26 pacientes tratadas dessa forma, 21% por fim necessitaram de histerotomia. Das mulheres restantes, a maioria necessitou de intervenções clínicas e cirúrgicas adicionais para tratar sangramento e infecção (Bretelle, 2007). Nenhuma evidência indica que o tratamento com metotrexato facilite a reabsorção da placenta. Nosso grupo concorda com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) em que esse tipo de tratamento raramente esteja indicado. Para as mulheres nas quais a placenta é mantida *in situ*, as dosagens sequenciais da β-hCG sérica não são esclarecedoras e, por isso, recomendam-se exames repetidos de ultrassonografia ou RM (Timmermans, 2007; Worley, 2008).

**TABELA 41-5** Alguns desfechos maternos selecionados de pacientes com acretismo detectadas antes do parto e que deram à luz em hospitais de nível terciário

Resultado <sup>a</sup>	San Diego <sup>b</sup> , n = 62	Utah <sup>c</sup> , n = 60	Toronto <sup>d</sup> , n = 33
Idade gestacional (semanas)	33,9 ± 1,1	34 (17-41)	~ 32 (19-39)
Duração da operação (minutos)	194 ± 1,6	NR	107 (68-334)
Transfusões	~ 75%	70%	
Hemácias (unidades)	4,7 ± 2,2	≥ 4 (30%)	3,5 (0-20)
PFC (unidades)	4,1 ± 2,3	NR	NR
Desfechos operatórios			
Lesão da bexiga	14 (23%)	22 (37%)	10 (30%)
Lesão de ureter	5 (8%)	4 (7%)	0
Pós-operatório			
Internação em UTI	43 (72%)	18 (30%)	5 (15%)
DI (dias)	7,4 ± 1,8	4 (3-13%)	5 (2-13)
Reinternação	NR	7 (12%)	1 (3%)
Reoperação	NR	5 (8%)	0

<sup>a</sup>Desfechos citados como média ± 1 erro-padrão (EP), como média (variação), ou como número (%).  
<sup>b</sup>Dados segundo Warshak, 2010.  
<sup>c</sup>Dados segundo Eller, 2011.  
<sup>d</sup>Dados segundo Walker, 2013.  
PFC, plasma fresco congelado; UTI, unidade de tratamento intensivo; NR, não referido; DI, duração da internação.

Desfechos da gravidez

Os estudos que descreveram os desfechos das gestações com acretismo incluíram números limitados de pacientes. Apesar disso, dois estudos de grande porte forneceram dados a partir dos quais se podem fazer algumas observações básicas. Primeiro, essas síndromes podem ter desfechos desastrosos para a mãe e o feto. Embora a profundidade da invasão placentária não corresponda ao prognóstico perinatal, esse fator tem importância fundamental para a mãe (Seet, 2012). A Tabela 41-5 demonstra os desfechos gestacionais de três estudos com mulheres atendidas em hospitais de nível terciário, nas quais o diagnóstico de placenta acreta foi estabelecido no período pré-operatório. Apesar dessas vantagens, as diversas complicações incluíram hemorragia, lesão do trato urinário, internação em UTI e intervenções cirúrgicas secundárias. Esses estudos descreveram retrospectivamente os desfechos de uma segunda coorte de mulheres que não receberam cuidados em hospitais de nível terciário, ou nas quais o diagnóstico de placenta acreta não foi estabelecido antes do nascimento, ou ambos. Nessas coortes, o coeficiente de morbidade foi mais alto e houve um óbito materno.

Em segundo lugar, nas experiências de Utah, as tentativas de retirar a placenta aumentaram a morbidade de maneira significativa – 67 *versus* 36% – em comparação com nenhuma tentativa de retirá-la antes da histerotomia. Os autores também demonstraram que a colocação pré-operatória de *stents* ureterais bilaterais reduziu a morbidade. Entretanto, as ligaduras bilaterais das artérias ilíacas internas não trouxeram quaisquer benefícios (Eller, 2011; Po, 2012). Nossa abordagem no Parkland Hospital é semelhante, mas a decisão final por histerotomia não é adotada até que seja realizada uma avaliação durante o parto. Além disso, nós não colocamos rotineiramente *stents* ureterais no período pré-operatório. Em alguns casos, colocamos *stents* transvesicais quando há necessidade durante o procedimento cirúrgico. Como está descrito adiante, a cateterização arterial pré-operatória pode ter efeitos benéficos (Desai, 2012).

Gravidez subsequente

Existe alguma evidência de que as pacientes com acretismo tenham riscos mais altos de recidiva, ruptura uterina, histerotomia e placenta prévia (Eshkoli, 2013).

COAGULOPATIA DE CONSUMO

As síndromes obstétricas descritas como *coagulopatia de consumo* ou *coagulação intravascular disseminada* (CID) foram descritas no estudo de DeLee, publicado em 1901, no qual pacientes desenvolveram “hemofilia transitória” quando tiveram DPP ou fetos macerados e mortos há muito tempo. Nas décadas subsequentes, também foram descritas síndromes de coagulopatia semelhantes – embora em geral menos graves – em quase todas as áreas da medicina (Levi, 2010b; Montagnana, 2010).

Coagulação intravascular disseminada na gestação

Em vista das diversas definições usadas e de sua gravidade variável, não é possível definir a incidência exata da coagulopatia de consumo nas gestantes. Por exemplo, como está descrito adiante, algum grau de coagulopatia significativa ocorre na



maioria das mulheres com DPP e embolia de líquido amniótico. Outras condições nas quais é comum encontrar ativação da coagulação, embora em níveis insignificantes, incluem sepse, microangiopatias trombóticas, lesão renal aguda, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados das enzimas hepáticas, plaquetas reduzidas, de *hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*) (Rattray, 2012; Su, 2012). Embora a coagulopatia de consumo grave possa estar associada à esteatose hepática da gravidez, a síntese hepática reduzida de procoagulantes também tem contribuição significativa (Nelson, 2013).

Quando a coagulopatia de consumo é grave, a probabilidade de morbidade e mortalidade maternas e perinatais é maior. Rattray e colaboradores (2012) descreveram 49 casos acompanhados na Nova Escócia em um período de 30 anos. As causas precedentes eram DPP, hemorragia obstétrica, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP, esteatose hepática aguda, sepse e embolia de líquido amniótico. Dessas gestantes, 59% receberam transfusões, 18% foram submetidas a histerotomia, 6% foram dialisadas, e houve três mortes maternas. A taxa de mortalidade perinatal foi de 30%.

### Alterações da coagulação induzidas pela gravidez

Várias alterações da coagulação e da fibrinólise podem ser demonstradas durante a gestação normal. Algumas delas são aumentos consideráveis das concentrações plasmáticas dos fatores I (fibrinogênio), VII, VIII, IX e X. No Apêndice e no Capítulo 4, há uma lista parcial desses valores normais. Ao mesmo tempo, os níveis de plasminogênio aumentam expressivamente, mas os níveis dos inibidores 1 e 2 do ativador do plasminogênio (PAI-1 e PAI-2, de *plasminogen activator inhibitor*) também aumentam. Desse modo, a *atividade da plasmina* em geral diminui até depois do nascimento (Hale, 2012; Hi, 2012). A contagem

média de plaquetas diminui em 10% durante a gestação, enquanto a ativação plaquetária aumenta (Kenny, 2014).

Os resultados dessas alterações incluem níveis mais altos de fibrinopeptídeo A,  $\beta$ -tromboglobulina, fator plaquetário 4 e produtos da degradação de fibrinogênio-fibrina, inclusive dímeros D. Com as concentrações reduzidas de proteína S anticoagulante, o estado de hipercoagulabilidade e a fibrinólise reduzida, também há coagulação intravascular exacerbada – ainda que compensada –, que pode ajudar a manter a interface uteroplacentária.

### Ativação patológica da coagulação

A coagulação e a fibrinólise normais podem ser ativadas patologicamente de duas formas. A *via extrínseca* é ativada pela tromboplastina liberada com a destruição dos tecidos, enquanto a *via intrínseca* é iniciada pelo colágeno e outros componentes teciduais que ficam expostos quando há perda da integridade endotelial (Figura 41-30). O fator tecidual III é uma proteína que faz parte da membrana e é liberada pelas células endoteliais para formar complexos com o fator VII, que, por sua vez, ativa os complexos de tenase (fator IX) e protrombinase (fator X). A produção descontrolada de trombina converte o fibrinogênio em fibrina, que polimeriza e se deposita nas paredes dos pequenos vasos de quase todos os órgãos do corpo. Isso raramente causa falência dos órgãos, pois esses vasos estão protegidos pela fibrinólise ampliada estimulada pelos monômeros de fibrina liberados pela coagulação. Esses monômeros combinam com o ativador do plasminogênio tecidual e com o plasminogênio para liberar plasmina, que dissolve o fibrinogênio e os monômeros e polímeros de fibrina. Esses produtos resultam na formação de uma série de derivados de fibrinogênio-fibrina, cujos níveis são determinados por imunoensaio. Esses componentes são

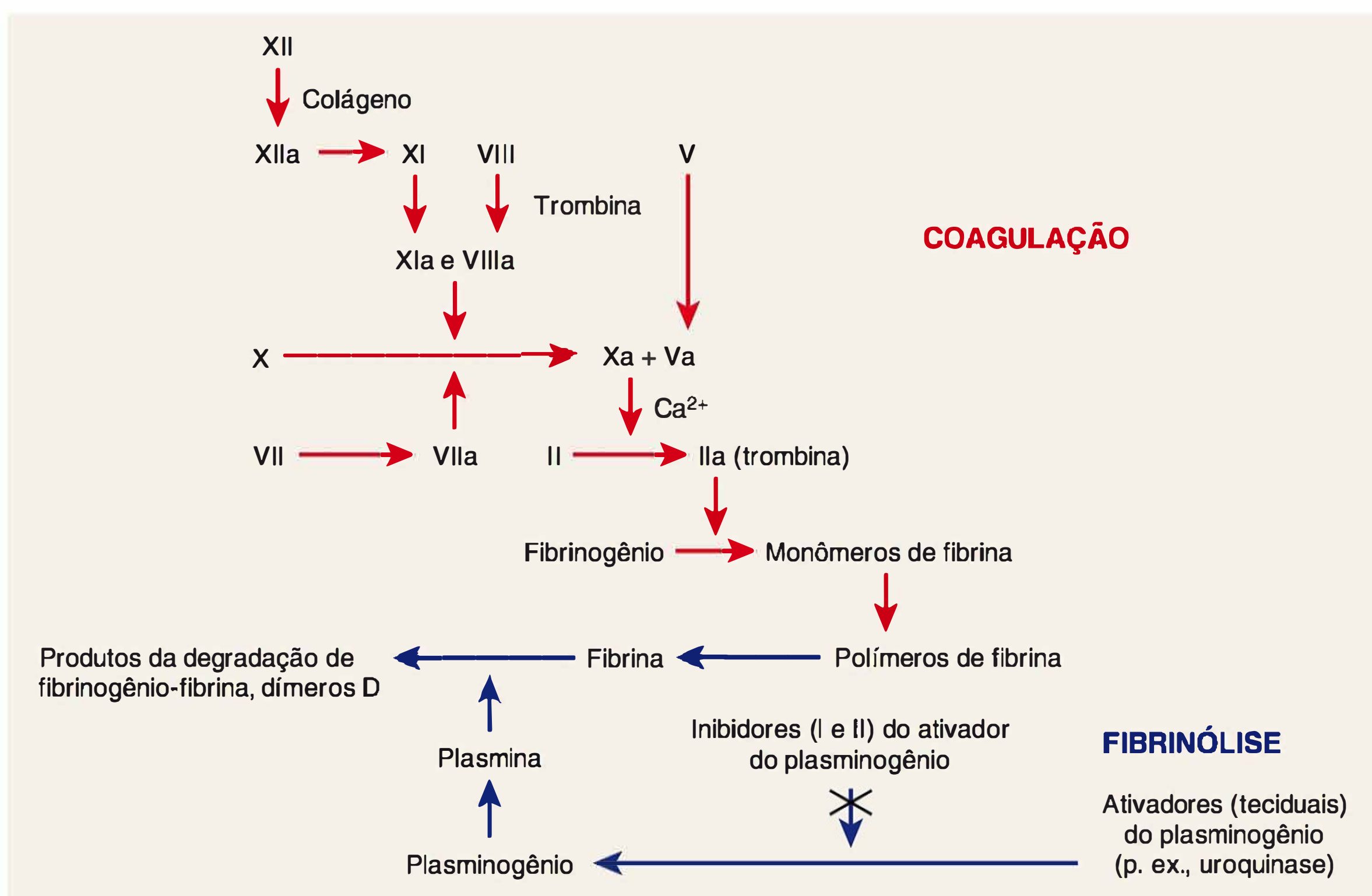


FIGURA 41-30 Mecanismos da coagulação e da fibrinólise.



conhecidos como *produtos da degradação da fibrina*, ou *produtos da decomposição da fibrina*, inclusive dímeros D (ver [Figura 41-30](#)). Também pode haver evidência de *hemólise microangiopática* causada pelo traumatismo mecânico das hemácias pelas faixas de fibrina depositadas nos pequenos vasos. Isso provavelmente contribui para a hemólise detectada nas mulheres com pré-eclâmpsia e síndromes HELLP (Pritchard, 1976a).

O ciclo de coagulação e fibrinólise ativado patologicamente se torna importante do ponto de vista clínico quando os fatores da coagulação e as plaquetas diminuem a níveis suficientes para causar sangramento – daí o termo *coagulopatia de consumo*. Várias condições obstétricas acompanham-se da exposição a fatores desencadeantes potentes da coagulopatia de consumo clinicamente significativa. O mais conhecido e comum e, como consequência, o mais grave resulta da liberação de tromboplastina nos casos de DPP. Além disso, uma condição singular da obstetrícia é a depleção grave e imediata dos fatores da coagulação, que pode ocorrer depois da entrada de líquido amniótico na circulação materna. Isso ativa o fator X em consequência das quantidades abundantes de mucina presentes nas escamas fetais. Outra causa é a ativação pela liberação de endotoxinas das bactérias gram-negativas e exotoxinas das bactérias gram-positivas.

■ Diagnóstico

A International Society on Thrombosis and Haemostasis divulgou o *escore de CID* para facilitar a identificação e a determinação do prognóstico (Taylor, 2001). Esse algoritmo ilustrado na [Tabela 41-6](#) não foi aplicado aos distúrbios obstétricos, mas pode servir como orientação geral para detectar gestantes com coagulopatia de consumo. Além disso, embora não tenha incluído pacientes obstétricas, o estudo Prowess avaliou 840 pacientes em sepse grave. A taxa de mortalidade aumentava de cerca de 25% quando o escore de CID era 3 para 70% quando o escore era 7 (Dhainaut, 2004).

Avaliação e tratamento

As causas obstétricas da coagulopatia de consumo quase sempre se devem a algum processo patológico coexistente detectável, que deve ser eliminado para controlar a desfibrinação.

**TABELA 41-6** Algoritmo para diagnosticar coagulação intravascular disseminada clinicamente evidente – “escore de CID”<sup>a</sup>

Fator	Escore
Coexistência de algum distúrbio reconhecidamente associado à CID: não = 0; sim = 2	_____
Testes da coagulação:	
Plaquetas: > 100K = 0; < 100K = 1; < 50K = 2	_____
Níveis altos de dímeros D: não = 0; moderados = 2; muito altos = 3	_____
Prolongamento do TP (seg.): < 3 = 0; > 3 mas < 6 = 1; > 6 = 2	_____
Fibrinogênio (mg/dL): > 100 mg/dL = 0; < 100 mg/dL = 1	_____
Escore total:	
≥ 5: compatível com CID manifesta	
< 5: sugestivo de CID manifesta	_____

<sup>a</sup>Segundo a International Society on Thrombosis and Haemostasis. TP, tempo de protrombina. Adaptada de Taylor, 2001.

Desse modo, a detecção e a remoção imediata da causa da coagulopatia devem ser prioritárias. Quando há incisões cirúrgicas ou lacerações extensivas acompanhadas de hemorragia profusa, a reposição dos fatores procoagulantes costuma estar indicada. A reposição vigorosa e a manutenção da circulação para reverter a hipovolemia não podem ser desconsideradas. Quando a perfusão é adequada, os fatores da coagulação ativados, a fibrina e os produtos da degradação da fibrina são prontamente removidos pelo sistema reticuloendotelial, com a reposição dos fatores procoagulantes por síntese no fígado e no endotélio.

Alguns tratamentos recomendados para a coagulação intravascular foram concebidos por teóricos de laboratório e são mencionados aqui apenas para que sejam condenados. Por exemplo, nos últimos anos, alguns recomendaram a administração de heparina para bloquear o consumo dos procoagulantes. Outros recomendaram ácido épsilon-aminocaproico para inibir a fibrinólise por bloqueio da conversão do plasminogênio em plasmina. Os riscos de administrar heparina a uma paciente com sangramento ativo são evidentes. A inibição da fibrinólise provavelmente não é tão perigosa, mas também não tem quaisquer efeitos benéficos potenciais.

**Identificação da hemostasia anormal.** *Bioensaio* é um excelente método para detectar ou suspeitar clinicamente de coagulopatia significativa. O *sangramento excessivo nos locais de traumatismo brando caracteriza a hemostasia deficiente*. Exemplos são sangramentos persistentes nos locais das punções venosas, pontos de sangramento depois da raspagem do períneo ou do abdome, traumatismo causado pela cateterização vesical e sangramentos espontâneos das gengivas, do nariz ou do trato gastrointestinal. Áreas de púrpura nos locais de compressão (p. ex., manguitos do esfigmomanômetro ou torniquetes) sugerem trombocitopenia significativa. Como já foi mencionado, qualquer procedimento cirúrgico constitui o bioensaio supremo e causa transudação sanguinolenta na pele, nos tecidos subcutâneos e nas fáscias, no espaço retroperitoneal, na episiotomia ou nas incisões e dissecções da cesariana ou da histerotomia.

**Fibrinogênio e produtos de sua degradação.** No final da gestação, os níveis plasmáticos de fibrinogênio geralmente aumentaram de 300 a 600 mg/dL. Mesmo que haja coagulopatia de consumo grave, os níveis de fibrinogênio podem, em alguns casos, manter-se altos o suficiente para evitar hipofibrinogemia clinicamente significativa. Por exemplo, a desfibrinação causada por um DPP poderia reduzir o nível inicial de fibrinogênio de 600 para 250 mg/dL. Embora isso pudesse indicar consumo maciço de fibrinogênio, os níveis ainda são suficientes para assegurar coagulação clínica – em geral, cerca de 150 mg/dL. Quando há *hipofibrinogenemia* grave (menos de 50 mg/dL), o trombo formado pelo sangue total em um tubo de vidro pode inicialmente ser macio, mas não necessariamente apresentar significativa redução volumétrica. Em seguida, nos próximos 30 minutos ou mais, à medida que ocorre retração do coágulo induzida pelas plaquetas, o trombo torna-se muito pequeno. Quando alguns dos eritrócitos são expulsos, o volume de líquido do tubo fica visivelmente maior que o do trombo.

A fibrinólise cliva a fibrina e o fibrinogênio em vários produtos de degradação da fibrina, que são detectados por vários sistemas de testes sensíveis. Existem muitos tipos de fragmento, e os anticorpos monoclonais em *kits* de ensaio em geral determinam os dímeros D específicos desse ensaio. Esses valores sempre estão anormalmente altos quando há coagulopatia de



consumo significativa do ponto de vista clínico. Ao menos nos distúrbios obstétricos, as determinações quantitativas não se correlacionaram com os desfechos gestacionais, embora aumentos “moderados” ou “muito altos” façam parte do algoritmo diagnóstico demonstrado na [Tabela 41-6](#).

### Trombocitopenia

Contagens profundamente reduzidas de plaquetas são prováveis quando há petéquias abundantes ou o sangue coagulado não apresenta retração dentro de uma hora ou mais. A contagem das plaquetas confirma essa impressão. Quando há uma síndrome de pré-eclâmpsia grave associada, também pode haver *disfunção plaquetária qualitativa* ([Capítulo 40](#)).

### Tempos de protrombina e tromboplastina parcial

O prolongamento desses testes convencionais da coagulação pode ser causado por reduções expressivas dos procoagulantes essenciais à formação da trombina, por concentrações muito baixas de fibrinogênio, ou pelas quantidades apreciáveis dos produtos da degradação de fibrinogênio-fibrina na circulação. Os prolongamentos dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial nem sempre são causados pela coagulopatia de consumo.

### Descolamento prematuro de placenta

Em obstetrícia, essa é a causa mais comum da coagulopatia de consumo grave e está descrita anteriormente.

### Pré-eclâmpsia

Lesão ou ativação endotelial é uma marca característica da pré-eclâmpsia, da eclâmpsia e da síndrome HELLP. Em geral, a gravidade clínica da pré-eclâmpsia está diretamente relacionada com a trombocitopenia e os produtos da degradação de fibrinogênio-fibrina (Levi, 2010b; Kenny, 2014). Apesar disso, a coagulação intravascular raramente traz preocupação clínica. O nascimento do bebê reverte essas anormalidades e, até que ocorra, o tratamento consiste em medidas de suporte. Essas síndromes estão descritas em detalhes no [Capítulo 40](#).

### Morte fetal e parto prolongado

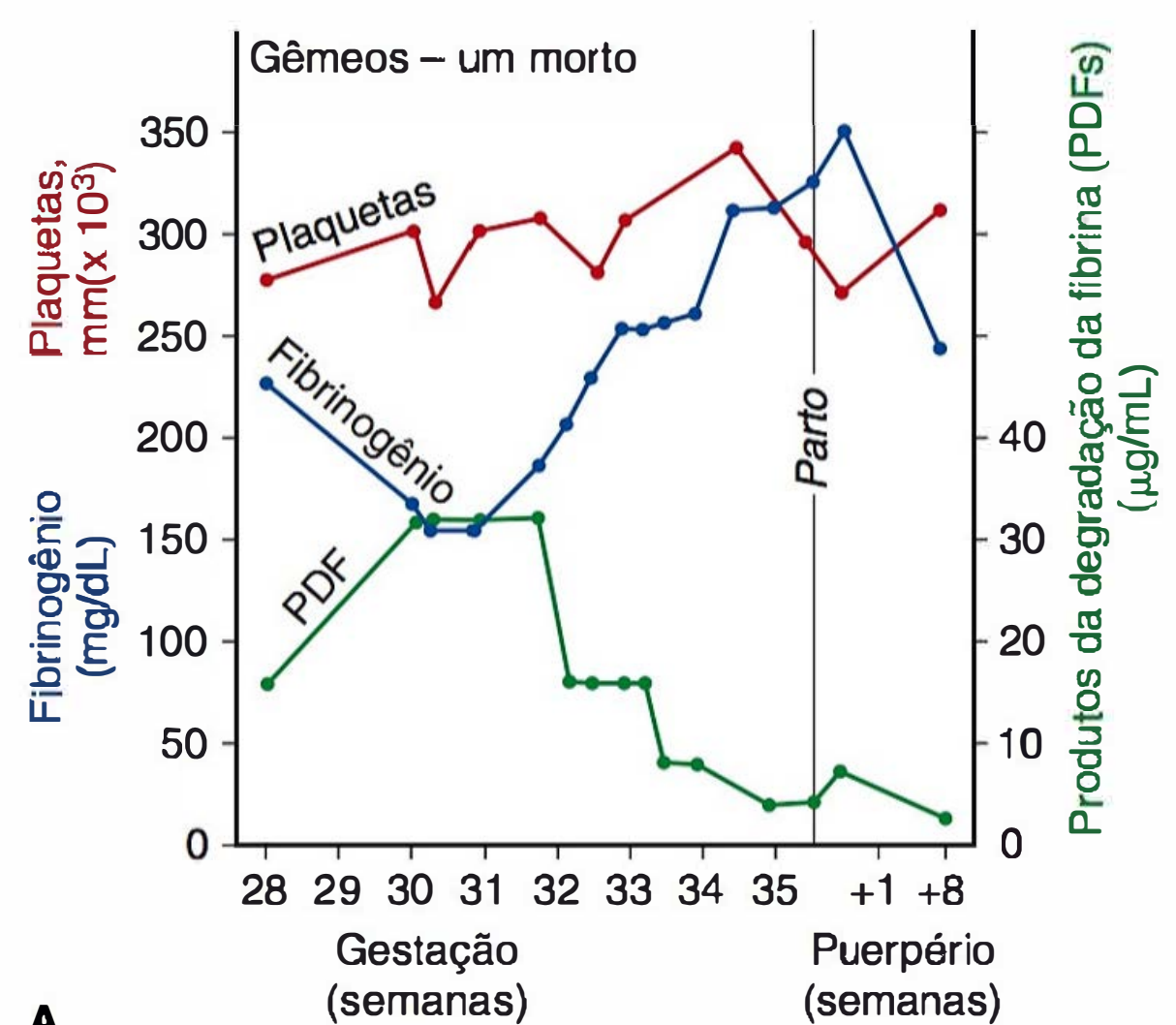
A coagulopatia de consumo associada à retenção prolongada de um feto morto não é comum hoje, pois o óbito fetal pode ser confirmado facilmente e existem métodos muito eficazes para indução do trabalho de parto. Hoje, essa síndrome algumas vezes é encontrada quando um dos fetos gêmeos está morto e a gestação continua. Nas gestações unifetais, quando o feto morto não é retirado, a maioria das mulheres entra em trabalho de parto espontâneo dentro de duas semanas. Os distúrbios graves da coagulação materna raramente ocorrem antes de quatro semanas (Pritchard, 1959, 1973). Contudo, depois de um mês, cerca de 25% das gestantes desenvolvem coagulopatia de consumo.

A patogenia da coagulopatia parece ser mediada pela tromboplastina liberada pelo feto morto e pela placenta (Jimenez, 1968; Lerner, 1967). Nos casos típicos, a concentração de fibrinogênio diminui ao longo de seis semanas ou mais, até alcançar os níveis normais observados nas mulheres adultas que não estão grávidas; contudo, em alguns casos, os níveis caem a menos de 100 mg/dL. Simultaneamente, os níveis dos produtos da degradação da fibrina e dos dímeros D aumentam no soro, e a paciente desenvolve trombocitopenia moderada (Pritchard,

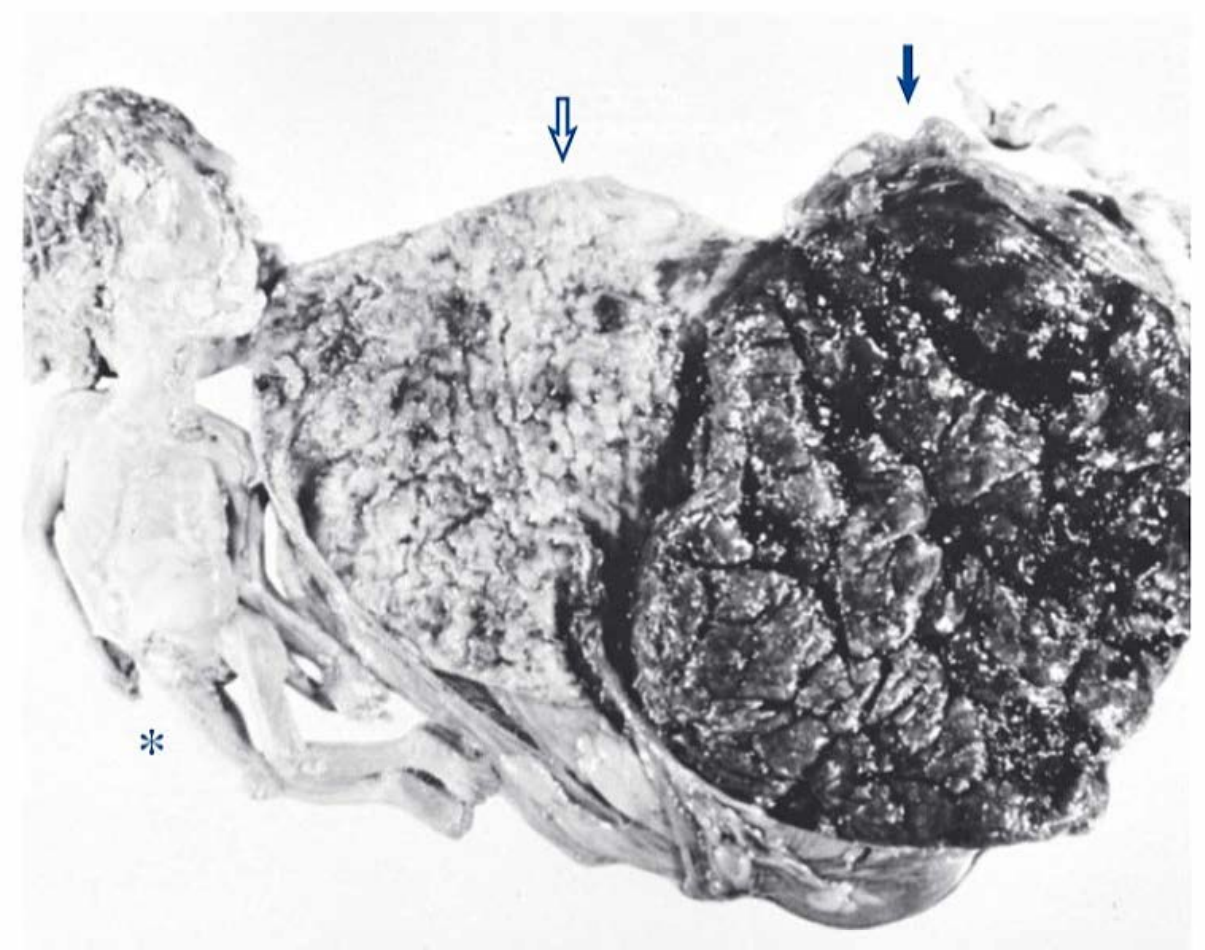
1973). Quando decorre tempo suficiente para vedar a interface entre a placenta e a decídua, esses distúrbios da coagulação podem reverter de maneira espontânea antes da retirada do feto morto (Pritchard, 1959).

### Morte fetal discordante em gestação multifetal

Ocasionalmente, ocorrem distúrbios da coagulação evidentes durante gestações multifetais nas quais no mínimo um feto está morto e o outro sobrevive (Chescheir, 1988; Landy, 1989). Essa condição não é comum e, em um estudo com 22 gestações desse tipo, nenhuma gestante desenvolveu coagulopatia (Petersen, 1999). A maioria dos casos ocorre com gêmeos monócórionicos que compartilham da mesma circulação; essa condição está descrita no [Capítulo 45](#). A [Figura 41-31](#) ilustra a evolução de uma



A



B

**FIGURA 41-31 A.** Depois da confirmação da morte de um dos gêmeos com 28 semanas de gestação, exames sequenciais demonstraram concentrações decrescentes de fibrinogênio plasmático e níveis séricos elevados dos produtos da degradação da fibrina, que alcançaram níveis críticos quatro semanas depois. Depois disso, as concentrações do fibrinogênio aumentaram, e os níveis dos produtos da degradação da fibrina diminuíram paralelamente. **B.** Quando o parto foi realizado com 36 semanas, a placenta repleta de fibrina (*seta branca*) do feto morto há muito tempo (*asterisco*) estava evidente. O gêmeo vivo era saudável e tinha perfil de coagulação normal e placenta aparentemente normal (*seta azul*).



dessas gestantes, que foi atendida no Parkland Hospital. Nesse caso, a coagulopatia regrediu de maneira espontânea, e o gêmeo saudável sobrevivente nasceu praticamente a termo. A placenta do feto morto há muitos meses estava repleta de fibrina.

■ **Embolia de líquido amniótico**

Essa síndrome unicamente obstétrica foi descrita em 1941 por Steiner e Lushbaugh e, classicamente, caracterizava-se por início súbito de hipotensão, hipoxia e coagulopatia de consumo grave. No entanto, a embolia de líquido amniótico tem grandes variações individuais em suas manifestações clínicas. Por exemplo, em algumas pacientes, apenas uma dessas três manifestações clínicas clássicas predomina.

Apesar das variações da incidência relatada dessa complicação incomum, embora extremamente importante, alguns estudos descreveram frequência semelhante. Um estudo que incluiu 3 milhões de nascimentos ocorridos nos EUA citou a frequência estimada de 7,7 casos por 100.000 nascimentos (Abenhaim, 2008). O United Kingdom Obstetric Surveillance System relatou incidência de 2 por 100.000 nascimentos (Knight, 2010). E a revisão canadense com mais de 4 milhões de nascimentos calculou a incidência de 2,5 por 100.000 nascimentos (Kramer, 2012). Outra revisão dos dados referentes a cinco cidades de países abastados citou frequências entre 1,9 e 6,1 por 100.000 nascimentos. Em todos esses estudos, a taxa de mortalidade oscilou entre 11 e 43%. Por outro lado, a embolia de líquido amniótico foi a causa de 10 a 15% de todos os óbitos relacionados à gestação nos EUA e no Canadá (Berg, 2003, 2010; Clark, 2008; Kramer, 2012).

Os fatores predisponentes são trabalho de parto rápido, líquido amniótico tinto de mecônio e lacerações para dentro das veias uterinas e de outras veias pélvicas calibrosas. Outros fatores de risco citados comumente incluem idade materna avançada; gravidez pós-termo; indução ou estimulação do trabalho de parto; eclâmpsia; parto por cesariana, a fórceps ou a vácuo; DPP ou placenta prévia, e polidrâmnio (Knight, 2010, 2012; Kramer, 2012). A relação com hipertonia uterina parece ser de *efeito* em vez de *causa* da embolia de líquido amniótico. Isso provavelmente ocorre porque o fluxo sanguíneo uterino cessa quando a pressão intrauterina aumenta acima de 35 a 40 mmHg. Desse modo, a contração hipertônica poderia ser a condição *menos* favorável à entrada de líquido amniótico e outros restos de tecidos nas veias uterinas (Clark, 1995). Por essa

razão, também não há uma associação entre embolia de líquido amniótico e hipertonia causada pela ocitocina.

Nos casos evidentes de embolia de líquido amniótico, o quadro clínico é inequivocamente dramático. O exemplo clássico é de uma mulher nos estágios finais do trabalho de parto ou no puerpério imediato que começa a ter dificuldade de respirar e, pouco depois, desenvolve convulsões ou parada cardiorrespiratória complicada por hemorragia profusa secundária à coagulopatia de consumo. Com base em algumas observações, fica evidente que as manifestações clínicas dessa condição são variáveis. Por exemplo, nossa equipe e outros profissionais têm tratado muitas mulheres nas quais os partos vaginais ou por cesariana sem complicações aparentes foram seguidos de coagulopatia de consumo aguda e grave sem sintomas cardiorrespiratórios. Nesses casos, a coagulopatia de consumo parece ser a *forma frustra* da embolia de líquido amniótico (Kramer, 2012; Porter, 1996).

**Etiopatogenia**

Algun líquido amniótico costuma entrar na circulação materna durante o parto normal por meio de uma pequena violação da barreira fisiológica existente entre os compartimentos materno-fetais. Desse modo, por sorte o líquido amniótico infundido geralmente é inócuo, mesmo em grandes volumes (Adamsons, 1971; Stolte, 1967). Durante o parto, escamas, outros elementos celulares de origem fetal e trofoblastos podem ser detectados no sangue periférico materno (Clark, 1986; Lee, 1986). É provável que esse material entre nos canais venosos existentes no sítio de implantação da placenta, ou por pequenas lacerações que inevitavelmente se formam no segmento uterino inferior ou no colo durante o trabalho de parto. Embora essas embolias em geral sejam inócuas, os componentes do líquido amniótico de algumas mulheres desencadeiam uma sequência complexa de distúrbios fisiopatológicos, que estão ilustrados na **Tabela 41-7**. A variedade de manifestações clínicas ressalta a natureza subjetiva do diagnóstico de alguns desses casos.

Considerando o espectro amplo de anormalidades fisiopatológicas cardiovasculares e, em alguns casos, a coagulopatia grave, pode-se concluir razoavelmente que o líquido amniótico e seus componentes produzem vários efeitos. Por exemplo, é provável que o fator tecidual do líquido amniótico ative o fator X a iniciar a coagulação (Ecker, 2012; Levi, 2013). Outros componentes descritos incluem a endotelina-1 expressa nas escamas fetais, a fosfatidilserina expressa no âmnio e os ativadores do comple-

**TABELA 41-7** Manifestações clínicas de 204 mulheres com embolia de líquido amniótico

Manifestações clínicas	Clark (1995), n = 46	Weiwen (2000), n = 38	Kramer (2012), n = 120	Somatório (%)
Hipotensão	43	38	39	~60
Sofrimento fetal	30/30	NR	NR	> 90
Edema pulmonar ou SARA	28/30	11	~44	~45
Parada cardiorrespiratória	40	38	56	~65
Cianose	38	38	NR	~90
Coagulopatia	38	12/16	36	~50
Dispneia	22/45	38	~17	~75
Convulsões	22	6	2	~15

Os dados do autor apresentam o número de mulheres afetadas. Os denominadores refletem as circunstâncias nas quais a coorte total não foi avaliada para determinada manifestação clínica.  
NR, não referido; SARA, síndrome da angústia respiratória aguda.



mento (Khong, 1998; Zhou, 2009). Alguns autores sugeriram a ocorrência de uma reação anafilactoide com ativação do complemento, tendo em vista que os níveis séricos da triptase e da histamina também estão elevados (Benson, 2001; Clark, 1995).

### Fisiopatologia

Estudos realizados com primatas e caprinos forneceram informações importantes quanto às anormalidades hemodinâmicas principais causadas pela infusão intravenosa de líquido amniótico (Adamsons, 1971; Hankins, 1993). Em geral, os indícios de embolização de restos fetais e seus efeitos tóxicos aumentam com o volume infundido e o grau de contaminação por mecônio (Hankins, 2002). Quando a reação começa, sua fase inicial consiste em hipertensão pulmonar e sistêmica. Uma reação semelhante foi descrita em uma paciente na qual a ecocardiografia transesofágica foi realizada nos primeiros minutos depois do colapso. Os resultados consistiam em uma dilatação maciça do ventrículo direito acinético e um ventrículo esquerdo pequeno contraindo-se vigorosamente com sua cavidade obliterada (Stanten, 2003). Dessaturação de oxigênio grave é comum na fase inicial, e essa é a causa do distúrbio neurológico da maioria das sobreviventes (Harvey, 1996). Todas essas anormalidades eram compatíveis com a incapacidade de injetar o sangue do coração direito para o esquerdo em razão da vasoconstrição pulmonar catastrófica. Essa fase inicial provavelmente é seguida de reduções da resistência vascular sistêmica e do débito cardíaco (Clark, 1988). As mulheres que sobrevivem além dessas duas fases iniciais sempre desenvolvem coagulopatia de consumo e, em geral, têm lesões pulmonares e cerebrais.

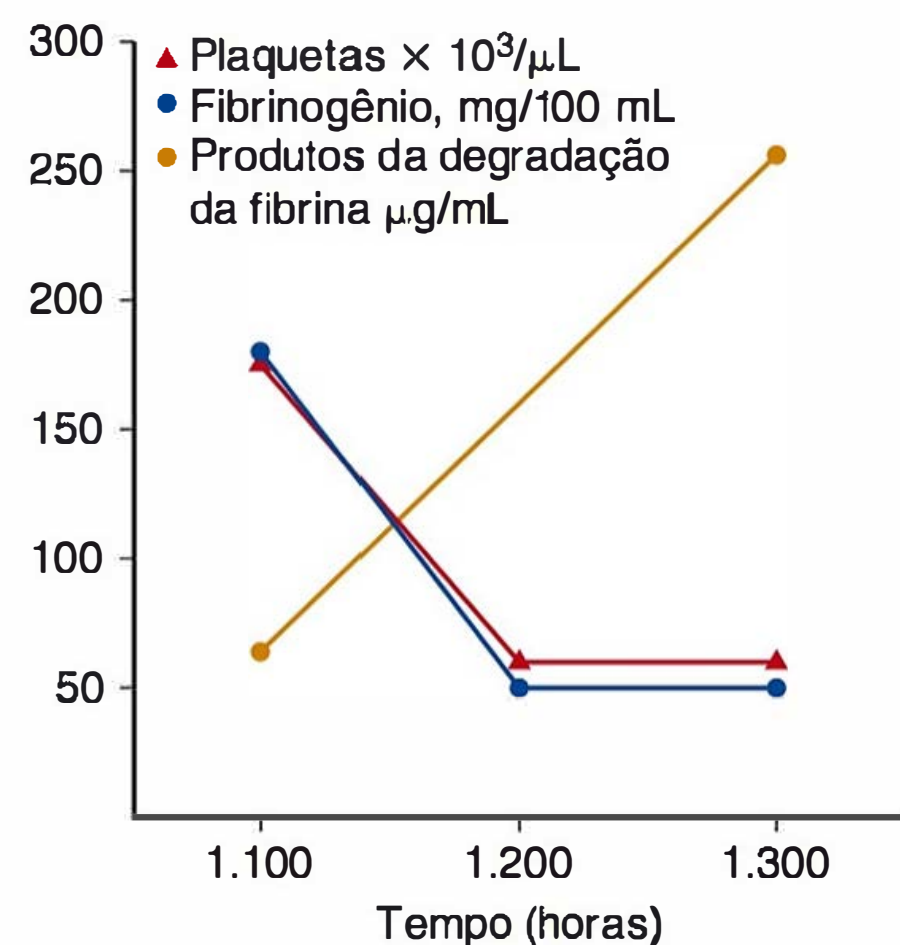
**Resultados da necropsia.** Os achados histopatológicos podem ser dramáticos nos casos fatais de embolia de líquido amniótico, como se pode observar na [Figura 41-32](#). Entretanto, a detecção desses restos celulares pode necessitar de coloração especial e, mesmo assim, pode ser impossível. Em um estudo, os elementos fetais foram detectados em 75% das necropsias e em 50% dos espécimes preparados a partir dos aspirados do sobrenadante concentrado, obtidos antes das mortes por meio de um cateter arterial pulmonar (Clark, 1995). Além disso, vários estudos demonstraram que células escamosas, trofoblastos e outros restos fetais podem ser encontrados comumente na circulação central das gestantes com outros distúrbios além da embolia de líquido amniótico. Desse modo, o diagnóstico costuma ser firmado com base na detecção dos sinais e sintomas clínicos típicos e na exclusão das outras causas.

### Tratamento e prognóstico clínico

As medidas imediatas de reanimação são necessárias para impedir a taxa de mortalidade alta. Como já mencionado, o período inicial de hipertensão pulmonar e sistêmica, que com frequência prenuncia a embolia de líquido amniótico, é transitório. Intubação traqueal, reanimação cardiopulmonar e outras medidas de suporte devem ser instituídas sem demora. O tratamento tem como objetivos melhorar a oxigenação e apoiar a função do miocárdio insuficiente, além de propiciar o suporte circulatório que inclui reposição rápida de sangue e hemocomponentes. Apesar disso, não existem dados indicando que algum tipo de intervenção melhore o prognóstico materno ou fetal. Nas mulheres que ainda não deram à luz e recebem ressuscitação cardiopulmonar, deve-se considerar cesariana de emergência, possivelmente para potencializar os efeitos dessas medidas e



**A**



**B**

**FIGURA 41-32** Embolia de líquido amniótico fatal. **A.** Achados de necropsia do pulmão: escamas fetais (*setas*) entupiam uma pequena artéria pulmonar. Com a coloração especial para lipídeos, demonstrou-se que a maioria dos espaços vazios dentro do vaso estava preenchida por verniz caseoso. **B.** Resultados laboratoriais da mesma paciente demonstrando desfibrinação aguda com níveis baixos de fibrinogênio e plaquetas, além de concentrações altas dos produtos da degradação de fibrinogênio-fibrina.

melhorar o prognóstico do recém-nascido. A decisão de realizar cesariana é mais complexa quando a gestante está morrendo e suas condições hemodinâmicas são instáveis, embora ainda não tenha sofrido parada cardíaca ([Capítulo 47](#)).

A maioria dos estudos relatou prognósticos ruins nos casos de embolia de líquido amniótico. Contudo, isso provavelmente é influenciado pelo diagnóstico inadequado e pelos vieses de notificação, que favorecem os casos mais graves que são reconhecidos, mas também estão associados às taxas de mortalidade mais altas. Vários desses estudos são ilustrativos. Com base em um banco de dados da Califórnia, com 1,1 milhão de nascimentos, a taxa de mortalidade da embolia de líquido amniótico foi de 60% (Gilbert, 1999). Em um estudo realizado na região de Suzhou na China, 90% das mulheres morreram (Weiwen, 2000). Esse último estudo enfatiza que as mortes podem ser surpreendentemente rápidas, pois 12 de 34 mulheres morreram nos primeiros 30 minutos. A taxa de mortalidade foi menos alta no estudo mais amplo com base em um banco de dados canadense. Entre 120 mulheres com embolia de líquido amniótico, apenas 25% morreram. Em alguns estudos, as sobreviventes em geral tinham disfunção neurológica grave. Clark (1995) observou que apenas 8% das mulheres que sobreviveram à parada cardíaca eram neurologicamente normais.



Talvez, como seria esperado, os prognósticos perinatais também são desfavoráveis e estão relacionados inversamente com o intervalo entre a parada cardíaca materna e o nascimento do bebê. Ainda assim, a taxa de sobrevivência neonatal é de 70%, embora infelizmente até 50% dos sobreviventes tenham déficits neurológicos residuais. No estudo canadense, 28% dos bebês tiveram asfixia por ocasião do nascimento (Kramer, 2012).

### ■ Sepses

Várias infecções associadas à liberação de endotoxinas ou exotoxinas podem causar sepse nas gestantes. Embora uma característica dessa síndrome seja a ativação da coagulação, raramente a sepse é a única causa do consumo maciço dos fatores procoagulantes. A bacteriemia por *Escherichia coli* costuma estar associada à pielonefrite pré-natal e às infecções puerperais, mas a coagulopatia de consumo coexistente em geral não é grave. Algumas exceções notáveis são a sepse associada à infecção puerperal ou o abortamento séptico causado por exotoxinas liberadas por microrganismos infectantes, inclusive *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ou *Clostridium perfringens* ou *sordellii*. O tratamento da síndrome séptica e do choque séptico está descrito no [Capítulo 47](#).

### Púrpura fulminante

Essa forma grave – e geralmente fatal – de coagulopatia de consumo é causada por microtrombos que se formam nos pequenos vasos sanguíneos que irrigam uma área de necrose cutânea e, em alguns casos, de vasculite. O desbridamento de grandes áreas de pele sobre os membros e as nádegas com frequência requer tratamento em uma unidade de queimados. Em geral, a púrpura fulminante complica a sepse das mulheres com deficiência heterozigótica de proteína C e níveis séricos baixos desse fator (Levi, 2010b). É importante lembrar que a deficiência homozigótica de proteína C causa *púrpura fulminante neonatal fatal* ([Capítulo 52](#)).

### ■ Aborto

O aborto séptico – em especial quando está associado aos microrganismos citados antes – pode ativar a coagulação e agravar a hemorragia, principalmente nos abortamentos que ocorrem no segundo trimestre. Na verdade, a síndrome séptica acompanhada de coagulação intravascular é responsável por 25% das mortes associadas ao abortamento (Saraiya, 1999). No passado, especialmente com os abortos ilegais, as infecções por *Clostridium perfringens* eram uma causa comum de hemólise intravascular grave no Parkland Hospital (Pritchard, 1971). Contudo, mais recentemente, os abortos sépticos causados por infecção por *Clostridium sordellii* tornaram-se igualmente importantes ([Capítulo 18](#)).

Os abortamentos induzidos no segundo trimestre podem estimular a coagulação intravascular, mesmo que não haja sepse. Ben-Ami e colaboradores (2012) descreveram incidência de 1,6% em 1.249 gestações no final do segundo trimestre que foram interrompidas por dilatação e evacuação. Dois terços desses abortos foram realizados por morte fetal, a qual pode ter contribuído para a coagulopatia. Outra causa de coagulação intensa é a instilação de soluções hipertônicas para provocar abortamento no segundo trimestre. Hoje, esses procedimentos não são realizados comumente para interromper a gravidez ([Capítulo 18](#)). O mecanismo parece ser a ativação da coagulação pela li-

beração de tromboplastina na circulação materna, que se origina da placenta, do feto e da decídua em razão do efeito necrobiótico das soluções hipertônicas (Burkman, 1977).

## CONTROLE DA HEMORRAGIA

Um dos elementos mais cruciais do controle das hemorragias obstétricas é definir sua gravidade. Como foi descrito antes, a estimativa visual da perda sanguínea, em especial quando é excessiva, é extremamente imprecisa e, em geral, o volume de sangue perdido é 2 a 3 vezes maior que as estimativas clínicas. Também é importante considerar que, em obstetrícia, parte e, algumas vezes, até mesmo todo o sangue perdido pode estar oculto. A estimativa também é complicada porque a hemorragia periparto – período no qual ocorre a maioria dos casos graves – também inclui o aumento sanguíneo induzido pela gestação. Quando a hipervolemia gestacional não é levada em consideração, a perda sanguínea subsequente de 1.000 mL em geral faz o hematócrito diminuir em apenas 3 a 5 volumes percentuais na primeira hora. O nível mais baixo do hematócrito depende da rapidez da reposição dos cristaloides intravenosos infundidos. *Vale lembrar que, quando há perda sanguínea anormalmente grande, o hematócrito em tempo real alcança nível máximo sempre que é determinado na sala de parto, no centro cirúrgico ou no setor de recuperação.*

Uma regra prudente é que, sempre que a perda sanguínea for avaliada acima da média por um membro experiente da equipe, o hematócrito deve ser determinado e devem ser adotadas medidas de observação rigorosa para detectar deterioração fisiológica. O débito urinário é um dos “sinais vitais” mais importantes que devem ser monitorados nas mulheres com hemorragia obstétrica. O fluxo sanguíneo renal é especialmente sensível às alterações do volume sanguíneo. *A menos que sejam administrados diuréticos – que poucas vezes estão indicados quando há sangramento em atividade – as determinações precisas do fluxo urinário refletem a perfusão renal, que, por sua vez, reflete a perfusão dos outros órgãos vitais.* Por essa razão, é importante manter o débito urinário mínimo de 30 mL e, de preferência, em torno de 60 mL, por hora ou mais. Com as hemorragias potencialmente graves, um cateter urinário de longa permanência deve ser colocado para medir o débito urinário a cada hora.

### ■ Choque hipovolêmico

O choque hemorrágico tem vários estágios. Nas fases iniciais de um sangramento profuso, há reduções da pressão arterial média, do volume ejetado, do débito cardíaco, da pressão venosa central e da pressão capilar pulmonar em cunha. O aumento do gradiente arteriovenoso de oxigênio reflete o aumento relativo da extração tecidual do oxigênio, embora o consumo sistêmico diminua.

O fluxo sanguíneo dos leitos capilares de vários órgãos é controlado pelas arteríolas, as quais são os vasos de resistência e são controladas parcialmente pelo sistema nervoso central. No entanto, cerca de 70% do volume sanguíneo total estão presentes nas vênulas, que são vasos de resistência passiva controlados por fatores humorais. A secreção de catecolaminas durante a hemorragia provoca um aumento generalizado do tono venular que acarreta uma “autotransfusão” a partir desse reservatório de capacitância (Barber, 1999). Essas alterações são acompanhadas de aumentos compensatórios da frequência cardíaca, das resistências vasculares pulmonar e sistêmica, bem como da contratilidade miocárdica. Além disso, há redistribui-



ção do débito cardíaco e do volume sanguíneo por vasoconstrição ou vasodilatação arteriolar mediada por mecanismos centrais – *autorregulação*. Desse modo, embora a perfusão dos rins, dos vasos esplâncnicos, dos músculos, da pele e do útero diminua, fluxos sanguíneos relativamente maiores são mantidos no coração, no cérebro e nas glândulas suprarrenais.

Quando o déficit de volume sanguíneo ultrapassa o valor aproximado de 25%, os mecanismos compensatórios em geral não conseguem manter o débito cardíaco e a pressão arterial. É importante ressaltar que pequenos volumes adicionais de sangue perdido provocam então deterioração clínica rápida. Depois de uma fase inicial de *extração de oxigênio total* aumentada, a má distribuição do fluxo sanguíneo causa hipoxia tecidual *local* e acidose metabólica. Isso inicia um círculo vicioso de vasoconstrição, isquemia dos órgãos e morte celular. Outro efeito clínico importante da hemorragia é a ativação dos linfócitos e dos monócitos, que, por sua vez, causam ativação das células endoteliais e agregação das plaquetas. Isso estimula a liberação de mediadores vasoativos com obstrução dos vasos diminutos e deterioração adicional da perfusão da microcirculação. Outras síndromes obstétricas comuns – pré-eclâmpsia e sepse – também resultam na perda da integridade do endotélio capilar, na perda adicional de volume intravascular para o espaço extracelular e na agregação das plaquetas (**Capítulos 40 e 47**).

Os fenômenos fisiopatológicos descritos antes provocam desvios importantes, ainda que geralmente despercebidos, de líquidos e eletrólitos extracelulares, que estão envolvidos na patogenia e no sucesso do tratamento do choque hipovolêmico. Isso inclui alterações do transporte celular de vários íons (p. ex., sódio) e de água para os músculos esqueléticos e perda de potássio. Por essa razão, é necessário repor os líquidos extracelulares e o volume intravascular. *A sobrevivência dos pacientes em choque hemorrágico agudo aumenta quando se administra sangue e solução cristalóide, em comparação com a administração simples de sangue.*

## ■ Tratamento imediato e reanimação

Sempre que há indícios de sangramento excessivo em uma gestante, devem ser tomadas medidas simultâneas para detectar a origem da hemorragia e iniciar a reanimação. Quando a paciente ainda não deu à luz, a reposição do volume sanguíneo traz efeitos benéficos à mãe e ao feto e também prepara para o parto de emergência. Quando a gestante já deu à luz, é essencial detectar imediatamente atonia uterina, retenção de fragmentos placentários ou lacerações do trato genital. No mínimo um e preferencialmente mais de um sistema de infusão intravenosa calibroso deve ser estabelecido imediatamente para administração rápida de soluções cristalóides, até que se disponha de sangue. O centro cirúrgico, a equipe cirúrgica e o pessoal de anestesia devem ser reunidos imediatamente. O tratamento específico da hemorragia depende de sua causa. Por exemplo, um sangramento pré-natal associado à placenta prévia é tratado com medidas até certo ponto diferentes das que são recomendadas quando há atonia uterina.

## Reposição de líquidos

Nunca é demais enfatizar que o tratamento da hemorragia grave requer reposição rápida e adequada do compartimento intravascular com soluções cristalóides. Esse volume equilibra-se rapidamente com o espaço extravascular, e apenas 20% dos cristalóides infundidos permanecem no sistema vascular dos pacientes em estado crítico depois de uma hora (Zuckerbraun,

2010). Por essa razão, o volume inicial de líquidos infundidos é três vezes maior que a perda sanguínea estimada.

A reversão do choque hipovolêmico com soluções colóides ou cristalóides é controversa. Em uma revisão de Cochrane sobre reanimação de pacientes em estado crítico (exceto gestantes), Perel e Roberts (2007) observaram efeitos benéficos equivalentes, mas concluíram que as soluções colóides eram mais dispendiosas. Resultados semelhantes foram obtidos no estudo Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) com quase 7.000 pacientes (exceto gestantes) (Finfer, 2004). Nosso grupo concorda com Zuckerbraun e colaboradores (2010) em que a reposição rápida de volume deva ser realizada preferencialmente com cristalóide e sangue.

## Reposição de sangue

Existe muita controvérsia quanto ao nível de hematócrito ou à concentração de hemoglobina a partir dos quais a transfusão sanguínea é obrigatória. O débito cardíaco não diminui de maneira expressiva até que a concentração de hemoglobina reduza a cerca de 7 g/dL, ou o hematócrito diminua a 20%. Nesse nível, a Society of Thoracic Surgeons (2011) recomenda que se considerem transfusões de hemácias. Além disso, as Military Combat Trauma Units que atuaram no Iraque usaram o hematócrito limite de 21% (Barbieri, 2007). Em geral, quando há hemorragia obstétrica *persistente*, recomendamos a infusão rápida de sangue quando o hematócrito é menor que 25%. Essa decisão depende de se o feto já foi retirado, se a intervenção cirúrgica é iminente ou se é esperado que haja perda sanguínea no campo cirúrgico, ou se há hipoxia aguda, colapso vascular ou outros fatores presentes.

Existem poucos dados clínicos que possam explicar essas questões. Em um estudo realizado pelo Canadian Critical Care Trials Group, pacientes (exceto gestantes) foram distribuídos randomicamente para receber transfusões restritivas de hemácias para manter a concentração de hemoglobina > 7 g/dL, ou transfusões liberais para manter o nível de hemoglobina entre 10 e 12 g/dL. As taxas de mortalidade em 30 dias foram semelhantes – 19 *versus* 23% no grupo restritivo *versus* grupo liberal, respectivamente (Hebert, 1999). Em uma subanálise dos pacientes que se encontravam em estado muito menos grave, a taxa de mortalidade em 30 dias foi significativamente menor no grupo restritivo – 9 *versus* 26%. Em um estudo com mulheres que tiveram hemorragia puerperal e que então estavam isovolêmicas e não tinham sangramento em atividade, os autores não detectaram quaisquer efeitos benéficos com as transfusões de hemácias quando o hematócrito estava entre 18 e 25% (Morrison, 1991). *O número de unidades transfundidas em determinada paciente para alcançar o hematócrito almejado depende de sua massa corporal e da expectativa de que haja sangramento adicional.*

**Hemocomponentes.** A **Tabela 41-8** descreve a composição e os efeitos da transfusão dos diversos hemocomponentes. *Sangue total compatível é o produto ideal para tratar hipovolemia causada por hemorragia catastrófica.* A duração do sangue total conservado é de 40 dias, e 70% das hemácias transfundidas funcionam no mínimo por 24 horas depois da transfusão. Uma unidade aumenta o hematócrito em 3 a 4%. O sangue total repõe alguns fatores da coagulação (em especial fibrinogênio) – que são importantes em obstetrícia – e seu plasma corrige a hipovolemia. É importante ressaltar que as gestantes com hemorragias profusas são reanimadas com menos exposições aos



**TABELA 41-8** Hemocomponentes e hemoderivados transfundidos comumente nas pacientes com hemorragias obstétricas

Hemocomponente	Volume por unidade	Composição por unidade	Efeito da hemorragia
Sangue total	Cerca de 500 mL; Hct de cerca de 40%	Hemácias, plasma, 600 a 700 mg de fibrinogênio; nenhuma plaqueta	Recupera o volume sanguíneo e o fibrinogênio; cada unidade aumenta o Hct em 3 a 4%
Concentrado de hemácias	Cerca de 250 a 300 mL; Hct de cerca de 55 a 80%	Hemácias, pouquíssimo fibrinogênio, nenhuma plaqueta	Cada unidade aumenta o Hct em 3 a 4%
Plasma fresco congelado (PFC)	Cerca de 250 mL; descongela em 30 minutos	Coloide, 600 a 700 mg de fibrinogênio, nenhuma plaqueta	Recupera o volume circulante e repõe o fibrinogênio
Crioprecipitado	Cerca de 15 mL; congelado	Uma unidade tem cerca de 200 mg de fibrinogênio, outros fatores da coagulação, mas nenhuma plaqueta	15 a 20 unidades, ou cerca de 3 a 4 g, aumentam o nível basal de fibrinogênio em cerca de 150 mg/dL
Plaquetas	Cerca de 50 mL, armazenadas à temperatura ambiente	Uma unidade aumenta a contagem de plaquetas em cerca de 5.000/ $\mu$ L; a bolsa obtida por aférese de doador único é preferível	Transusão de 6 a 10 unidades: a bolsa obtida por aférese de doador único é preferível para aumentar as plaquetas em cerca de 30.000/ $\mu$ L

Hct, hematócrito.

doadores de sangue que se recebessem concentrados de hemácias e hemocomponentes (Shaz, 2009).

Existem estudos que apoiam o uso preferencial de sangue total para tratar hemorragias profusas, inclusive as experiências do Parkland Hospital (Alexander, 2009; Hernandez, 2012). Entre mais de 66.000 partos, as mulheres com hemorragia obstétrica tratadas com sangue total tiveram incidências significativamente menores de insuficiência renal, síndrome da angústia respiratória aguda, edema pulmonar, hipofibrinogenemia, internações em UTI e morte materna, quando comparadas com as que receberam concentrados de hemácias e outros hemocomponentes. O sangue total fresco (recém doado) também foi utilizado com sucesso nos pacientes com hemorragias potencialmente fatais nos hospitais de apoio aos combates do Iraque (Spinella, 2008).

É problemático que, na maioria das instituições de hoje, raramente se disponha de sangue total. Por essa razão, a maioria das mulheres com hemorragia obstétrica e sangramentos profusos em atividade é tratada com concentrados de hemácias e solução cristalóide a uma razão de 2:1 ou 3:1. Algumas instituições utilizam *protocolos de transfusão maciça* destinados a antecipar todos os aspectos da hemorragia obstétrica definida como profusa. Essas “receitas” em geral contêm uma combinação de hemácias, plasma, crioprecipitado e plaquetas (Pacheco, 2011; Shields, 2011). Quando há tempo suficiente, em geral preferimos aguardar os resultados dos exames laboratoriais hematológicos realizados em caráter de emergência, antes de tratar as deficiências de fibrinogênio ou plaquetas. Quando não há tempo suficiente, contudo, o protocolo de transfusão maciça é ativado.

**Coagulopatia diluicional.** Um inconveniente significativo do tratamento das hemorragias profusas com soluções cristalóides e concentrados de hemácias é a depleção de plaquetas e fatores da coagulação. Como foi descrito anteriormente, isso pode causar coagulopatia diluicional clinicamente indistinguível da CID (Hossain, 2013). Em alguns casos, os distúrbios da hemostasia também contribuem para a perda sanguínea.

*Trombocitopenia* é o distúrbio da coagulação mais encontrado nos casos de hemorragia e transfusões múltiplas (Counts, 1979). Além disso, os concentrados de hemácias têm quantidades muito pequenas de fatores da coagulação solúveis, enquanto o sangue total conservado tem deficiência de plaquetas e fatores V, VIII e XI. A reposição maciça de hemácias sem outros fatores

da coagulação também pode causar *hipofibrinogenemia* e prolongamentos dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial. Como algumas causas de hemorragia obstétrica também provocam coagulopatia de consumo, a diferenciação entre coagulopatia diluicional ou de consumo pode ser difícil. Felizmente, o tratamento é semelhante nos dois casos.

Alguns estudos avaliaram a relação entre transfusão maciça e coagulopatia subsequente nas unidades de traumatismo civil e nos hospitais militares de combate (Bochicchio, 2008; Borgman, 2007; Gonzalez, 2007; Johansson, 2007). Os pacientes que receberam transfusões maciças – definidas por 10 ou mais unidades de sangue – tiveram índices de sobrevivência muito maiores quando a proporção entre unidades de plasma:hemácias ficava próxima de 1:1,4, ou seja, uma unidade de plasma para cada 1,4 unidade de concentrado de hemácias. Por outro lado, o grupo com mortalidade mais alta teve uma proporção de 1:8. *A maioria desses estudos demonstrou que a reposição de hemocomponentes raramente é necessária quando se utilizam 5 a 10 unidades de concentrados de hemácias em intervalos curtos.*

Com base na discussão precedente, quando a quantidade de hemácias repostas é maior que cinco unidades ou mais, uma prática razoável seria determinar a contagem de plaquetas, realizar estudos da coagulação e dosar a concentração de fibrinogênio plasmático. Nas gestantes com hemorragias obstétricas, a contagem das plaquetas deve ser mantida acima de 50.000/ $\mu$ L com transfusões de concentrados de plaquetas. Nível de fibrinogênio < 100 mg/dL ou prolongamento significativo do tempo de protrombina ou tromboplastina parcial em uma mulher com sangramento cirúrgico é indicação para reposição. O plasma fresco congelado é administrado em doses de 10 a 15 mL/kg ou, como alternativa, pode-se infundir crioprecipitado (ver [Tabela 41-8](#)).

**Classificação e triagem de anticorpos versus prova cruzada.** A classificação do tipo sanguíneo e a triagem de anticorpos devem ser realizadas em todas as mulheres em risco significativo de hemorragia. A técnica de triagem de anticorpos consiste em misturar o soro materno com as hemácias reagentes padronizadas, que possuem antígenos contra os quais a maioria dos anticorpos clinicamente significativos reage. A prova cruzada consiste em usar eritrócitos do próprio doador, em vez de hemácias padronizadas. Os resultados clínicos demonstram que o procedimento de classificação e triagem de anticorpos é surpreenden-



temente eficiente. Na verdade, apenas 0,03 a 0,07% dos pacientes com anticorpos detectados têm anticorpos demonstráveis pela prova cruzada (Boral, 1979). *Desse modo, a administração de sangue testado raramente causa sequelas clínicas adversas.*

**Concentrado de hemácias.** Uma unidade de hemácias concentradas obtidas a partir de uma unidade de sangue total tem hematócrito entre 55 e 80%, dependendo do tempo de centrifugação suave. Desse modo, uma unidade contém o mesmo volume de eritrócitos que uma unidade de sangue total e aumenta o hematócrito em 3 a 4 pontos percentuais, dependendo do tamanho do paciente. *As infusões de solução cristaloide e concentrado de hemácias são fundamentais ao tratamento transfusional da maioria das pacientes com hemorragias obstétricas.*

**Plaquetas.** Depois de um parto instrumentado ou de lacerações, as transfusões de plaquetas devem ser consideradas para pacientes com hemorragia obstétrica persistente quando a contagem de plaquetas diminui a menos de 50.000/ $\mu$ L (Kenny, 2014). Nos *pacientes não cirúrgicos*, raramente há sangramento quando a contagem de plaquetas é de 10.000/ $\mu$ L ou mais (Murphy, 2010). A fonte preferível de plaquetas é uma bolsa obtida por aférese de doador único. Isso equivale a seis unidades obtidas de seis doadores. Dependendo das dimensões corporais maternas, cada bolsa de aférese de doador único aumenta a contagem de plaquetas em cerca de 20.000/ $\mu$ L (Schlichter, 2010). Quando as bolsas de doador único não estão disponíveis, as unidades de plaquetas de vários doadores podem ser usadas. Uma unidade contém cerca de  $5,5 \times 10^{10}$  plaquetas, e 6 a 8 dessas unidades em geral são transfundidas.

O plasma do doador deve ser compatível com as hemácias do receptor. Além disso, como algumas hemácias sempre são transfundidas junto com as plaquetas, apenas as plaquetas obtidas dos doadores Rh(D)-negativo devem ser transfundidas aos pacientes Rh(D)-negativos. Entretanto, se for necessário, as reações adversas são improváveis. Por exemplo, a transfusão de plaquetas ABO-incompatíveis aos pacientes (exceto gestantes) submetidos às operações cardiovasculares não causou efeitos clínicos adversos (Lin, 2002).

**Plasma fresco congelado.** Esse hemocomponente é preparado por separação do plasma do sangue total, seguida de seu congelamento. Cerca de 30 minutos são necessários para descongelar o plasma congelado. O plasma fresco congelado fornece todos os fatores da coagulação estáveis e lábeis, inclusive fibrinogênio. Desse modo, esse hemocomponente é utilizado com frequência para tratar mulheres com coagulopatia de consumo ou diluicional. *O plasma não é apropriado como expensor de volume quando não há deficiência de algum fator da coagulação.* Esse hemocomponente deve ser considerado para as gestantes com sangramento e níveis de fibrinogênio inferiores a 100 mg/dL, ou tempos de protrombina e tromboplastina parcial anormais.

*Plasma líquido (PLQ)* é uma alternativa ao plasma fresco congelado. Esse plasma que nunca congela é armazenado em temperaturas entre 1 e 6°C por até 26 dias e, *in vitro*, parece ser mais eficaz que o plasma descongelado (Matijevic, 2013).

**Crioprecipitado e concentrado de fibrinogênio.** Cada unidade de crioprecipitado é preparada a partir de uma unidade de plasma fresco congelado. Cada unidade com 10 a 15 mL contém no mínimo 200 mg de fibrinogênio, fator VIII:C, fator VIII:fator de von Willebrand, fator XIII e fibronectina (Ameri-

can Association of Blood Banks, 2002). Em geral, esse produto é administrado na forma de “bolsa” ou “pool” utilizando uma alíquota de concentrado de fibrinogênio obtido de 8 a 120 doadores. O crioprecipitado é a fonte ideal de fibrinogênio quando os níveis estão perigosamente baixos e há sangramento contínuo das incisões cirúrgicas. Uma alternativa é o concentrado de fibrinogênio tratado para inativação viral. Cada grama desse produto aumenta o nível plasmático de fibrinogênio em cerca de 40 mg/dL (Ahmed, 2012; Kikuchi, 2013). Qualquer um deles pode ser usado para repor fibrinogênio. Contudo, não existem vantagens desses produtos em comparação com o plasma fresco congelado quando o objetivo é repor fatores da coagulação em geral. As exceções são as reposições dos fatores da coagulação em geral nas mulheres nas quais a sobrecarga de volume pode ser problemática – condição incomum em obstetrícia – e nas pacientes com deficiência de um fator específico.

**Fator VII ativado recombinante (rFVIIa).** Essa proteína sintética dependente da vitamina K está disponível na forma do produto *NovoSeven*. A proteína liga-se ao fator tecidual exposto no local da lesão e forma trombina, que ativa as plaquetas e a cascata da coagulação. Desde que foi introduzido, o rFVIIa tem sido usado para ajudar a controlar hemorragias operatórias, traumáticas e de muitas outras causas (Mannucci, 2007). Mais de três quartos dos centros de traumatologia de Nível I incluem esse produto em seus protocolos de transfusão maciça (Pacheco, 2011). O rFVIIa também está incluído no protocolo de transfusão maciça do Parkland Hospital.

Uma preocupação significativa associada ao uso do rFVIIa é a ocorrência de trombooses arteriais e, em menor grau, venosas. Em uma revisão de 35 estudos randomizados com quase 4.500 sujeitos, 55% tiveram tromboembolias (Levi, 2010a). Outra preocupação é que esse produto teve eficácia apenas limítrofe na maioria desses estudos (Pacheco, 2011). Em obstetrícia, o rFVIIa também tem sido usado para controlar hemorragias graves das mulheres com e sem hemofilia (Alfirevic, 2007; Franchini, 2007). Esse produto tem sido usado em casos de atonia uterina, lacerações e DPP ou placenta prévia. Em cerca de um terço dos casos, foi necessário realizar histerotomia. É importante ressaltar que o rFVIIa não é eficaz quando o nível plasmático de fibrinogênio é  $< 50$  mg/dL, ou a contagem de plaquetas é  $< 30.000/\mu$ L.

**Produtos hemostáticos tópicos.** Vários produtos podem ser usados para controlar exsudação sanguinolenta persistente. Recentemente, esses produtos foram revisados por Santos e Menzin (2012). Em geral, é raro eles serem utilizados em obstetrícia.

**Transfusão autóloga.** A flebotomia e o armazenamento de sangue autólogo do paciente para transfusão subsequente têm sido desapontadores. As exceções são as mulheres com tipo sanguíneo raro ou anticorpos incomuns. Em um estudo, três quartos das pacientes que foram introduzidas nesse programa no terceiro trimestre doaram apenas uma unidade (McVay, 1989). A situação é ainda mais complicada porque a necessidade de transfusão não pode ser prevista (Reyal, 2004). Por essas e outras razões, a maioria dos autores concluiu que as transfusões autólogas não têm relação custo-benefício favorável (Etchason, 1995; Pacheco, 2011, 2013).

**Recuperação de hemácias.** De forma a realizar autotransfusão, o sangue perdido durante um procedimento cirúrgico no



campo operatório é aspirado e filtrado. Em seguida, as hemácias são recolhidas em recipientes com concentrações semelhantes às dos concentrados de hemácias e são infundidas dessa forma. A recuperação intraoperatória de sangue com reinfusão é considerada segura nas pacientes obstétricas (Pacheco, 2011; Rainaldi, 1998). Apesar disso, Allam e colaboradores (2008) ressaltaram a inexistência de estudos prospectivos, mas também não relataram complicações graves.

**Complicações das transfusões.** Durante as últimas décadas, foram realizados progressos significativos quanto à segurança das transfusões sanguíneas. Embora alguns riscos sejam evitados ou atenuados, os riscos mais graves conhecidos ainda são erros de triagem com transfusão de sangue ABO-incompatível, lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI, de *transfusion-related acute lung injury*) e transmissão de vírus e bactérias (Lerner, 2010).

A transfusão de um hemocomponente incompatível pode causar hemólise aguda. Quando é grave, isso pode causar CID, lesão renal aguda e morte. Os erros evitáveis (p. ex., rotulagem inadequada das amostras ou transfusão a outro paciente) são responsáveis pela maioria das reações. Embora a incidência desses erros nos EUA tenha sido estimada em 1 em 14.000 unidades transfundidas, eles provavelmente são subnotificados (Lerner, 2010; Linden, 2001). Os sinais e sintomas de uma reação transfusional consistem em febre, hipotensão, taquicardia, dispneia, dor torácica ou lombar, ruborização, extrema ansiedade e hemoglobinúria. As medidas de suporte imediato são interromper a transfusão, estabilizar a hipotensão e a hiperpotassemia, administrar um diurético e alcalinizar a urina. As dosagens das concentrações urinárias e plasmáticas da hemoglobina, bem como a pesquisa de anticorpos, ajudam a confirmar o diagnóstico.

A síndrome de TRALI pode ser uma complicação fatal. Ela se caracteriza por dispneia grave, hipoxia e edema pulmonar não cardiogênico, os quais ocorrem nas primeiras seis horas depois de uma transfusão (Triulzi, 2009). Algumas estimativas sugeriram que essa síndrome complique ao menos 1 em cada 5.000 transfusões. Embora a patogenia não esteja totalmente evidenciada, a lesão dos capilares pulmonares pode ser causada por anticorpos contra o antígeno leucocitário humano (HLA, de *human leukocyte antigen*) presentes no plasma do doador (Lerner, 2010; Schubert, 2013). Esses anticorpos ligam-se aos leucócitos, que se reúnem nos capilares pulmonares e liberam mediadores inflamatórios. Alguns autores descreveram uma forma tardia da síndrome de TRALI, que começa 6 a 72 horas depois da transfusão (Marik, 2008). O tratamento consiste em medidas de suporte, que podem incluir respiração artificial (Capítulo 47).

Infecção bacteriana transmitida pela transfusão de um hemocomponente contaminado não é comum porque a proliferação das bactérias é inibida pela refrigeração. Os contaminantes das hemácias implicados mais comumente são das espécies *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* e *Escherichia*. O risco mais importante está associado à contaminação bacteriana das plaquetas, que são armazenadas à temperatura ambiente. As estimativas recentes indicam que 1 em 1.000 a 2.000 unidades de plaquetas esteja contaminada. Os óbitos associados à sepse pós-transfusional ocorrem em 1 em cada 17.000 unidades de plaquetas obtidas de doador único e 1 em cada 61.000 unidades obtidas por aférese de doadores múltiplos (Lerner, 2010).

Os riscos de transmissão de algumas infecções virais por transfusão têm diminuído. Felizmente, a infecção mais temida – vírus da imunodeficiência humana (HIV) – é a menos comum. Com os métodos modernos de triagem que utilizam amplificação do ácido nucleico, o risco de infecção pelo vírus da hepatite C ou pelo HIV no sangue testado foi estimado em 1 caso por 1 a 2 milhões de unidades transfundidas (Stramer, 2004). O risco de transmissão da infecção por HIV-2 é menor.

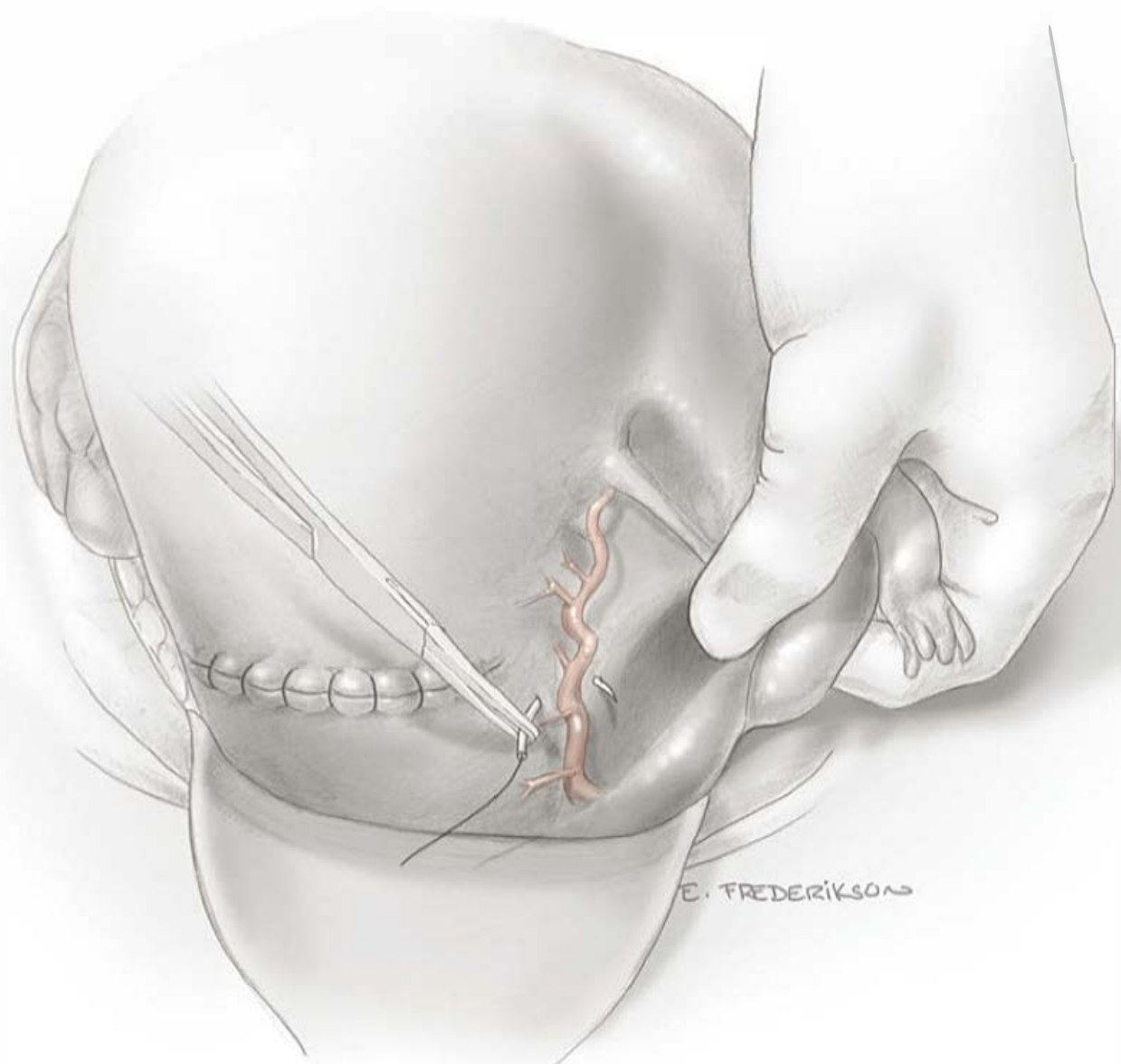
Outras infecções virais incluem a transmissão do vírus da hepatite B, que foi estimada em menos de 1 por 100.000 unidades transfundidas (Jackson, 2003). A seleção dos doadores que foram vacinados reduz essa incidência. Em razão de sua prevalência alta, em geral não é possível evitar a transfusão de leucócitos infectados por citomegalovírus. Por essa razão, devem ser adotadas precauções nos pacientes imunossuprimidos, tendo em mente que isso inclui os fetos (Capítulo 15). Por fim, existem riscos pequenos de transmitir o vírus do oeste do Nilo, o vírus linfotrópico de células T humanas tipo I e o parvovírus B19 (American Association of Blood Banks, 2013).

**Substitutos das hemácias.** O uso desses carreadores artificiais de oxigênio foi abandonado (Ness, 2007; Spiess, 2009). Três produtos estudados foram perfluorocarbonos, hemoglobina encapsulada em lipossomos e carreadores de oxigênio à base de hemoglobina.

## Procedimentos cirúrgicos adjuvantes para controlar hemorragia

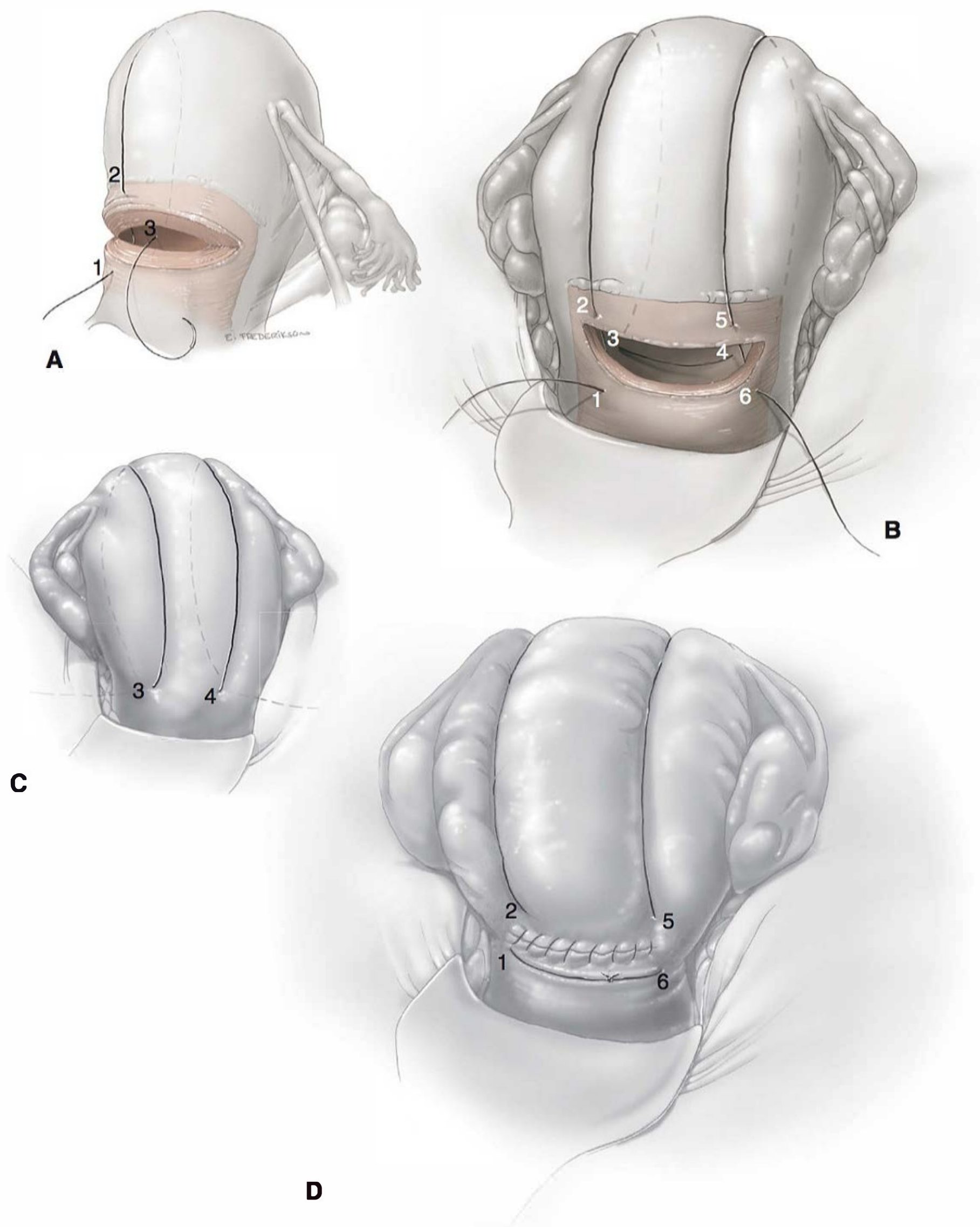
### Ligadura da artéria uterina

Vários procedimentos cirúrgicos podem ajudar a controlar hemorragia obstétrica. Entre eles, a técnica de ligadura unilateral ou bilateral da artéria uterina é usada principalmente quando há lacerações da parte lateral de uma incisão de histerotomia (Figura 41-33). Em nossas experiências, esse procedimento é menos útil para controlar hemorragia causada por atonia uterina.



**FIGURA 41-33** Ligadura da artéria uterina. A sutura atravessa anteriormente a parede uterina lateral, descreve uma curva por trás e depois entra novamente na parede anterior. Depois de amarrada, a sutura comprime a artéria uterina.





**FIGURA 41-34** Sutura ou “cinta” de compressão uterina. A técnica de sutura de B-Lynch está ilustrada em uma visão anterior do útero nas Figuras **A**, **B** e **D** e em uma visão posterior na Figura **C**. Os números indicam o trajeto sequencial da sutura e estão ilustrados em mais de uma figura. **Etapa 1.** Começando abaixo da incisão, a agulha perfura o segmento uterino inferior para entrar na cavidade uterina. **Etapa 2.** A agulha sai da cavidade acima da incisão. Em seguida, a sutura descreve uma alça subindo e circundando o fundo do útero até chegar à superfície uterina posterior. **Etapa 3.** A agulha atravessa a parede uterina posterior para entrar na cavidade uterina. **Etapa 4.** A agulha sai da cavidade uterina pela parede posterior do útero. De volta ao útero, a sutura descreve uma alça subindo e circundando o fundo do útero até chegar à frente do útero. **Etapa 5.** A agulha atravessa o miométrio acima da incisão e entra novamente na cavidade uterina. **Etapa 6.** A agulha sai abaixo da incisão, e as suturas dos pontos 1 e 6 são amarradas abaixo da incisão. Em seguida, a incisão de histerotomia é fechada com a técnica convencional.

**Suturas de compressão uterina.** Há cerca de 20 anos, B-Lynch e colaboradores (1997) introduziram uma técnica cirúrgica para controlar hemorragias causadas por atonia pós-parto. Esse procedimento consiste em aplicar suturas com fio de cromo número 2 para comprimir as paredes uterinas anterior e posterior. Como as suturas têm aspecto de suspensórios, elas também são conhecidas como *cintas* (Figura 41-34). Várias modificações da técnica de B-Lynch foram descritas (Cho, 2000; Hayman, 2002; Matsubara, 2013b; Nelson, 2007). As indicações variam quanto à sua aplicação, e isso afeta o índice de sucesso. Por exemplo, B-Lynch (2005) citou 948 casos com apenas sete insucessos. Por outro lado, Kayem e colaboradores (2011) descreveram 211 mulheres nas quais as suturas de compressão foram aplicadas. O índice de insucesso global de 25% não diferiu entre as suturas de B-Lynch e suas modificações. Nossas experiências no Parkland Hospital não foram tão bem-sucedidas. A técnica foi eficaz em cerca de 50% dos casos nos quais foi aplicada.

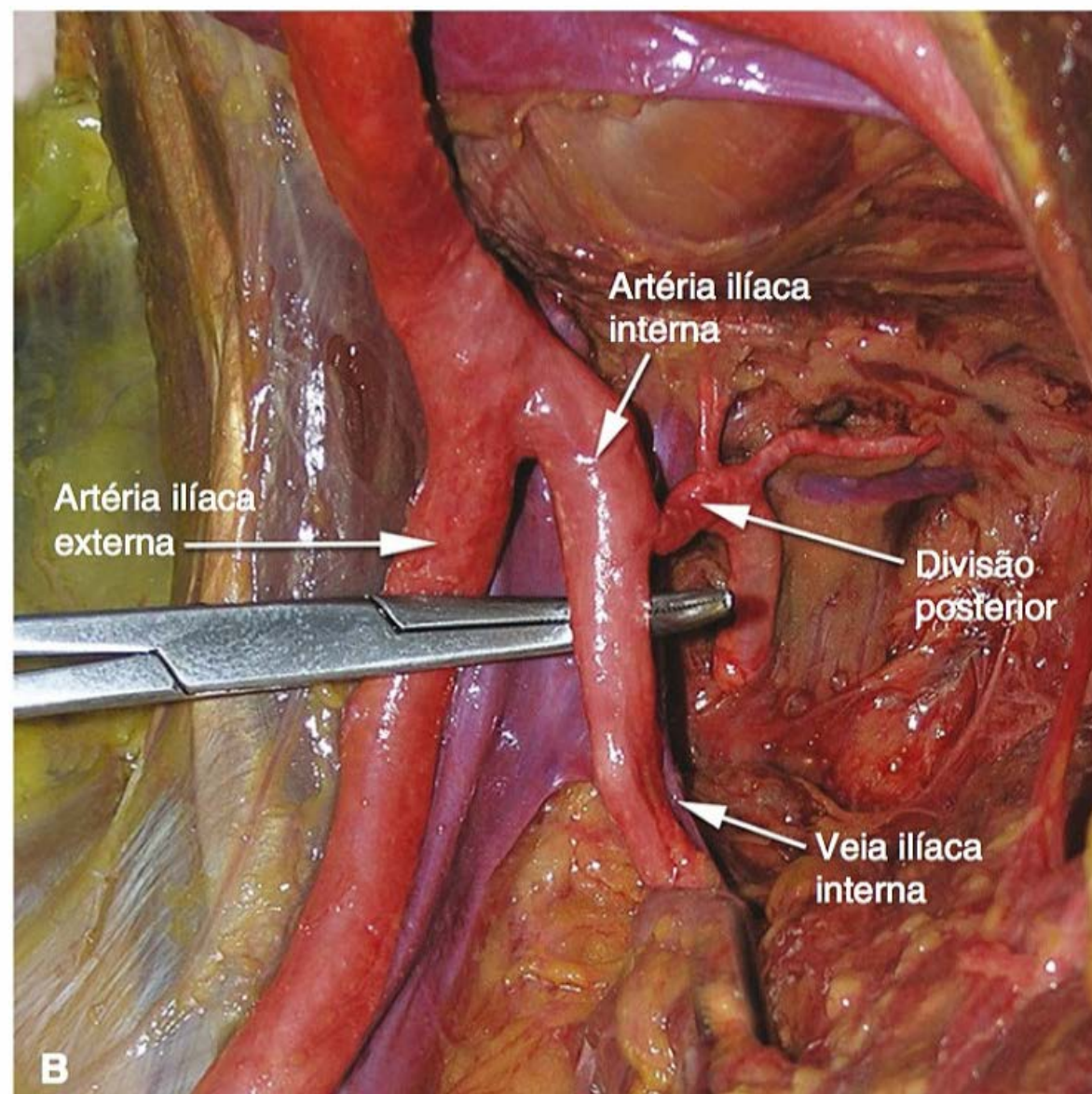
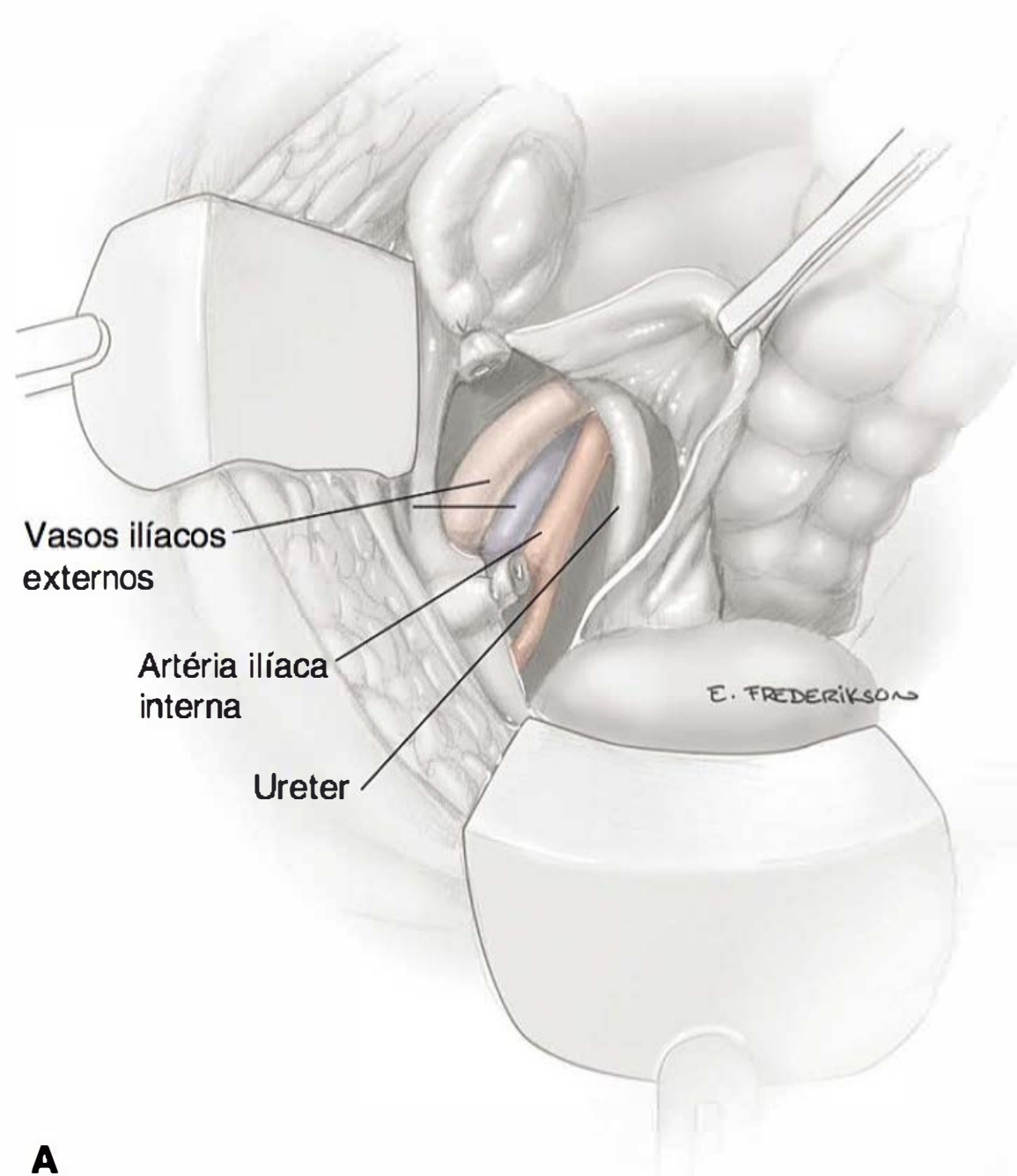
Existem complicações associadas às suturas de compressão, e algumas são singulares (Matsubara, 2013b). A frequência exata dessas complicações é desconhecida, mas provavelmente é pequena. A mais comum consiste em variações de necrose is-

quêmica do útero com peritonite (Gottlieb, 2008; Joshi, 2004; Ochoa, 2002; Treloar, 2006). Friederich e colaboradores (2007) descreveram um caso de necrose uterina total de uma gestante na qual as suturas de B-Lynch foram aplicadas em conjunto com a ligadura bilateral das artérias uterinas, útero-ovariana e do ligamento redondo. Na maioria dos casos, as gestações subsequentes ocorrem sem problemas quando as suturas de compressão são aplicadas. Contudo, algumas mulheres com suturas de B-Lynch ou Cho foram descritas com falhas na parede uterina (Akoury, 2008; An, 2013). Outra complicação de longo prazo são sinéquias da cavidade uterina, que se formam em 20 a 50% dessas mulheres depois de três meses (Alouini, 2011; Ibrahim, 2013; Poujade, 2011).

### Ligadura da artéria ilíaca interna

A ligadura de uma ou duas artérias ilíacas internas tem sido realizada há muitos anos para reduzir hemorragias originadas dos vasos pélvicos (Allahbadia, 1993; Joshi, 2007). Os inconvenientes são que o procedimento pode ser tecnicamente difícil e é bem-sucedido em apenas 50% dos casos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Esse procedimento





**FIGURA 41-35** Ligadura da artéria ilíaca interna direita. **A.** O peritônio que recobre os vasos ilíacos direitos foi aberto e rebatido. **B.** A dissecção de um cadáver não embalsamado demonstra o clampe de ângulo reto passando sob a divisão anterior da artéria ilíaca interna em posição ligeiramente distal à sua divisão posterior. (Fotografia cedida pela Dra. Marlene Corton.)

não é especialmente útil para controlar hemorragias causadas por atonia pós-parto (Clark, 1985; Joshi, 2007).

A exposição adequada é obtida abrindo o peritônio sobre a artéria ilíaca comum e estendendo a dissecção até a bifurcação das artérias ilíacas externa e interna (**Figura 41-35**). Os ramos distais às artérias ilíacas externas são palpados para verificar as pulsações na região inguinal ou abaixo. A ligadura da artéria ilíaca interna 5 cm além da bifurcação da ilíaca comum em geral evita os ramos da divisão posterior (Bleich, 2007). A bainha areolar que recobre a artéria ilíaca interna é incisada longitudinalmente, e um clampe de ângulo reto é cuidadosamente passado um pouco abaixo da artéria da posição lateral para a medial. É importante ter o cuidado de não perfurar as veias calibrosas adjacentes, principalmente a veia ilíaca interna. A sutura – em geral de fio não absorvível – é passada sob a artéria com um clampe e, em seguida, o vaso é suturado firmemente.

Depois da ligadura, as pulsações da artéria ilíaca externa e de seus segmentos distais são confirmadas novamente. Se isso não for possível, as pulsações devem ser detectadas depois do tratamento bem-sucedido da hipotensão arterial, de forma a assegurar que a artéria não foi comprometida. O mecanismo de ação mais importante da ligadura da artéria ilíaca interna é uma redução de 85% da pressão de pulso das artérias distais à ligadura (Burchell, 1968). Isso converte um sistema de pressão arterial em um sistema com pressões próximas das que existem na circulação venosa. Isso cria vasos mais passíveis de hemostasia por compressão e trombose.

Felizmente, a ligadura bilateral dessas artérias não parece interferir na reprodução subsequente. Nizard e colaboradores (2003) relataram os resultados do acompanhamento de 17 mulheres que foram submetidas a ligaduras bilaterais. Do total de 21 gestações, 13 foram normais, três terminaram em aborto e duas foram gestações ectópicas.

### Embolização angiográfica

Hoje, esse recurso é usado em alguns casos de hemorragia incontrolável quando o acesso cirúrgico é difícil. Em mais de 500 mulheres estudadas, a embolização teve eficácia de 90% (Bodner, 2006; Lee, 2012; Poujade, 2012; Sentilhes, 2009). Recentemente, Rouse (2013) revisou o assunto e concluiu que a embolização pode ser usada para controlar hemorragia puerperal refratária. Contudo, o autor alertou que o procedimento é menos eficaz nos casos de placenta percreta ou coagulopatia coexistente. Outros estudos foram menos entusiásticos, e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) descreveu sua eficácia como “inconclusiva”. A fertilidade não é prejudicada, e existem alguns casos relatados de gestação subsequente (Chauleur, 2008; Fiori, 2009; Kolomeyevskaya, 2009). Existem poucos dados relativos à sua aplicação antes do parto. A embolização de uma gestante com 20 semanas foi descrita como tratamento de uma volumosa malformação arteriovenosa do segmento uterino inferior (Rebarber, 2009). Essa técnica também foi usada para controlar hemorragia renal (Wortman, 2013b).

As complicações da embolização são relativamente raras, mas podem ser graves. Existem casos descritos de necrose isquêmica do útero (Coulange, 2009; Katakam, 2009; Sentilhes, 2009) e de infecção uterina (Nakash, 2012). Finalmente, Al-Thunyan e colaboradores (2012) descreveram uma paciente com necrose maciça das nádegas e paraplegia depois da embolização bilateral da artéria ilíaca interna.

### Colocação pré-operatória de um cateter arterial pélvico

Existem alguns casos nos quais o sangramento é profuso e a dissecção cirúrgica provavelmente é difícil. Para esses casos, pesquisadores descreveram o uso de cateteres com balão na ponta, que são introduzidos dentro das artérias ilíacas ou ute-



rina antes do procedimento cirúrgico. Em seguida, os cateteres são inflados ou a embolização é realizada para atenuar um sangramento profuso que venha a ocorrer (Desai, 2012; Matsubara, 2013a). Essas técnicas são mais utilizadas nos casos de síndromes de acretismo, mas também são usadas nos casos de gestação abdominal (Capítulo 19). Os índices de sucesso relatados são variáveis, e essas técnicas não são recomendadas para todos os casos (Angstmann, 2012; Pacheco, 2011, 2013; Zacharias, 2003). Também nesse caso, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) considera “inconclusivo” o uso dessas técnicas. Os efeitos adversos não são comuns, mas existem casos descritos de trombose e estenose pós-operatórias das artérias ilíaca e poplítea (Greenberg, 2007; Hoffman, 2010; Sewell, 2006).

### Compressa em guarda-chuva pélvico

A *compressa em guarda-chuva* ou *paraquedas* foi descrita por Logothetopoulos (1926) para controlar hemorragia pélvica refratária depois de histerotomia. Embora raramente seja utilizada hoje, essa técnica pode salvar vidas quando todas as outras medidas falham. A compressa é formada por um saco estéril de filme de raios X, preenchido com rolos de gaze amarrados juntos a fim de gerar volume suficiente para preencher a pelve (Figura 41-36). A compressa é introduzida por via transabdo-

minal com o pedículo emergindo pela vagina. Uma tração suave deve ser exercida quando se amarra o pedículo a uma bolsa de soro de 1 L, que fica suspensa para fora do pé da cama. Um cateter urinário de demora é usado para monitorar o débito urinário e evitar obstrução urinária. Drenos pélvicos percutâneos podem ser colocados para monitorar o sangramento dentro da cavidade peritoneal. Antibióticos de espectro amplo devem ser administrados, e a compressa em guarda-chuva é retirada por via vaginal depois de 24 horas.

Dildy e colaboradores (2006) descreveram o uso da compressa pélvica para controlar hemorragia depois de histerotomia de 11 gestantes. Essas mulheres receberam 7 a 77 unidades de concentrado de hemácias, e a compressa conseguiu interromper de maneira eficaz os sangramentos em quase todos os casos (exceto dois). Nos últimos anos, nosso grupo tem conseguido resultados variáveis com essa técnica, mas a recomendamos como “último método” quando a exsanguinação é inevitável, em especial nos serviços com “poucos recursos”.

### REFERÊNCIAS

- Abdel-Aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A: Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 72:75, 2001
- Abdella TN, Sibai BM, Hays JM Jr, et al: Perinatal outcome in abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 63:365, 1984
- Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, et al: Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 199:49.e1, 2008
- Adamsons K, Mueller-Heubach E, Myers RE: The innocuousness of amniotic fluid infusion in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 109:977, 1971
- Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, et al: Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol* 15:341, 2001
- Ahmed S, Harrity C, Johnson S, et al: The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage—an observational study. *Transfus Med* 22(5):344, 2012
- Aibar L, Aguilar MT, Puertas A, et al: Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(4):465, 2013
- Ajayi RA, Soothill PW, Campbell S, et al: Antenatal testing to predict outcome in pregnancies with unexplained antepartum haemorrhage. *BJOG* 99:122, 1992
- Akoury H, Sherman C: Uterine wall partial thickness necrosis following combined B-Lynch and Cho square sutures for the treatment of primary post-partum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 30:421, 2008
- Albayrak M, Ozdemir I, Koc O, et al: Post-partum haemorrhage from the lower uterine segment secondary to placenta previa/accreta: successful conservative management with Foley balloon tamponade. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 51(4):377, 2011
- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, et al: Use of whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 113:1320, 2009
- Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, et al: Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the North European Registry 2000–2004. *Obstet Gynecol* 110:1270, 2007
- Allahbadia G: Hypogastric artery ligation: a new perspective. *J Gynecol Surg* 9:35, 1993
- Allam J, Cox M, Yentis SM: Cell salvage in obstetrics. *Int J Obstet Anesth* 17(1):37, 2008
- Alouini S, Coly S, Megier P, Lemaire B, et al: Multiple square sutures for postpartum hemorrhage: results and hysteroscopic assessment. *Am J Obstet Gynecol* 205(4):335, 2011
- Al-Thunyan A, Al-Meshal O, Al-Hussainan H, et al: Buttock necrosis and paraplegia after bilateral internal iliac artery embolization for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 120(2 Pt 2):468, 2012
- Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, et al: Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG* 115:1265, 2008
- American Association of Blood Banks: Circular of information for the use of human blood and blood components. 2002. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm080296.pdf>. Accessed October 13, 2013



**FIGURA 41-36** Conjunto de itens usados em uma compressa pélvica utilizada para controlar hemorragia. Um envelope estéril de cobertura de filme de raios X (saco plástico) é preenchido com rolos de gaze amarrados lado a lado. Em seguida, o comprimento da gaze é dobrado para formar uma bola (A) e colocado dentro do saco plástico, de modo que a gaze possa ser finalmente desenrolada pela tração de sua ponta (D). Um tubo intravenoso (E) é amarrado na parte distal da ponta (C) e conectado a um frasco de 1 L de soro ou outro peso apropriado (F). Quando está no local, a compressa de gaze (A) preenche a pelve para tamponar os vasos, e o colo superior mais estreito (B) sai pela vagina (C). O frasco de solução intravenosa fica suspenso para fora do pé da cama, de modo a exercer pressão da compressa de gaze nas áreas de sangramento.



- American Association of Blood Banks: Human parvovirus B19. 2013. Available at: <http://www.aabb.org/resources/bct/eid/Documents/Human-Parvovirus-B19.pdf>. Accessed October 13, 2013
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132, December 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Placenta accreta. Committee Opinion No. 529, July 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138, September 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Postpartum hemorrhage. Practice Bulletin No. 76, October 2006, Reaffirmed 2013b
- An GH, Ryu HM, Kim My, et al: Outcomes of subsequent pregnancies after uterine compression sutures for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 122(3):565, 2013
- Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, et al: Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 282:1646, 1999a
- Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, et al: Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. *Am J Obstet Gynecol* 188:275, 2003a
- Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, et al: Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol* 98:299, 2001a
- Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, et al: Placental abruption in term and preterm gestations. *Obstet Gynecol* 107:785, 2006
- Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, et al: Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 104:71, 2004
- Ananth CV, Oyelese Y, Yeo L, et al: Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants. *Am J Obstet Gynecol* 192(1):191, 2005
- Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, et al: Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol* 197:273.e1, 2007
- Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, et al: Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol* 153:771, 2001b
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM: Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 93:622, 1999b
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM: The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 188:1299, 2003b
- Angstmann T, Gard G, Harrington T, et al: Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach. *Am J Obstet Gynecol* 202(1):38 e.1, 2012
- Arici V, Corbetta R, Fossati G, et al: Acute first onset of Ehlers-Danlos syndrome type 4 with spontaneous rupture of posterior tibial artery pseudoaneurysm. *Vascular* 21(1):43, 2013
- Ash A, Smith A, Maxwell D: Caesarean scar pregnancy. *BJOG* 114:253, 2007
- Awan N, Bennett MJ, Walters WA: Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review at the Royal Hospital for Women, Sydney. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 51(3):210, 2011
- Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, et al: Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 181:669, 1999
- Ballas J, Hull AD, Saenz, et al: Preoperative intravascular balloon catheters and surgical outcomes in pregnancies complicated by placenta accreta: a management paradox. *Am J Obstet Gynecol* 207(3):216.e1, 2012
- Barber A, Shires GT III, Shires GT: Shock. In Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al (eds): *Principles of Surgery*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1999, p 101
- Barbieri RL: Control of massive hemorrhage: lessons from Iraq reach the U.S. labor and delivery suite. *OBG Management* 19:8, 2007
- Barbieri RL: Have you made best use of the Bakri balloon in PPH? *OBG Management* 23(7):6, 2011
- Barth WH Jr, Kwolek CJ, Abrams JL, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2011. A 40-year-old pregnant woman with placenta accreta who declined blood products. *N Engl J Med* 365(4):359, 2011
- Baskett TF: Acute uterine inversion: a review of 40 cases. *J Obstet Gynaecol Can* 24:953, 2002
- Bateman BT, Berman MF, Riley LE, et al: The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 110(5):1368, 2010
- Ben-Ami I, Fuchs N, Schneider D, et al: Coagulopathy associated with dilation and evacuation for second-trimester abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(1):10, 2012
- Benirschke K, Burton, Baergen RN: *Pathology of the Human Placenta*, 6th ed. New York, Springer, 2012, p 204
- Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, et al: Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 97:510, 2001
- Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 101:289, 2003
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998-2005. *Obstet Gynecol* 116(6):1302, 2010
- Berg CJ, MacKay AP, Qin C, et al: Overview of maternal morbidity during hospitalizations for labor and delivery in the United States. 1993-1997 and 2001-2005. *Obstet Gynecol* 113(5):1075, 2009
- Bingol N, Fuchs M, Diaz V, et al: Teratogenicity of cocaine in humans. *J Pediatr* 110:93, 1987
- Biro MA, Davey MA, Carolan M, et al: Advanced maternal age and obstetric morbidity for women giving birth in Victoria, Australia: a population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 52(3):229, 2012
- Bishop S, Butler K, Monaghan S, et al: Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterization in a patient with placenta percreta. *Int J Obstet Anesth* 20(1):70, 2011
- Biswas R, Sawhney H, Dass R, et al: Histopathological study of placental bed biopsy in placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78:173, 1999
- Bleich AT, Rahn DD, Wieslander CK, et al: Posterior division of the internal iliac artery: anatomic variations and clinical applications. *Am J Obstet Gynecol* 197:658.e1, 2007
- B-Lynch C: Partial ischemic necrosis of the uterus following a uterine brace compression suture. *BJOG* 112:126, 2005
- B-Lynch CB, Coker A, Laval AH, et al: The B-Lynch surgical technique for control of massive postpartum hemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *BJOG* 104:372, 1997
- Bochicchio GV, Napolitano L, Joshi M, et al: Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: a prospective, risk-adjusted study. *World J Surg* 32(10):2185, 2008
- Bodner LJ, Nosher JL, Grievin C, et al: Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29:354, 2006
- Bohrer J, Goh W, Hirai C, et al: Obstetrical outcomes in patients with low-lying placenta in the second trimester. Abstract No. 129. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):S69, 2012
- Bond AL, Edersheim TG, Curry L, et al: Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 6:121, 1989
- Bonnar J, McNicol GP, Douglas AS: The behavior of the coagulation and fibrinolytic mechanisms in abruptio placentae. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 76:799, 1969
- Boral LI, Hill SS, Apollon CJ, et al: The type and antibody screen, revisited. *Am J Clin Pathol* 71:578, 1979
- Borgman MA, Spinella PC, Perkins JC, et al: The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 63:805, 2007
- Bose DA, Assel BG, Hill JB, et al: Maintenance tocolytics for preterm symptomatic placenta previa: a review. *Am J Perinatol* 28(1):45, 2011
- Boyle RK, Waters BA, O'Rourke PK: Blood transfusion for caesarean delivery complicated by placenta praevia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 49(6):627, 2009
- Brame RG, Harbert GM Jr, McGaughey HS Jr, et al: Maternal risk in abruptio. *Obstet Gynecol* 31:224, 1968
- Breen JL, Neubecker R, Gregori C, et al: Placenta accreta, increta, and percreta: a survey of 40 cases. *Obstet Gynecol* 49(1):43, 1977
- Bretelle f, Courbière B, Mazouni C, et al: Management of placenta accreta: morbidity and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 133(1):34, 2007
- Bronsteen R, Whitten A, Balasubramanian M, et al: Vasa previa. Clinical presentations, outcomes, and implications for management. *Obstet Gynecol* 122(2 Pt 1):352, 2013
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, et al: The "great obstetrical syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):193, 2011
- Burchell RC: Physiology of internal iliac artery ligation. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 75:642, 1968
- Burkman RT, Bell WR, Atienza MF, et al: Coagulopathy with midtrimester induced abortion: association with hyperosmolar urea administration. *Am J Obstet Gynecol* 127:533, 1977
- Cali G, Biambanco L, Puccio G, et al: Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(4):406, 2013
- Chalubinski KM, Pils S, Klein K, et al: Prenatal sonography can predict the degree of placental invasion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42(5):518, 2013



- Chang YL, Chang SD, Cheng PJ: Perinatal outcome in patients with placental abruption with and without antepartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 75:193, 2001
- Chantraine F, Blacher S, Berndt S, et al: Abnormal vascular architecture at the placental-maternal interface in placenta increta. *Am J Obstet Gynecol* 207:188.e1, 2012
- Chantraine F, Braun T, Gonser M, et al: Prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta reduces maternal peripartum hemorrhage and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(4):439, 2013
- Chaleur C, Fanget C, Tourne G, et al: Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod* 23:1553, 2008
- Chescheir NC, Seeds JW: Spontaneous resolution of hypofibrinogenemia associated with death of a twin in utero: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 159:1183, 1988
- Chichakli LO, Atrash HK, Mackay AP, et al: Pregnancy-related mortality in the United States due to hemorrhage: 1979–1992. *Obstet Gynecol* 94:721, 1999
- Cho JH, Jun HS, Lee CN: Haemostatic suturing technique or uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynaecol* 96:129, 2000
- Cho JY, Kim SJ, Cha KY, et al: Interrupted circular suture: bleeding control during cesarean delivery in placenta previa accreta. *Obstet Gynecol* 78:876, 1991
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al: Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199:36.e1, 2008
- Clark SL, Cotton DB, Gonik B, et al: Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 158:1124, 1988
- Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, et al: Amniotic fluid embolism: analysis of the National Registry. *Am J Obstet Gynecol* 172:1158, 1995
- Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J, et al: Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol* 154:104, 1986
- Clark SL, Phelan JP, Yeh S-Y: Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 66:353, 1985
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al: Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 105:983, 2005
- Cohen M, Wuillemin C, Irion O, et al: Role of decidua in trophoblastic invasion. *Neuro Endocrinol Lett* 31(2):193, 2010
- Combs CA, Nyberg DA, Mack LA, et al: Expectant management after sonographic diagnosis of placental abruption. *Am J Perinatol* 9:170, 1992
- Coulange L, Butori N, Loffroy R, et al: Uterine necrosis following selective embolization for postpartum hemorrhage using absorbable material. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(2):238, 2009
- Counts RB, Haisch C, Simon TL, et al: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 190:91, 1979
- Crane JMG, Van Den Hof MC, Dodds L, et al: Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol* 93:541, 1999
- Crozier TM, Wallace EM: Obstetric admissions to an integrated general intensive care unit in a quaternary maternal facility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 51(3):233, 2011
- Dashe JS: Toward consistent terminology of placental location. *Semin Perinatol* 37(5):375, 2013
- Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al: Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstet Gynecol* 99:692, 2002
- DeLee JB: A case of fatal hemorrhagic diathesis, with premature detachment of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 44:785, 1901
- Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, et al: Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum hemorrhage: multicentre randomized controlled trial (TRACOR). *BMJ* 346:f1541, 2013
- Derman RJ, Kodkany BS, Gaudar SS, et al: Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomized controlled trial. *Lancet* 368:1248, 2006
- Desai N, Tam HT, Fleischer A: Prophylactic arterial catheterization may improve operative morbidity in suspected placenta accreta and reduce the need for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):S44, 2012
- Dhainaut JF, Yan SB, Joyce De, et al: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2(11):1924, 2004
- Diemert A, Ortmeier G, Hollwitz B, et al: The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):65.e1, 2012
- Dildy GA, Scott AR, Saffer CS: An effective pressure pack for severe pelvic hemorrhage. *Obstet Gynecol* 108(5):1222, 2006
- Distefano M, Casarella L, Amoroso S, et al: Selective arterial embolization as a first-line treatment for postpartum hematomas. *Obstet Gynecol* 121(2 Pt 2 Suppl):443, 2013
- dos Santos LA, Menzin AW: Your surgical toolbox should include topical hemostatic agents—here is why. *OBG Management* 24(4):35, 2012
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, et al: Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 186:253, 2002
- Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, et al: Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery. Factors associated with severity. *Obstet Gynecol* 117(1):21, 2011
- Drost S, Keil K: Expectant management of placenta previa: cost-benefit analysis of outpatient treatment. *Am J Obstet Gynecol* 170:1254, 1994
- Druzin ML: Packing of lower uterine segment for control of postcesarean bleeding in instances of placenta previa. *Surg Gynecol Obstet* 169:543, 1989
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al: First trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 191:1446, 2004
- Duzyj C, Buhimschi I, Hardy J, et al: Decreased expression of endostatin (ES) and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) is associated with excessive trophoblast invasion and aberrant angiogenesis in placenta accreta. Abstract No. 105. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S58, 2013
- Ecker JL, Solt K, Fitzsimons MG, et al: Case 40-2012—A 43-year-old woman with cardiorespiratory arrest after a cesarean section. *N Engl J Med* 367(26):2528, 2012
- Elhawary TM, Dabees NL, Youssef MA: Diagnostic value of ultrasonography and magnetic resonance imaging in pregnant women at risk for placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(14):1443, 2013
- Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, et al: Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol* 117(2 Pt 1):331, 2011
- Elliott JP, Gilpin B, Strong TH Jr, et al: Chronic abruption–oligohydramnios sequence. *J Reprod Med* 43:418, 1998
- Endler M, Grünewald C, Saltvedt S: Epidemiology of retained placenta. Oxytocin as an independent risk factor. *Obstet Gynecol* 119(4):801, 2012
- Esakoff TF, Handler SJ, Granados JM, et al: PAMUS: placenta accreta management across the United States. *J Mat Fet Neonatal Med* 25:761, 2012
- Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, et al: Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol* 208(3):219.e1, 2013
- Eskes TK: Clotting disorders and placental abruption: homocysteine—a new risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 95:206, 2001
- Etchason J, Petz L, Keeler E, et al: The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 332:719, 1995
- Fahmy K, el-Gazar A, Sammour M, et al: Postpartum colposcopy of the cervix: injury and healing. *Int J Gynaecol Obstet* 34:133, 1991
- Farine D, Fox HE, Jakobson S, et al: Vaginal ultrasound for diagnosis of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 159:566, 1988
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247, 2004
- Fiori O, Deux JF, Kambale JC, et al: Impact of pelvic arterial embolization for intractable postpartum hemorrhage on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 200:384.e1, 2009
- Fitzpatrick K, Sellers S, Spark P, et al: The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG* 121(1):62, 2014
- Franchini M, Lippi G, Franchi M: The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage. *BJOG* 114:8, 2007
- Frederiksen MC, Glassenberg R, Stika CS: Placenta previa: a 22-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 180:1432, 1999
- Fretts RC, Usher RH: Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 89:40, 1997
- Friederich L, Roman H, Marpeau L: A dangerous development. *Am J Obstet Gynecol* 196:92, 2007
- Friszer S, Le Ray C, Tort J, et al: Symptomatic placenta praevia: short cervix at admission is a predictive factor for delivery within 7 days. Abstract No. 158. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S78, 2013
- Furuhashi M, Kurauchi O, Suganuma N: Pregnancy following placental abruption. *Arch Gynecol Obstet* 267:11, 2002
- Garmi G, Samlim R: Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta. *Obstet Gynecol Int* 2012:873929, 2012
- Georgiou C: Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG* 116(6):748, 2009
- Gerstenfeld TS, Wing DA: Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 185:878, 2001



- Gesteland K, Oshiro B, Henry E, et al: Rates of placenta previa and placental abruption in women delivered only vaginally or only by cesarean section. Abstract No. 403. *J Soc Gynecol Invest* 11:208A, 2004
- Getahun BS, Yeshe MM, Roberts DJ: Case records of the Massachusetts General Hospital: case 34-2012: a 27-year old woman in Ethiopia with severe pain, bleeding, and shock during labor. *N Engl J Med* 367(19):1839, 2012
- Gilbert WM, Danielsen B: Amniotic fluid embolism: decreased mortality in a population-based study. *Obstet Gynecol* 93:973, 1999
- Gilliam M, Rosenberg D, Davis F: The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity. *Obstet Gynecol* 99:976, 2002
- Gilstrap LC III: Management of postpartum hemorrhage. In Gilstrap LC III, Cunningham FG, Van Dorsten JP (eds): *Operative Obstetrics*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p 397
- Glantz C, Purnell L: Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 21:837, 2002
- Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al: Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 62:112, 2007
- Gottlieb AG, Pandipati S, Davis KM, et al: Uterine necrosis. A complication of uterine compression sutures. *Obstet Gynecol* 112:429, 2008
- Greenberg JI, Suliman A, Iranpour P, et al: Prophylactic balloon occlusion of the internal iliac arteries to treat abnormal placentation: a cautionary case. *Am J Obstet Gynecol* 197:470.e1, 2007
- Grönvall M, Tikkanen M, Tallberg E: Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(4):433, 2013
- Grünfeld JP, Pertuiset N: Acute renal failure in pregnancy: 1987. *Am J Kidney Dis* 4:359, 1987
- Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, et al: Active management of the third stage of labor with and without controlled cord traction: a randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 379(9827):1721, 2012
- Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC, et al: Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth* 11:95, 2011
- Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, et al: Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment. *Obstet Gynecol* 120(6):1332, 2012
- Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, et al: Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2(2):152, 2012
- Hankins GDV, Berryman GK, Scott RT Jr, et al: Maternal arterial desaturation with 15-methyl prostaglandin F2 alpha for uterine atony. *Obstet Gynecol* 72:367, 1988
- Hankins GDV, Snyder RR, Clark SL, et al: Acute hemodynamic and respiratory effects of amniotic fluid embolism in the pregnant goat model. *Am J Obstet Gynecol* 168:1113, 1993
- Hankins GDV, Snyder R, Dinh T, et al: Documentation of amniotic fluid embolism via lung histopathology: fact or fiction? *J Reprod Med* 47:1021, 2002
- Hardardottir H, Borgida AF, Sanders MM, et al: Histologic myometrial fibers adherent to the placenta: impact of method of placental removal. *Am J Obstet Gynecol* 174:358, 1996
- Harper LM, Odibo AO, Macones GA, et al: Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):330.e1, 2010
- Harvey C, Hankins G, Clark S: Amniotic fluid embolism and oxygen transport patterns. *Am J Obstet Gynecol* 174:304, 1996
- Hauth JC, Cunningham FG: Preeclampsia-eclampsia. In Lindheimer ML, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 2nd ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1999, p 179
- Hayman RG, Arulkumaran S, Steer PJ: Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 99:502, 2002
- Hays AME, Worley KC, Roberts SR: Conservative management of placenta percreta. Experience in two cases. *Obstet Gynecol* 112:1, 2008
- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409, 1999
- Hellman LM, Pritchard JA (eds): Medical and surgical illnesses during pregnancy and the puerperium. In Williams Obstetrics, 14th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1971, p 763
- Hernandez JS, Alexander JM, Sarode R, et al: Calculated blood loss in severe obstetric hemorrhage and its relation to body mass index. *Am J Perinatol* 29(7):557, 2012
- Hertzberg BS, Bowie JD, Carroll BA, et al: Diagnosis of placenta previa during the third trimester: role of transperineal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 159:83, 1992
- Hoffman MS, Karlinski RA, Mangar D, et al: Morbidity associated with nonemergent hysterectomy for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 202(6):628.e1, 2010
- Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA: Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD006431, 2008
- Hogberg V, Rasmussen S, Irgens L: The effect of smoking and hypertensive disorders on abruptio placentae in Norway 1999–2002. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:304, 2007
- Hong RW, Greenfield ML, Polley LS: Nitroglycerin for uterine inversion in the absence of placental fragments. *Anesth Anal* 103:511, 2006
- Hossain N, Paidas MJ: Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol* 37(4):257, 2013
- Hoyert DL: Maternal mortality and related concepts. *Vital Health Stat* 3 33:1, 2007
- Hsu S, Rodgers B, Lele A, et al: Use of packing in obstetric hemorrhage of uterine origin. *J Reprod Med* 48:69, 2003
- Hui C, Lili M, Libin C, et al: Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch Gynecol Obstet* 285(5):1231, 2012
- Huissoud C, Cortet M, Dubernard G, et al: A stitch in time: layers of circular sutures can staunch postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 206:177.e1–2, 2012
- Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, et al: Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol* 93:545, 1999
- Hurd WW, Miodovnik M, Hertzberg V, et al: Selective management of abruptio placentae: a prospective study. *Obstet Gynecol* 61:467, 1983
- Ibrahim MI, Raafat TA, Ellaithy MI, et al: Risk of postpartum uterine synechiae following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 53(1):37, 2013
- Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, et al: The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 43:721, 2003
- Jimenez JM, Pritchard JA: Pathogenesis and treatment of coagulation defects resulting from fetal death. *Obstet Gynecol* 32:449, 1968
- Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al: Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 47:593, 2007
- Joshi VM, Otiv SR, Majumder R, et al: Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 114:356, 2007
- Joshi VM, Shrivastava M: Partial ischemic necrosis of the uterus following a uterine brace compression suture. *BJOG* 111:279, 2004
- Kamara M, Henderson J, Doherty D, et al: The risk of placenta accreta following primary elective caesarean delivery: a case-control study. *BJOG* 120(7):879, 2013
- Kaminsky LM, Ananth CV, Prasad V, et al: The influence of maternal cigarette smoking on placental pathology in pregnancies complicated by abruptio. *Am J Obstet Gynecol* 197:275.e1, 2007
- Karam AK, Bristow RE, Bienstock J, et al: Argon beam coagulation facilitates management of placenta percreta with bladder invasion. *Obstet Gynecol* 102:555, 2003
- Katakam N, Vitthala S, Sasson S, et al: Complications and failure of uterine artery embolization for intractable postpartum haemorrhage. *BJOG* 116(6):863, 2009
- Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C: Pregnancy outcome in severe placental abruption. *BJOG* 110:679, 2003
- Kayem G, Pannier E, Goffinet F, et al: Fertility after conservative treatment of placenta accreta. *Fertil Steril* 78:637, 2002
- Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfirevic A, et al: Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 117(1):14, 2011
- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor R, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertension in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Kettel LM, Branch DW, Scott JR: Occult placental abruption after maternal trauma. *Obstet Gynecol* 71:449, 1988
- Khong TY: Expression of endothelin-1 in amniotic fluid embolism and possible pathophysiological mechanism. *BJOG* 105(7):802, 1998
- Kieser KE, Baskett TF: A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 100:749, 2002
- Kikuchi M, Itakura A, Miki A, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *J Obstet Gynaecol Res* 39(4):770, 2013
- King DL: Placental migration demonstrated by ultrasonography. *Radiology* 109:167, 1973
- Knight M, Berg C, Brocklehurst P, et al: Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 12:7, 2012



- Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, et al: Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol* 115(5):910, 2010
- Knight M, UKOSS: Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage. *BJOG* 114:1380, 2007
- Kochenour N: Diagnosis and management of uterine inversion. In Gilstrap LG III, Cunningham FG, VanDorsten JP (eds): *Operative Obstetrics*. New York, McGraw-Hill, 2002, p 241
- Kohari KS, Roman AS, Fox NS, et al: Persistence of placenta previa in twin gestations based on gestational age at sonographic detection. *J Ultrasound Med* 31(7):985, 2012
- Kolomeyevskaya NV, Tanyi JL, Coleman NM, et al: Balloon tamponade of hemorrhage after uterine curettage for gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 113:557, 2009
- Kotsuji F, Nishihima K, Kurokawa T, et al: Transverse uterine fundal incision for placenta praevia with accreta, involving the entire anterior uterine wall: a case series. *BJOG* 120(9):1144, 2013
- Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, et al: Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 209(5):449.e1, 2013
- Kramer MS, Rouleau J, Liu S, et al: Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcomes. *BJOG* 119(7):874, 2012
- Kramer MS, Usher RH, Pollack R, et al: Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 89:221, 1997
- Kuklina EV, Meikle SG, Jamieson DJ, et al: Severe obstetric morbidity in the United States: 1998–2005. *Obstet Gynecol* 113:298, 2009
- Kumru P, Demirci O, Erdogdu E, et al: The Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage in cases with placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 167(2):167, 2013
- Laas E, Bui C, Popowski T, et al: Trends in the rate of invasive procedures after the addition of the intrauterine tamponade test to a protocol for management of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 207(4):281.e1, 2012
- Lai J, Caughey AB, Qidwai GI, et al: Neonatal outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(6):710, 2012
- Laing FC: Ultrasound evaluation of obstetric problems relating to the lower uterine segment and cervix. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, et al (eds): *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice*, 5th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1996, p 720
- Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, et al: Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004–2006. *Int J Obstet Gynaecol* 94:243, 2006
- Landy HJ, Laughon K, Bailit JL, et al: Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 117(3):627, 2011
- Landy HJ, Weingold AB: Management of a multiple gestation complicated by an antepartum fetal demise. *Obstet Gynecol Surv* 44:171, 1989
- Laughon SK, Wolfe HM, Visco AG: Prior cesarean and the risk for placenta previa on second-trimester ultrasonography. *Obstet Gynecol* 105:962, 2005
- Law LW, Chor CM, Leung TY: Use of hemostatic gel in postpartum hemorrhage due to placenta previa. *Obstet Gynecol* 116(Suppl 2):528, 2010
- Lax A, Prince MR, Mennitt KW, et al: The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. *Magn Reson Imaging* 25:87, 2007
- Lee HY, Shin JH, Kim J, et al: Primary postpartum hemorrhage: outcome of pelvic arterial embolization in 251 patients at a single institution. *Radiology* 264(3):903, 2012
- Lee PS, Bakelaar R, Fitzpatrick CB, et al: Medical and surgical treatment of placenta percreta to optimize bladder preservation. *Obstet Gynecol* 112:421, 2008
- Lee W, Ginsburg KA, Cotton DB, et al: Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. *Am J Obstet Gynecol* 155:999, 1986
- Lerner R, Margolin M, Slate WG, et al: Heparin in the treatment of hypofibrinogenemia complicating fetal death in utero. *Am J Obstet Gynecol* 97:373, 1967
- Lerner NB, Refaai MA, Blumberg N: Red cell transfusion. In Kaushansky K, Lichtman M, Beutler K, et al (eds): *Williams Hematology*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2010, p 2287
- Leung TY, Chan LW, Tam WH, et al: Risk and prediction of preterm delivery in pregnancies complicated by antepartum hemorrhage of unknown origin before 34 weeks. *Gynecol Obstet Invest* 52:227, 2001
- Levi M: Pathogenesis and management of peripartum coagulopathic calamities (disseminated intravascular coagulation and amniotic fluid embolism). *Thromb Res* 131(Suppl 1):S32, 2013
- Levi M, Levy JH, Andersen HF, et al: Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 363(19):1791, 2010a
- Levi M, Seligsohn U: Disseminated intravascular coagulation. In Kaushansky K, Lichtman M, Beutler K, et al (eds): *Williams Hematology*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2010b, p 2101
- Lichtenberg ES: Angiography as treatment for a high cervical tear—a case report. *J Reprod Med* 48:287, 2003
- Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, et al: Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion* 42:166, 2002
- Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, et al: Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 40:1207, 2001
- Lindheimer MD, Conrad KP, Karumanchi SA: Renal physiology and disease in pregnancy. In Alpern R (ed): *Seldin and Greisch's The Kidney*. New York, Elsevier, 2007, p 2361
- Lipitz S, Admon D, Menczer J, et al: Midtrimester bleeding: variables which affect the outcome of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 32:24, 1991
- Lo TK, Lau WL, Leung WC: Conservative management of placenta accreta. Abstract No. 165. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S81, 2013a
- Lo TK, Lau WL, Leung WC: Use of Sengstaken tube for management of severe postpartum hemorrhage. Abstract No. 164. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S80, 2013b
- Logothetopoulos K: Eine absolut sichere Blutstillungsmethode bei vaginalen und abdominalen gynakologischen Operationen. *Zentralbl Gynakol* 50:3202, 1926
- Magpie Trial Collaborative Group: Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 359:1877, 2002
- Maher MA, Abdelaziz A, Bazeed MF: Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI in the prenatal diagnosis of placenta accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(9):1017, 2013
- Major CA, deVeciana M, Lewis DF, et al: Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 172:672, 1995
- Mannucci PM, Levi M: Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 356:2301, 2007
- Marik PE, Corwin HL: Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med* 36(11):3080, 2008
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 54(2):1, 2005
- Masselli G, Brunelli R, Di Tola M, et al: MR imaging in the evaluation of placental abruption: correlation with sonographic findings. *Radiology* 259(1):222, 2011
- Matijevic N, Wang YW, Cotton BA, et al: Better hemostatic profiles of never-frozen liquid plasma compared with thawed fresh frozen plasma. *J Trauma Acute Care Surg* 74(1):84, 2013
- Matsubara S, Kuwata T, Usui R, et al: Important surgical measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(4):372, 2013a
- Matsubara S, Yano H, Ohkuchi A, et al: Uterine compression suture for postpartum hemorrhage: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(4):378, 2013b
- Matsubara S, Yano H, Taneichi A, et al: Uterine compression suture against impending recurrence of uterine inversion immediately after laparotomy positioning. *J Obstet Gynaecol Res* 35(4):819, 2009
- Matsuda Y, Hayashi K, Shiozaki A, et al: Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa: case-cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 37(6):538, 2011
- Matsuda Y, Maeda T, Kouno S: Comparison of neonatal outcome including cerebral palsy between abruptio placentae and placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106:125, 2003
- Matsuda Y, Ogawa M, Konno J, et al: Prediction of fetal acidemia in placental abruption. *BMC Pregnancy Childbirth* 13:156, 2013
- Matsuwaki T, Khan KN, Inoue T, et al: Evaluation of obstetrical factors related to Sheehan syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 40(1):46, 2014
- Maymon R, Shulman A, Pomeranz M, et al: Uterine rupture at term pregnancy with the use of intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 165:368, 1991
- McCormick ML, Sanghvi HC, McIntosh N: Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet* 77:267, 2002
- McKeogh RP, D'Errico E: Placenta accreta: clinical manifestations and conservative management. *N Engl J Med* 245(5):159, 1951
- McVay PA, Hoag RW, Hoag MS, et al: Safety and use of autologous blood donation during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:1479, 1989
- Mehrabadi A, Hutcheon J, Lee L, et al: Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *BJOG* 120(7):853, 2013



- Melamed N, Ben-Haroush A, Chen R, Kaplan B, et al: Intrapartum cervical lacerations: characteristics, risk factors, and effects on subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 200(4):388.e1, 2009
- Miller DA, Goodwin TM, Gherman RB, et al: Intrapartum rupture of the unscarred uterus. *Obstet Gynecol* 89:671, 1997
- Miller DA, Paul RH: Rupture of the unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol* 174:345, 1996
- Misra DP, Ananth CV: Risk factor profiles of placental abruption in first and second pregnancies: heterogeneous etiologies. *J Clin Epidemiol* 52:453, 1999
- Mondal PC, Ghosh D, Santra D, et al: Role of Hayman technique and its modification in recurrent puerperal uterine inversion. *J Obstet Gynaecol Res* 38(2):438, 2012
- Montagnana M, Franchi M, Danese E, et al: Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost* 36(4):404, 2010
- Morrison JC, Martin RW, Dodson MK, et al: Blood transfusions after postpartum hemorrhage due to uterine atony. *J Matern Fetal Invest* 1:209, 1991
- Mortensen JT, Thulstrup AM, Larsen H, et al: Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta previa, and preeclampsia: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:894, 2001
- Mouer JR: Placenta previa: antepartum conservative management, inpatient versus outpatient. *Am J Obstet Gynecol* 170:1683, 1994
- Mousa HA, Alfirevic Z: Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003249, 2007
- Murphy M, Vassallo R: Preservation and clinical use of platelets. In Kaushansky K, Lichtman M, Beutler K, et al (eds): *Williams Hematology*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2010, p 2301
- Naeye RL: Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 55:701, 1980
- Nagaya K, Feters MD, Ishikawa M, et al: Causes of maternal mortality in Japan. *JAMA* 283:2661, 2000
- Nakash A, Tuck S, Davies N: Uterine sepsis with uterine artery embolisation in the management of obstetric bleeding. *J Obstet Gynecol* 32(1):26, 2012
- Nath CA, Ananth CV, DeMarco C, et al: Low birthweight in relation to placental abruption and maternal thrombophilia status. *Am J Obstet Gynecol* 198:293.e1, 2008
- Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, et al: Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 197:319.e1, 2007
- Neilson JP: Interventions for suspected placenta praevia. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001998, 2003
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG: Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected durations of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 209(5):456.e1, 2013
- Nelson EL, Parker AN, Dudley DJ: Spontaneous vulvar hematoma during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 57(1-2):74, 2012
- Nelson WL, O'Brien JM: The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compression suture and an intrauterine Bakri balloon. *Am J Obstet Gynecol* 196(5):e9, 2007
- Ness PM, Cushing M: Oxygen therapeutics: pursuit of an alternative to the donor red blood cell. *Arch Pathol Lab Med* 131(5):734, 2007
- Ngai I, Bernstein P, Chazotte C, et al: Maternal serum alpha fetoprotein (MSAFP) and placental abruption. Abstract No. 122. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):S66, 2012
- Nikolaou M, Kourea HP, Antonopoulos K, et al: Spontaneous uterine rupture in a primigravid woman in the early third trimester attributed to adenomyosis: a case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res* 39(3):727, 2013
- Nizard J, Barrinque L, Frydman R, et al: Fertility and pregnancy outcomes following hypogastric artery ligation for severe postpartum haemorrhage. *Hum Reprod* 18:844, 2003
- NØrgaard LN, Pinborg A, Lidegaard Ø, et al: A Danish national cohort study on neonatal outcome in singleton pregnancies with placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(5):546, 2012
- O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, et al: Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 92:212, 1998
- Ochoa M, Allaire AD, Stitely ML: Pyometria after hemostatic square suture technique. *Obstet Gynecol* 99:506, 2002
- Ogah K, Munjuluri N: Complete uterine inversion after vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol* 31(3):265, 2011
- Ojala K, Perala J, Kariniemi J, et al: Arterial embolization and prophylactic catheterization for the treatment for severe obstetric hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:1075, 2005
- Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E: Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD009332, 2012
- Oleen MA, Mariano JP: Controlling refractory atonic postpartum hemorrhage with Hemabate sterile solution. *Am J Obstet Gynecol* 162:205, 1990
- Oyelese Y, Smulian JC: Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 107:927, 2006
- Pacheco LD, Saade GR, Constantine MM, et al: The role of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Perinatol* 30(1):1, 2013
- Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, et al: Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):526, 2011
- Palacios Jaraquemada JM, Bruno CH: Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:716, 2005
- Pariente G, Shoham-Vardi I, Kessous R, et al: Placental abruption as a marker for long term cardiovascular mortality: a follow-up period of more than a decade. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S62, 2013
- Parikh R, Brotzman S, Anasti JN: Cervical lacerations: some surprising facts. *Am J Obstet Gynecol* 196(5):e17, 2007
- Pates JA, Hatab MR, McIntire DD, et al: Determining uterine blood flow in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 28(4):507, 2010
- Patterson JA, Roberts CL, Bowen JR, et al: Blood transfusions during pregnancy, birth, and the postnatal period. *Obstet Gynecol* 123(1):126, 2014
- Pauleta JR, Rodrigues R, Melo MA, et al: Ultrasonographic diagnosis of incomplete uterine inversion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:260, 2010
- Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP: A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:1502, 1990
- Pelosi MA III, Pelosi MA: Spontaneous uterine rupture at thirty-three weeks subsequent to previous superficial laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 177:1547, 1997
- Peña-Martí G, Coumunián-Carrasco G: Fundal pressure versus controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour. *Cochrane Database Sys Rev* 4:CD005462, 2007
- Penotti M, Vercellini P, Bolis G: Compressive suture of the lower uterine segment for the treatment of postpartum hemorrhage due to complete placenta previa: a preliminary study. *Gynecol Obstet Invest* 73(4):314, 2012
- Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 17:CD000567, 2007
- Petersen IR, Nyholm HCJ: Multiple pregnancies with single intrauterine demise. Description of twenty-eight pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78:202, 1999
- Po LK, Simons ME, Levinsky ES: Concealed postpartum hemorrhage treated with transcatheter arterial embolization. *Obstet Gynecol* 120(2 Pt 2):461, 2012
- Porreco RP, Clark SL, Belfort MA, et al: The changing specter of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):269.e1, 2009
- Porter TF, Clark SL, Dildy GA, et al: Isolated disseminated intravascular coagulation and amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 174:486, 1996
- Poujade O, Grossetti A, Mougél L, et al: Risk of synechiae following uterine compression sutures in the management of major postpartum haemorrhage. *BJOG* 118(4):433, 2011
- Poujade O, Zappa M, Letendre I, et al: Predictive factors for failure of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 117(2):119, 2012
- Prick BW, Vos AA, Hop WC, et al: The current state of active third stage management to prevent postpartum hemorrhage: a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(11):1277, 2013
- Pri-Paz S, Devine PC, Miller RS, et al: Cesarean hysterectomy requiring emergent thoracotomy: a case report of a complication of placenta percreta requiring a multidisciplinary effort. *J Reprod Med* 57(1-2):58, 2012
- Pritchard JA: Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 26:393, 1965
- Pritchard JA: Fetal death in utero. *Obstet Gynecol* 14:573, 1959
- Pritchard JA: Haematological problems associated with delivery, placental abruption, retained dead fetus, and amniotic fluid embolism. *Clin Haematol* 2:563, 1973
- Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, et al: Blood volume changes in pregnancy and the puerperium, 2. Red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean section, and cesarean section plus total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 84:1271, 1962
- Pritchard JA, Brekken AL: Clinical and laboratory studies on severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 97:681, 1967
- Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA: Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 124:855, 1976a
- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, et al: On reducing the frequency of severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 165:1345, 1991



- Pritchard JA, MacDonald, PC (eds): Williams Obstetrics, 15th ed. Appleton-Century-Crofts, New York, 1976b
- Pritchard JA, Mason R, Corley M, et al: Genesis of severe placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 108:22, 1970
- Pritchard JA, Whalley PJ: Abortion complicated by *Clostridium perfringens* infection. *Am J Obstet Gynecol* 111:484, 1971
- Propst AM, Thorp JM Jr: Traumatic vulvar hematomas: conservative versus surgical management. *South Med J* 91:144, 1998
- Rachagan SP, Raman S, Balasundram G, et al: Rupture of the pregnant uterus—a 21-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 31:37, 1991
- Rafi J, Muppala H: Retroperitoneal haematomas in obstetrics: literature review. *Arch Gynecol Obstet* 281(3):435, 2010
- Rainaldi MP, Tazzari PL, Scagliarini G, et al: Blood salvage during caesarean section. *Br J Anesth* 81(5):825, 1998
- Rana KA, Patel PS: Complete uterine inversion: an unusual yet crucial sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 28(12):1719, 2009
- Rani PR, Haritha PH, Gowri R: Comparative study of transperineal and transabdominal sonography in the diagnosis of placenta previa. *J Obstet Gynaecol* 33:134, 2007
- Rao KP, Belogolovkin V, Hankowitz J, et al: Abnormal placentation: evidence-base diagnosis and management of placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol Surv* 67(8):503, 2012
- Rasmussen S, Irgens LM: Occurrence of placental abruption in relatives. *BJOG* 116:693, 2009
- Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF: Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can* 34(4):341, 2012
- Rebarber A, Fox NS, Eckstein DA, et al: Successful bilateral uterine artery embolization during an ongoing pregnancy. *Obstet Gynecol* 113:554, 2009
- Reyal F, Sibony O, Oury JF, et al: Criteria for transfusion in severe postpartum hemorrhage: analysis of practice and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 112:61, 2004
- Ridgway LE: Puerperal emergency: vaginal and vulvar hematomas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 22:275, 1995
- Riihimäki O, Metsäranta M, Ritvanen A, et al: Increased prevalence of major congenital anomalies in births with placental abruption. *Obstet Gynecol* 122(2 Pt 1):268, 2013
- Robalo R, Pedroso C, Agapito A, et al: Acute Sheehan's syndrome presenting as central diabetes insipidus. *BMJ Case Rep Online* Nov 6, 2012
- Roberts CL, Algert CS, Warrendorf J, et al: Trends and recurrence of placenta previa: a population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 52(5):483, 2012
- Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al: Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 362(14):1282, 2010
- Robinson AJ, Muller PR, Allan R, et al: Precise mid-trimester placenta localisation: does it predict adverse outcomes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 52(2):156, 2012
- Robinson CJ, Villers MS, Johnson DD, et al: Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol* 202(6):632, 2010
- Robson S, Adair S, Bland P: A new surgical technique for dealing with uterine inversion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 45:250, 2005
- Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, et al: Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet* 284(1):47, 2011
- Rossi AC, Lee RH, Chmait RH: Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 115(3):637, 2010
- Rotas MA, Haberman S, Luvgur M: Cesarean scar ectopic pregnancies: -etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 107:1373, 2006
- Rouse DJ: Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *Obstet Gynecol* 122(3):693, 2013
- Rouse DJ, MacPherson C, Landon M, et al: Blood transfusion and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108:891, 2006
- Sabourin JN, Lee T, Magee LA, et al: Indications for, timing of, and modes of delivery in a national cohort of women admitted with antepartum hemorrhage at 22+0 to 28+6 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can* 34(11):1043, 2012
- Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, et al: Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol* 193:198, 2005
- Salihu HM, Li Q, Rouse DJ, et al: Placenta previa: neonatal death after live births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 188:1305, 2003
- Sanderson DA, Milton PJD: The effectiveness of ultrasound screening at 18–20 weeks gestational age for predication of placenta previa. *J Obstet Gynaecol* 11:320, 1991
- Sangwan N, Nanda S, Singhal S, et al: Puerperal uterine inversion associated with unicornuate uterus. *Arch Gynecol Obstet* 280(4):625, 2009
- Saraiya M, Green CA, Berg CJ, et al: Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States—1981–1991. *Obstet Gynecol* 94:172, 1999
- Schenone MH, Schlabritz-Loutsevitch N, Zhang J, et al: Abruptio placentae in the baboon (*Papio* spp.). *Placenta* 33(4):278, 2012
- Schimmer BP, Parker KL: Contraception and pharmacotherapy of obstetrical and gynecological disorders. In Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (ed): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. New York, McGraw-Hill, 2011, p 1851
- Schlabritz-Loutsevitch N, Hubbard G, Zhang J, et al: Recurrent abruptio placentae in a cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Placenta* 34(4):388, 2013a
- Schlabritz-Loutsevitch N, Schenone A, Schenone M, et al: Abruptio placentae in cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*). Male bias. *J Med Primatol* 42(4):204, 2013b
- Schlichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al: Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 362(7):600, 2010
- Schmid BC, Reznicek GA, Rolf N, et al: Postpartum hemorrhage: use of hemostatic combat gauze. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):e12, 2012
- Schmitz T, Tararbit K, Dupont C, et al: Prostaglandin E2 analogue sulprostone for treatment of atonic postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 118 (Pt 2):257, 2011
- Schubert N, Berthold T, Muschter S, et al: Human neutrophil antigen-3a antibodies induce neutrophil aggregation in a plasma-free medium. *Blood Transfus* 11:1, 2013
- Seet EL, Kay HH, Wu S, et al: Placenta accreta: depth of invasion and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(10):2042, 2012
- Sentilhes L, Goffinet F, Kayem G: Management of placenta accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(10):1125, 2013
- Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, et al: Predictors of failed pelvic arterial embolization for severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 113:992, 2009
- Sewell MF, Rosenblum D, Ehrenberg H: Arterial embolus during common iliac balloon catheterization at cesarean hysterectomy. *Obstet Gynecol* 108:746, 2006
- Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, et al: Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg* 108:1760, 2009
- Shields LE, Smalarz K, Reffigee L, et al: Comprehensive maternal hemorrhage protocols improve patient safety and reduce utilization of blood products. *Am J Obstet Gynecol* 205:368.e1, 2011
- Sholl JS: Abruptio placentae: clinical management in nonacute cases. *Am J Obstet Gynecol* 156:40, 1987
- Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al: Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 339:667, 1998
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al: Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 107:1226, 2006
- Skjeldestad FE, Oian P: Blood loss after cesarean delivery: a registry-based study in Norway, 1999–2008. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):76.e1, 2012
- Small MJ, James AH, Kershaw T, et al: Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care admissions. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1):250, 2012
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA: Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 203(5):430, 2010
- Society of Thoracic Surgeons: 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 91(3):944, 2011
- Sosa CG, Alathabe F, Belizan JM, et al: Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol* 113:1313, 2009
- Spiess BD: Perfluorocarbon emulsions as a promising technology: a review of tissue and vascular gas dynamics. *J Appl Physiol* 106:1444, 2009
- Spinella PC, Perkins JC, Grathwohl KW, et al: Fresh whole blood transfusions in coalition military, foreign national, and enemy combatant patients during Operation Iraqi Freedom at a U.S. combat support hospital. *World J Surg* 32:2, 2008
- Spong CY, Mercer BM, D'alton M, et al: Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 118 (2 Pt 1):323, 2011
- Stafford I, Belfort MA: Placenta accrete, increta, and percreta: a team-based approach starts with prevention. *Contemp Ob/Gyn* April:77, 2008
- Stafford IA, Dashe JS, Shivvers SA, et al: Ultrasonographic cervical length and risk of hemorrhage in pregnancies with placenta previa. *Obstet Gynecol* 116(3):595, 2010
- Stafford PA, Biddinger PW, Zumwalt RE: Lethal intrauterine fetal trauma. *Am J Obstet Gynecol* 159:485, 1988



- Stanten RD, Iverson LI, Daugharty TM, et al: Amniotic fluid embolism causing catastrophic pulmonary vasoconstriction: diagnosis by transesophageal echocardiogram and treatment by cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol* 102:496, 2003
- Steiner PE, Lushbaugh CC: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid. *JAMA* 117:1245, 1941
- Stettler RW, Lutich A, Pritchard JA, et al: Traumatic placental abruption: a separation from traditional thought. Presented at the American College of Obstetricians and Gynecologists Annual Clinical Meeting, Las Vegas, April 27, 1992
- Stolte L, van Kessel H, Seelen J, et al: Failure to produce the syndrome of amniotic fluid embolism by infusion of amniotic fluid and meconium into monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 98:694, 1967
- Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al: Detection of HIV-I and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid--amplification testing. *N Engl J Med* 351:760, 2004
- Su LL, Chong YS: Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26(1):77, 2012
- Tam KB, Dozier J, Martin JN Jr: Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: a systematic review. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 25(4):329, 2012
- Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM: Pathophysiology of placenta accreta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta* 29(7):639, 2008
- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86(5):1327, 2001
- Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, et al: Prepregnancy risk factors for placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85:40, 2006
- Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ: Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol Surv* 62:529, 2007
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A: Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 207 (1):14, 2012
- Tita ATN, Szychowski JM, Rouse DJ, et al: Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1):293, 2012
- Toivonen S, Heinonen S, Anttila M, et al: Reproductive risk factors, Doppler findings, and outcome of affected births in placental abruption: a population-based analysis. *Am J Perinatol* 19:451, 2002
- Toledo P, McCarthy RJ, Hewlett BJ, et al: The accuracy of blood loss estimation after simulated vaginal delivery. *Anesth Analg* 105:1736, 2007
- Toohey JS, Keegan KA Jr, Morgan MA, et al: The "dangerous multipara": fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 172:683, 1995
- Towers CV, Pircon RA, Heppard M: Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol* 180:1572, 1999
- Treloar EJ, Anderson RS, Andrews HG, et al: Uterine necrosis following B-Lynch suture for primary postpartum haemorrhage. *BJOG* 113:486, 2006
- Triulzi DJ: Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg* 108(3):770, 2009
- Trudell A, Stout M, Cahill A, et al: Second trimester cervical length and persistence of placental previa in the third trimester. Abstract No. 91. Presented at the 33rd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, 11-16 February 2013
- Twickler DM, Lucas MJ, Balis AB, et al: Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery. *J Matern Fetal Med* 9:330, 2000
- Usta IM, Hobeika EM, Abu Musa AA, et al: Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol* 193:1045, 2005
- Villar J, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, et al: Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 100:1301, 2002
- Walker MG, Allent L, Windrim RC, et al: Multidisciplinary management of invasive placenta previa. *J Obstet Gynaecol Can* 35(5):417, 2013
- Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, et al: Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 115(1):65, 2010
- Watson P, Besch N, Bowes WA Jr: Management of acute and subacute puerperal inversion of the uterus. *Obstet Gynecol* 55:12, 1980
- Wehrum MJ, Buhimschi IA, Salafia C, et al: Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 204(5):411.e1, 2011
- Weindling AM: The confidential enquiry into maternal and child health (CE-MACH). *Arch Dis Child* 88:1034, 2003
- Weis MA, Harper LM, Roehl KA, et al: Natural history of placenta previa in twins. *Obstet Gynecol* 120(4):753, 2012
- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, et al: Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 190:745, 2004
- Weiwen Y: Study of the diagnosis and management of amniotic fluid embolism: 38 cases of analysis. *Obstet Gynecol* 95:385, 2000
- Wing DA, Paul RH, Millar LK: Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 174:305, 1996a
- Wing DA, Paul RH, Millar LK: The usefulness of coagulation studies and blood banking in the symptomatic placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 174:346, 1996b
- Witteveen T, van Stralen G, Zwart J, et al: Puerperal uterine inversion in the Netherlands: a nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(3):334, 2013
- Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J, et al: Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *J Clin Ultrasound* 36(9):551, 2008
- Wong TY: Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review in a tertiary obstetric hospital. *N Z Med J* 124(1345):34, 2011
- Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG: Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 198:297.e1, 2008
- Wortman AC, Alexander JM: Placenta accreta, increta, and percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am* 40(1):137, 2013a
- Wortman A, Miller DL, Donahue TF, et al: Embolization of renal hemorrhage in pregnancy. *Obstet Gynecol* 121:480, 2013b
- Wright JD, Silver RM, Bonanno C, et al: Practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists regarding placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(16):1602, 2013
- Yoong W, Ridout A, Memtsa M, et al: Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade ("uterine sandwich") for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(1):147, 2012
- You WB, Zahn CM: Postpartum hemorrhage: abnormally adherent placenta, uterine inversion, and puerperal hematomas. *Clin Obstet Gynecol* 49:184, 2006
- Young B, Nadel A, Panda B, et al: Does placenta previa location matter? Surgical morbidity associated with previa location. Abstract No. 101. Presented at the 33rd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, 11-16 February 2013
- Yu PC, Ou HY, Tsang LC, et al: Prophylactic intraoperative uterine artery embolization to control hemorrhage in abnormal placentation during late gestation. *Fertil Steril* 91(5):1951, 2009
- Zacharias N, Gei AF, Suarez V, et al: Balloon tip catheter occlusion of the hypogastric arteries for the management of placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 189:S128, 2003
- Zahn CM, Yeomans ER: Postpartum hemorrhage: placenta accreta, uterine inversion and puerperal hematomas. *Clin Obstet Gynecol* 33:422, 1990
- Zaki ZM, Bahar AM, Ali ME, et al: Risk factors and morbidity in patients with placenta previa accreta compared to placenta previa non-accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:391, 1998
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 28(2):127, 2009
- Zeeman GG, Wendel Jr GD, Cunningham FG: A blueprint for obstetric critical care. *Am J Obstet Gynecol* 188:532, 2003
- Zelop CM: Postpartum hemorrhage. Becoming more evidence-based. *Obstet Gynecol* 117(1):3, 2011
- Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, et al: Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:419, 2005
- Zhou J, Liu S, Ma M, et al: Procoagulant activity and phosphatidylserine of amniotic fluid cells. *Thromb Haemost* 101:795, 2009
- Zuckerbraun BS, Peitzman AB, Billiar TR: Shock. In Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al: *Schwartz's Principles of Surgery*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2010, p 89
- Zwart JJ, Richters JM, Öry F, et al: Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG* 115:842, 2008



Parto Prematuro

DEFINIÇÃO DE PRÉ-TERMO . . . . . 829

TENDÊNCIAS NAS TAXAS DE NASCIMENTOS PRÉ-TERMO . . . 831

MORBIDADE NOS LACTENTES PREMATUROS . . . . . 832

CAUSAS DE NASCIMENTO PRÉ-TERMO . . . . . 836

ANTECEDENTES E FATORES CONTRIBUINTES . . . . . 841

DIAGNÓSTICO . . . . . 842

PREVENÇÃO DE NASCIMENTO PREMATURO . . . . . 844

CONDUÇÃO DOS CASOS DE GESTAÇÃO PRÉ-TERMO  
COM RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS . . . . . 847

CONDUÇÃO EM CASO DE PARTO PREMATURO COM  
MEMBRANAS INTACTAS . . . . . 850

CORTICOSTEROIDES PARA MATURAÇÃO PULMONAR  
FETAL . . . . . 850

TOCÓLISE PARA TRATAMENTO DE TRABALHO DE  
PARTO PRÉ-TERMO . . . . . 852

SULFATO DE MAGNÉSIO PARA NEUROPROTEÇÃO FETAL . . . 854

Baixo peso ao nascer é a expressão usada para definir os recém-nascidos muito pequenos. A expressão *nascimento pré-termo* ou *prematuro* define os fetos nascidos precocemente. Com relação à idade gestacional, um recém-nato pode ser pré-termo, a termo ou pós-termo. No que se refere ao tamanho, o recém-nascido pode ter crescimento apropriado e *adequado para a idade gestacional*; pode ser *pequeno para a idade gestacional*; ou pode ser *grande para a idade gestacional*. Nos últimos anos, a expressão *pequeno para a idade gestacional* tem sido amplamente usada para classificar os recém-natos cujo peso ao nascer esteja abaixo do décimo percentil para a idade gestacional. Outras denominações utilizadas com frequência são *crescimento fetal restrito* ou *crescimento intrauterino restrito*. A expressão *grande para a idade gestacional* tem sido empregada para identificar os recém-natos cujo peso ao nascer esteja acima do 90º percentil para a idade gestacional. A

expressão *adequado para a idade gestacional* indica os recém-natos cujo peso ao nascer esteja entre o 10º e o 90º percentil.

Assim, os lactentes nascidos prematuros podem ser pequenos ou grandes para a idade gestacional e, ainda assim, enquadrarem-se na definição de prematuridade. A expressão *baixo peso ao nascer* refere-se aos nascidos com peso entre 1.500 e 2.500 g; *peso muito baixo ao nascer* refere-se aos nascidos com peso entre 500 e 1.500 g; e *peso extremamente baixo ao nascer* refere-se àqueles com peso entre 500 e 1.000 g. Em 1960, um neonato pesando 1.000 g tinha risco de 95% de morte. Atualmente, um recém-nato com o mesmo peso ao nascer tem chance de 95% de sobreviver (Ingelfinger, 2007). Essa impressionante melhora na sobrevida é resultado da aplicação disseminada dos cuidados neonatais intensivos a partir do início da década de 1970.

**DEFINIÇÃO DE PRÉ-TERMO**

Até a 15ª edição deste livro-texto (1976), definia-se um *recém-nascido como pré-termo* por ter peso ao nascer < 2.500 g. A partir da 15ª edição, os recém-nascidos pré-termo passaram a ser aqueles nascidos antes de se completarem 37 semanas de gestação, ou seja, com até 36<sup>6/7</sup> semanas. Essa definição, que vem sendo usada há quase 40 anos, foi inicialmente publicada em 1976 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Ela tem como base uma análise estatística da distribuição das idades gestacionais quando do nascimento (Steer, 2005). Falta-lhe uma base funcional específica e há necessidade de se fazer uma distinção clara entre essa definição e o conceito de prematuridade. Prematuridade representa o desenvolvimento incompleto de diversos sistemas orgânicos ao nascimento. Os pulmões são particularmente afetados, levando à síndrome do desconforto respiratório.

Desde 2005, em função do reconhecimento de que os fetos nascidos entre 34<sup>0/7</sup> e 36<sup>6/7</sup> semanas apresentavam morbidade e mortalidade características da prematuridade, os recém-nascidos pré-termo foram subdivididos. Aqueles nascidos antes de 33<sup>6/7</sup> semanas passaram a ser designados como *pré-termo preco-*



ces, e aqueles nascidos entre 34 e 36 semanas como *pré-termo tardios*. Recentemente, Spong (2013) observou que “é evidente que os fetos nascidos entre 37 semanas e 0 dias e 38 semanas e 6 dias de gestação apresentem morbidades associadas à prematuridade em comparação aos nascidos entre 39 semanas e 0 dias e 40 semanas e 6 dias, período em que a mortalidade infantil é mais baixa do que em qualquer outro momento da gestação humana”. Atualmente, os recém-nascidos entre 37<sup>0/7</sup> e 38<sup>6/7</sup> semanas são definidos como *a termo precoce*, e aqueles nascidos entre 39 semanas e 0 dias e 40 semanas e 6 dias são ditos *a termo*.

No ano de 2011, nos Estados Unidos, 23.910 lactentes morreram no primeiro ano de vida (Hamilton, 2012). O *nascimento prematuro*, definido como ocorrido antes de se completarem 37 semanas, esteve implicado em cerca de 66% dessas mortes (Mathews, 2013). Conforme mostra a **Tabela 42-1**, os *nascimentos pré-termo tardios*, aqueles entre 34 e 36 semanas de gestação, representaram cerca de 70% do total de nascimentos antes de 37 semanas completas. Os dados na **Tabela 42-1** sugerem a possibilidade de redefinir os nascimentos atribuídos a gestações curtas como aqueles antes de 39 semanas. Surpreendentemente, 40% dos nascidos vivos nos EUA em 2009 tiveram período curto de gestação quando se utiliza como padrão referencial o período entre 39 e 41 semanas. Além disso, esses 40% de nascidos vivos com gestação curta contribuíram com 80% das mortes infantis. Outra implicação desses dados é que apenas 55% dos nascimentos havidos nos EUA ocorreram no período ideal de 39 a 41 semanas de gestação. Dito de outra maneira, apenas 55% dos nascimentos foram “normais” com base na evolução das crianças. Isso significa que quase metade das gestações resultando em nascidos vivos são “anormais”? Como alternativa, talvez os adjetivos “normal” e “anormal” devam ser abandonados e substituídos em função da realização de que a maturação fetal em seres humanos é um processo contínuo que se completa mais tarde na gestação do que se supunha inicialmente.

Steer (2005) observou que sinais de imaturidade ao nascer e extensão da gestação abaixo da média teriam incidência extraordinariamente alta no *Homo sapiens* em comparação com outros mamíferos. Esse fato foi atribuído ao estreitamento da pelve para possibilitar a marcha sobre dois pés, em conjunto com a evolução com aumento do volume do cérebro e do tamanho da cabeça associada à aquisição da capacidade de linguagem e de socialização. A hipótese é que essa combinação tenha resultado em uma incidência relativamente alta de obstrução do trabalho

de parto, que favoreceria uma tendência evolutiva a gestações mais curtas e, como consequência, nascimentos precoces.

Como observado anteriormente, se a taxa de mortalidade infantil é usada como desfecho de interesse, os dados na **Tabela 42-1** sugerem que os resultados ideais da gestação em relação à prematuridade são atingidos com 39 semanas de gestação. Será que o limiar de 39 semanas está correto para definição de encurtamento patológico da gestação humana? Por exemplo, se a morte neonatal for usada como desfecho de interesse, o nascimento entre 38<sup>0/7</sup> e 38<sup>6/7</sup> semanas é equivalente ao nascimento com 39 semanas (McIntire, 2008). De forma semelhante, se a morbidade respiratória for usada como desfecho de interesse, o período entre 38<sup>0/7</sup> e 38<sup>6/7</sup> semanas é equivalente a 39 semanas (Consortium on Safe Labor, 2010). Esses exemplos sugerem que, no que se refere à prematuridade, deve-se considerar como curta a gestação com menos de 38<sup>0/7</sup> semanas e não com menos de 39<sup>0/7</sup> semanas.

Uma consequência da definição de que os resultados ideais das gestações ocorreriam com 39 semanas foi a preocupação de que alguns nascimentos antes de 39 semanas pudessem ser desnecessários, ou seja, partos intencionais não baseados em indicações médicas. De fato, Bailit (2012) observou que “Os perigos do nascimento de fetos antes de 39 semanas de gestação por razões não médicas têm se tornado crescentemente evidentes”. A evidência de que estão ocorrendo partos desnecessários antes de 39 semanas nos EUA não é sólida. Martin (2009b) utilizou dados de certidões de nascimento para analisar nascimentos pré-termo tardios entre 1990 e 2006. A taxa de recém-nascidos pré-termo tardios aumentou 20% nesse período. Além disso, a porcentagem de nascimentos pré-termo tardios em que houve indução do trabalho de parto mais que dobrou entre 1990 e 2006, tendo passado de 7,5 para 17,3%. A porcentagem de nascidos pré-termo com cesariana também aumentou de modo substancial, passando de 23,5 para 34,3%. Esses aumentos nas intervenções obstétricas inevitavelmente fizeram surgir o fantasma das intervenções médicas desnecessárias.

Reddy (2009) utilizou dados de certidões de nascimento de 2001 nos EUA para analisar as indicações para parto pré-termo tardio. Em um total de 23% dos nascimentos pré-termo tardios não havia registro de indicação para o parto. Alguns dos fatores que aumentaram de maneira significativa a chance de não haver registro da indicação foram idade materna avançada, gestante branca não hispânica e  $\geq 13$  anos de estudo formal. Variáveis como essas aumentaram a possibilidade de que fatores do paciente – e não fatores médicos – tivessem influência nos nascimentos pré-termo tardios sem uma indicação médica especificada na certidão de nascimento. Contudo, Bailit (2012) descreveu as complexidades para o estabelecimento das indicações do parto.

Por outro lado, a análise das indicações para o parto de 21.771 nascimentos pré-termo tardios havidos no Parkland Hospital utilizando dados de pesquisa demonstrou que 99,8% desses nascimentos tiveram indicação e que 80% foram causados por trabalho de parto prematuro idiopático ou por ruptura espontânea prematura de membranas. De fato, como mostra a **Figura 42-1**, os nascimentos pré-termo com *indicação* médica são responsáveis por grande parte do aumento nos nascimentos pré-termo nos EUA.

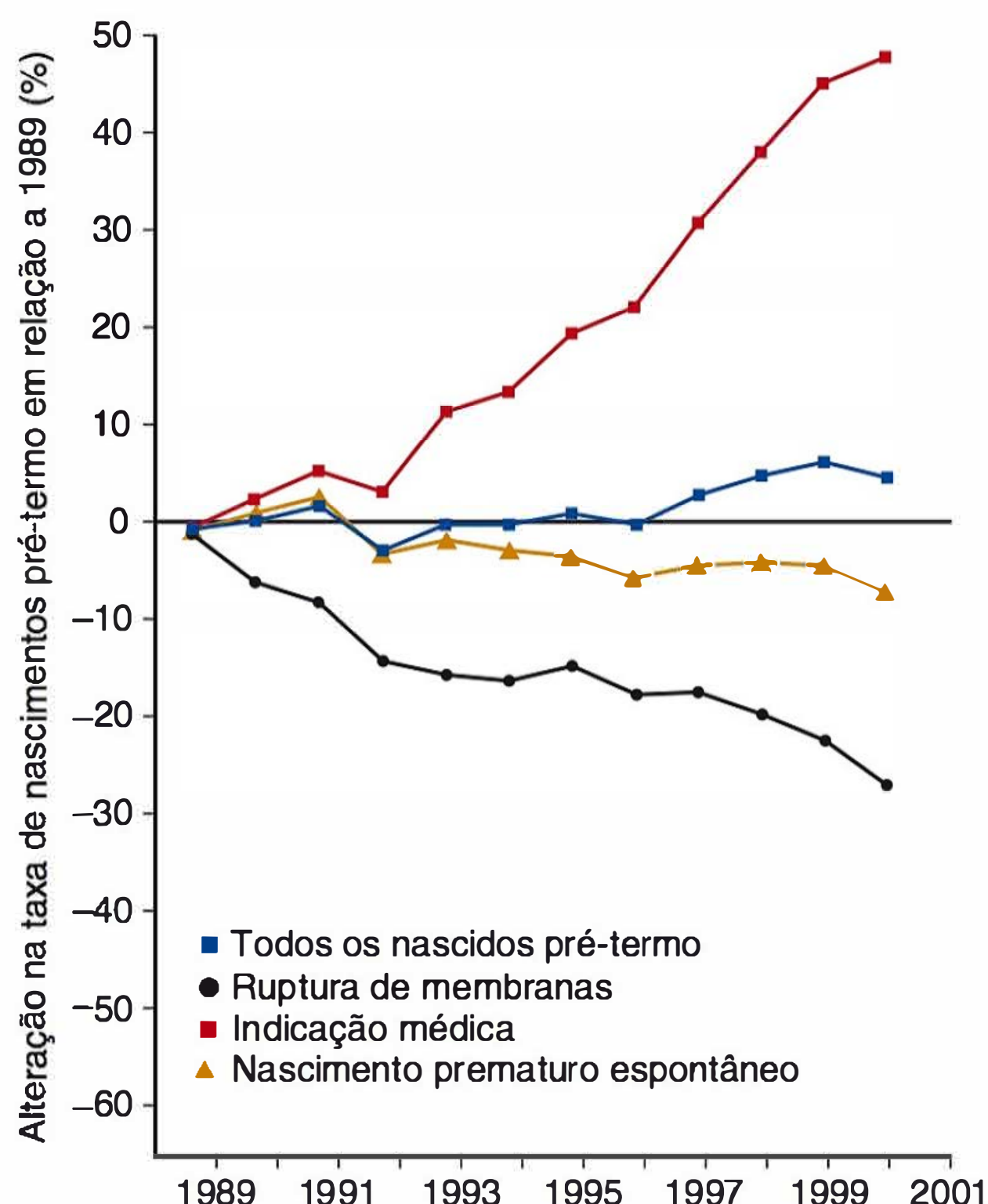
Indubitavelmente estão ocorrendo intervenções obstétricas desnecessárias antes de 38 ou 39 semanas de gestação, mas a extensão desse problema não pode ser determinada no

**TABELA 42-1** Taxa de mortalidade infantil nos EUA, em 2009

	Nº de nascidos vivos (%)	Óbitos infantis (por 1.000 nascidos)
<b>Total de recém-nascidos</b>	4.130.665 (100)	26.408 (6)
<b>Idade gestacional ao nascimento:</b>		
< 34 semanas	144.961 (4)	15.000 (104)
34 a 36 semanas	357.345 (9)	2.549 (7)
< 37 semanas	502.306 (12)	17.550 (35)
37 a 38 semanas	1.138.029 (28)	3.521 (3)
39 a 41 semanas	2.256.457 (55)	4.474 (2)
$\geq 42$ semanas	228.588 (6)	654 (3)

Adaptada de Mathews, 2013.





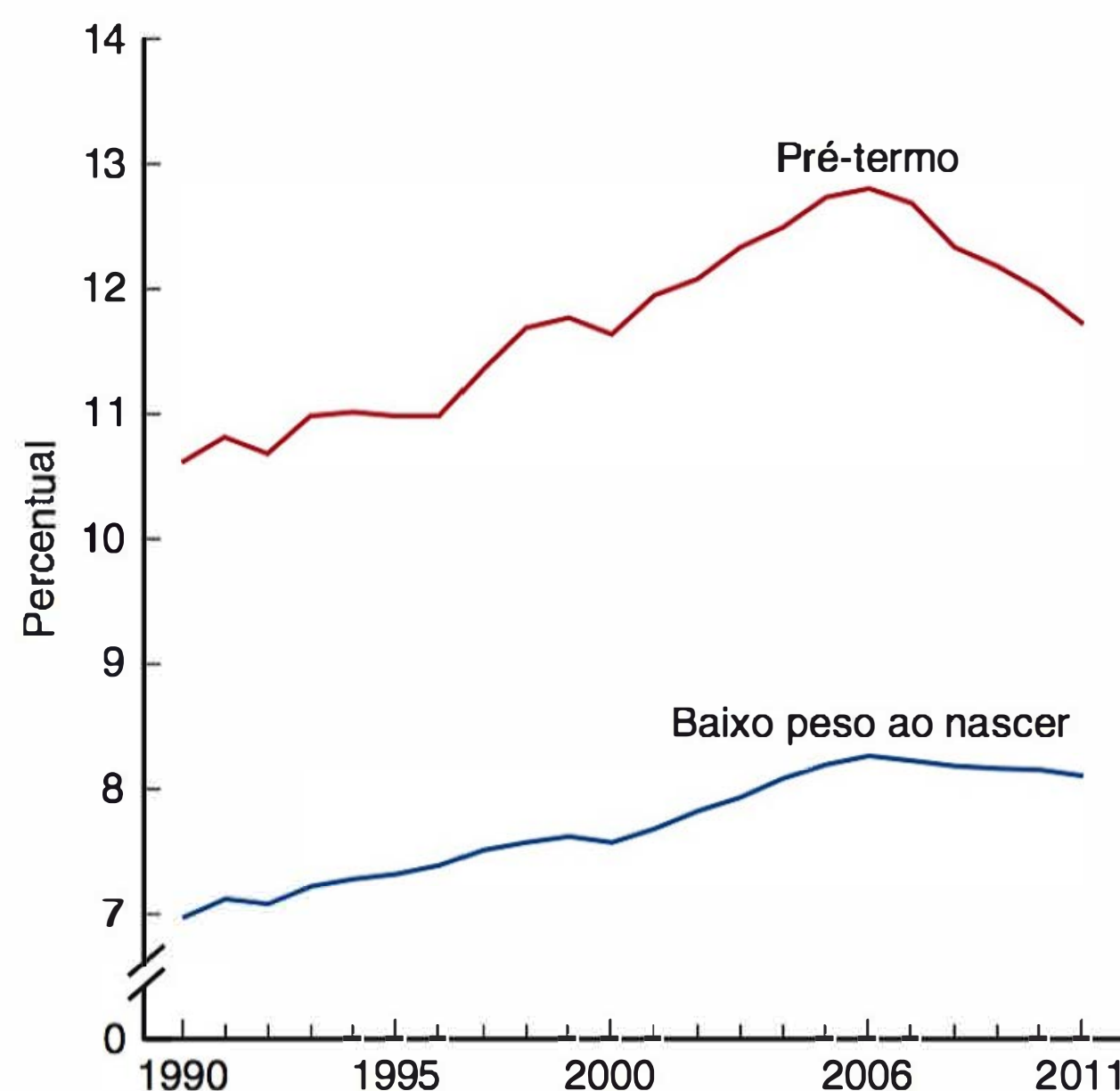
**FIGURA 42-1** Taxas de nascimento com menos de 37 semanas nos EUA entre 1989 e 2001. (Adaptada de Ananth, 2005, com autorização.)

momento. Deve-se ter cautela antes de pressupor que as intervenções obstétricas antes de 38 ou 39 semanas sejam desnecessárias. Por exemplo, Koopmans e colaboradores (2009) randomizaram grávidas com pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional e 36 semanas de gestação para indução do parto ou conduta expectante. Esse ensaio demonstrou que o parto com 37 semanas foi melhor para as mulheres e seus recém-nascidos em comparação com o parto mais tardio. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) também recomenda cautela diante de uma indicação de intervenção imprecisa.

## TENDÊNCIAS NAS TAXAS DE NASCIMENTOS PRÉ-TERMO

O percentual de nascimentos pré-termo aumentou 36%, passando de 9,4% em 1984 para 12,8% em 2006 (Mathews, 2013). Contudo, desde 2006, a tendência reverteu-se, e o percentual de nascimentos pré-termo declinou para 11,7% em 2011 (Figura 42-2). Essa queda no percentual de nascimentos pré-termo ocorreu tanto para pré-termo precoces – menos de 34 semanas – quanto para tardios (Hamilton, 2012). Embora tenha sido o nível mais baixo em mais de uma década, a taxa de nascimentos pré-termo de 2011 ainda é mais alta do que as publicadas na década de 1980 e na maior parte da década de 1990.

Será real a queda nos nascimentos pré-termo mostrada na Figura 42-2? Poderia ser argumentado que a redução desde 2006 seria resultado das alterações havidas nas certidões de nascimento usadas para computar as taxas de nascimentos pré-termo nos EUA. Em 2003, houve uma revisão nas certidões de nascimento com intenção de expandir a coleta de informações clínicas. A implementação variou em função da rapidez com que



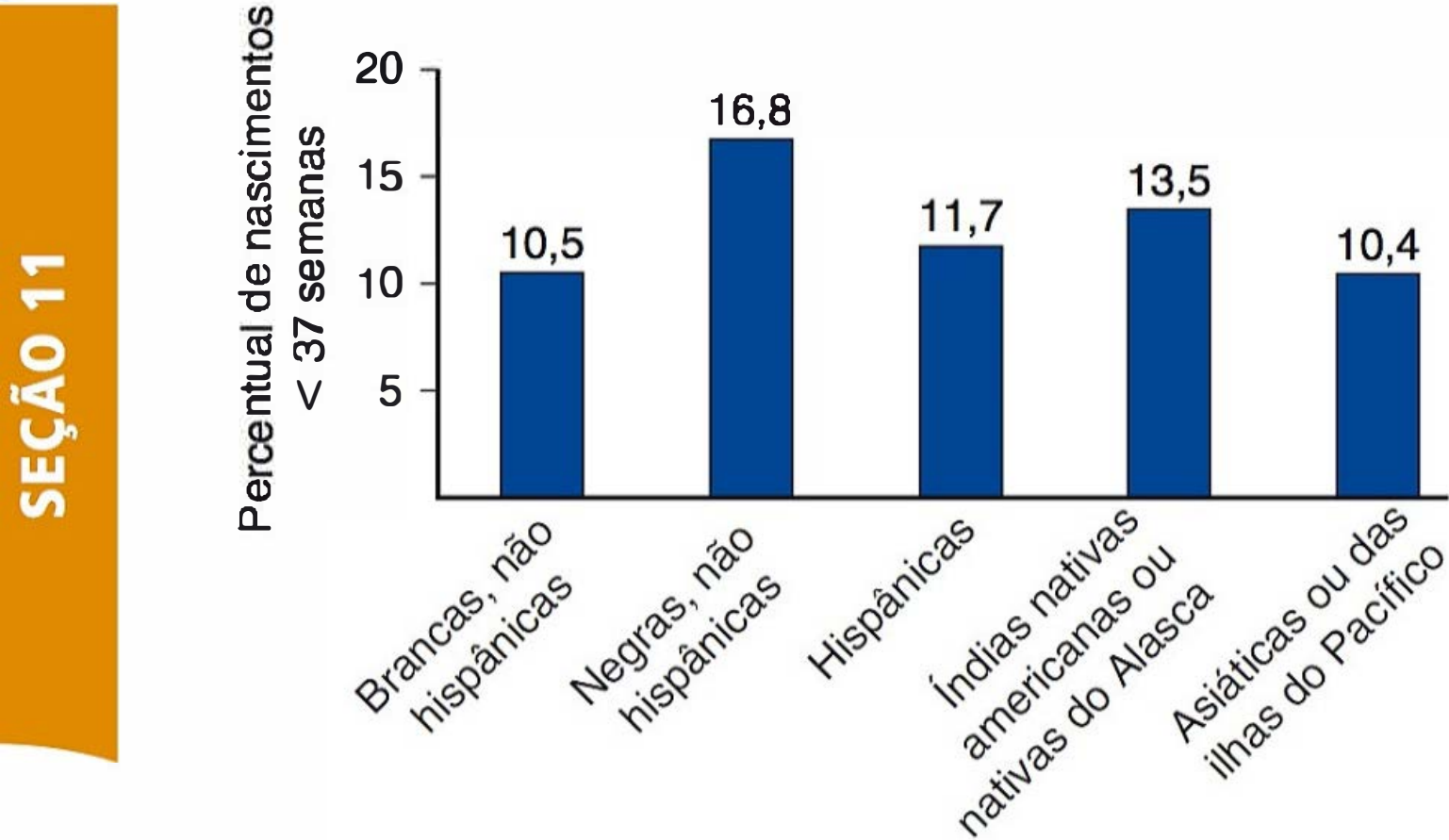
**FIGURA 42-2** Taxa de nascimento pré-termo e de baixo peso ao nascer: EUA, final de 1990 até 2010 e dados preliminares de 2011. (Adaptada de Hamilton, 2012.)

os diversos estados migraram para a nova versão. Por exemplo, em 2008, a certidão de nascimento revisada havia sido implantada em 27 estados, representando 65% de todos os nascimentos daquele ano (Osterman, 2011). Essa implementação “em conta-gotas” coincide com a queda nos nascimentos pré-termo revelada na Figura 42-2.

É importante ressaltar que a versão de 2003 da certidão de nascimento introduziu o uso de uma estimativa clínica da idade gestacional em vez da data da última menstruação, que era o parâmetro usado na versão anterior de 1989. Joseph e colaboradores (2007) observaram que as taxas de nascimentos pré-termo eram muito mais altas nos EUA em comparação com o Canadá. A diferença, entretanto, foi reduzida quando se passou a calcular a taxa nos EUA com base na estimativa clínica da idade gestacional e não na data da última menstruação. Por exemplo, a taxa de nascimentos pré-termo nos EUA em 2002 foi de 12,3% quando calculada com base na data menstrual contra 10,1% quando utilizada a estimativa clínica. A redução nos nascimentos pré-termo revelada na Figura 42-2 de 12,8% em 2006 para 11,7% em 2011 está bem dentro da variação esperada para a mudança do método usado para determinar a idade gestacional na versão de 2003 das certidões de nascimento.

Um aspecto perturbador nas tendências a nascimentos pré-termo nos EUA é a persistência de disparidades raciais e étnicas (Figura 42-3). De fato, 77% das disparidades étnico-raciais nas taxas de mortalidade infantil nos EUA em 2009 foram associados com nascimentos pré-termo (Mathews, 2013). Alguns pesquisadores atribuem essa disparidade a circunstâncias socioeconômicas (Collins, 2007). As taxas de nascimentos pré-termo nos EUA também são mais altas comparadas com as dos outros países industrializados (Ananth, 2009; Joseph, 2007). Por exemplo, a taxa de nascimentos pré-termo nos EUA, em 2003, foi de 12,3%, comparada com 7,7% no Canadá. De fato, foram observadas diferenças semelhantes nas taxas de nascimentos pré-termo entre os EUA e praticamente todos os demais países industrializados.





**FIGURA 42-3** Nascimentos pré-termo nos EUA em 2011 em função de raça e etnia da gestante. (Adaptada de Hamilton, 2012.)

MORBIDADE NOS LACTENTES PREMATUROS

Diversas morbidades, em grande parte causadas por imaturidade de sistemas orgânicos, estão significativamente aumentadas em lactentes nascidos antes de se completarem 37 semanas de gestação em comparação com os nascidos a termo (Tabela 42-2). Durante cerca de 40 anos, as complicações em lactentes nascidos com menos de 34 semanas constituíram o principal foco das pesquisas. Apenas recentemente (2005) os lactentes *pré-termo tardios* – 34 a 36 semanas – passaram a ter atenção em razão da maior morbidade. Também se passou a dar maior atenção aos prematuros cada vez menores – com *peso muito baixo ao nascer* e com *peso extremamente baixo ao nascer*. Esses recém-nascidos muito pequenos sofrem de maneira desproporcional não apenas das complicações imediatas da prematuridade, mas também das sequelas em longo prazo, como incapacidades relacionadas com o desenvolvimento neurológico. De fato, os nascidos vivos anteriormente classifi-

cados como “abortos” por pesarem menos de 500 g são atualmente classificados como nascidos vivos. Houve registro de 6.331 nascidos vivos com peso entre 400 e 500 g nos EUA em 2009 (Martin, 2011). Foram obtidos avanços extraordinários na sobrevida neonatal de recém-nascidos prematuros. Isso é particularmente verdadeiro para aqueles nascidos após 28 semanas. A Figura 42-4 apresenta as taxas de sobrevivência para mais de 18.000 recém-nascidos com peso entre 400 e 1.500 g ou entre 22 e 32 semanas de gestação. É importante ressaltar que os resultados são apresentados em função do peso ao nascer e da idade gestacional. Após ter atingido peso ao nascer igual ou superior a 1.000 g, ou idade gestacional entre 28 semanas para o sexo feminino e 30 semanas para o masculino, as taxas de sobrevida atingem 95%.

Os recursos utilizados para os cuidados aos lactentes com baixo peso ao nascer representam uma medida da carga social relacionada com o nascimento prematuro. Em 2006, o custo anual com nascimentos pré-termo nos EUA foi estimado em 26,2 bilhões de dólares, ou 51.000 dólares por prematuro (Institute of Medicine, 2007). As consequências econômicas do nascimento pré-termo entre o período neonatal, passando por infância, adolescência e vida adulta, são difíceis de estimar. Entretanto, elas devem ser enormes quando se consideram os efeitos das doenças da vida adulta associadas à prematuridade, como hipertensão arterial e diabetes melito.

Mortalidade e morbidade nos extremos da prematuridade

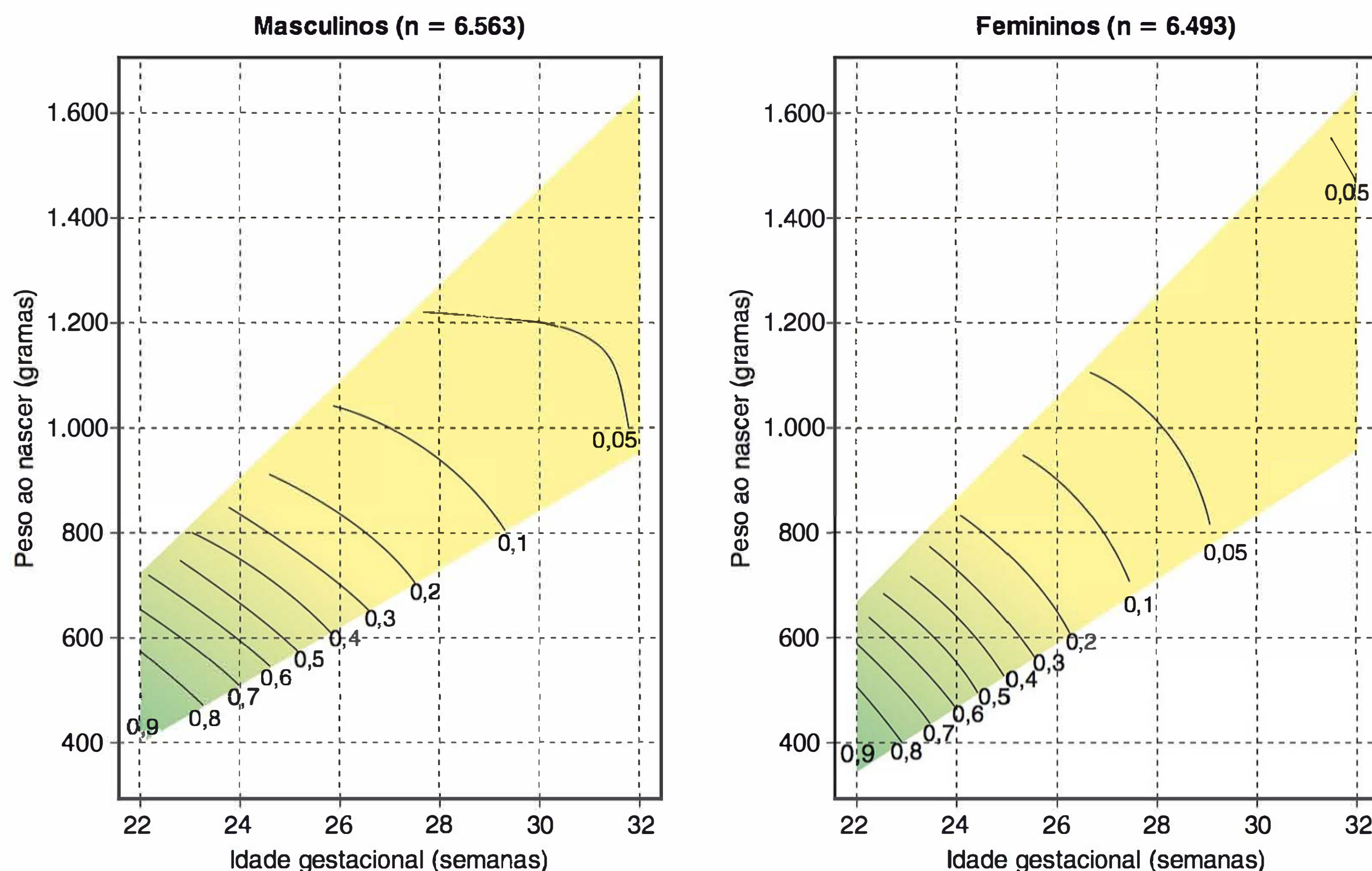
A impressionante evolução nos cuidados perinatais e neonatais ao lactente prematuro concentra-se predominantemente naqueles nascidos com 33 semanas ou menos de gestação. A sobrevida dos lactentes crescentemente muito imaturos na década de 1990 gerou incerteza e controvérsia quanto ao limite inferior de maturação fetal compatível com a sobrevida extrauterina. A partir de então, foram feitas reavaliações contínuas sobre o *limiar de viabilidade*.

**TABELA 42-2** Principais problemas em curto e longo prazo para lactentes com peso muito baixo ao nascer

Órgão ou sistema	Problemas em curto prazo	Problemas em longo prazo
Pulmonar	Síndrome do desconforto respiratório, pneumotórax, displasia broncopulmonar, apneia da prematuridade	Displasia broncopulmonar, doença reativa de vias respiratórias, asma
Gastrintestinal ou nutricional	Hiperbilirrubinemia, intolerância alimentar, enterocolite necrosante, insuficiência de crescimento	Insuficiência no desenvolvimento, síndrome do intestino curto, colestase
Imunológico	Infecção hospitalar, deficiência imunológica, infecção perinatal	Infecção pelo vírus sincicial respiratório, bronquiolite
Sistema nervoso central	Hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, hidrocefalia	Paralisia cerebral, hidrocefalia, atrofia cerebral, retardo no desenvolvimento neurológico, perda de audição
Oftalmológico	Retinopatia da prematuridade	Cegueira, descolamento de retina, miopia, estrabismo
Cardiovascular	Hipotensão, persistência do canal arterial, hipertensão pulmonar	Hipertensão pulmonar, hipertensão arterial na vida adulta
Renal	Desequilíbrio hídreletrolítico, distúrbios acidobásicos	Hipertensão arterial na vida adulta
Hematológico	Anemia iatrogênica, necessidade de transfusões frequentes, anemia da prematuridade	
Endocrinológico	Hipoglicemia, níveis transitoriamente baixos de tiroxina, deficiência de cortisol	Distúrbios na regulação da glicose, aumento da resistência à insulina

Dados de Eichenwald, 2008.





**FIGURA 42-4** Taxas de mortalidade em função de peso ao nascer, idade gestacional e sexo. As áreas coloridas delimitam o 95º percentil superior e o 5º percentil inferior para peso ao nascer em relação a cada idade gestacional. As curvas indicam combinações de peso ao nascer e idade gestacional com a mesma probabilidade estimada de mortalidade entre 10 e 90%. A graduação das cores indica a mudança na probabilidade estimada de morte. A cor verde indica recém-nascidos com menor idade gestacional e peso ao nascer com maior probabilidade de óbito, enquanto a cor amarela indica recém-nascidos com maior idade gestacional e peso ao nascer com menor probabilidade de óbito. Os métodos usados subestimam as taxas de mortalidade naqueles com 22 e 23 semanas e peso ao nascer até 600 g. (Recriada a partir de Fanaroff, 2007, com autorização.)

### Limiar de viabilidade

Nascimentos *antes* de 26 semanas em geral são considerados como no limiar atual de viabilidade, e esses conceitos prematuros impõem diversas considerações complexas nos pontos de vista médico, social e ético. Por exemplo, Sidney Miller é uma criança nascida com 23 semanas de gestação e pesando 615 g que sobreviveu, mas evoluiu com deficiências físicas e mentais graves (Annas, 2004). Aos 7 anos, foi descrito como uma criança “incapaz de andar, falar, alimentar-se ou sentar sem ajuda [...] era legalmente cego, sofria de deficiência intelectual grave, paralisia cerebral, crises convulsivas e tetraplegia espástica”. Uma questão importante para sua família foi a necessidade de mantê-lo sob cuidados médicos por toda a vida a um custo estimado em dezenas de milhões de dólares.

Os recém-natos atualmente considerados no limiar de viabilidade são aqueles nascidos com 22, 23, 24 ou 25 semanas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a,b). Esses lactentes são descritos como frágeis e vulneráveis em razão da imaturidade de seus sistemas orgânicos. Além disso, têm alto risco de dano cerebral por lesão hipóxico-isquêmica e sepse. Em tal cenário, hipoxia e sepse iniciam uma cascata de eventos que levam a hemorragia cerebral, lesão da substância branca produzindo leucomalácia periventricular e, subsequentemente, insuficiência de crescimento cerebral que termina em deficiência do desenvolvimento neurológico (Capítulo 34). Como o desenvolvimento ativo do cérebro nor-

malmente ocorre ao longo do segundo e do terceiro trimestre, aqueles nascidos entre 22 e 25 semanas são considerados especialmente vulneráveis à lesão cerebral.

Até recentemente, a discussão sobre abordagem clínica e as considerações éticas e econômicas relacionadas com prematuros extremos foram embaçadas por dados comprometidos por viés de mensuração (*ascertainment bias*) (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a,b). Por exemplo, a taxa média de sobrevivência é de 45% quando o denominador usado for todos os nascidos vivos comparada com 72% se o denominador usado for todos os neonatos admitidos em unidade de terapia intensiva neonatal (Guillen, 2011). Outra fonte de viés de mensuração foi o uso de bancos de dados multicêntricos. Houve diferenças consideráveis entre os distintos centros no que se refere às intervenções obstétricas e neonatais imediatas, em particular em fetos com 22 e 23 semanas (Stoll, 2010).

Recentemente foi publicado um trabalho impressionante sobre lactentes nascidos antes de 27 semanas (Serenius, 2013). Esse trabalho é único na medida em que detalha um estudo prospectivo nacional de base populacional no qual foram considerados todos os nascidos vivos ou natimortos antes de 27 semanas de gestação na Suécia. Esse país é uma sociedade uniforme sem extremos de pobreza, e a atenção antenatal é facilmente acessível e usada por quase 100% das gestantes. Todos os cidadãos têm cobertura de saúde, incluindo 480 dias de licença dos pais após o nascimento e benefícios adicionais



TABELA 42-3 Resultados aos 2 anos e meio corrigidos por idade gestacional ao nascimento na Suécia, 2004 a 2007

Resultado	Idade gestacional (semanas)					
	22	23	24	25	26	Total
Nascidos vivos (nº)	51	101	144	205	206	707
Sobrevida em 1 ano (%)	10	53	67	82	85	70
Porcentagem com incapacidade <sup>a</sup> aos 2 anos e meio corrigida por idade:						
Sem incapacidade	0	30	34	44	49	42
Leve	40	19	33	29	34	31
Moderada	20	30	21	17	10	16
Grave	40	21	13	10	7	11

<sup>a</sup>A taxa global de incapacidade inclui desempenho segundo os critérios de avaliação Bayley III, retardo do desenvolvimento mental, paralisia cerebral e incapacidade visual ou auditiva. Adaptada de Selenius, 2013.

em caso de crianças gravemente enfermas. A atenção perinatal na Suécia inclui acesso precoce e livre a cuidados de especialistas, centralização de nascidos com peso extremamente baixo a hospitais terciários, baixo limiar para cuidados de suporte de vida ao nascer e admissão universal de nascidos com 23 a 26 semanas em unidade de terapia intensiva neonatal. Assim, esse trabalho provavelmente descreve os resultados obtidos em crianças no limiar de viabilidade sob circunstâncias ideais.

A Tabela 42-3 mostra as taxas de sobrevida e de incapacidade para 707 nascidos vivos com idade gestacional entre 22 e 26 semanas entre 2004 e 2007 na Suécia. A proporção de crianças com incapacidade leve ou ausente aumentou de 40% nos nascidos com 22 semanas para 83% naqueles nascidos com 26 semanas. Por outro lado, o número de crianças com incapacidade moderada ou grave foi reduzido com o avanço da idade gestacional ao nascimento. Foram encontradas incapacidades moderadas a graves em 31% dos meninos prematuros contra 23% das meninas prematuras. Não foram observadas diferenças nos resultados globais quando se compararam fetos únicos com gemelares.

O trabalho mais recente dos EUA acerca das taxas de sobrevida e de morbidade para nascidos com 22 a 26 semanas de gestação é o da Neonatal Network do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Esse conjunto de dados inclui 5.736 nascidos vivos entre 2003 e 2007 em 20 centros médicos em todos os EUA. As taxas de sobrevida e de sobrevida sem morbidades no período neonatal são apresentadas na Tabela 42-4.

A indicação de cesariana no limiar de viabilidade é controversa. Por exemplo, quando se considera que o feto/recém-nascido é imaturo demais para ser mantido com suporte agressivo, as indicações comuns para cesariana, como apresentação pélvica ou frequência cardíaca fetal não tranquilizadora, podem não ser consideradas. Independentemente disso, os dados nacionais mostram claramente uma alta frequência de cesarianas para esses fetos menores (Figura 42-5). A determinação da via ideal de parto para fetos no limiar de viabilidade é praticamente impossível, dado que a randomização da via de parto implica considerações éticas extremas. Isto posto, estudos retrospectivos não randomizados consistentemente falharam em comprovar

TABELA 42-4 Taxas de sobrevida e de incapacidade para 5.736 nascidos vivos com idade gestacional entre 22 e 26 semanas em 20 centros médicos nos EUA entre 2003 e 2007

Resultado	Idade gestacional (semanas)				
	22	23	24	25	26
Nascidos vivos (nº)	421	871	1.370	1.498	1.576
Sobreviveram até a alta (%)	6	26	55	72	84
Porcentagem sem morbidade crônica <sup>a</sup>	0	8	9	20	34

<sup>a</sup>Entre as morbidades estão hemorragia intraventricular grave, leucomalácia periventricular, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, infecções e retinopatia da prematuridade em estágio  $\geq 3$ . Adaptada de Stoll, 2010.

os benefícios da cesariana em fetos extremamente prematuros (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). Reddy (2012) analisou 2.906 fetos únicos nascidos vivos com idade gestacional entre 24<sup>0/7</sup> e 31<sup>6/7</sup> semanas selecionados por serem elegíveis para tentativa de parto vaginal, excluídos os casos com sofrimento fetal, placenta prévia, descolamento da placenta e anomalias. A tentativa de parto vaginal para os fetos com apresentação cefálica tiveram alto índice de sucesso (84%) e não houve diferenças na taxa de mortalidade neonatal em comparação com a observada com cesarianas planejadas. Contudo, nos casos com apresentação *pélvica*, observou-se risco relativo de morte três vezes maior com a tentativa de parto vaginal. Werner (2013) analisou 20.231 prematuros nascidos entre 24 e 34 semanas de gestação na cidade de Nova Iorque entre 1995 e 2003. O parto por cesariana não ofereceu proteção contra desfechos negativos como morte neonatal, hemorragia intraventricular, crises convulsivas, desconforto respiratório e hemorragia subdural.

Limiar de viabilidade no Parkland Hospital

As políticas foram desenvolvidas em conjunto com o serviço de neonatologia. Devemos enfatizar que a decisão de não proceder à cesariana não implica necessariamente afirmar que o feto seja

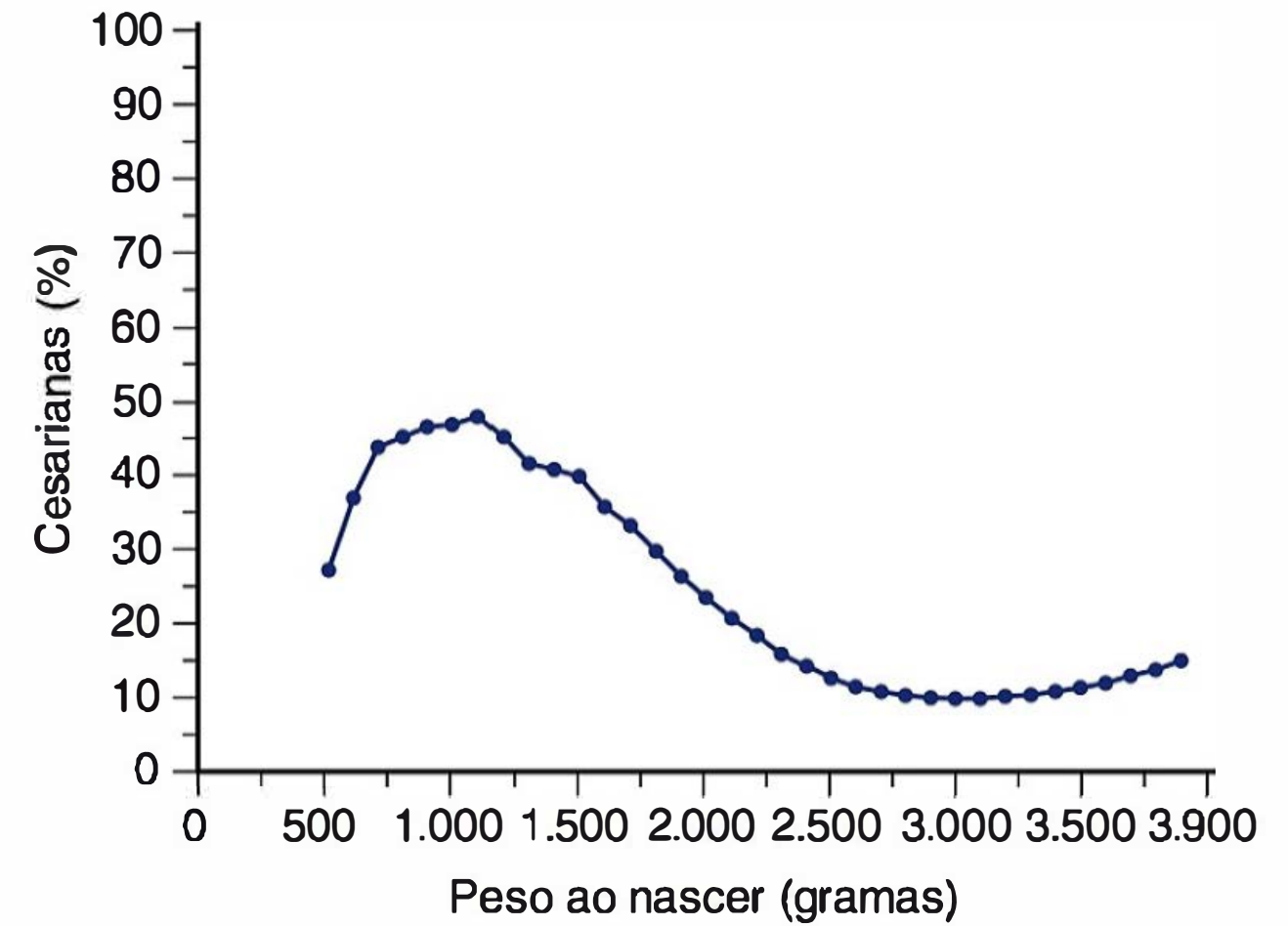


FIGURA 42-5 Taxas de cesariana por peso ao nascer nos EUA entre 1999 e 2000. (Adaptada de Lee, 2006, com autorização.)



“inviável” ou que sua sobrevivência tenha sido “descartada”. Neonatologistas são consultados antes do parto, discutindo-se as possibilidades de sobrevivência, bem como as possíveis morbidades com a mãe e seus familiares. Há um neonatologista atendendo cada parto, responsável por determinar a condução subsequente.

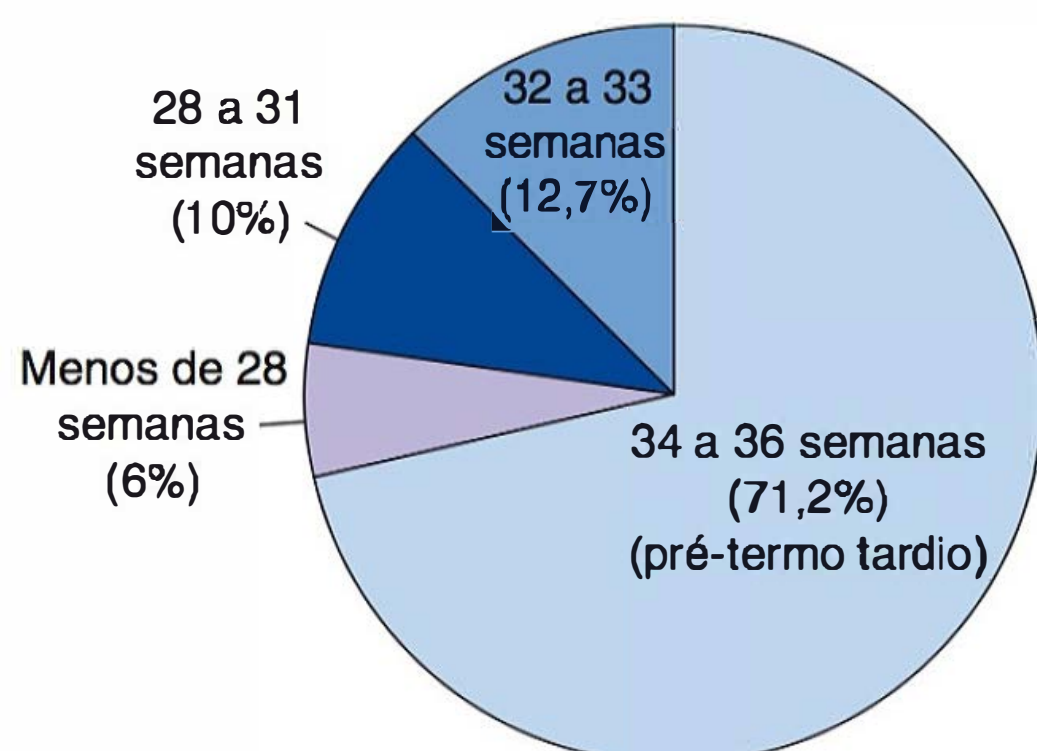
Do ponto de vista obstétrico, todas as indicações fetais para a cesariana, observadas nas gestações mais avançadas, valem para as gestantes com 25 semanas. Não se oferece cesariana por indicação fetal nas gestações com 23 semanas. Com 24 semanas, não se indica cesariana a não ser que o peso estimado do feto seja de 750 g ou mais. A conduta obstétrica é agressiva nos casos com restrição do crescimento.

### Nascimento prematuro tardio

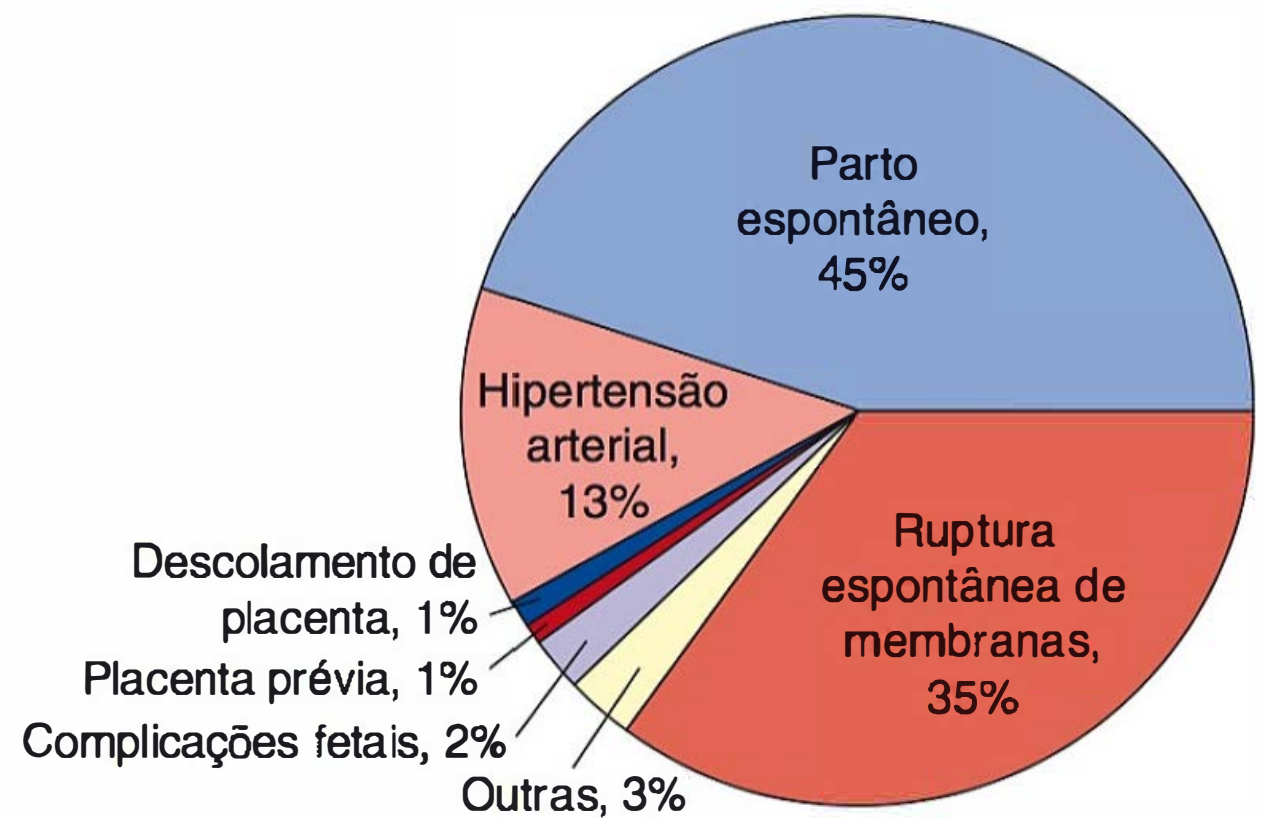
Como mostra a [Figura 42-6](#), os recém-nascidos entre 34 e 36 semanas representam mais de 70% dos nascimentos pré-termo. Trata-se do maior e mais rápido crescimento na proporção de fetos únicos nascidos pré-termo nos EUA (Raju, 2006). Assim, dá-se atenção cada vez maior à determinação das abordagens obstétricas e neonatais ideais do prematuro tardio.

Para estimar os riscos associados aos partos prematuros tardios, analisamos as taxas de mortalidade e morbidade neonatais em crianças nascidas com 34, 35 e 36 semanas de gestação, comparando-as com as naquelas nascidas a termo entre 1988 e 2005, no Parkland Hospital (McIntire, 2008). Estávamos particularmente interessados nas complicações obstétricas durante esse período, uma vez que, caso fossem modificadas, as taxas de nascimento prematuro possivelmente seriam reduzidas. Cerca de 3% dos nascimentos durante o referido período de estudo ocorreram entre 24 e 32 semanas, e 9% ocorreram no decorrer das semanas finais do período de prematuridade. Assim, os nascimentos prematuros tardios representaram quase 75% de todos os nascimentos pré-termo. Cerca de 80% deles ocorreram em razão de trabalho de parto espontâneo prematuro idiopático ou de ruptura prematura de membranas ([Figura 42-7](#)). Complicações como hipertensão arterial ou acidentes placentários estiveram implicadas em cerca de 20% dos casos.

As taxas de mortalidade neonatal aumentaram de maneira significativa em cada semana do período pré-termo tardio em comparação com as observadas nos recém-nascidos com 39 semanas tomados como referência, como mostra a [Figura 42-8](#). De forma semelhante, Tomashek (2007) analisou todos os nascimentos nos EUA entre 1995 e 2002 e também encon-



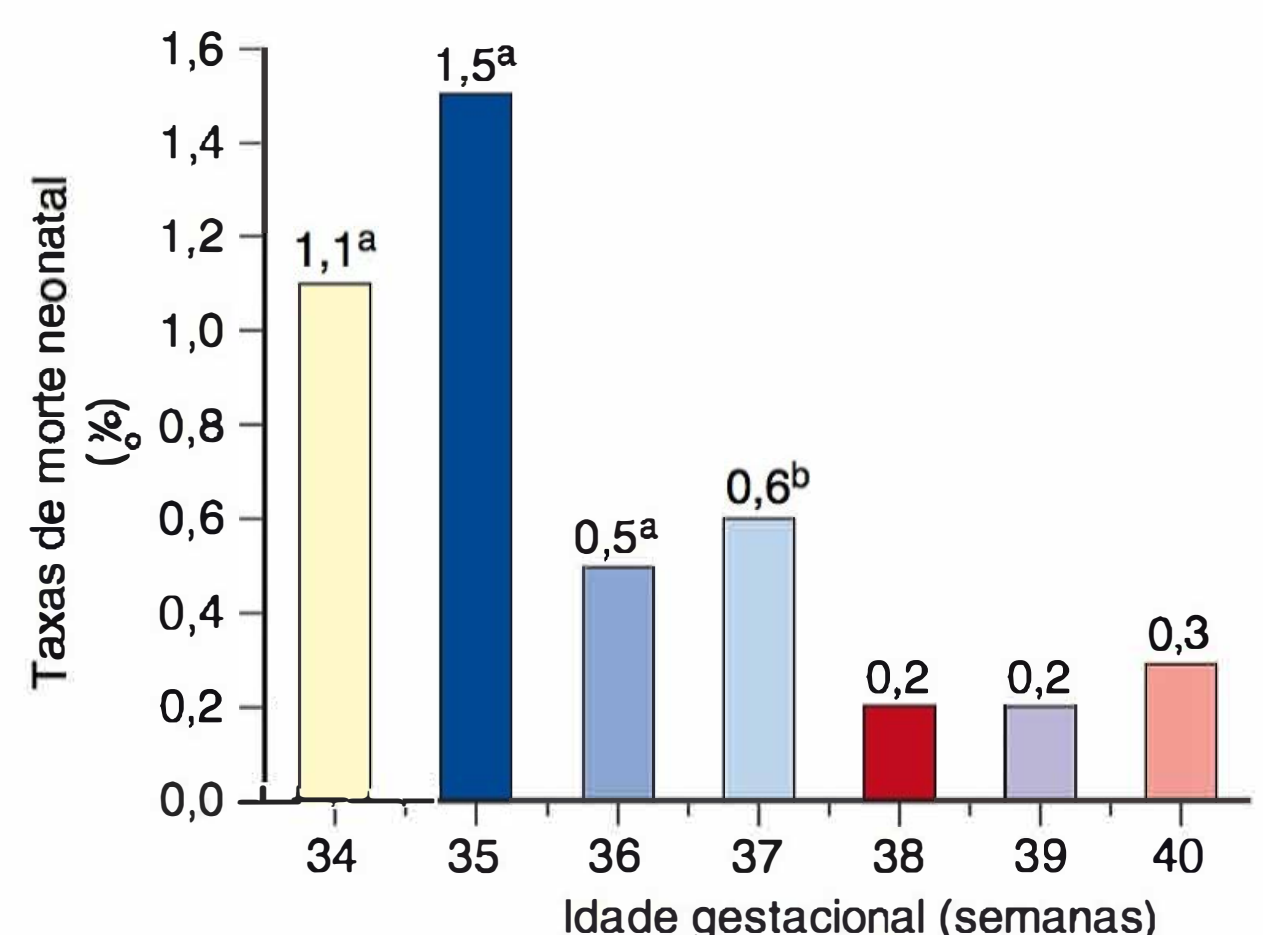
**FIGURA 42-6** Distribuição percentual de nascimentos pré-termo nos EUA em 2004. (Adaptada de Martin, 2006.)



**FIGURA 42-7** Complicações obstétricas associadas a 21.771 nascimentos prematuros tardios no Parkland Hospital. (Adaptada de McIntire, 2008.)

trou maiores taxas de mortalidade para recém-nascidos pré-termo tardios. É importante assinalar que os índices de morbidade neonatal mostrados na [Tabela 42-5](#) foram maiores nos fetos prematuros tardios nascidos no Parkland Hospital. Fuchs (2008) relatou resultados semelhantes relativos à morbidade respiratória em 722 lactentes. Especificamente, a frequência de morbidade respiratória reduziu-se em cerca de 50% por semana entre 34 e 37 semanas completas. Também foram encontradas taxas maiores de problemas no desenvolvimento neurológico dos lactentes prematuros tardios em comparação aos nascidos a termo (Petrini, 2009).

Esses achados sugerem que o foco dos cuidados de saúde relacionados com a prematuridade deva ser expandido para incluir os nascimentos prematuros tardios. Mesmo assim, considerando que cerca de 80% dessas gestantes iniciaram o parto espontaneamente – semelhante ao que ocorre nos nascimentos com menos de 34 semanas –, as tentativas de interromper os partos prematuros não têm sido satisfatórias. Especificamente, no relatório do Institute of Medicine (2007), *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*, concluiu-se que o tratamento do parto prematuro não foi capaz de evitar o nascimento pré-termo. Assim, consideramos que uma estratégia nacional



**FIGURA 42-8** Taxas de morte neonatal no Parkland Hospital em gestações de feto único sem malformações entre 34 e 40 semanas. <sup>a</sup> $p < 0,001$  em comparação com a referência de 39 semanas. <sup>b</sup> $p = 0,02$  em comparação com a referência de 39 semanas. (Adaptada de McIntire, 2008, com autorização.)



**TABELA 42-5** Taxas de morbidade neonatal no Parkland Hospital entre prematuros tardios nascidos vivos em comparação com nascidos com 39 semanas

Morbidade <sup>a</sup>	Nascidos prematuros			Nascidos a termo
	34 semanas n = 3.498	35 semanas n = 6.571	36 semanas n = 11.702	39 semanas n = 84.747
Desconforto respiratório				
Com ventilação	116 (3,3) <sup>b</sup>	109 (1,7) <sup>b</sup>	89 (0,8) <sup>b</sup>	275 (0,3)
Taquipneia transitória	85 (2,4) <sup>b</sup>	103 (1,6) <sup>b</sup>	130 (1,1) <sup>b</sup>	34 (0,4)
Hemorragia intraventricular				
Graus 1, 2	16 (0,5) <sup>b</sup>	13 (0,2) <sup>b</sup>	7 (0,06) <sup>c</sup>	13 (0,01)
Graus 3, 4	0	1 (0,02)	1 (0,01)	3 (0,004)
Sepse				
Clínica	1.073 (31) <sup>b</sup>	1.443 (22) <sup>b</sup>	1.792 (15) <sup>b</sup>	10.588 (12)
Confirmada com cultura	18 (0,5) <sup>b</sup>	23 (0,4) <sup>b</sup>	26 (0,2) <sup>c</sup>	97 (0,1)
Fototerapia	13 (6,1) <sup>b</sup>	227 (3,5) <sup>b</sup>	36 (2,0) <sup>b</sup>	857 (1)
Enterocolite necrosante	3 (0,09) <sup>b</sup>	1 (0,02) <sup>c</sup>	1 (0,001)	1 (0,001)
Apgar ≤ 3 em 5 minutos	5 (0,1)	12 (0,2) <sup>b</sup>	10 (0,9)	54 (0,06)
Intubação na sala de parto	49 (1,4) <sup>b</sup>	55 (0,8) <sup>c</sup>	36 (0,6)	477 (0,6)
Uma ou mais das acima	1.175 (34) <sup>b</sup>	1.565 (24) <sup>b</sup>	1.993 (17) <sup>b</sup>	11.513 (14)

<sup>a</sup>Dados apresentados como n (%).  
<sup>b</sup>p < 0,001 em comparação com a referência de 39 semanas.  
<sup>c</sup>p < 0,05 em comparação com a referência de 39 semanas.  
De McIntire, 2008, com autorização.

voltada à prevenção de nascimentos prematuros tardios provavelmente não trará benefícios evidentes sem que haja novos desenvolvimentos na prevenção e na condução do parto prematuro. Enquanto isso, a Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network prepara um estudo sobre a eficácia dos corticosteroides nos nascimentos prematuros tardios. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) enfatizou que os nascimentos prematuros tardios intencionais só devem ocorrer quando houver indicações maternas ou fetais aceitas para antecipação do parto.

CAUSAS DE NASCIMENTO PRÉ-TERMO

Há quatro razões diretas principais para nascimento prematuro nos EUA. Essas razões incluem: (1) trabalho de parto espontâneo prematuro sem explicação com membranas íntegras, (2) rotura prematura de membranas idiopáticas, (3) parto por indicação materna ou fetal, e (4) gêmeos ou gestação multifetal de maior ordem. Dos nascimentos prematuros, 30 a 35% ocorrem por indicação, 40 a 45% são causados por parto espontâneo prematuro, e 30 a 35% seguem-se à ruptura prematura de membranas (Goldenberg, 2008). De fato, boa parte do aumento na taxa de fetos únicos nascidos prematuros nos EUA pode ser explicada pelo número crescente de partos pré-termo com indicação médica (Ananth, 2005).

As razões para o nascimento pré-termo apresentam múltiplos antecedentes e fatores contribuintes, frequentemente interativos. Essa natureza complexa prejudicou muito os esforços de prevenção e a condução dessa complicação. Isso é particularmente verdadeiro para os casos de ruptura prematura de membranas e de trabalho de parto pré-termo espontâneo que, em conjunto, foram responsáveis por 70 a 80% dos nascimentos

pré-termo. Por fim, de acordo com os dados de Martin (2006), cerca de 1 em cada 6 nascimentos prematuros nos EUA é de gêmeos ou de gestações multifetais de maior ordem (Capítulo 45). Por exemplo, em 2004, houve 508.356 nascimentos pré-termo e, desses, 86.116, ou 17%, foram gestações multifetais. Muitas dessas gestações foram resultado de indução de ovulação por medicamentos e tecnologias de reprodução assistida (TRAs).

Por analogia com outros processos patológicos complexos, múltiplas alterações genéticas coexistentes e ambientais podem levar ao nascimento pré-termo (Esplin, 2005; Ward, 2008). Existem polimorfismos nos genes associados à inflamação e à infecção, bem como naqueles associados ao turnover do colágeno (Velez, 2008). As mutações herdadas nos genes reguladores da estrutura do colágeno predis põem os indivíduos à insuficiência do colo uterino ou à ruptura prematura de membranas (Anum, 2009; Wang, 2006; Warren, 2007).

■ **Ciência básica do trabalho de parto pré-termo espontâneo**

Tanto do ponto de vista clínico quanto da pesquisa, as gestações com membranas fetais íntegras e trabalho de parto espontâneo prematuro devem ser distinguidas daquelas complicadas por ruptura prematura de membranas. Ainda assim, as gestações com trabalho de parto pré-termo espontâneo não formam um grupo homogêneo caracterizado apenas por início precoce do parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Certamente esse é um dos motivos que explica a dificuldade de identificar terapias de prevenção e ferramentas clínicas para avaliar o risco de nascimento prematuro. Entre os achados mais associados estão gestação multifetal, infecção intrauterina, sangramento, infarto placentário, dilatação cervical prematura, incompetência cervical, polidrâmnio, anormalida-



des do fundo de útero e anomalias fetais. Quadros maternos graves em consequência de infecções, doenças autoimunes e hipertensão gestacional também aumentam os riscos de trabalho de parto pré-termo.

Embora haja aspectos específicos de cada causa de trabalho de parto pré-termo, esses diversos processos culminam em um desfecho comum, que é dilatação e apagamento prematuros do colo e ativação também prematura das contrações uterinas. Parece importante enfatizar que o processo de trabalho de parto prematuro deve ser considerado a etapa final – resultado de alterações progressivas ou agudas que podem ter se iniciado dias ou mesmo semanas antes do início do trabalho de parto. Na realidade, muitas formas de trabalho de parto pré-termo espontâneo que resultam de iniciação prematura da fase 2 do parto podem ser vistas sob este prisma (**Capítulo 21**). Embora o resultado no nascimento pré-termo seja idêntico ao no nascimento a termo – a saber, amadurecimento cervical e ativação do miométrio –, estudos recentes em modelos animais corroboram a ideia de que o nascimento pré-termo nem sempre é apenas a aceleração do processo normal. Há diversas vias de estimulação do trabalho de parto que são dependentes da etiologia do nascimento pré-termo. A identificação de fatores comuns e incomuns começou a explicar os processos fisiológicos do parto humano a termo e pré-termo. As quatro principais causas do trabalho de parto pré-termo espontâneo são distensão uterina, estresse materno-fetal, alterações prematuras no colo uterino e infecção.

### Distensão uterina

Não há dúvida de que a gestação multifetal e o polidrâmnio provoquem maior risco de nascimento pré-termo (**Capítulo 45**). É provável que a distensão uterina precoce atue para iniciar a expressão das proteínas associadas à contração (CAPs, de *contraction-associated proteins*) no miométrio. Os genes CAP, influenciados pelo estiramento, são os que codificam as proteínas da mácula comunicante, como a conexina 43, para os receptores de ocitocina e para a prostaglandina-sintase (Korita, 2002; Lyall, 2002; Sooranna, 2004). Trabalhos recentemente publicados sugerem que há aumento dos peptídeos liberadores de gastrina (GRPs, de *gastrin-releasing peptides*) com o estiramento do útero, com consequente estimulação da contração do miométrio, e que antagonistas do GRP possam inibir a contratilidade uterina (Tattershell, 2012). Há também um canal de potássio induzido por estiramento (TREK-1) que se encontra suprarregulado durante a gestação e infrarregulado durante o trabalho de parto. Esse padrão de expressão é consistente com um possível papel no relaxamento do útero durante a gestação (Buxton, 2010). Recentemente identificou-se a expressão de variantes combinadas de TREK-1 que bloqueiam a função de toda a extensão do TREK-1 no miométrio de gestantes com trabalho de parto pré-termo. Esse fato indica a participação do TREK-1 na quiescência uterina (Wu, 2012). Embora esse e outros fatores reguladores tenham que ser validados, é evidente que o estiramento excessivo uterino causa perda prematura da quiescência miometrial.

O estiramento uterino excessivo também leva à ativação precoce da cascata endócrina feto-placentária mostrada na **Figura 21-17**. A resultante elevação inicial nos níveis de hormônio liberador de corticotrofina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*) e estrogênio maternos pode aumentar ainda mais a expressão dos genes CAP miometriais (Warren, 1990; Wolfe, 1988). Por fim, a influência do estiramento uterino deve ser considerada com relação ao colo. Por exemplo, o comprimento

cervical é um importante fator de risco para o nascimento pré-termo em gestações multifetais (Goldenberg, 1996). O estiramento prematuramente maior e a atividade endócrina podem iniciar eventos que alteram a regulação do momento da ativação uterina, incluindo o amadurecimento cervical prematuro.

### Estresse materno-fetal

Define-se estresse como condição ou circunstância adversa que perturbe o funcionamento fisiológico ou psicológico de um indivíduo. Contudo, a dificuldade na medição do “estresse” justifica a dificuldade em definir sua exata participação (Lobel, 1994). Isto posto, há evidências consideráveis demonstrando uma correlação entre algum grau de estresse materno e nascimento pré-termo (Hedegaard, 1993; Hobel, 2003; Ruiz, 2003). Além disso, há correlação entre estresse psicológico materno e eixo endócrino suprarrenal-placentário, o que proporciona um mecanismo potencial para o nascimento pré-termo induzido por estresse (Lockwood, 1999; Petraglia, 2010; Wadhwa, 2001).

Conforme analisado anteriormente, o último trimestre é marcado por níveis séricos maternos crescentes do CRH derivado da placenta. Esse hormônio atua com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*) para aumentar a produção dos hormônios esteroidais suprarrenais fetais e do adulto, incluindo o início da biossíntese fetal do cortisol. Os níveis crescentes de cortisol materno e fetal aumentam ainda mais a secreção placentária de CRH, o que produz uma cascata endócrina com alimentação anterógrada que não termina até o parto (**Figura 21-17**). Os níveis crescentes de CRH estimulam ainda mais a biossíntese do sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S, de *dehydroepiandrosterone sulfate*) suprarrenal fetal, que atua como substrato para aumentar os estrogênios plasmáticos maternos, principalmente o estriol.

Foi formulada a hipótese de que a elevação prematura no cortisol e nos estrogênios resultaria em perda precoce da quiescência uterina. Diversos estudos relataram que o trabalho de parto pré-termo espontâneo está associado a aumento precoce nos níveis de CRH maternos e que a dosagem de CRH talvez possa ser usada como biomarcador para avaliação do risco de nascimento pré-termo (Holzman, 2001; McGrath, 2002; McLean, 1995; Moawad, 2002). No entanto, em razão das grandes variações nos níveis de CRH entre gestantes, uma única medição do CRH tem baixa sensibilidade (Leung, 2001; McGrath, 2002). Pode ser que a *velocidade de aumento* nos níveis maternos de CRH seja um preditor mais exato para nascimento pré-termo. Os fatores que causam confusão incluem a variabilidade no CRH entre os grupos étnicos. Outro fator é a entrada do CRH placentário na circulação fetal – embora em níveis menores do que na circulação materna. Estudos *in vitro* demonstraram que o CRH pode estimular diretamente a produção suprarrenal fetal do DHEA-S e do cortisol (Parker, 1999; Smith, 1998). Assim, os trabalhos mais recentes não corroboraram a ideia de que os níveis de CRH teriam valor preditivo positivo para risco de nascimento pré-termo.

Quando o parto pré-termo está associado à ativação precoce da cascata endócrina placentário-suprarrenal fetal, os níveis de estrogênio maternos deveriam estar prematuramente elevados. De fato, esse é o caso. Observa-se aumento precoce nas concentrações de estriol nas gestantes que subsequentemente evoluirão com trabalho de parto pré-termo (Heine, 2000; McGregor, 1995). Fisiologicamente, esse aumento prematuro nos níveis de estrogênio pode alterar a quiescência miometrial e acelerar o apagamento do colo.



Consideradas em conjunto, essas observações sugerem que o nascimento pré-termo esteja associado, em muitos casos, a uma resposta ao estresse biológico materno-fetal. É provável que os estressores que ativam essa cascata sejam muitos, e a resposta ao estresse depende do fator estressor. Por exemplo, os níveis de CRH e estriol encontram-se prematuramente elevados em nascimentos pré-termo relacionados com infecção e com gestação multifetal, mas não nas gestantes com estresse percebido (Gravett, 2000; Himes, 2011; Warren, 1990). O estresse psicológico crônico – resultante, por exemplo, de discriminação racial – parece prejudicar a competência da imunidade celular (Christian, 2012b). O aumento no volume de trabalhos realizados na área de psiconeuroimunologia talvez aumente o conhecimento sobre as vias que unem estresse e resultados adversos quanto ao nascimento (Christian, 2012a).

### Infecção

Há grande interesse no papel da infecção como causa primária do trabalho de parto pré-termo com membranas intactas (Goncalves, 2002; Iams, 1987). Em alguns casos, há evidências histológicas de inflamação em membranas fetais, decídua ou cordão umbilical, enquanto outros casos são considerados “subclínicos”. Recentemente, novas tecnologias com base em análise genômica de uma população mista de microrganismos demonstraram que o trato vaginal de não gestantes abriga uma comunidade microbiológica complexa que pode diferir muito entre mulheres saudáveis (Gajer, 2012; White, 2011). A aplicação do campo da *metagenômica* para compreender a complexidade do microbioma no que se refere ao nascimento a termo e pré-termo e para identificar as populações microbiológicas capazes de mediar infecção subclínica é muito promissora. Aagaard e colaboradores (2012) utilizaram a metagenômica para determinar como o microbioma vaginal é alterado durante a gestação normal. Eles relataram que a diversidade e a riqueza dos microrganismos são reduzidas durante a gravidez. Em comparação com controles não gestantes, houve aumento na dominância das espécies de *Lactobacillus*. Esses achados serviram de base para estudos futuros para identificar as populações de microrganismos associadas ao nascimento pré-termo induzido por infecção “subclínica”.

Os dados atuais sugerem que a invasão do trato reprodutivo por microrganismos seria suficiente para induzir nascimento pré-termo induzido por infecção – mais especificamente, infecção “subclínica” em andamento. Entretanto, é certo que microrganismos não são onipresentes no líquido amniótico de todas as gestantes com trabalho de parto prematuro e, de fato, obtêm-se culturas positivas em apenas 10 a 40% dos casos (Goncalves, 2002). Essa minoria de mulheres com bactérias presentes no líquido amniótico tem maior probabilidade de evoluir com corioamnionite clínica e ruptura prematura de membranas em comparação com aquelas com cultura negativa. Além disso, a probabilidade de seus neonatos terem complicações também é maior (Hitti, 2001). Embora a infecção seja mais grave quando há infecção intra-amniótica clinicamente evidente, a inflamação sem detecção de microrganismos também é fator de risco para resposta inflamatória fetal (Lee, 2007, 2008). Quanto mais precoce for o início do trabalho de parto prematuro, maior será a probabilidade da infecção documentada (Goldenberg, 2000; Watts, 1992). É um enigma que a incidência de cultura positiva de líquido amniótico colhido por amniocentese durante trabalho de parto espontâneo seja semelhante à de

trabalho de parto prematuro (Gomez, 1994; Romero, 1993). Sugeriu-se que, a termo, o líquido amniótico seria infiltrado por bactérias como consequência do trabalho de parto, enquanto nas gestações pré-termo as bactérias representariam uma importante causa de trabalho de parto. Se verdadeira, essa explicação questiona a participação da infecção fetal como causa maior de trabalho de parto e nascimento prematuro.

A despeito dessas observações, há dados consideráveis que associam a corioamnionite ao trabalho de parto prematuro (Goldenberg, 2002; Üstün, 2001). Nessas infecções, os micróbios podem invadir apenas o tecido materno e não o líquido amniótico. Apesar disso, endotoxinas estimulam células amnióticas a secretar citocinas que penetram no líquido amniótico. Esse cenário talvez explique as observações aparentemente contraditórias acerca da associação entre citocinas no líquido amniótico e trabalho de parto pré-termo sem que fossem encontradas bactérias no líquido amniótico.

**Fontes de infecção intrauterina.** A patência do trato reprodutor feminino, embora essencial à gravidez e ao parto, é teoricamente problemática durante a fase 1 do trabalho de parto. Sugeriu-se que bactérias poderiam ter acesso aos tecidos intrauterinos por meio de (1) transferência transplacentária de infecção sistêmica materna, (2) fluxo retrógrado da infecção para a cavidade peritoneal via trompas uterinas, ou (3) infecção ascendente com bactérias vaginais e do colo uterino. O polo inferior da junção membrana fetal-decídua é contíguo com o orifício do canal cervical, que, por sua vez, se comunica com a vagina. Essa disposição anatômica proporciona uma passagem para os microrganismos, e considera-se que a infecção ascendente seja a mais comum. Goncalves e colaboradores (2002) publicaram uma descrição completa dos possíveis graus de infecção intrauterina. Esses autores classificaram a infecção uterina em quatro estágios de invasão microbiana, incluindo vaginose bacteriana (estágio I), infecção da decídua (estágio II), infecção do líquido amniótico (estágio III) e, finalmente, infecção fetal sistêmica (estágio IV). Conforme esperado, acredita-se que a progressão desses estágios aumente as taxas de nascimento pré-termo e morbidade neonatal.

Com base nesses *insights*, justifica-se a formulação de uma teoria para a patogenia do trabalho de parto pré-termo induzido por infecção. Os microrganismos ascendentes colonizam o colo, a decídua e, possivelmente, as membranas, pelas quais eles podem penetrar no saco amniótico. Lipopolissacarídeos (LPSs) ou outras toxinas produzidas por bactérias induzem o recrutamento de células imunes para o trato reprodutivo e a produção de citocinas por células imunes e por células no interior do colo, da decídua, das membranas ou do próprio feto. Ambos LPS e citocinas estimulam, então, a liberação de prostaglandina a partir de membranas, decídua ou colo. As prostaglandinas influenciam o apagamento do colo e a perda da quiescência miometrial (Challis, 2002; Keelan, 2003; Olson, 2003). As evidências atuais obtidas em estudos realizados em animais e em seres humanos sugerem que muitos aspectos do nascimento pré-termo mediado por infecção difiram nas vias que regulam o parto a termo (Hamilton, 2012; Holt, 2011; Shynlova, 2013a,b).

**Micróbios associados ao parto pré-termo.** Alguns microrganismos – são exemplos *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* – são detectados com mais frequência no líquido amniótico de gestantes com trabalho de parto prematuro (Gerber, 2003; Hillier, 1988; Yoon,



1998). Esse achado foi interpretado por alguns como suposta evidência de que microrganismos específicos estão mais comumente envolvidos como patógenos na indução do trabalho de parto pré-termo. Contudo, outra interpretação é que, diante do acesso direto às membranas depois da dilatação cervical, microrganismos específicos, como as fusobactérias, com maior capacidade de penetrar em tais tecidos expostos, se aproveitarão. As fusobactérias são encontradas no líquido vaginal de apenas 9% das mulheres, mas em 28% das culturas positivas de líquido amniótico em gestantes em trabalho de parto pré-termo e com membranas intactas (Chaim, 1992). No futuro, o conhecimento obtido com estudos metagenômicos irá definir melhor essas interações. Além disso, as respostas do hospedeiro aos patógenos no que se refere à imunidade da mucosa, à barreira de proteção dos epitélios do colo e da vagina, e à expressão de peptídeos antimicrobianos provavelmente produzirão *insights*. Especificamente, talvez sejam encontrados mecanismos que tornem algumas gestantes mais suscetíveis ao nascimento pré-termo mediado por infecção.

**Resposta inflamatória intrauterina.** A resposta inflamatória inicial provocada por toxinas bacterianas é mediada, em grande parte, por receptores específicos nos fagócitos mononucleares, nas células decíduais, no epitélio cervical e nos trofoblastos. Esses *receptores semelhantes a Toll* representam uma família de receptores que evoluiu para reconhecer as moléculas associadas ao patógeno (Janssens, 2003). Os receptores semelhantes a Toll estão presentes nas células trofoblásticas da placenta, no epitélio cervical e em leucócitos fixos e invasores (Chuang, 2000; Gonzalez, 2007; Holmlund, 2002). A perda de receptores semelhantes a Toll específicos resulta em atraso do parto em modelos utilizando camundongos (Montalbano, 2013).

Sob a influência de ligantes, como os LPSs bacterianos, esses receptores aumentam a liberação de quimiocinas, citocinas e prostaglandinas como parte da resposta inflamatória. Um exemplo é a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), rapidamente produzida após a estimulação dos LPSs (Dinarello, 2002). Essa citocina por sua vez atua promovendo uma sequência de respostas que inclui: (1) aumento da síntese de outros mediadores, ou seja, IL-6, IL-8 e fator  $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ , de *tumor-necrosis factor*  $\alpha$ ); (2) proliferação, ativação e migração de leucócitos; (3) modificações nas proteínas da matriz extracelular; e (4) efeitos mitogênicos e citotóxicos, como febre e resposta de fase aguda (El-Bastawissi, 2000). Da mesma forma, a IL-1 promove a formação de prostaglandina em muitos tecidos, como miométrio, decídua e âmnio (Casey, 1990). A importância das prostaglandinas para o nascimento pré-termo mediado por infecção é corroborada pela observação de que seus inibidores são capazes de reduzir a taxa de nascimentos pré-termo induzidos por LPS tanto em camundongos quanto em primatas não humanos. Em um modelo utilizando primatas não humanos, o uso de imunomoduladores mais antibióticos retardou o nascimento pré-termo após infecção intra-amniótica produzida experimentalmente. Dessa maneira, parece haver uma cascata de eventos, que se inicia com a resposta inflamatória e que pode resultar em trabalho de parto pré-termo.

**Origem das citocinas.** As citocinas no útero a termo normal provavelmente são importantes tanto para o trabalho de parto normal quanto para o prematuro. A transferência de citocinas, como a IL-1, da decídua, atravessando as membranas até chegar ao líquido amniótico, parece muito limitada. Dessa maneira, é provável que as citocinas produzidas na decídua materna e no miométrio tenham efeitos sobre aquele lado, enquanto as cito-

cinas produzidas nas membranas ou nas células no líquido amniótico não sejam transferidas para os tecidos maternos. O miométrio humano expressa receptores de citocinas cujo número é reduzido durante o trabalho de parto (Hua, 2013). Há relatos de que macrófagos se infiltram na decídua de ratas e de humanas antes do início do trabalho de parto e possam ser importantes para a ativação decidual (Hamilton, 2012). Ainda assim, a necessidade da presença de leucócitos para iniciar o trabalho de parto a termo em mulheres permanece inconclusiva. Na maioria dos casos de inflamação resultante de infecção, os leucócitos residentes e invasores produzem grande parte das citocinas. Na realidade, havendo infecção, os leucócitos – principalmente neutrófilos, macrófagos e linfócitos T – infiltram-se no colo, no segmento uterino inferior, no fundo do útero e nas membranas no momento do trabalho de parto. Dessa maneira, os leucócitos invasores podem ser a principal fonte de citocinas no trabalho de parto prematuro. Em conjunto com as citocinas pró-inflamatórias, estudos recentes em mulheres e em modelos animais destacam a importância do ramo anti-inflamatório da resposta imune no processo do parto (Gotsch, 2008; Timmons, 2009).

Estudos imuno-histoquímicos no útero em trabalho de parto a termo demonstraram que os leucócitos invasores e determinadas células parenquimatosas produzem citocinas. Esses leucócitos parecem ser a principal fonte das citocinas miometriais, como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  (Young, 2002). Em contrapartida, nas decíduas é provável que as células do estroma e os leucócitos contribuam, pois se demonstrou que produzem essas mesmas citocinas. No colo uterino, células glandulares e epiteliais superficiais parecem produzir IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ . Dessas, a IL-8 é considerada a citocina essencial para a dilatação do colo e é produzida pelo epitélio do colo e por células do estroma.

A presença de citocinas no líquido amniótico e sua associação ao trabalho de parto prematuro foram bem documentadas. Contudo, sua origem celular exata – com ou sem microrganismos cultiváveis – ainda não foi bem definida. Embora a velocidade de secreção da IL-1 a partir do tecido decidual da bolsa amniótica seja grande, Kent (1994) mostrou que há transferência *in vivo* desprezível da IL-1 radiomarcada através das membranas. É provável que a IL-1 do líquido amniótico não se origine do tecido do âmnio, da urina fetal ou das secreções pulmonares fetais. Mais provavelmente, deve ser secretada por fagócitos mononucleares ou neutrófilos ativados e recrutados para dentro do líquido amniótico. Por conseguinte, é provável que a IL-1 no líquido amniótico seja gerada *in situ* a partir das células recentemente recrutadas (Young, 2002). Dessa maneira, a quantidade de IL-1 no líquido amniótico seria determinada pelo número de leucócitos recrutados, por seu estado ativacional ou pelo efeito dos constituintes do líquido amniótico sobre a taxa de secreção de IL-1.

A infiltração de leucócitos pode ser regulada pela síntese de quimiocinas específicas na membrana fetal. No trabalho de parto a termo, há aumento da concentração no líquido amniótico de um potente quimioatraente e ativador de monócitos-macrófagos, a *proteína 1 quimiotática dos monócitos* (MCP-1, de *monocyte chemotactic protein-1*), denominada *ligante 2 de quimiocina* (C-C *motif*) (CCL2, de *C-C motif ligand 2*). Assim como ocorre com as prostaglandinas e outras citocinas, os níveis de MCP-1 são muito mais altos na bolsa amniótica em comparação com o compartimento superior (Esplin, 2003). Os níveis no trabalho de parto prematuro foram muito maiores que aqueles encontrados no líquido amniótico a termo normal (Jacobsson, 2003). A MCP-1 pode iniciar a infiltração de leucócitos fetais da



placenta e das membranas, e sua produção talvez possa ser usada como marcador de infecção e inflamação intra-amnióticas.

### ■ Rotura prematura de membranas pré-termo

Esse termo define a ruptura espontânea das membranas fetais antes de se completarem 37 semanas e *antes do início do trabalho de parto* (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013d). Essa ruptura pode ter diversas causas, mas muitos autores supõem que a infecção intrauterina seja o principal evento predisponente (Gomez, 1997; Mercer, 2003). Há fatores de risco associados, como baixo nível socioeconômico, índice de massa corporal  $\leq 19,8$ , deficiências nutricionais e tabagismo. As mulheres com histórico de rotura prematura de membranas pré-termo apresentam maior risco de novo episódio em gestação subsequente (Bloom, 2001). Apesar desses fatores de risco reconhecidos, nada é identificado na maioria dos casos de rotura prematura.

### Alterações moleculares

A patogênese da ruptura de membranas pré-termo talvez esteja relacionada a aumento da apoptose de componentes da membrana celular e a aumento nos níveis de proteases específicas nas membranas e no líquido amniótico. Boa parte da resistência tênsil das membranas é proporcionada pela matriz extracelular amniótica e pelo colágeno intersticial amniótico – principalmente dos tipos I e III – produzido nas células do mesênquima (Casey, 1996). Por esse motivo, a degradação celular tem sido um foco de pesquisa. A família das metaloproteínases da matriz (MMPs, de *matrix metalloproteinases*) está envolvida com a remodelação tecidual normal e, principalmente, com a degradação do colágeno. Os membros MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-9 dessa família são encontrados em concentração mais elevada no líquido amniótico nas gestações com rotura prematura de membranas pré-termo (Maymon, 2000; Park, 2003; Romero, 2002). A atividade das MMPs é em parte regulada por inibidores teciduais das metaloproteínases da matriz (TIMPs, de *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*). Vários desses inibidores são encontrados em concentrações menores no líquido amniótico de mulheres com ruptura de membranas. A elevação das MMPs quando se reduz a expressão do inibidor da protease também corrobora a possibilidade de que sua expressão altere a resistência tênsil amniótica. Os estudos de explantes de amniocóron demonstraram que a expressão das MMPs pode ser aumentada pelo tratamento com IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6 (Fortunato, 1999a,b, 2002). Em estudo recentes, Mogami (2013) propõe um mecanismo segundo o qual endotoxinas bacterianas ou TNF- $\alpha$  desencadeariam a liberação de fibronectina fetal (fFN, de *fetal fibronectin*) por células epiteliais do âmnio. A fFN seria ligada então ao receptor semelhante a Toll 4 nas células do mesênquima amniótico, ativando cascatas de sinalização. Isso resultaria em aumento na síntese de prostaglandina E (PGE<sub>2</sub>) e em contrações uterinas. O aumento nas MMPs permitiria a quebra de colágeno nas membranas fetais, resultando em ruptura prematura.

Nas gestações com rotura prematura de membranas pré-termo, o âmnio exibe um grau mais elevado de morte celular e mais marcadores de apoptose do que no âmnio a termo (Archavaleta-Velasco, 2002; Fortunato, 2003). Estudos *in vitro* indicam que a apoptose provavelmente é regulada por endotoxinas bacterianas, IL-1 e TNF- $\alpha$ . Finalmente, há proteínas envolvidas com a síntese de colágeno maduro com ligação cruzada ou com proteínas da matriz que se ligam ao colágeno e, como

consequência, promovem resistência tênsil. Essas proteínas estão alteradas nas membranas com ruptura prematura (Wang, 2006). Consideradas em conjunto, essas observações sugerem que muitos casos de rotura de membranas pré-termo resultem da degradação do colágeno, da alteração na síntese do colágeno e da morte celular, todas levando ao enfraquecimento do âmnio.

### Infecção

Foram realizados diversos estudos para determinar a incidência de ruptura pré-termo de membranas induzida por infecção. As culturas de bactérias do líquido amniótico corroboram a participação de infecção em uma proporção significativa de casos. Uma revisão de 18 estudos englobando quase 1.500 mulheres com rotura prematura de membranas pré-termo mostrou que em 33% foram isoladas bactérias no líquido amniótico (Goncalves, 2002). Como consequência, alguns autores defendem a antibioticoterapia preventiva para ruptura prematura (Miyazaki, 2012; Phupong, 2012).

De forma geral, há evidências consistentes de que a infecção provoca um número significativo de casos de rotura prematura de membranas pré-termo. A resposta inflamatória que leva ao enfraquecimento da membrana está sendo atualmente definida. As pesquisas concentram-se nos mediadores desse processo com o objetivo de identificar marcadores de risco precoces para rotura prematura de membranas pré-termo.

### ■ Gestação multifetal

Gêmeos e gestações multifetais de maior ordem respondem por cerca de 3% dos recém-nascidos nos EUA (Martin, 2009a). A maioria (95%) desses recém-nascidos é de gêmeos. Comparados aos dados de 1980, as taxas de nascimentos múltiplos aumentou constantemente, chegando ao máximo em 1998. Desde então, as taxas têm declinado, mas se mantêm maiores que as de 1980. O aumento nas taxas de gestações multifetais é explicado pelo aumento no número de mulheres tendo filhos após os 30 anos, idade a partir da qual aumenta o risco de concepção múltipla. Além disso, o uso de tratamentos de infertilidade contribuiu para o aumento das gestações multifetais. O nascimento pré-termo continua a ser a principal causa da maior morbidade perinatal nas gestações multifetais. Os efeitos do estiramento uterino, discutidos anteriormente, são evidentes nessas gestações e provavelmente estão relacionados com a maior incidência de dilatação cervical pré-termo. Muitas dessas inter-relações serão discutidas no [Capítulo 45](#).

### ■ Resumo da fisiopatologia do trabalho de parto prematuro

O trabalho de parto prematuro é uma condição patológica com múltiplas etiologias. Romero (2006) cunhou a expressão *síndrome do parto prematuro*. Grande parte da pesquisa nesse campo concentrou-se no papel da infecção na mediação do nascimento pré-termo. É possível que a infecção intrauterina ocasione alguns casos atualmente categorizados como trabalho de parto prematuro espontâneo idiopático. Há vários locais possíveis para a infecção intrauterina – maternos, fetais ou ambos – e evidências crescentes de que a resposta inflamatória pode ter funções distintas e específicas de cada compartimento que seriam diferentes ao se comparar útero, membranas fetais e colo no parto normal. Assim, é difícil determinar a proporção de gestações que terminam prematuramente em razão de infecção.



A infecção não explica todos os casos de nascimento prematuro. Nos últimos anos, nossa compreensão acerca de outras influências sobre o processo do parto – como a nutrição materna antes da gestação ou durante a gestação, a genética, o microbioma vaginal e a regulação dinâmica das alterações na matriz extracelular – levou a novos caminhos de pesquisa e a uma compreensão mais ampla desse processo complicado e multifatorial. A aplicação atual e futura da genômica e da bioinformática, bem como os estudos moleculares e bioquímicos, trará luz às vias envolvidas no trabalho de parto a termo e pré-termo, com identificação dos processos primordiais para todas as fases da remodelação do colo e da função uterina.

ANTECEDENTES E FATORES CONTRIBUINTES

Muitos fatores genéticos e ambientais afetam a frequência do trabalho de parto prematuro.

Ameaça de aborto

O sangramento vaginal no início da gravidez está associado a aumento das evoluções adversas mais tarde. Weiss (2004) estudou a evolução de quase 14.000 gestantes com sangramento vaginal ocorrido entre 6 e 13 semanas de gravidez. Tanto os sangramentos leves quanto os mais intensos estiveram associados a parto prematuro subsequente, descolamento de placenta e perda de gestação subsequente antes de 24 semanas.

Fatores ligados aos hábitos de vida

Tabagismo, ganho de peso inadequado pela gestante e consumo de drogas ilícitas têm papel importante na incidência e na evolução dos neonatos de baixo peso ao nascer (Capítulo 12). Gestantes com sobrepeso e obesas têm risco aumentado de nascimento pré-termo (Cnattingius, 2013). Outros fatores maternos implicados foram idade materna precoce ou avançada, pobreza, baixa estatura e deficiência de vitamina C (Casanueva, 2005; Gielchinsky, 2002; Kramer, 1995; Meis, 1995; Satin, 1994).

Como discutido, fatores psicológicos, como depressão, ansiedade e estresse crônico, foram associados a nascimentos prematuros (Copper, 1996; Li, 2008; Littleton, 2007). Neggers e colaboradores (2004) observaram associação significativa entre baixo peso ao nascer e nascimento pré-termo em gestantes vítimas de agressão física (Capítulo 47).

Os trabalhos que estudaram a relação entre trabalho, atividade física e nascimento prematuro produziram resultados conflitantes (Goldenberg, 2008). Contudo, há algumas evidências de que jornadas de trabalho excessivas e trabalho manual extenuante provavelmente estariam associados a aumento no risco de nascimento prematuro (Luke, 1995).

Fatores genéticos

A natureza recorrente, familiar e racial dos nascimentos prematuros levou à sugestão de que fatores genéticos pudessem ter participação causal. Há dados crescentes na literatura sobre variantes genéticas que dão suporte a esse conceito (Gibson, 2007; Hampton, 2006; Li, 2004; Macones, 2004). Conforme discutido anteriormente, diversos trabalhos implicaram genes imunorreguladores na potencialização da corioamnionite em casos de nascimento prematuro causado por infecção (Varner, 2005).

Malformações congênitas

Em uma análise secundária dos dados obtidos com o First- and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Trial, concluiu-se que malformações congênitas estariam associadas a nascimento prematuro e a baixo peso ao nascer (Dolan, 2007).

Doença periodontal

A inflamação gengival é uma inflamação crônica anaeróbia que afeta até 50% das gestantes nos EUA (Goepfert, 2004). Vergnes e Sixou (2007) realizaram uma metanálise de 17 trabalhos, concluindo que a doença periodontal estaria significativamente associada a nascimento prematuro – razão de chance (odds ratio) de 2,83. Entretanto, os pesquisadores concluíram que os dados não eram robustos o suficiente para recomendar o rastreamento e o tratamento das gestantes (Stamilio, 2007).

Para melhor estudar a relação com periodontite, Michalowicz (2006) distribuiu aleatoriamente 813 mulheres com gestação entre 13 e 17 semanas, portadoras de doença periodontal, para tratamento durante a gravidez ou no pós-parto. Ele observou que o tratamento durante a gravidez melhorou a periodontite e foi seguro. Entretanto, o tratamento não foi capaz de alterar de maneira significativa as taxas de nascimento pré-termo.

Intervalo entre gestações

Os intervalos curtos entre gestações já há algum tempo foram associados a evoluções perinatais adversas. Em uma metanálise, Conde-Agudelo e colaboradores (2006) concluíram que intervalos inferiores a 18 meses e superiores a 59 meses estão associados a maior risco de nascimento prematuro e de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.

Nascimento prematuro anterior

Um dos principais fatores de risco para parto prematuro é nascimento prematuro anterior (Spong, 2007). A Tabela 42-6 mostra a incidência de nascimentos prematuros recorrentes em quase 16.000 gestantes que deram à luz no Parkland Hospital. O risco de parto prematuro recorrente entre mulheres cujo primeiro parto tenha sido prematuro foi três vezes maior do que o daquelas cujo primeiro filho tenha nascido a termo. Mais de 33% das mulheres cujo primeiro parto foi pré-termo tiveram nascidos prematuros em gestações subsequentes. A maioria (70%) das recorrências nesse estudo ocorreu com idade gestacional no intervalo de duas semanas, considerando o nascimento prematuro anterior. É importante ressaltar que as causas do parto prematuro anterior também foram recorrentes.

TABELA 42-6 Nascimentos prematuros espontâneos recorrentes de acordo com evolução anterior

Resultados do parto <sup>a</sup>	Segundo parto ≤ 34 semanas (%)
Primeiro parto ≥ 35 semanas	5
Primeiro parto ≤ 34 semanas	16
Primeiro e segundo partos ≤ 34 semanas	41

<sup>a</sup>Dados de 15.863 mulheres que tiveram o primeiro parto e os subsequentes no Parkland Hospital. Adaptada de Bloom, 2001.



Conquanto as mulheres com partos prematuros anteriores estejam visivelmente sob maior risco de recorrência, sua contribuição para o número total de nascimentos prematuros nesse estudo representou apenas 10%. Dito de outra forma, 90% dos nascimentos prematuros havidos no Parkland Hospital não poderiam ser preditos em função de história anterior de parto prematuro. Extrapolando os dados obtidos com o novo registro de nascimento dos EUA, atualizado em 2003, estima-se que cerca de 2,5% das mulheres que pariram em 2004 tinham história anterior de nascimento prematuro (Martin, 2007).

## ■ Infecção

Conforme já discutido, a ligação entre nascimento pré-termo e infecção parece irrefutável. Goldenberg e colaboradores (2008) revisaram essa associação. As infecções intrauterinas desencadeariam o parto prematuro por meio da ativação do sistema imune inato. Nessa hipótese, os microrganismos desencadeariam a liberação de citocinas inflamatórias, como as interleucinas e o TNF- $\alpha$ , que, por sua vez, estimulariam a produção de prostaglandina e/ou de enzimas de degradação da matriz. A prostaglandina estimularia as contrações uterinas, e a degradação da matriz extracelular nas membranas fetais levaria a seu rompimento prematuro. Estima-se que 25 a 40% dos partos prematuros resultem de infecção intrauterina. As ciências básicas relacionadas com o nascimento prematuro induzido por infecção são discutidas em detalhes a partir da seção sobre infecção anterior.

Há vários estudos nos quais foi administrado tratamento antimicrobiano para prevenir o parto prematuro causado por invasão microbiana. Com base nos dados disponíveis, essas estratégias tiveram como alvo principalmente as espécies de micoplasma. Morency e colaboradores (2007) realizaram uma metanálise de 61 artigos, sugerindo que a administração de antimicrobianos no segundo trimestre de gestação poderia prevenir partos prematuros subsequentes. Andrews e colaboradores (2006) publicaram os resultados de um ensaio duplo-cego realizado entre gestações, tendo sido administrado um curso de azitromicina mais metronidazol a cada quatro meses para 241 mulheres não grávidas cuja última gestação tivesse resultado em parto espontâneo antes de se completarem 34 semanas. Cerca de 80% das mulheres que tiveram gestações subsequentes haviam recebido os fármacos do estudo seis meses antes da concepção subsequente. Esse tratamento feito com antimicrobianos entre gestações não foi capaz de reduzir a taxa de partos prematuros recorrentes. Tita e colaboradores (2007) fizeram uma análise de subgrupo desses mesmos dados, concluindo que o uso de tais antimicrobianos poderia ser deletério. Em outro estudo, Goldenberg e colaboradores (2006) distribuíram aleatoriamente 2.661 mulheres de quatro localidades africanas para receberem placebo ou metronidazol mais eritromicina entre 20 e 24 semanas de gestação, seguidos por ampicilina mais metronidazol durante o parto. Esse esquema de antibióticos não foi capaz de reduzir a taxa de nascimentos prematuros nem a de corioamnionite histologicamente diagnosticada.

## Vaginose bacteriana

Nesse distúrbio, a flora vaginal normal, predominantemente formada por lactobacilos produtores de peroxidase de hidrogênio, é substituída por anaeróbios, como a *Gardnerella vaginalis*, além de espécies de *Mobiluncus* e *Mycoplasma hominis* (Hillier, 1995; Nugent, 1991). O diagnóstico e o tratamento serão discutidos no [Capítulo 65](#). Utilizando coloração de Gram, as con-

centrações relativas dos morfotipos bacterianos característicos da vaginose bacteriana são determinadas e graduadas pelo *escore de Nugent*.

A vaginose bacteriana foi associada a abortamento espontâneo, parto prematuro, ruptura prematura de membranas pré-termo, corioamnionite e infecção do líquido amniótico (Hillier, 1995; Kurki, 1992; Leitich, 2003a,b). Fatores ambientais parecem ser importantes para o desenvolvimento da vaginose bacteriana. Exposição a estresse crônico, diferenças étnicas e duchas frequentes ou recentes foram associadas a aumento nas taxas desse distúrbio (Culhane, 2002; Ness, 2002). Foi descrita uma interação gene-ambiente (Macones, 2004). Mulheres com vaginose bacteriana e genótipo suscetível ao TNF- $\alpha$  apresentaram incidência nove vezes maior de partos prematuros. A partir de todos esses estudos, não parece haver dúvida de que uma flora vaginal adversa esteja associada a alguma forma de nascimento prematuro espontâneo. Infelizmente, até o momento, triagem e tratamento não se mostraram capazes de prevenir a ocorrência de partos prematuros. De fato, há relatos de resistência bacteriana ou de alterações na flora vaginal induzidas por antibioticoterapia como resultado de esquemas com o objetivo de eliminar a vaginose bacteriana (Beigi, 2004; Carey, 2005). Okun e colaboradores (2005) realizaram uma revisão sistemática dos antibióticos administrados para vaginose bacteriana e para *Trichomonas vaginalis*. Os autores não encontraram evidências que corroborassem seu uso como forma de prevenção de nascimento pré-termo em mulheres com baixo ou alto risco.

## DIAGNÓSTICO

O trabalho de parto prematuro é diagnosticado principalmente por sintomas e dados de exame físico. A ultrassonografia é usada para identificar dilatação e apagamento assintomáticos do colo.

## ■ Sintomas

É difícil a diferenciação precoce entre trabalho de parto falso e verdadeiro antes que se tenha verificado algum grau de apagamento e dilatação do colo. A atividade uterina isoladamente pode ser enganadora em razão das *contrações de Braxton Hicks*, discutidas em detalhes no [Capítulo 21](#). Tais contrações, descritas como irregulares, arritmicas, dolorosas ou indolores, podem causar muita confusão no diagnóstico de trabalho de parto pré-termo verdadeiro. Não é raro que mulheres que evoluem com parto prematuro tenham tido atividade uterina atribuída às contrações de Braxton Hicks, levando ao diagnóstico equivocado de falso trabalho de parto. Como consequência, a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) definiram trabalho de parto prematuro como a ocorrência de contrações uterinas regulares antes de 37 semanas de gestação que estejam associadas a alterações no colo uterino.

Além das contrações uterinas dolorosas ou indolores, sintomas como pressão pélvica, cólicas semelhantes às menstruais, secreção vaginal líquida e dor lombossacra têm sido empiricamente associados a nascimento pré-termo iminente. Alguns consideram que tais queixas seriam comuns em gestações normais e consequentemente costumam ser desprezadas por pacientes, médicos e pessoal de enfermagem.

A importância desses sintomas como anunciadores de trabalho de parto foi enfatizada por alguns pesquisadores (Iams,



1990; Kragt, 1990). Iams e colaboradores (1994) observaram que os sinais e os sintomas que sinalizam o trabalho de parto prematuro, como contrações uterinas, aparecem apenas nas 24 horas que precedem o nascimento pré-termo.

Chao (2011) estudou prospectivamente 843 gestantes de feto único que se apresentaram no Parkland Hospital com sintomas de trabalho de parto prematuro, entre 24<sup>0/7</sup> e 33<sup>6/7</sup> semanas, com membranas íntegras e dilatação do colo < 2 cm. Essas gestantes foram submetidas a monitoramento eletrônico fetal e uterino por 2 horas. Aquelas cujo colo permaneceu < 2 cm foram mandadas para casa com diagnóstico de trabalho de parto falso. Quando analisadas em comparação com a população obstétrica geral, as mulheres enviadas para casa tiveram taxa semelhante e não significativa de nascimentos antes de 34 semanas – 2 contra 1%. Entretanto, essas mulheres tiveram taxa significativamente maior de parto entre 34 e 36 semanas – 5 contra 2%. As mulheres com dilatação do colo de 1 cm quando da alta tiveram chance significativamente maior de dar à luz antes de 34 semanas em comparação àquelas sem dilatação do colo – 5 contra 1%. É importante ressaltar que quase 90% daquelas no grupo com 1 cm de dilatação tiveram seu parto mais de 21 dias após a apresentação inicial.

## ■ Alteração no colo

### Dilatação

Pesquisadores avaliaram alterações assintomáticas no colo que pudessem pressagiar e, como consequência, prever a ocorrência de trabalho de parto prematuro. Suspeita-se que a dilatação assintomática do colo após o meio da gestação seja um fator de risco para nascimento pré-termo, embora alguns obstetras considerem que seja uma variação anatômica normal. Além disso, alguns trabalhos sugeriram que o histórico de partos por si só não seria suficiente para explicar a dilatação cervical descoberta precocemente no terceiro trimestre. Cook (1996) avaliou, com desenho longitudinal, o estado do colo uterino usando ultrassonografia transvaginal entre 18 e 30 semanas de gestação tanto em nulíparas quanto em múltiparas que subsequentemente tiveram filhos com gestação a termo. O comprimento e o diâmetro do colo mostraram-se idênticos nos dois grupos ao longo dessas semanas críticas. Em um estudo do Parkland Hospital, foram realizados exames rotineiros do colo uterino entre 26 e 30 semanas de gestação em 185 gestantes. Cerca de 25% das mulheres cujos colos uterinos estavam dilatados em 2 ou 3 cm deram à luz antes de 34 semanas. Outros pesquisadores comprovaram a dilatação do colo como preditor de maior risco de parto prematuro (Copper, 1995; Pereira, 2007).

Conquanto as mulheres com dilatação e apagamento do colo no terceiro trimestre tenham maior risco de evoluir com parto prematuro, a detecção não melhora o resultado da gravidez. Buekens e colaboradores (1994) selecionaram aleatoriamente 2.719 mulheres para serem submetidas a exame rotineiro do colo uterino a cada consulta de pré-natal e as compararam com 2.721 mulheres nas quais não foram realizados exames seriados. O conhecimento sobre a dilatação antenatal do colo não alterou a evolução da gravidez no que se refere a nascimentos pré-termo ou frequência de intervenções para parto prematuro. Os pesquisadores também relataram que o exame do colo não esteve relacionado com a rotura prematura de membranas. Portanto, até o momento, parece que o exame pré-natal do colo não traz benefícios nem malefícios.

## Comprimento

Ao longo das duas últimas décadas, foram feitas extensas avaliações com exame ultrassonográfico transvaginal do colo uterino. Quando realizada por operadores treinados, a análise do comprimento do colo uterino por meio de ultrassonografia transvaginal é segura, altamente reproduzível e mais preditiva do que o exame ultrassonográfico transabdominal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Diferentemente da abordagem transabdominal, a ultrassonografia transvaginal do colo não é afetada por obesidade materna, posição do colo, ou sombreamento produzido pela região de apresentação fetal. A técnica é importante, e Yost e colaboradores (1999) advertiram sobre a expertise necessária. Iams e colaboradores (1996) mediram o comprimento do colo com cerca de 24 semanas e novamente com 28 semanas em 2.915 gestantes consideradas sem risco de parto prematuro. O comprimento médio com 24 semanas foi de cerca de 35 mm, e as mulheres com colos crescentemente mais curtos tiveram taxas maiores de nascimentos prematuros.

Até recentemente, não se preconizava a avaliação rotineira do comprimento do colo uterino em gestantes de baixo risco porque, assim como outros fatores associados a risco potencialmente maior de parto prematuro, não havia tratamentos efetivos disponíveis. Ensaio randomizado realizado para investigar o uso vaginal de progesterona em gestantes com colo uterino curto diagnosticado durante exame de rastreamento estimularam a consideração sobre indicar ou não esse tipo de rastreamento (Fonseca, 2007; Hassan, 2011). Esses ensaios serão discutidos adiante.

## ■ Monitoramento ambulatorial do útero

Um tocodinamômetro externo, preso com um cinto ao abdome e conectado a um aparelho eletrônico para registro, permite que a gestante deambule enquanto se registra a atividade de seu útero. Os resultados são transmitidos diariamente por telefone. As gestantes são orientadas acerca dos sinais e sintomas do parto prematuro, e os médicos são mantidos informados de sua evolução. A aprovação, em 1985, desse monitor pela Food and Drug Administration (FDA) determinou a ampliação de seu uso clínico. Subsequentemente, o American College of Obstetricians and Gynecologists (1995) concluiu que a utilização desse sistema volumoso, dispendioso e demorado não reduz as taxas de nascimento prematuro. Um estudo subsequente do Collaborative Home Uterine Monitoring Study Group (1995) confirmou essas conclusões. Iams e colaboradores (2002) analisaram dados de quase 35.000 horas de monitoramento domiciliar e confirmaram que nenhum padrão de contração foi capaz de prever com eficiência a ocorrência de nascimento pré-termo. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) não recomenda monitoramento domiciliar rotineiro da atividade uterina.

## ■ Fibronectina fetal

Essa glicoproteína é produzida em 20 formas moleculares diferentes em diversas células, como hepatócitos, fibroblastos, células endoteliais e âmnio fetal. Presente em altas concentrações no sangue materno e no líquido amniótico, supõe-se que tenha participação na adesão intercelular durante a implantação e na manutenção da adesão placentária à decídua uterina (Leeson, 1996). A fibronectina fetal é detectada nas secreções



cervicovaginais de gestantes com gravidez normal e membranas intactas a termo. Parece refletir o remodelamento estromal do colo antes do trabalho de parto.

Lockwood (1991) relatou que a detecção de fibronectina nas secreções cervicovaginais antes da ruptura de membranas poderia servir como marcador de parto prematuro iminente. A fibronectina fetal é dosada usando um ensaio imunoenzimático (Elisa, de *enzyme-linked immunosorbent assay*), sendo os valores superiores a 50 ng/mL considerados positivos. Deve-se evitar que haja contaminação da amostra por líquido amniótico ou sangue materno. Em estudos experimentais com base no uso de rastreamento de fibronectina fetal em mulheres assintomáticas, não se demonstraram melhores resultados perinatais (Andrews, 2003; Grobman, 2004). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) não recomenda rastreamento com testes de fibronectina fetal.

## PREVENÇÃO DE NASCIMENTO PREMATURO

A prevenção de nascimentos prematuros tem sido um objetivo difícil de alcançar. Entretanto, relatos recentes sugerem que a prevenção pode ser possível em populações específicas.

### ■ Cerclagem do colo uterino

Há pelo menos três situações em que a cerclagem pode ser usada para prevenção de parto prematuro. Duas delas são profiláticas e uma é feita para tratamento. A primeira cerclagem profilática é usada em mulheres com história de perdas recorrentes de gestação no primeiro trimestre e que tenham sido diagnosticadas com insuficiência istmocervical ([Capítulo 18](#)). A segunda é para aquelas mulheres cujo colo uterino tenha sido considerado curto ao exame ultrassonográfico. A terceira indicação é a cerclagem de “resgate”, realizada emergencialmente quando se identifica incompetência istmocervical em gestantes com ameaça de aborto.

Para as mulheres com um colo uterino curto detectado à ultrassonografia, Berghella e colaboradores (2005) revisaram vários pequenos ensaios sobre a cerclagem nesse grupo, concluindo que o procedimento seria capaz de reduzir a taxa de prematuridade nas mulheres com um nascimento pré-termo anterior. Owen (2009) distribuiu randomicamente 302 gestantes com antecedente de parto prematuro, originadas de 16 centros e portadoras de colo uterino curto – assim definido por ter um comprimento inferior a 25 mm –, para receberem cerclagem ou nenhum procedimento. Entre as mulheres com comprimento do colo uterino inferior a 15 mm, as submetidas à cerclagem tiveram partos antes de 35 semanas de gestação com frequência significativamente menor do que as que não tiveram cerclagem – 30 contra 65%. Esse estudo sugere a possibilidade de prevenção da recorrência de parto prematuro no subgrupo de mulheres que apresentam antecedentes de prematuridade.

Em um estudo multinacional, To e colaboradores (2004) rastream 47.123 mulheres e distribuíram randomicamente 253 com colo < 15 mm para cerclagem ou não cerclagem. A frequência de partos prematuros com menos de 33 semanas não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento. Assim, tendo como indicação *apenas colo curto* determinado por exame ultrassonográfico, a cerclagem não se mostrou benéfica. Por outro lado, as mulheres com colo muito curto, ou seja, com menos de 15 mm, e história de nascimento prematuro anterior podem ser beneficiadas.

### ■ Profilaxia com compostos de progestina

Na maioria dos mamíferos, os níveis de progesterona caem rapidamente antes do início do trabalho de parto. A isto se dá o nome de *queda de progesterona*, sendo considerado o evento desencadeador do trabalho de parto. Entretanto, durante o trabalho de parto, os níveis de progesterona na mãe, no feto e no líquido amniótico mantêm-se altos sem qualquer declínio. Foi proposto que o trabalho de parto em seres humanos envolveria a suspensão funcional de progesterona mediada por redução na atividade dos receptores de progesterona (Ziyan, 2010). Conceitualmente, a administração de progesterona para manter a quiescência uterina poderia bloquear o trabalho de parto prematuro. Essa hipótese estimulou a realização de diversos trabalhos nos últimos 50 anos.

### ■ Nascimento pré-termo anterior e compostos de progestina

#### Trabalhos iniciais

Os trabalhos realizados nos últimos 15 anos incluíram diversas pesquisas para avaliar o uso profilático de compostos de progestina. O principal trabalho foi realizado pela MFMU Network para avaliar o tratamento profilático com progestina em mulheres com risco aumentado de nascimento pré-termo recorrente (Meis, 2003). Nesse ensaio, 310 gestantes com antecedentes de prematuridade foram escolhidas aleatoriamente para receber *caproato de 17-hidroxiprogesterona* (17-OHPC) (Romero, 2013). Outras 153 receberam placebo. A administração foi feita na forma de injeções intramusculares semanais de óleo inerte ou 17-OHPC entre 16 e 36 semanas de gestação. As taxas de nascimento antes de 37, 35 e 32 semanas foram significativamente reduzidas com o tratamento com 17-OHPC. Contudo, ao mesmo tempo, trabalhos semelhantes com 17-OHPC em gêmeos e trigêmeos realizados pela Network não demonstraram melhora nas taxas de prematuridade (Caritis, 2009; Rouse, 2007).

O estudo do 17-OHPC por Meis e colaboradores (2003) foi questionado em razão da taxa inesperadamente alta de nascimentos prematuros no braço placebo do ensaio. Em 55% houve parto prematuro contra a taxa esperada de 36%, calculada em uma coorte pré-ensaio (Romero, 2013). A crítica baseia-se na possibilidade de o 17-OHPC só ter sido considerada efetiva porque o grupo placebo teria sido distorcido pela taxa elevada de 55% de nascimentos prematuros. Essa taxa foi comparada com a de 36% observada nas gestantes tratadas com 17-OHPC durante o ensaio. Para explicar essa questão, está em curso um ensaio de confirmação conduzido pela Network.

Além disso, em contraste com o estudo de Meis e colaboradores (2003) com 17-OHPC, O'Brien e colaboradores (2007) randomizaram 659 gestantes com nascimento prematuro anterior para serem tratadas com uma aplicação diária de gel vaginal de progesterona (90 mg) ou placebo. Esses autores não observaram diferenças nas taxas de nascimento prematuro.

#### Trabalhos subsequentes

Talvez nenhum outro tópico da obstetrícia contemporânea tenha gerado tanto interesse e debate desde a 23ª edição do *Obstetrícia de Williams* como o uso de progestinas para a prevenção de nascimento pré-termo. No centro da controvérsia está a questão quanto a se as progestinas são ou não capazes de prevenir nascimento pré-termo em mulheres com gestação de feto único, mas sem história de nascimento prematuro anterior



**TABELA 42-7** Ensaios randomizados com compostos de progestina utilizados profilaticamente para prevenção de trabalho de parto pré-termo

Pesquisador	Gestantes randomizadas	Comprimento do colo <sup>a</sup>	Composto de progestina	Progestina vs. placebo
Fonseca (2007)	n = 250; 5% nulíparas, 10% gême-lares, 15% NPT prévio; 8 hospi-tais: UK, Grécia, Brasil, Chile	< 15 mm	Progesterona, cápsulas vaginais com 200 mg diariamente	Nascimento < 34 semanas: 19 vs. 34%, p = 0,02
Hassan (2011)	n = 465; apenas fetos únicos; 55% nulíparas; 13% NPT prévio; 44 hospitais em 10 países	10-20 mm	Gel vaginal de progesterona, 90 mg, diariamente	Nascimento < 33 semanas: 9 vs. 16%, p = 0,02
Grobman (2012)	n = 657; apenas fetos únicos; ape-nas nulíparas; 14 centros nos EUA	< 30 mm	17-OHPC, 250 mg IM semanal-mente	Nascimento < 37 semanas: 25 vs. 24%, p = NS

<sup>a</sup>Definido por exame de ultrassonografia.  
17-OHPC, caproato de 17-hidroxiprogesterona; IM, intramuscular; NS, não significativo; NPT, nascimento pré-termo; UK, Reino Unido; EUA, Estados Unidos.

– em especial nulíparas. Se as progestinas forem efetivas em mulheres com baixo risco de nascimento pré-termo, seria justificado o rastreamento ultrassonográfico de todas as gestantes para detectar aquelas com colo curto (Silver, 2011).

Três ensaios randomizados estão no centro da controvér-sia e estão resumidos na **Tabela 42-7**. Fonseca e colaboradores (2007) distribuíram aleatoriamente 250 gestantes com colo cur-to – 15 mm ou menos – detectadas por ultrassonografia durante consulta rotineira de pré-natal. Essas mulheres foram tratadas com cápsulas vaginais contendo progesterona micronizada ou placebo administradas todas as noites entre 24 e 34 semanas de gestação. Como mostra a **Tabela 42-7**, o nascimento espontâ-neo antes de 34 semanas foi significativamente menor no grupo tratado com progesterona. É importante ressaltar que nesse en-saio foram incluídas não apenas nulíparas, mas também gestan-tes de gêmeos ou com nascimento prematuro anterior.

Hassan e colaboradores (2011) distribuíram randomica-mente 465 mulheres com colo curto – 10 a 20 mm – definido por ultrassonografia para tratamento com gel vaginal com 90 g de progesterona ou placebo. Como mostra a **Tabela 42-7**, nes-se ensaio também foram incluídas nulíparas e gestantes com nascimento prematuro prévio. Contudo, diferentemente do que ocorreu no ensaio de Fonseca (2007), foram excluídas gestan-tes com gemelares. Esse ensaio foi realizado em 44 hospitais localizados em 10 países, incluindo os EUA. A FDA rejeitou o uso de gel de progesterona com essa finalidade nos EUA porque

os resultados não atingiram o nível de significância estatística necessário para demonstrar eficácia nas gestantes recrutadas nesse país. Nem o estudo de Fonseca (2007) nem o de Has-san (2011) publicou análises de subgrupos específicas para as nulíparas (Parry, 2012). De acordo com Likis e colaboradores (2012), a heterogeneidade dos dois estudos nos quais foram incluídas diversas indicações para tratamento com progestina, combinada ao fato de os desfechos não terem sido relatados por fatores de risco, como nuliparidade, torna impossível interpre-tar a eficácia da progesterona para indicações específicas. Com base nesses estudos, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a,b) concluiu não ser possível “indicar ras-treamento universal do comprimento do colo uterino em ges-tantes sem nascimento prematuro anterior, mas essa estratégia de rastreamento pode ser considerada”.

O ensaio mais recentemente publicado que abordou o uso de progestinas para a prevenção de nascimento prematuro in-cluiu 657 gestantes distribuídas randomicamente para trata-mento com 17-OHPC ou placebo (Grobman, 2012). Esse ensaio foi restrito às mulheres gestando feto único e com comprimento do colo < 30 mm detectado entre 16 e 22<sup>3/7</sup> semanas. O trata-mento semanal com 17-OHPC não reduziu a frequência de nas-cimentos pré-termo antes de 37 semanas. As análises de subgru-pos em função de comprimento do colo e idade gestacional ao nascimento estão resumidas na **Tabela 42-8**. Independentemen-te do comprimento do colo, o 17-OHPC não foi efetivo.

**TABELA 42-8** Comparação de 17-OHPC *versus* placebo para prevenção de nascimento pré-termo com < 37 semanas e < 34 semanas

Variável	17-OHPC N = 327	Placebo N = 330	RR (IC de 95%)	Valor p <sup>a</sup>
<b>Nascimento pré-termo com &lt; 37 semanas:</b>				
Comprimento do colo, mm				0,59
< 10	5/9 (56)	10/16 (63)	0,89 (0,4-1,78)	
10-20	19/50 (38)	18/40 (45)	0,84 (0,52-1,38)	
> 20	58/268 (21)	52/274 (19)	1,4 (0,82-1,52)	
<b>Nascimento pré-termo com &lt; 34 semanas:</b>				
Comprimento do colo, mm				0,49
< 10	5/9 (56)	6/16 (38)	1,48 (0,63-3,51)	
10-20	11/50 (22)	12/40 (30)	0,73 (0,36-1,48)	
> 20	25/268 (9)	30/274 (11)	0,85 (0,52-1,41)	

<sup>a</sup>Valor p com teste de interação de Breslow-Day.  
Dados apresentados como n/N (%).  
IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo; 17-OHPC, caproato de 17-hidroxiprogesterona.  
Dados de Grobman, 2012.



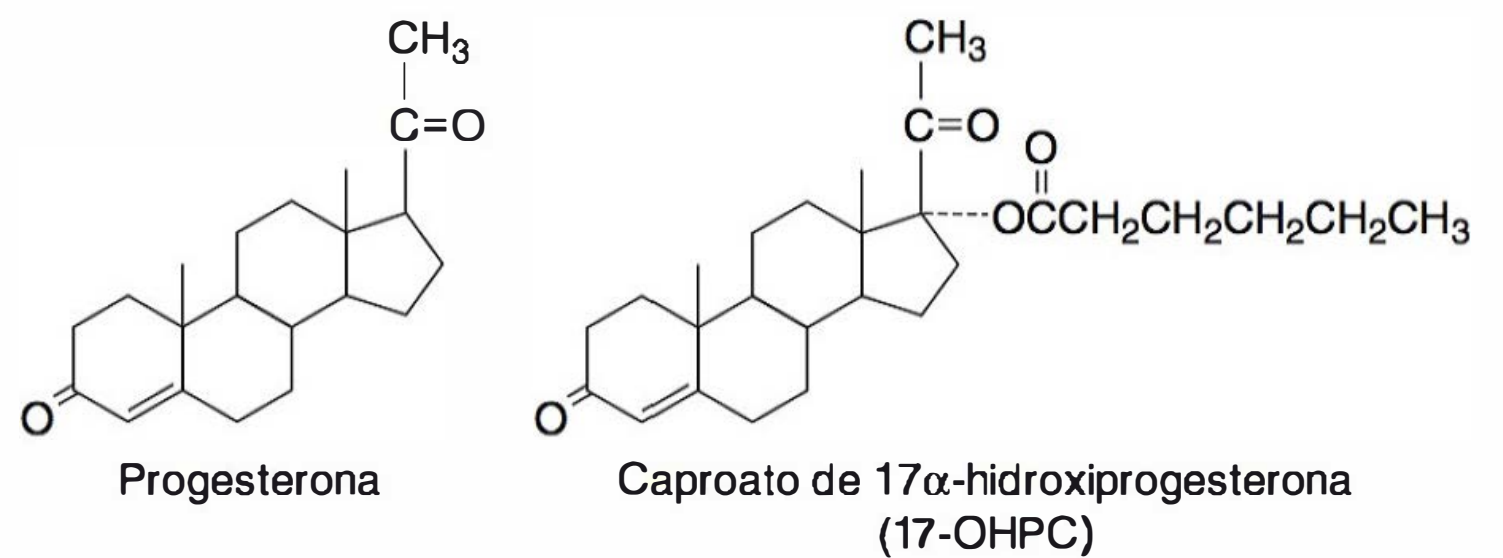
Outro acontecimento interessante com relação à terapia com progestina para nascimento pré-termo desde a última edição do *Obstetrícia de Williams* foi o lançamento no mercado do 17-OHPC, com preço inicial de venda ao consumidor de 1.500,00 dólares por dose injetável de 250 mg. Assim, o custo do tratamento de 20 semanas para uma gestante seria de 30.000 dólares. Isso causou um grande alvoroço entre as lideranças de organizações profissionais das áreas de obstetrícia e ginecologia. O Congresso Norte-Americano foi envolvido, e a FDA concedeu permissão para a disponibilização de compostos de 17-hidroxiprogesterona por farmácias como uma alternativa ao produto. Em Dallas, no ano de 2013, uma dose injetável de 17-OHPC formulada em farmácias teria um custo de 18 dólares. A fabricante do produto anterior protocolou pedido de falência em 4 de agosto de 2012. A companhia citou ter sido incapaz de avaliar o valor real de seu medicamento mais importante (St Louis Business Journal, 2012).

Então, como o médico em seu dia a dia lida com as evidências conflitantes sobre a eficácia das progestinas ao longo do espectro das diversas indicações específicas? Romero e Stanczyk (2013) argumentam que uma das explicações para as evidências conflitantes é que progesterona não é o mesmo que 17-OHPC (Figura 42-9). A progesterona é um esteroide natural produzido pelo corpo lúteo e pela placenta, enquanto o 17-OHPC é um esteroide sintético. Esses autores revisaram os dados de ciência básica sobre as progestinas natural e sintética em relação a seus efeitos sobre o útero e o colo em gestantes, animais e experimentos *in vitro*. Por exemplo, a progesterona natural suprimiu a contratilidade uterina em feixes obtidos durante cesariana, enquanto o 17-OHPC sintético não produziu esse efeito. Esse trabalho é uma fonte excelente de informações sobre as questões envolvidas com o uso de progestina em nascimentos pré-termo.

As evidências contra ou a favor da eficácia das progestinas na prevenção de nascimento pré-termo são claramente complexas. Como descrito nesta seção, quase todas as evidências corroborando o uso para alguma indicação específica podem ser de alguma forma questionadas. Atualmente, no Parkland Hospital, estamos prescrevendo injeções semanais de 17-hidroxiprogesterona formuladas na farmácia local para as gestantes com história de nascimento prematuro anterior. Em nossa visão, todas as demais indicações para o uso de progestina como meio de prevenir nascimentos prematuros estão em fase de investigação.

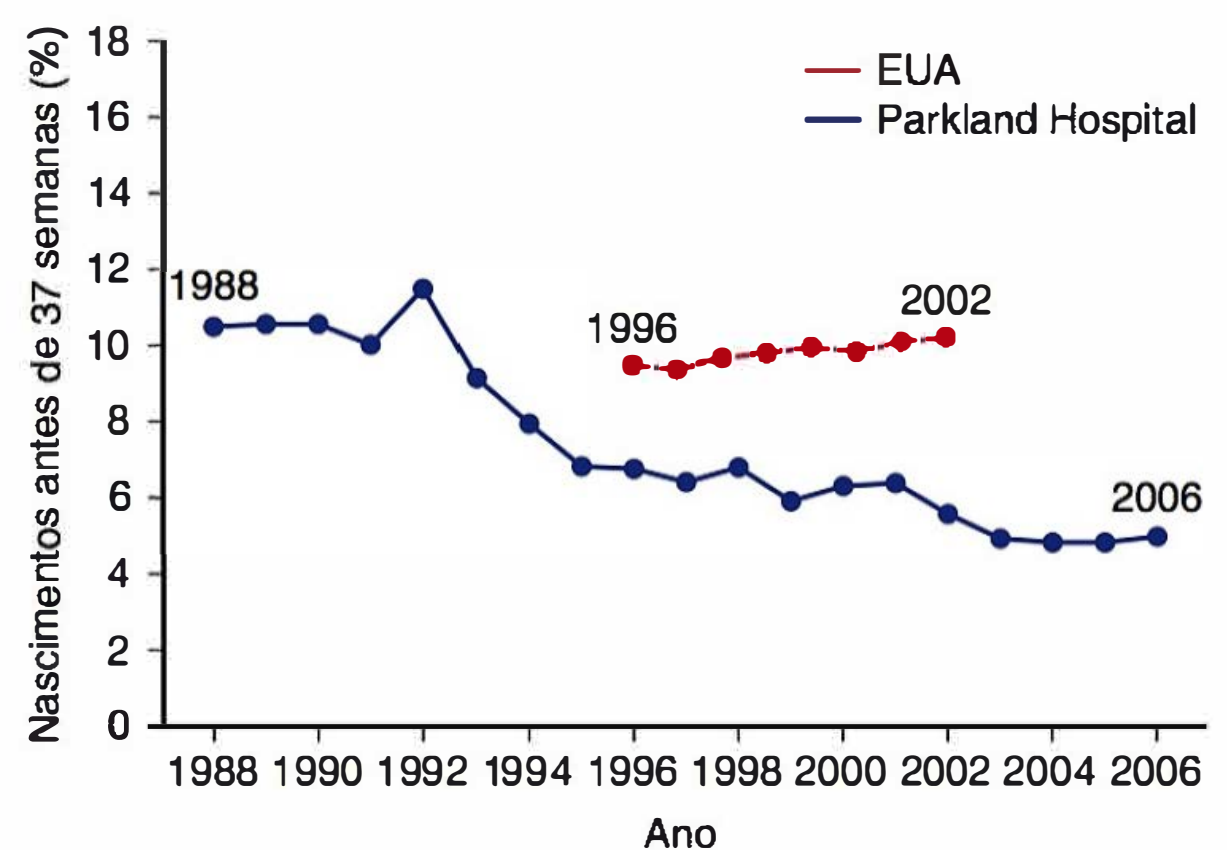
### Programas de cuidados em saúde pública com base geográfica

Um sistema de atenção ao pré-natal bem organizado resulta em redução da taxa de nascimentos prematuros nas populações indigentes de alto risco. As taxas decrescentes de nascimento prematuro observadas no Parkland Hospital entre 1988 e 2006, mostradas na Figura 42-10, coincidem com o aumento substancial na utilização do cuidado pré-natal. No início da década de 1990, houve um esforço concentrado para aumentar o acesso das gestantes aos cuidados pré-natais. A intenção foi desenvolver um programa completo desde a admissão no período pré-natal, passando pelo parto e avançando pelo puerpério. Clínicas de pré-natal foram estrategicamente posicionadas na cidade de Dallas, nos EUA, para facilitar o acesso de mulheres indigentes. Sempre que possível, essas clínicas foram estabelecidas junto com clínicas médicas e pediátricas abrangentes, o



**FIGURA 42-9** Estrutura química da progesterona e do caproato de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona.

que aumentou a frequência de pacientes. Como todo o sistema é operado pelo Parkland Hospital, a supervisão nas áreas administrativa e médica é acurada. Por exemplo, os protocolos de atenção pré-natal são utilizados pelo pessoal de enfermagem em todas as clínicas de forma a garantir atendimento homogêneo. As mulheres com alto risco de complicações na gestação são encaminhadas à clínica central na base hospitalar. Ali, há clínicas de cuidado à gestante de alto risco funcionando todos os dias da semana, com clínicas especializadas em gestantes com cesariana prévia, diabetes gestacional, doenças infecciosas, gestação multifetal e distúrbios hipertensivos. A equipe nessas clínicas é formada por médicos residentes e parteiras supervisionados por colegas especializados em medicina materno-fetal. Considerando que o Parkland Hospital trabalha com equipes médicas fechadas, todos os médicos atendentes são contratados pelo University of Texas Southwestern Department of Obstetrics and Gynecology. Os membros da faculdade concordaram em seguir os protocolos, utilizando a abordagem da prática médica com base em evidências. Assim, a atenção ao pré-natal passou a ser componente de um sistema abrangente e orquestrado de saúde pública de base comunitária. Juntando todos esses fatores, nossa hipótese é que a redução dos partos prematuros em nosso hospital pode ser atribuída ao programa de saúde pública de base geográfica que tem como alvo as populações minoritárias de gestantes. Um sistema semelhante de cuidado obstétrico para mulheres indigentes implantando pela University of Alabama, em Birmingham, também produziu resultados salutareos (Tita, 2011).



**FIGURA 42-10** Porcentagem de nascimentos antes de 37 semanas de gestação no Parkland Hospital entre 1988 e 2006 comparada com a dos EUA entre 1996 e 2002. A análise em ambas as coortes foi limitada aos nascidos vivos com peso ao nascer  $\geq 500$  g que tenham recebido cuidados de pré-natal. (Adaptada de Leveno, 2009, com autorização.)



## CONDUÇÃO DOS CASOS DE GESTAÇÃO PRÉ-TERMO COM RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Os métodos usados para diagnosticar ruptura de membranas foram detalhados no [Capítulo 22](#). O relato de saída de líquido pela vagina – seja na forma de fluxo contínuo ou em jorro – deve determinar exame imediato com espéculo para verificar se há acúmulo vaginal de líquido amniótico, presença de líquido claro originado no canal do colo ou ambos. A confirmação de ruptura de membranas geralmente deve ser acompanhada por exame ultrassonográfico para avaliar o volume de líquido amniótico, identificar a apresentação fetal e, caso não tenha sido determinada, estimar a idade gestacional. O líquido amniótico é ligeiramente alcalino (pH 7,1-7,3) em comparação com o das secreções vaginais (pH 4,5-6,0). Essa é a base para o uso de teste de pH para avaliar se há rotura de membranas. Contudo, sangue, sêmen, antissépticos e vaginose bacteriana também alcalinizam o meio, podendo causar resultados falso-positivos.

### História natural

Cox e colaboradores (1988) descreveram os resultados de 298 gestantes consecutivas no Parkland Hospital que evoluíram com parto após rotura espontânea de membranas entre 24 e 34 semanas de gestação. Ainda que tenha sido identificada em apenas 1,7% das gestações, essa complicação contribuiu para 20% das mortes perinatais. Ao se apresentarem, 75% das mulheres já estavam em trabalho de parto, 5% tiveram o parto imediato por outras complicações, e outras 10% evoluíram com parto nas 48 horas seguintes. Em apenas 7% foi possível retardar o nascimento em 48 horas após a rotura de membranas. Entretanto, esse último subgrupo parece ter se beneficiado com o atraso do parto, uma vez que não houve qualquer morte neonatal. Esse dado contrasta com os 80 óbitos em 1.000 recém-nascidos nas primeiras 48 horas após a ruptura de membranas. Nelson (1994) relatou resultados semelhantes.

O período entre as roturas prematuras de membranas pré-termo e o parto é inversamente proporcional à idade gestacional quando a ruptura ocorre (Carroll, 1995). Como mostra a [Figura 42-11](#), foram ganhos poucos dias quando as membranas se romperam durante o terceiro trimestre em comparação com o rompimento no segundo trimestre.

### Hospitalização

A maioria dos obstetras interna as mulheres com gestação prematura e rotura prematura de membranas pré-termo. A preocupação acerca dos custos de hospitalizações prolongadas em geral é irrelevante, uma vez que a maioria das mulheres entra em trabalho de parto uma semana ou menos após a rotura de membranas. Carlan e colaboradores (1993) distribuíram aleatoriamente 67 mulheres com rotura de membranas para acompanhamento em casa ou em hospital. Não foram observados benefícios com a hospitalização, e a permanência hospitalar entre as enviadas para casa foi reduzida em 50% – 14 contra 7 dias. É importante ressaltar que os pesquisa-

dores enfatizaram que esse estudo teria amostra insuficiente para que fosse possível concluir que o acompanhamento domiciliar seja seguro em relação ao prolapso de cordão umbilical.

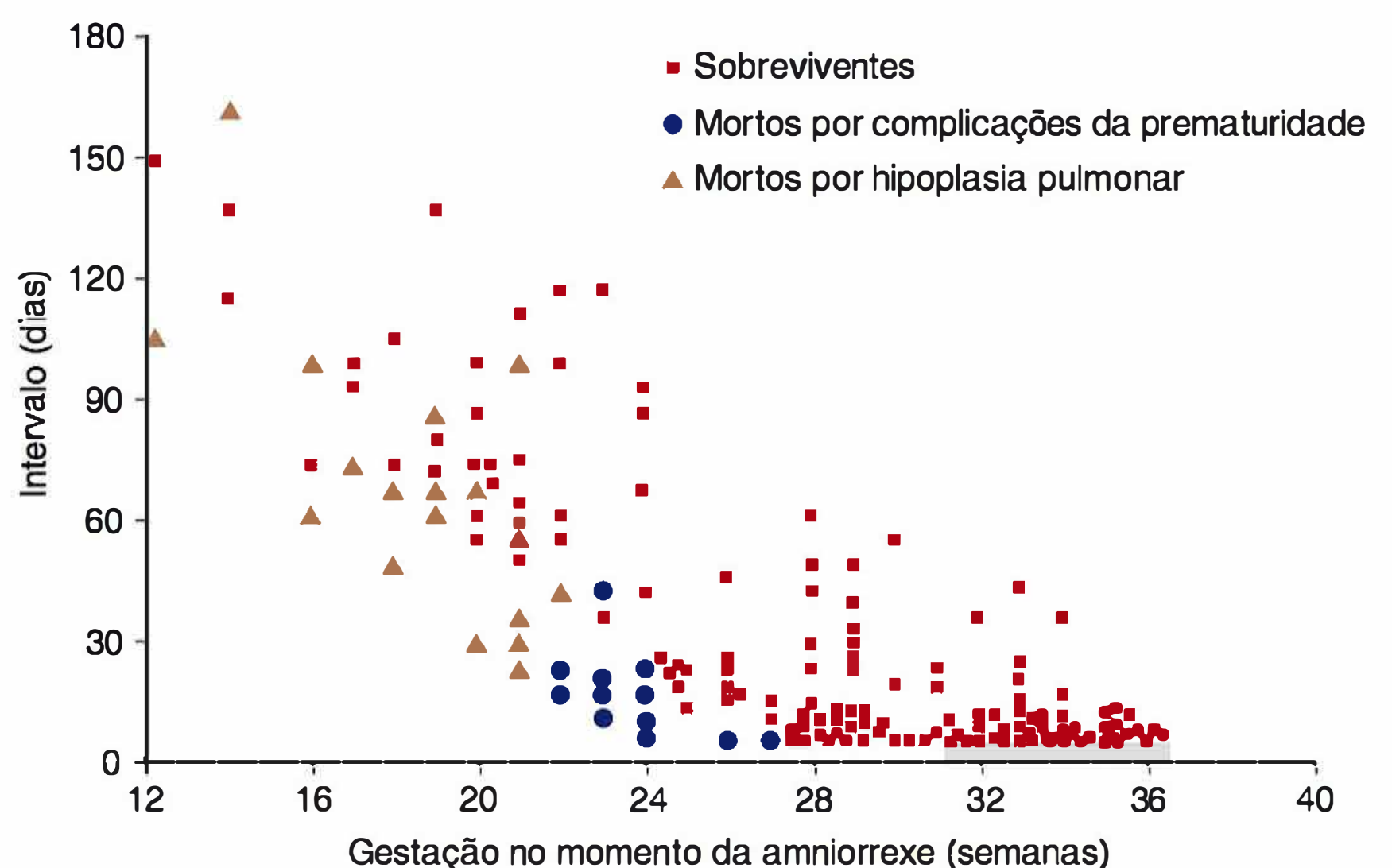
### Parto intencional

Antes do meio da década de 1970, o parto geralmente era induzido nas mulheres com ruptura de membranas pré-termo em razão do temor de sepse. Dois ensaios randomizados compararam indução do parto com conduta expectante nessas gestações. Mercer e colaboradores (1993) distribuíram aleatoriamente 93 gestantes entre 32 e 36 semanas para terem o parto induzido ou serem mantidas com conduta expectante. Em todos os casos, o perfil do surfactante revelou que havia maturidade pulmonar fetal. A indução intencional do parto reduziu o tempo de hospitalização materna e as taxas de infecção tanto nas mães quanto nos neonatos. Cox e colaboradores (1995), de forma semelhante, compararam 129 gestantes entre 30 e 34 semanas. A maturidade pulmonar fetal não foi avaliada. Houve uma morte fetal causada por sepse no grupo das gestantes acompanhadas com conduta expectante. Entre as com parto induzido, ocorreram três mortes fetais – duas por sepse e uma por hipoplasia pulmonar. Assim, nenhuma das duas condutas se mostrou superior quanto aos resultados perinatais.

### Conduta expectante

A despeito da extensa literatura acerca da conduta expectante para rotura prematura de membranas pré-termo, tocólise foi utilizada em poucos trabalhos. Em alguns estudos randomizados, as gestantes foram distribuídas para tocólise ou conduta expectante. Os pesquisadores concluíram que as intervenções ativas não melhoraram os resultados perinatais (Garite, 1981, 1987; Nelson, 1985).

Outras considerações a serem feitas acerca da conduta expectante nesses casos envolvem o uso de exame de toque do colo uterino e cerclagem. Alexander e colaboradores (2000) analisaram os achados obtidos em mulheres conduzidas de forma expectante entre 24 e 32 semanas de gestação. Os autores compararam as mulheres submetidas a um ou dois exames de toque do colo uterino com as que não foram examinadas com essa técnica.



**FIGURA 42-11** Relação entre tempo decorrido entre a ruptura de membranas pré-termo e o parto em 172 gestações de feto único. (Adaptada de Carroll, 1995, com autorização.)



ca. As mulheres que foram examinadas tiveram intervalo entre ruptura e nascimento de três dias, em comparação com os cinco dias entre aquelas que não foram examinadas. Essa diferença não produziu piora nos resultados maternos e fetais.

Há incerteza acerca de ruptura de membranas em mulheres que tenham sido tratadas com cerclagem. McElrath e colaboradores (2002) estudaram 114 mulheres com cerclagem que mais tarde evoluíram com ruptura de membranas antes de 34 semanas de gestação. Essas gestantes foram comparadas com 288 controles que não haviam sido tratadas com cerclagem. Os resultados foram equivalentes em ambos os grupos. Conforme discutido no [Capítulo 18](#), essa conduta é controversa.

### Riscos da conduta expectante

Os riscos materno e fetal variam de acordo com a idade gestacional em que ocorre a ruptura de membranas. Morales (1993b) acompanhou com conduta expectante 94 gestações de feto único com ruptura de membranas antes de 25 semanas. O ganho médio de tempo foi de 11 dias. *Conquanto 41% dos lactentes tenham sobrevivido até 1 ano de idade, apenas 27% eram neurologicamente normais.* Farooqi (1998), Winn (2000) e colaboradores relataram resultados semelhantes. Lieman e colaboradores (2005) não observaram melhora na evolução neonatal com conduta expectante além de 33 semanas. Por outro lado, McElrath e colaboradores (2003) verificaram que o prolongamento do período de latência após ruptura de membranas não estava associado a maior incidência de lesão neurológica.

O volume de líquido amniótico remanescente após a ruptura parece ter valor prognóstico nas gestações com menos de 26 semanas. Hadi e colaboradores (1994) descreveram 178 gestações com ruptura de membranas entre 20 e 25 semanas. Cerca de 40% das mulheres evoluíram com oligoidramnia, definida pela ausência de bolsões de líquido amniótico com 2 cm ou mais de tamanho. Praticamente todas as gestantes com oligoidramnia deram à luz antes de 25 semanas de gestação, e 85% daquelas com volume adequado de líquido amniótico tiveram seus filhos no terceiro trimestre de gravidez. Carroll e colaboradores (1995) não observaram casos de hipoplasia pulmonar em fetos nascidos com 24 semanas ou mais de gestação. Esse dado sugere que 23 semanas ou menos seja o limite para a ocorrência de hipoplasia pulmonar. Além disso, quando se cogita optar por conduta expectante, deve-se considerar a possibilidade de compressão e deformidades nos membros produzidas pela oligoidramnia ([Capítulo 11](#)).

Outros fatores de risco também foram avaliados. Nos neonatos nascidos de mulheres com lesões herpéticas em atividade e que foram tratadas com conduta expectante, o risco de morbidade infecciosa parece ter sido superado pelos riscos relacionados com o parto prematuro (Major, 2003). Lewis e colaboradores (2007) observaram que a conduta expectante em mulheres com ruptura prematura de membranas e apresentação não cefálica estaria associada a maior taxa de prolapso de cordão umbilical, em especial antes de 26 semanas.

### ■ Quadro clínico de corioamnionite

A maioria dos autores relata que o prolongamento da ruptura de membranas está associado a maiores índices de sepse fetal e materna (Ho, 2003). Quando é feito o diagnóstico de corioamnionite, devem ser iniciados esforços para interromper a gestação, preferencialmente com parto vaginal. A febre é o único indicador confiável para o diagnóstico, e temperaturas de 38°C

ou mais em gestantes com ruptura de membranas implicam infecção. A leucocitose materna isoladamente não se mostrou confiável. Nos casos acompanhados com conduta expectante, é obrigatório o monitoramento, buscando taquicardia materna ou fetal mantida, sensibilidade à palpação uterina ou secreção vaginal com odor fétido.

Com a corioamnionite, as morbidades fetal e neonatal aumentam de maneira substancial. Alexander e colaboradores (1998) estudaram 1.367 neonatos com peso muito baixo ao nascer, com parto realizado no Parkland Hospital. Cerca de 7% nasceram de mulheres com corioamnionite franca, e suas evoluções foram comparadas às de neonatos semelhantes sem infecção clínica. Aqueles no grupo infectado apresentaram maior incidência de sepse, síndrome do desconforto respiratório, convulsões com instalação precoce, hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular. Os pesquisadores concluíram que esses neonatos com peso muito baixo ao nascer eram vulneráveis a lesão neurológica e que tal fato poderia ser atribuído à corioamnionite.

Ainda que Locatelli e colaboradores (2005) tenham questionado esses achados, há outras evidências de que os neonatos com peso muito baixo tenham maior risco de sepse. Yoon e colaboradores (2000) observaram que a infecção intra-amniótica em neonatos prematuros estava relacionada com maiores taxas de paralisia cerebral. Petrova e colaboradores (2001) estudaram mais de 11 milhões de neonatos únicos nascidos vivos nos EUA entre 1995 e 1997. Durante o trabalho de parto, 1,6% das mulheres apresentou febre, e esse sinal mostrou-se um preditor forte de morte relacionada com infecção de neonatos tanto a termo quanto pré-termo. Bullard e colaboradores (2002) publicaram resultados semelhantes.

### ■ Aceleração da maturação pulmonar

Já foram propostos diversos eventos clínicos – alguns bem definidos – que seriam capazes de acelerar a produção de surfactante fetal (Gluck, 1979). Entre eles, encontravam-se doença renal crônica, cardiopatia, distúrbios hipertensivos, dependência de heroína, restrição do crescimento fetal, infarto placentário, corioamnionite e ruptura de membranas pré-termo. Contudo, embora essa noção tenha prevalecido por muitos anos, observações subsequentes não deram suporte a tais associações (Hallak, 1993; Owen, 1990).

### ■ Antibioticoterapia

A teoria de uma patogênese microbiana para parto pré-termo espontâneo ou rotura prematura de membranas fez muitos pesquisadores testarem a administração de diversos antibióticos para manutenção da gravidez. Mercer e colaboradores (1995) revisaram 13 ensaios randomizados realizados em gestantes antes de 35 semanas. A metanálise indicou que apenas três entre dez desfechos seriam *possivelmente* beneficiados: (1) menos mulheres evoluíram com corioamnionite, (2) menos neonatos evoluíram com sepse, e (3) a gravidez foi prolongada por sete dias com maior frequência nas mulheres que receberam antibióticos. Entretanto, a sobrevida neonatal não foi afetada, assim como as incidências de enterocolite necrosante, desconforto respiratório ou hemorragia intracraniana.

Para abordar mais profundamente essa questão, a MFMU Network concebeu um ensaio para estudar conduta expectante combinada com tratamento de sete dias com ampicilina, amo-



xicilina mais eritromicina ou placebo. As mulheres admitidas haviam tido ruptura de membranas entre 24 e 32 semanas de gestação. Não foram administrados tocolíticos ou corticosteroides. As mulheres tratadas com antibióticos apresentaram incidência significativamente menor de neonatos com síndrome do desconforto respiratório, enterocolite necrosante e desfechos adversos compostos (Mercer, 1997). O período de latência foi significativamente maior. Especificamente, 50% das mulheres tratadas com esquema de antibióticos mantiveram a gravidez após sete dias de tratamento em comparação com apenas 25% das que receberam placebo. Também se observou prolongamento significativo da gravidez por 14 e 21 dias. A colonização cervicovaginal com estreptococos do grupo B não alterou esses resultados.

Trabalhos recentes investigaram a eficácia de períodos menores de tratamento, além de outras associações de antibióticos. O tratamento por três dias foi comparado ao esquema de sete dias usando ampicilina ou ampicilina-sulbactam, tendo a efetividade sido similar no que se refere aos resultados perinatais (Lewis, 2003; Segel, 2003). De forma semelhante, na comparação entre eritromicina e placebo, obteve-se uma variedade de benefícios neonatais significativos com a eritromicina. Entretanto, o esquema com amoxicilina-ácido clavulânico não foi recomendado em razão de sua associação com maior incidência de enterocolite necrosante (Kenyon, 2004).

Alguns autores previram que a terapia prolongada com antibióticos nessas gestações poderia ter consequências indesejadas. Carroll (1996), Mercer (1999) e colaboradores alertaram que esse tipo de tratamento potencialmente aumentaria o risco de resistência bacteriana. Stoll e colaboradores (2002) estudaram 4.337 neonatos pesando entre 400 e 1.500 g e nascidos entre 1998 e 2000. Suas evoluções foram comparadas com as de 7.606 neonatos com peso ao nascer semelhante nascidos entre 1991 e 1993. A taxa global de sepse de instalação precoce não se alterou entre esses dois períodos. Contudo, a taxa de sepse por estreptococos do grupo B foi reduzida de 5,9 por 1.000 nascimentos no período entre 1991 e 1993 para 1,7 por 1.000 nascimentos no período entre 1998 e 2000. Comparando esses mesmos períodos, a taxa de sepse por *Escherichia coli* aumentou

– passando de 3,2 para 6,8 a cada 1.000 nascidos. Quase 85% dos coliformes isolados na coorte mais recente eram resistentes à ampicilina. Os neonatos com sepse de instalação precoce tiveram maior probabilidade de morrer quando infectados com coliformes. Kenyon e colaboradores (2008a) observaram que os antimicrobianos administrados para mulheres com rotura prematura de membranas pré-termo não tiveram efeito sobre a saúde das crianças avaliada aos 7 anos de idade.

Corticosteroides para acelerar a maturidade pulmonar fetal

A conferência para a construção de consenso (Consensus Development Conference) dos National Institutes of Health (NIH) (2000) recomendou um curso único pré-natal de corticosteroide para as gestantes com ruptura pré-termo de membranas antes de 32 semanas de gravidez e que não tenham qualquer evidência de corioamnionite. Desde então, muitas metanálises abordaram essa questão e, de acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d), é recomendável a terapia com dose única nos casos ocorridos entre 24 e 32 semanas. Não há consenso acerca de tratamento entre 32 e 34 semanas. Não se recomenda terapia com corticosteroide antes de 24 semanas de gestação.

Reparo de membranas

Na medicina, já foram usados selantes teciduais com diversos objetivos, e tais substâncias tornaram-se importantes na hemostasia cirúrgica, bem como para a estimulação da cicatrização. Devlieger e colaboradores (2006) revisaram a eficácia dos selantes no reparo de falhas nas membranas fetais, como ocorre nas rupturas pré-termo.

Recomendações de conduta

O esquema de conduta recomendado pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d) está resumido na **Tabela 42-9**. Essa conduta é semelhante à praticada no Parkland Hospital.

TABELA 42-9 Conduta recomendada às gestantes com ruptura pré-termo de membranas

Idade gestacional	Condução
34 semanas ou mais	Interrupção da gestação, geralmente com indução do parto Recomendada profilaxia contra estreptococos do grupo B
32 a 33 semanas completas	Conduta expectante, a não ser que se tenha comprovado haver maturidade pulmonar fetal Recomendada profilaxia contra estreptococos do grupo B Corticosteroides – não há consenso, mas alguns especialistas recomendam Antibióticos para prolongar a latência, caso não haja contraindicações
24 a 31 semanas completas	Conduta expectante Recomendada profilaxia contra estreptococos do grupo B Recomendado o uso de curso único de corticosteroide Tocolise – não há consenso Antibióticos para prolongar a latência, caso não haja contraindicações
Antes de 24 semanas <sup>a</sup>	Aconselhamento à paciente Conduta expectante ou indução do parto Não há indicação para profilaxia contra estreptococos do grupo B Não há indicação para corticosteroides Antibióticos – dados incompletos sobre seu uso para prolongamento da latência

<sup>a</sup>A combinação de peso ao nascer, idade gestacional e sexo fornece a melhor estimativa das chances de sobrevivência, devendo ser considerada a cada caso.



## CONDUÇÃO EM CASO DE PARTO PREMATURO COM MEMBRANAS INTACTAS

As gestantes com sinais e sintomas de parto prematuro com membranas intactas devem ser conduzidas de forma semelhante à descrita anteriormente para as gestantes com ruptura de membranas pré-termo. Se possível, deve-se retardar o parto nas gestações com menos de 34 semanas. Os medicamentos usados para reduzir ou suprimir as contrações uterinas prematuras são discutidos subsequentemente.

### Amniocentese para detectar infecção

Foram utilizados vários exames para diagnosticar infecção intra-amniótica. Romero e colaboradores (1993) avaliaram o valor diagnóstico do exame de líquido amniótico com contagem elevada de leucócitos, nível baixo de glicose e concentração elevada de IL-6, ou esfregaço positivo com coloração pelo Gram em 120 gestantes com parto pré-termo e membranas intactas. Foram consideradas infectadas as mulheres com cultura positiva do líquido amniótico. Esses pesquisadores concluíram que um resultado negativo na bacterioscopia pelo Gram foi 99% específico para excluir a presença de bactérias no líquido amniótico. A elevação do nível da IL-6 foi 82% sensível para detectar a presença de bactérias no líquido amniótico. Outros pesquisadores também encontraram correlação positiva entre IL-6 do líquido amniótico ou níveis de leucócitos e infecção corioamniótica (Andrews, 1995; Yoon, 1996). Apesar dessas correlações, a amniocentese para diagnóstico de infecção não melhorou os resultados das gestações nas mulheres com ou sem ruptura de membranas (Feinstein, 1986). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) concluiu que não há evidências suficientes para dar suporte à amniocentese rotineira para identificar infecção.

### Corticosteroides para maturação pulmonar fetal

Como os glicocorticoides aceleraram a maturação pulmonar em fetos prematuros de ovelha, Liggins e Howie (1972) investigaram seu uso em gestantes. A terapia com corticosteroides mostrou-se efetiva para reduzir a incidência de síndrome do desconforto respiratório e a taxa de mortalidade se o nascimento fosse postergado por pelo menos 24 horas após o início do uso de betametasona. Os lactentes inicialmente expostos aos corticosteroides estão sendo acompanhados, tendo atingido 31 anos sem qualquer efeito deletério detectado. Em 1995, o Painel da Conferência de Consenso dos NIH recomendou o uso de corticosteroides para aceleração da maturação fetal pulmonar nas gestantes com ameaça de parto prematuro.

Em um encontro subsequente, a Conferência de Consenso dos NIH (2000) concluiu que os dados existentes seriam insuficientes para avaliar a efetividade dos corticosteroides nas gestações complicadas por hipertensão arterial, diabetes, gravidez multifetal, restrição do crescimento fetal e hidropsia fetal. Entretanto, concluiu-se que seria razoável administrar corticosteroides em gestantes com tais complicações.

A questão da segurança fetal e neonatal, comparando doses intramusculares únicas e repetidas de corticosteroides para maturação pulmonar, foi objeto de dois grandes ensaios clínicos. Contudo, ainda que ambos tenham concluído que os cursos repetidos seriam benéficos à redução das taxas de morbidade

respiratória neonatal, as observações sobre as consequências em longo prazo foram muito diferentes. Especificamente, Crowther e colaboradores (2007) estudaram a evolução de 982 gestantes tratadas com uma dose única semanal de 11,4 mg de betametasona. Esses pesquisadores não observaram efeitos adversos nos infantes acompanhados até 2 anos de idade. Wapner e colaboradores (2007) estudaram crianças nascidas de 495 mulheres randomicamente incluídas para receber um curso único de corticosteroide ou doses repetidas que foram administradas semanalmente. A cada semana, foram administrados 12 mg de betametasona, seguidos por uma segunda dose aplicada 24 horas depois. Identificou-se um aumento não significativo nas taxas de paralisia cerebral nas crianças expostas a cursos repetidos. A dosagem dobrada de betametasona nesse estudo foi temerária porque há evidências experimentais indicando que os efeitos adversos dos corticosteroides dependem da dose. Bruschettini e colaboradores (2006) estudaram o equivalente a 12 mg *versus* 6 mg de betametasona administrados a gatas prenhas. Esses autores relataram que a dose menor esteve associada a efeitos menos graves sobre o crescimento somático sem afetar a proliferação de células cerebrais. Stiles (2007) resumiu as questões levantadas pelos dois estudos em seres humanas com a seguinte frase: “Benefício inicial, dúvidas em longo prazo”. Concordamos e, no Parkland Hospital, seguimos a recomendação do American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) de administrar um único curso de tratamento.

### Terapia de “resgate”

A expressão refere-se à administração de uma dose extra de corticosteroide quando o nascimento é iminente e já se passaram mais de sete dias desde a dose inicial. A Conferência de Consenso dos NIH de 2000 recomendou que a terapia de resgate não fosse utilizada rotineiramente, devendo ser reservada para ensaios clínicos. O primeiro ensaio randomizado foi publicado por Peltoniemi e colaboradores (2007), que alocaram 326 gestantes para receberem placebo ou esquema de resgate com dose única de 12 mg de betametasona. Paradoxalmente, esses autores concluíram que a dose de resgate de betametasona aumentou o risco de síndrome do desconforto respiratório. Em um estudo multicêntrico com 437 gestantes com menos de 33 semanas randomizadas para terapia de resgate ou placebo, Kurtzman e colaboradores (2009) relataram redução significativa das taxas de complicações respiratórias e morbidades neonatais compostas com a terapia de resgate com corticosteroides. No entanto, não se observaram diferenças nas taxas de mortalidade perinatal e de outras morbidades. Em outro ensaio clínico, McEvoy e colaboradores (2010) demonstraram que os lactentes tratados apresentaram maior complacência respiratória.

Garite e colaboradores (2009) incluíram randomicamente gestantes de feto único ou de gemelares, com menos de 33 semanas e com membranas intactas em um curso de “resgate” usando betametasona ou dexametasona ou placebo. Todas essas gestantes haviam completado um curso único de corticosteroide antes de 30 semanas de gestação e no mínimo 14 dias antes do “resgate”. Houve síndrome do desconforto respiratório em 41% dos recém-natos tratados com corticosteroide comparados aos 62% no grupo placebo. Não houve diferenças em outras morbidades atribuíveis à prematuridade. Em sua meta-análise, Crowther e colaboradores (2011) concluíram que se deve considerar administrar um novo curso único de corticosteroide naquelas gestantes cujo curso anterior tenha sido administrado



no mínimo sete dias antes e que tenham  $< 34$  semanas de gestação. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) assumiu a posição de *considerar* um curso único de resgate antenatal com corticosteroide nas gestantes que tenham menos de 34 semanas e cujo curso anterior tenha sido administrado no mínimo sete dias antes.

### Escolha do corticosteroide

Conforme resumido por Murphy (2007), há 10 anos se discute se a betametasona é superior à dexametasona para a maturação pulmonar fetal. Elimian e colaboradores (2007) incluíram randomicamente 299 mulheres entre 24 e 33 semanas de gestação para receberem betametasona ou dexametasona. Os dois medicamentos foram semelhantes na redução das taxas das principais morbidades em nascidos pré-termo.

### Antimicrobianos

Assim como ocorreu nos casos com rotura de membranas pré-termo, foram administrados antibióticos na tentativa de interromper partos prematuros. Os resultados foram decepcionantes. Em uma metanálise Cochrane realizada por King e colaboradores (2000), não foram encontradas diferenças nas taxas de síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido ou de sepse, comparando-se os grupos tratados com antimicrobianos ou placebo. Entretanto, esses autores encontraram aumento da morbidade perinatal no grupo tratado com antibióticos. Kenyon (2001) publicaram o estudo ORACLE Collaborative Group de 6.295 gestantes com parto prematuro espontâneo, membranas intactas, mas sem evidências de infecção. As mulheres foram distribuídas randomicamente para receberem tratamento com antibióticos ou placebo. Os desfechos primários de morte neonatal, doença pulmonar crônica e anormalidades cerebrais maiores foram similares em ambos os grupos. Em sua revisão, Goldenberg (2002) também concluiu que não seria recomendável o tratamento com antibióticos de gestantes evoluindo com parto prematuro se o único propósito for postergar o nascimento. Em estudo de seguimento do ensaio ORACLE II, Kenyon e colaboradores (2008b) relataram que a exposição dos fetos a antibióticos nesse cenário clínico esteve associada a aumento na taxa de paralisia cerebral aos 7 anos em comparação com a observada nas crianças não expostas.

### Repouso no leito

Trata-se de uma das intervenções prescritas com mais frequência durante a gravidez, ainda que seja uma das menos pesquisadas. Goldenberg (1994) revisou a literatura disponível sobre repouso no leito na gestação e não encontrou evidências para corroborar ou refutar os benefícios do repouso no leito ou de hospitalização para gestantes com ameaça de parto prematuro. Além disso, Sosa e colaboradores (2004) pesquisaram o banco de dados Cochrane e concluíram que as evidências não apoiam nem refutam o repouso no leito como meio de prevenir nascimento pré-termo.

Goulet e colaboradores (2001) randomizaram 250 gestantes canadenses para tratamento domiciliar ou hospitalar após tratamento de um episódio agudo de parto prematuro e também não observaram benefícios. Yost e colaboradores (2005) tentaram realizar um ensaio randomizado no Parkland Hospital, mas interromperam o estudo após seis anos em razão do baixo número de pacientes recrutadas. Nesse estudo, o

repouso no leito no hospital, comparado ao repouso no leito em domicílio, não produziu qualquer efeito sobre a duração da gravidez nas mulheres com ameaça de parto prematuro antes de 34 semanas. Kovacevich e colaboradores (2000) relataram que repouso no leito por três dias ou mais aumentou o índice de complicações tromboembólicas para 16 por 1.000 gestantes contra apenas 1 por 1.000 naquelas com deambulação normal. Promislow e colaboradores (2004) observaram perda óssea significativa em gestantes às quais foi prescrito repouso no leito em regime ambulatorial.

Recentemente, houve três artigos sobre repouso no leito publicados no periódico *Obstetrics & Gynecology*. Grobman e colaboradores (2013) observaram que quase 40% das mulheres recrutadas em um ensaio para estudar a eficácia do uso de 17-OHPC naquelas com colo curto determinado por ultrassonografia tiveram alguma forma de restrição de atividade. As mulheres com restrição da atividade tiveram probabilidade quase 2,5 vezes maior de ter parto prematuro antes de 34 semanas. Entretanto, esse achado talvez reflita viés de mensuração na medida em que as gestantes com restrição da atividade talvez tenham tido recomendação de repouso no leito por estarem sob risco maior de parto prematuro. Na mesma publicação, McCall e colaboradores (2013) resumiram a literatura existente sobre repouso no leito. Eles observaram que as evidências eram insuficientes para corroborar a indicação de repouso no leito e encontraram vários estudos demonstrando prejuízo com seu uso. Os autores opinaram que não seria ético continuar a recomendar repouso no leito. No editorial concomitante, Biggio (2013) demandou ensaios apropriados para esclarecer essas questões.

### Pessário cervical

Há interesse crescente no uso de pessário cervical para prevenção de nascimento pré-termo. Os anéis de silicone, também conhecidos como *pessário Arabin*, estão sendo usados para apoio do colo em mulheres com colo curto definido por ultrassonografia. Para 385 mulheres espanholas com comprimento cervical  $\leq 25$  mm, Goya e colaboradores (2012) utilizaram pessário de silicone ou conduta expectante. Houve parto espontâneo antes de 34 semanas de gestação em 6% das mulheres no grupo usando pessário em comparação com 27% no grupo com conduta expectante. Hui e colaboradores (2013) distribuíram aleatoriamente cerca de 100 mulheres com colo  $< 25$  mm e gestações entre 20 e 24 semanas para serem tratadas com pessário de silicone ou conduta expectante. O uso profilático de pessário de silicone não reduziu a taxa de nascimentos antes de 34 semanas. Esses dois estudos com resultados conflitantes foram os únicos ensaios randomizados publicados até o momento. Atualmente, a MFMU Network está fazendo um ensaio para estudar o uso de pessário para prevenção de parto pré-termo em gestações de gêmeos.

### Cerclagem de emergência ou de resgate

Há dados corroborando o conceito de que incompetência cervical e parto pré-termo são parte de um conjunto de eventos que leva ao nascimento prematuro. Como consequência, pesquisadores investigaram o possível papel da cerclagem após o início clinicamente identificado do trabalho de parto pré-termo. Harger (1983) concluiu que, se for identificada incompetência istmocervical em casos com ameaça de parto prematuro, pode-se tentar a cerclagem de emergência, ainda que com risco apreciável de



infecção e perda da gravidez. Althuisius e colaboradores (2003) distribuíram aleatoriamente 23 grávidas com incompetência istmocervical antes de 27 semanas de gestação para repouso no leito, com ou sem cerclagem, usando a técnica de McDonald. O atraso do parto foi significativamente maior no grupo tratado com cerclagem comparado com o grupo apenas com repouso no leito – 54 contra 24 dias. Terkildsen e colaboradores (2003) estudaram 116 gestantes submetidas à cerclagem de emergência no segundo trimestre de gestação. Nuliparidade, membranas estendendo-se além do orifício externo do colo e cerclagem antes de 22 semanas estiveram associadas a redução significativa na chance de continuação da gravidez além de 28 semanas.

### ■ **Tocólise para tratamento de trabalho de parto pré-termo**

Embora diversos fármacos e outras intervenções tenham sido utilizados para prevenir ou inibir parto prematuro, nenhum se mostrou completamente efetivo. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) concluiu que agentes tocolíticos não prolongam de maneira acentuada a gestação, mas podem retardar o nascimento em alguns casos por até 48 horas. Esse período pode ser suficiente para transporte a um centro obstétrico regional e permite a administração de terapia com corticosteroide. Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio ou indometacina são os tocolíticos recomendados para uso em curto prazo – até 48 horas. Por outro lado, o College concluiu que a “manutenção da terapia com tocolíticos não é efetiva para a prevenção de nascimento pré-termo e a melhora dos resultados neonatais, não sendo recomendada com esses objetivos”. Além disso, o College recomenda que as mulheres com contrações prematuras sem alterações no colo uterino, em especial aquelas com dilatação inferior a 2 cm, não sejam tratadas com tocolíticos.

### **Agonistas $\beta$ -adrenérgicos**

Diversos compostos reagem com os receptores  $\beta$ -adrenérgicos reduzindo os níveis intracelulares do cálcio ionizado e evitando a ativação das proteínas contráteis do miométrio (**Capítulo 21**). Nos EUA, ritodrina e terbutalina vêm sendo usadas em obstetrícia, mas apenas a primeira foi aprovada pela FDA para uso em trabalho de parto prematuro.

**Ritodrina.** De acordo com o Federal Register, a ritodrina foi voluntariamente retirada do mercado nos EUA em 2003. Nós a incluímos nessa discussão porque, com seu uso, acumulou-se conhecimento acerca dos medicamentos  $\beta$ -miméticos. Em um ensaio multicêntrico inicial, neonatos cujas mães haviam sido tratadas com ritodrina para ameaça de parto prematuro apresentaram taxas mais baixas de nascimento prematuro, morte e desconforto respiratório (Merkatz, 1980). Em um ensaio randomizado realizado no Parkland Hospital, Leveno e colaboradores (1986) concluíram que o tratamento intravenoso com o medicamento retardou o parto em 24 horas, mas sem produzir outros benefícios. Estudos adicionais utilizando agonistas  $\beta$ -adrenérgicos por via parenteral confirmaram retardo no nascimento por até 48 horas (Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992).

Infelizmente, esse atraso no nascimento prematuro não produziu benefícios para os fetos. Macones e colaboradores (1995) realizaram metanálise para avaliar a eficácia da terapia via *oral* com  $\beta$ -agonistas, não tendo comprovado benefícios. Keirse (1995b) sugeriu que esse breve retardo pode ajudar no transporte da gestante para instituições terciárias ou permitir

a maturação pulmonar fetal com corticosteroides. Embora essa justificativa intuitiva seja lógica, não há dados que a confirmem.

A infusão com  $\beta$ -agonistas resultou em efeitos colaterais maternos frequentes, às vezes graves ou, até mesmo, fatais. O edema pulmonar é uma preocupação especial, e sua contribuição para a morbidade será discutida no **Capítulo 47**. A tocolise foi a terceira causa mais comum do desconforto respiratório agudo e morte em gestantes ao longo de um período de 14 anos no Mississippi (Perry, 1998). O edema pulmonar é multifatorial. Entre os fatores de risco estão terapia tocolítica com agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, gestação multifetal, terapia concomitante com corticosteroide, tocolise por mais de 24 horas e infusão intravenosa de grande volume de cristaloides. Considerando que os  $\beta$ -agonistas causam retenção de sódio e água, com o tempo – em geral 24 a 48 horas – podem levar a sobrecarga de volume (Hankins, 1988). Os medicamentos foram implicados com aumento da permeabilidade capilar, distúrbios no ritmo cardíaco e isquemia do miocárdio.

**Terbutalina.** Esse agente  $\beta$ -agonista costuma ser usado para interrupção de trabalho de parto prematuro. Assim como a ritodrina, pode causar edema pulmonar (Angel, 1988). É possível administrar terbutalina de dose baixa em longo prazo por meio de bomba subcutânea (Lam, 1988). Comercializadas entre 1987 e 1993, essas bombas foram usadas em quase 25.000 gestantes para tratamento de trabalho de parto pré-termo (Perry, 2005). Os trabalhos publicados relatando efeitos adversos descrevem um caso de morte súbita materna e um de neonato com necrose miocárdica após a mãe ter usado a bomba durante 12 semanas (Fletcher, 1991; Hudgens, 1993). Elliott e colaboradores (2004) utilizaram infusão subcutânea contínua de terbutalina em 9.359 pacientes, relatando que apenas 12 mulheres experimentaram eventos adversos graves – particularmente edema pulmonar.

Entretanto, os ensaios randomizados não observaram benefícios com a terapia com bomba de terbutalina. Wenstrom e colaboradores (1997) distribuíram randomicamente 42 gestantes com trabalho de parto prematuro para serem tratadas com bomba de terbutalina, bomba com soro fisiológico ou terbutalina por via oral. Em outro ensaio, Guinn e colaboradores (1998) trataram randomicamente 52 gestantes com bomba de terbutalina ou bomba com soro fisiológico. A terbutalina não foi capaz de prolongar de maneira significativa a gravidez, prevenir partos prematuros ou melhorar os resultados neonatais em qualquer um desses estudos.

A terapia oral com terbutalina para prevenção de parto prematuro também não se mostrou efetiva (How, 1995; Parilla, 1993). Em um ensaio duplo-cego, Lewis e colaboradores (1996) estudaram 203 mulheres com gestação entre 24 e 34 semanas e trabalho de parto pré-termo interrompido. Essas gestantes foram randomicamente distribuídas para receber comprimido de 5 mg de terbutalina ou de placebo a cada quatro horas. As taxas de parto em uma semana foram semelhantes nos dois grupos, assim como período médio de latência, idade gestacional média ao nascer e incidência de parto prematuro recorrente. Em 2011, a FDA publicou uma advertência acerca do uso de terbutalina para tratamento de trabalho de parto pré-termo em razão dos graves efeitos colaterais maternos relatados.

### **Sulfato de magnésio**

Em concentração alta o suficiente, o íon magnésio é capaz de alterar a contratilidade do miométrio. Presumivelmente, ele atua como um antagonista do cálcio e, quando administrado



em doses farmacológicas, é capaz de inibir o trabalho de parto. Steer e Petrie (1977) concluíram que a administração de sulfato de magnésio por via intravenosa – 4 g em dose de ataque seguidos por infusão contínua de 2 g/h – normalmente interrompe o trabalho de parto. A farmacologia e a toxicologia do magnésio serão consideradas em mais detalhes no **Capítulo 40**. Samol e colaboradores (2005) encontraram 67 casos (8,5%) de edema pulmonar entre 789 gestantes às quais fora administrado sulfato de magnésio como tocolítico em seu hospital.

Existem apenas dois ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, avaliando a tocolise com sulfato de magnésio. Cotton e colaboradores (1984) compararam sulfato de magnésio, ritodrina e placebo em 54 gestantes em trabalho de parto pré-termo. Esses autores identificaram poucas diferenças nos resultados. Cox e colaboradores (1990) distribuíram aleatoriamente 156 mulheres para receberem infusão de sulfato de magnésio ou de soro fisiológico. As gestantes tratadas com sulfato de magnésio e seus fetos tiveram evoluções idênticas às das que receberam placebo. Considerando tais achados, esse método de tocolise foi abandonado no Parkland Hospital. Grimes (2006) revisou esse agente tocolítico e concluiu que não seria efetivo e que poderia causar malefícios.

Recentemente, a FDA (2013) advertiu contra o uso prolongado de sulfato de magnésio com o objetivo de interromper trabalho de parto pré-termo em razão de descalcificação óssea e fraturas em fetos expostos por mais de 5 a 7 dias. A complicação foi atribuída aos níveis baixos de cálcio nos fetos.

### Inibidores das prostaglandinas

As prostaglandinas estão intimamente envolvidas com o trabalho de parto normal (**Capítulo 21**). Os antagonistas atuam inibindo a síntese das prostaglandinas ou bloqueando a sua ação nos órgãos-alvo. Um grupo de enzimas, coletivamente denominadas  *sintases da prostaglandina* , é responsável pela conversão do ácido araquidônico livre em prostaglandina (**Figura 21-16**). Diversos fármacos bloqueiam esse sistema, como o ácido acetil-salicílico e a indometacina.

Zuckerman e colaboradores (1974) foram os primeiros a utilizar a indometacina como tocolítico em 50 gestantes. Seguiram-se trabalhos relatando a eficácia observada da indometacina na suspensão das contrações e na postergação do parto prematuro (Muench, 2003; Niebyl, 1980). Entretanto, Morales e colaboradores (1989, 1993a) compararam a indometacina com ritodrina ou sulfato de magnésio, não tendo encontrado diferenças nas eficácias para interromper a evolução dos partos prematuros. Berghella e colaboradores (2006) revisaram quatro ensaios com indometacina, administrada a gestantes com colo uterino curto medido por ultrassonografia, concluindo que essa terapia não seria efetiva.

A indometacina pode ser administrada por via oral ou retal. Devem ser administradas doses de 50 a 100 mg com intervalos de 8 horas, não devendo a dose diária total exceder 200 mg. As concentrações séricas em geral atingem o valor máximo 1 a 2 horas após a administração oral e um pouco mais cedo com a administração por via retal. A maioria dos trabalhos limitou o uso da indometacina a um período de 24 a 48 horas em razão da preocupação com a possibilidade de oligoidramnia, passível de ocorrer com tais doses. Se o volume de líquido amniótico for monitorado, será possível detectar precocemente o oligoidramnia, reversível com a suspensão da indometacina.

Foram realizados estudos caso-controle para avaliar os efeitos neonatais da exposição à indometacina administrada

para tratamento de trabalho de parto prematuro. Em um estudo com neonatos nascidos antes de se completarem 30 semanas de gestação, Norton e colaboradores (1993) identificaram enterocolite necrosante em 30% dos 37 neonatos expostos à indometacina, contra 8% dos 37 neonatos usados para controle. Também foram documentadas incidências mais altas de hemorragia intraventricular e persistência de canal arterial no grupo tratado com indometacina. O impacto da duração do tratamento e o momento de sua administração em relação ao nascimento não foram relatados. Por outro lado, vários pesquisadores questionaram a associação entre exposição à indometacina e enterocolite necrosante (Muench, 2001; Parilla, 2000). Por fim, Gardner (1996), Abbasi (2003) e colaboradores não observaram ligação entre uso de indometacina e hemorragia intraventricular, persistência de canal arterial, sepse, enterocolite necrosante ou morte neonatal.

Schmidt e colaboradores (2001) acompanharam 574 neonatos randomicamente distribuídos para receber indometacina ou placebo para a prevenção de hipertensão pulmonar causada por persistência de canal arterial. Os lactentes com peso entre 500 e 1.000 g foram acompanhados até a idade corrigida de 18 meses. Os tratados com indometacina tiveram incidência significativamente *reduzida* tanto de persistência de canal arterial como de hemorragia intraventricular grave. Entretanto, a sobrevida sem déficits foi semelhante nos dois grupos. Peck e colaboradores (2003) relataram que a terapia com indometacina por sete dias ou mais antes de 33 semanas de gestação não aumenta o risco de problemas médicos neonatais ou na infância. Duas metanálises sobre os efeitos da indometacina sobre os resultados neonatais apresentaram resultados conflitantes (Amin, 2007; Loe, 2005).

### Bloqueadores dos canais de cálcio

A atividade do miométrio está diretamente relacionada com o cálcio livre no citoplasma, e a redução de sua concentração inibe as contrações (**Capítulo 21**). Os bloqueadores dos canais de cálcio atuam inibindo, por vários mecanismos, a entrada de cálcio pelos canais existentes na membrana celular. Embora tenham sido desenvolvidos para tratar hipertensão arterial, sua capacidade de interromper o trabalho de parto prematuro foi avaliada.

Utilizando a base de dados Cochrane, Keirse (1995a) comparou a nifedipina com  $\beta$ -agonistas. O autor concluiu que, embora o tratamento com nifedipina tenha reduzido os nascimentos com peso inferior a 2.500 g, um número significativamente maior de recém-nascidos foi admitido em unidades de terapia intensiva. Outros pesquisadores também concluíram que os bloqueadores dos canais de cálcio, em especial a nifedipina, são agentes tocolíticos mais efetivos e seguros do que os  $\beta$ -agonistas (King, 2003; Papatsonis, 1997). Lyell e colaboradores (2007) randomizaram 192 mulheres com 24 a 33 semanas de gestação para serem tratadas com sulfato de magnésio ou nifedipina, não tendo encontrado diferenças expressivas na eficácia ou nos efeitos adversos. Salim e colaboradores (2012) distribuíram aleatoriamente 145 gestantes com trabalho de parto pré-termo entre 24 e 33 semanas para serem tratadas com nifedipina ou atosibana. Não foi identificada superioridade evidente de qualquer dos dois agentes quanto ao retardo do nascimento e, por outro lado, a morbidade observada foi equivalente. É importante ressaltar que não foram publicados ensaios randomizados comparando nifedipina e placebo para  *tocolise aguda* .

A associação de nifedipina e magnésio para tocolise é potencialmente perigosa. Ben-Ami (1994), Kurtzman (1993) e colabo-



radores relataram que a nifedipina aumenta os efeitos bloqueadores neuromusculares do magnésio, o que pode interferir nas funções cardíaca e pulmonar. How e colaboradores (2006) randomizaram 54 mulheres entre 32<sup>0/7</sup> e 34<sup>6/7</sup> semanas para serem tratadas com sulfato de magnésio mais nifedipina ou nenhum tocolítico, não tendo encontrado nem benefícios nem malefícios.

### Atosibana

Esse nonapeptídeo análogo de ocitocina é um antagonista competitivo das contrações induzidas por ocitocina. Goodwin e colaboradores (1995) descreveram sua farmacocinética em gestantes. Em ensaios clínicos randomizados, tal fármaco não melhorou de forma relevante os resultados neonatais, tendo sido associado a morbidade neonatal significativa (Moutquin, 2000; Romero, 2000). A FDA negou autorização para o uso da atosibana em razão das preocupações acerca de sua eficácia e segurança para feto e recém-nato. Goodwin (2004) revisou a história da atosibana nos EUA e na Europa, onde esse fármaco foi aprovado e é amplamente utilizado como tocolítico.

### Doadores de óxido nítrico

Esses potentes relaxantes da musculatura lisa produzem efeito sobre a vasculatura, o intestino e o útero. Em ensaios clínicos randomizados, a nitroglicerina, administrada pelas vias oral, transdérmica ou intravenosa, não se mostrou efetiva ou superior a outros tocolíticos. Além disso, a hipotensão materna foi um efeito colateral comum (Bisits, 2004; Clavin, 1996; El-Sayed, 1999; Lees, 1999).

### Resumo de tocolise no trabalho de parto pré-termo

Em muitas gestantes, os tocolíticos interrompem as contrações temporariamente, mas é raro prevenirem nascimentos prematuros. Em uma metanálise avaliando a terapia tocolítica, Gyetvai e colaboradores (1999) concluíram que, ainda que o parto possa ser atrasado tempo suficiente para a administração de corticosteroides, o tratamento não resulta em melhora na evolução perinatal. Berkman e colaboradores (2003) revisaram 60 trabalhos, concluindo que a terapia tocolítica é capaz de prolongar a gravidez, mas os  $\beta$ -agonistas não são melhores do que os outros fármacos e implicam perigo para as mães. Esses autores também concluíram não haver benefícios com a terapia tocolítica mantida.

Como regra geral, a opção pelo uso de tocolíticos deve ser acompanhada pela administração concomitante de corticosteroides. Os limites de idade gestacional para seu uso são tema de debates. Entretanto, considerando que os corticosteroides em geral não são usados após 33 semanas e que os resultados perinatais de neonatos prematuros costumam ser bons após esse período, a maioria não recomenda o uso de tocolíticos a partir de 33 semanas de gestação (Goldenberg, 2002).

### Trabalho de parto

Independentemente de o parto ser induzido ou espontâneo, devem-se investigar anormalidades na frequência cardíaca fetal e nas contrações uterinas. Preferimos o monitoramento eletrônico contínuo. Taquicardia fetal, em particular nos casos com ruptura de membranas, é sugestiva de sepse. Há evidências de que a acidemia intraparto pode intensificar algumas das complicações neonatais geralmente atribuídas ao nascimento prematuro. Por exemplo, Low e colaboradores (1995) observaram que a acidose intraparto – pH do sangue arterial umbilical inferior a 7

– teria papel importante nas complicações neonatais ([Capítulo 32](#)). De forma semelhante, Kimberlin e colaboradores (1996) observaram que as acidemias crescentemente intensas no sangue arterial umbilical estavam relacionadas com doenças respiratórias cada vez mais graves em neonatos prematuros. Apesar disso, não foram encontrados efeitos nas evoluções neurológicas neonatais em curto prazo, como hemorragia intracraniana.

As infecções causadas por estreptococos do grupo B são comuns e perigosas nos neonatos prematuros. Como consequência, conforme discutido no [Capítulo 64](#), há indicação para profilaxia.

### Parto

Caso não se verifique o relaxamento do canal vaginal, talvez seja necessária episiotomia, a ser realizada quando a cabeça fetal atinge o períneo. Dados relativos às evoluções perinatais não apoiam o uso rotineiro de parto a fórceps para proteger a cabeça “frágil” do prematuro. Uma equipe proficiente em técnicas de reanimação para a idade gestacional e preparada para os problemas específicos que possam ser encontrados deve estar presente na sala de parto. Aplicam-se os princípios da reanimação descritos no [Capítulo 32](#). A importância de pessoal especializado e de instituições capacitadas ao atendimento de recém-nascidos prematuros é ressaltada pela melhora nas taxas de sobrevivência desses neonatos nos centros de atenção terciária.

### Prevenção de hemorragia intracraniana em neonatos prematuros

Os neonatos prematuros com frequência apresentam sangramento da matriz germinativa intracraniana que pode evoluir como hemorragia intraventricular mais grave ([Capítulo 34](#)). Supôs-se que a cesariana, ao evitar o traumatismo causado pelo parto vaginal, poderia prevenir essas complicações. Contudo, os trabalhos subsequentes não validaram essa hipótese. Malloy (1991) analisou 1.765 neonatos com peso ao nascer inferior a 1.500 g, observando que a prática de cesariana não reduziu o risco de mortalidade ou de hemorragia intracraniana. Entretanto, Anderson (1988) fez uma interessante observação sobre o papel da cesariana na prevenção da hemorragia intracraniana em neonatos. Essas hemorragias mantêm correlação com exposição à fase ativa do trabalho de parto. Entretanto, os autores enfatizaram ser impossível evitar a fase ativa na maioria dos nascimentos pré-termo porque as decisões sobre a via do parto não são necessárias até que o trabalho de parto esteja bem estabelecido.

### Sulfato de magnésio para neuroproteção fetal

Há trabalhos intrigantes mostrando que neonatos com peso muito baixo ao nascer cujas mães tenham sido tratadas com sulfato de magnésio para trabalho de parto prematuro ou para pré-eclâmpsia tiveram menor incidência de paralisia cerebral avaliada aos 3 anos de idade (Grether, 2000; Nelson, 1995). Foram concebidos ensaios clínicos para investigar a hipótese sugerida por evidências epidemiológicas de que a terapia com sulfato de magnésio teria efeito neuroprotetor para o feto. Em um ensaio randomizado australiano, Crowther e colaboradores (2003) admitiram 1.063 grávidas em risco de parto iminente antes de 30 semanas de gestação e tratadas com sulfato de magnésio ou placebo. Esses pesquisadores demonstraram que a exposição ao magnésio melhorou alguns resultados neonatais. As taxas de morte neonatal e paralisia cerebral foram menores no



grupo tratado com magnésio, mas os dados desse estudo não tiveram força estatística suficiente. O ensaio multicêntrico francês publicado por Marret e colaboradores (2008) teve problemas semelhantes.

Evidências mais convincentes sobre a ação neuroprotetora do magnésio vieram do estudo da MFMU Network do NICHD, publicado por Rouse e colaboradores (2008). O *Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate (BEAM) Study* foi um ensaio controlado por placebo, realizado com 2.241 gestantes em risco de parto pré-termo iminente entre 24 e 31 semanas de gestação. Quase 87% delas haviam tido rotura prematura de membranas, e quase 20% tinham recebido sulfato de magnésio anteriormente para tocolise. Às gestantes randomizadas para receberem sulfato de magnésio, foram administrados 6 g em bolo ao longo de 20 a 30 minutos, seguidos por infusão de manutenção com 2 g/h. O sulfato de magnésio ainda estava sendo infundido no momento do nascimento em cerca de metade das gestantes tratadas. Houve seguimento por dois anos de 96% das crianças. Os resultados estão apresentados na **Tabela 42-10**. Esse ensaio pode receber interpretações diferentes dependendo da filosofia estatística. Alguns optam por interpretar que os achados significam que a infusão de sulfato de magnésio preveniria a paralisia cerebral independentemente da idade gestacional na qual a terapia tenha sido administrada. Aqueles com visão diferente concluem que esse ensaio apenas daria suporte ao uso do sulfato de magnésio para prevenção de paralisia cerebral antes de 28 semanas de gestação. Contudo, o certo é que a administração de sulfato de magnésio às mães não pode ser implicada com aumento das mortes perinatais, conforme relatado por Mittendorf (1997).

Após a publicação desse estudo, Doyle e colaboradores (2009) realizaram uma revisão Cochrane dos cinco ensaios randomizados, realizados para avaliar os efeitos neuroprotetores do sulfato de magnésio. Foram estudados 6.145 lactentes e, como esperado, a maioria teve origem nos grandes estudos multicêntricos da Austrália, da França e da MFMU Network. Os autores relataram que, comparada com a não exposição, a exposição ao magnésio reduziu de maneira significativa o risco de paralisia cerebral, com risco relativo de 0,68. Não houve efeitos significativos sobre as taxas de mortalidade ou outros déficits ou incapacidades neurológicos. Os revisores calcularam que o tratamento administrado a 63 gestantes teria prevenido um caso de paralisia cerebral.

No encontro anual de 2011 da Society for Maternal-Fetal Medicine, foi debatida a eficácia do magnésio para neuroproteção. Rouse (2011) defendeu os benefícios do sulfato de magnésio, enquanto Sibai (2011) questionou afirmando que os benefícios relatados com relação à neuroproteção seriam falso-positivos em razão de erros estatísticos na metanálise de Doyle (2009).

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) reconheceu que “nenhum dos estudos individualmente encontrou benefício no que se refere a seu desfecho primário”. Concluiu-se que “os médicos que optarem por usar sulfato de magnésio para neuroproteção fetal devem desenvolver diretrizes específicas para critérios de inclusão, esquema de tratamento [...]”. Subsequentemente, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a) publicou uma *Lista de Verificação de Segurança do Paciente* que pode ser usada caso se opte por utilizar sulfato de magnésio para neuroproteção.

**TABELA 42-10** Sulfato de magnésio para a prevenção de paralisia cerebral<sup>a</sup>

Resultado perinatal <sup>a</sup>	Tratamento		
	Sulfato de magnésio Nº (%)	Placebo Nº (%)	Risco relativo (IC de 95%)
Crianças com dois anos de acompanhamento	1.041 (100)	1.095 (100)	—
Morte fetal ou do lactente	99 (9,5)	93 (8,5)	1,12 (0,85-1,47)
Paralisia cerebral moderada ou grave:			
Global	20/1.041 (1,9)	3/1.095 (3,4)	0,55 (0,32-0,95)
< 28-31 semanas <sup>b</sup>	12/442 (2,7)	30/496 (6)	0,45 (0,23-0,87)
≥ 24-27 semanas <sup>b</sup>	8/599 (1,3)	8/599 (1,3)	1,00 (0,38-2,65)

<sup>a</sup>Resultados selecionados a partir do estudo Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate (BEAM).  
<sup>b</sup>Semanas de gestação quando da randomização.  
Dados de Rouse, 2008.  
IC, índice de confiança.

Em razão desses achados, no Parkland Hospital, a rotina é administrar sulfato de magnésio nos casos com ameaça de parto prematuro entre 24<sup>0/7</sup> e 24<sup>6/7</sup> semanas. Inicia-se com uma dose de ataque de 6 g, seguida por infusão de 2 g/h pelo período mínimo de 12 horas.

REFERÊNCIAS

Aagaard K, Riehle K, Ma J, et al: A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One* 7(6):e36466, 2012

Abbasi S, Gerdes JS, Sehdev HM, et al: Neonatal outcomes after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 189:782, 2003

Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, et al: Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birthweight infants. *Obstet Gynecol* 91:725, 1998

Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al: The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 183:1003, 2000

Althuisius SM, Dekker G, Hummel P, et al: Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 189:907, 2003

American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Washington, 2012, p 158

American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm labor. Technical Bulletin No. 206, June 1995

American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127, June 2012a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Prediction and prevention of preterm birth. Practice Bulletin No. 130, October 2012b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion No. 455, March 2010, Reaffirmed 2013a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. Committee Opinion No. 560, April 2013b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Nonmedically indicated early-term deliveries. Committee Opinion No. 561, April 2013c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 139, October 2013d

Amin SB, Sinkin RA, Glantz C: Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 197:486, 2007

Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, et al: Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 105:1084, 2005



- Ananth CV, Liu S, Joseph KS, et al: A comparison of foetal and infant mortality in the United States and Canada. *Int J Epidemiol* 38(2):480, 2009
- Anderson GD, Bada HS, Sibai BM, et al: The relationship between labor and route of delivery in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 158:1382, 1988
- Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, et al: Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 194:617, 2006
- Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, et al: Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 173:606, 1995
- Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, et al: Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 101:847, 2003
- Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA, et al: Carbohydrate intolerance in patients receiving oral tocolytics. *Am J Obstet Gynecol* 159:762, 1988
- Annas GJ: Extremely preterm birth and parental authority to refuse treatment—the case of Sidney Miller. *N Engl J Med* 35:2118, 2004
- Anum EA, Springel EH, Shriver MD, et al: Genetic contributions to disparities in preterm birth. *Pediatr Res* 65(1):1, 2009
- Arechavaleta-Velasco F, Mayon-Gonzalez J, Gonzalez-Jimenez M, et al: Association of type II apoptosis and 92-kDa type IV collagenase expression in human amniochorion in prematurely ruptured membranes with tumor necrosis factor receptor-1 expression. *J Soc Gynecol Investig* 9:60, 2002
- Bailit JL, Iams J, Silber A, et al: Changes in the indications for scheduled births to reduce nonmedically indicated deliveries occurring before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 120:241, 2012
- Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, et al: Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 191:1124, 2004
- Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E: The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *BJOG* 101:262, 1994
- Berghella V, Odibo AO, To MS, et al: Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 106(1):181, 2005
- Berghella V, Rust OA, Althuisius SM: Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 195:809, 2006
- Berkman ND, Thorp JM, Lohr KN, et al: Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 188:1648, 2003
- Biggio JR: Bed rest in pregnancy: time to put the issue to rest. *Obstet Gynecol* 121(6):1158, 2013
- Bisits A, Madsen G, Knox M, et al: The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 191:683, 2004
- Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, et al: Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 98:379, 2001
- Bruschettini M, van den Hove DL, Gazzolo D, et al: Lowering the dose of antenatal steroids: the effects of a single course of betamethasone on somatic growth and brain cell proliferation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 194:1341, 2006
- Buekens P, Alexander S, Boutsen M, et al: Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 344:841, 1994
- Bullard I, Vermillion S, Soper D: Clinical intraamniotic infection and the outcome for very low birth weight neonates [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 187:S73, 2002
- Buxton IL, Singer CA, Tichenor JN: Expression of stretch-activated two-pore potassium channels in human myometrium in pregnancy and labor. *PLoS One* 5(8):e12372, 2010
- Canadian Preterm Labor Investigators Group: Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 327:308, 1992
- Carey JC, Klebanoff MA: Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 192(4):1341, 2005
- Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, et al: Prevention of preterm birth in triplets using 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Obstet Gynecol* 113:285, 2009
- Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, et al: Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 81:61, 1993
- Carroll SG, Blott M, Nicolaidis KH: Preterm prelabor amniorrhexis: outcome of live births. *Obstet Gynecol* 86:18, 1995
- Carroll SG, Papaionnou S, Ntumazah IL, et al: Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *BJOG* 103:54, 1996
- Casanueva E, Ripoll C, Meza-Camacho C, et al: Possible interplay between vitamin C deficiency and prolactin in pregnant women with premature rupture of membranes: facts and hypothesis. *Med Hypotheses* 64:241, 2005
- Casey ML, Cox SM, Word RA, et al: Cytokines and infection-induced preterm labour. *Reprod Fertil Devel* 2:499, 1990
- Casey ML, MacDonald PC: Biomolecular mechanisms in human parturition: Activation of uterine decidua. In d'Arcangues C, Fraser IS, Newton JR, Odland V (eds): *Contraception and Mechanisms of Endometrial Bleeding*. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1990, p 501
- Casey ML, MacDonald PC: Transforming growth factor-beta inhibits progesterone-induced enkephalinase expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4022, 1996
- Chaim W, Mazor M: Intraamniotic infection with fusobacteria. *Arch Gynecol Obstet* 251:1, 1992
- Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, et al: Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* 124:1, 2002
- Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, et al: The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol* 118(6):1301, 2011
- Christian LM: Psychoneuroimmunology in pregnancy: immune pathways linking stress with maternal health, adverse birth outcomes, and fetal development. *Neurosci Biobehav Rev* 36(1):350, 2012a
- Christian LM, Iams JD, Porter K, et al: Epstein-Barr virus reactivation during pregnancy and postpartum: effects of race and racial discrimination. *Brain Behav Immun* 26(8), 1280, 2012b
- Chuang TH, Ulevitch RJ: Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8, and hTLR9. *Eur Cytokine Netw* 11:372, 2000
- Clavin DK, Bayhi DA, Nolan TE, et al: Comparison of intravenous magnesium sulfate and nitroglycerin for preterm labor: preliminary data. *Am J Obstet Gynecol* 174:307, 1996
- Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al: Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 309(22):2362, 2013
- Collaborative Home Uterine Monitoring Study Group: A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: active versus sham device. *Am J Obstet Gynecol* 173:1170, 1995
- Collins JW Jr, David RJ, Simon DM, et al: Preterm birth among African American and white women with a lifelong residence in high-income Chicago neighborhoods: an exploratory study. *Ethn Dis* 17(1):113, 2007
- Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC: Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 295:1809, 2006
- Consortium on Safe Labor: Respiratory morbidity in preterm births. *JAMA* 301(1):419, 2010
- Cook CM, Ellwood DA: A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *BJOG* 103:16, 1996
- Copper RL, Goldenberg RL, Dubard MB, et al: Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks' gestation: prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 172:666, 1995
- Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, et al: Comparison between magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor: a randomized study. *J Reprod Med* 29:92, 1984
- Cox SM, Leveno KJ: Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30–34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 86:875, 1995
- Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ: Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 163:767, 1990
- Cox SM, Williams ML, Leveno KJ: The natural history of preterm ruptured membranes: what to expect of expectant management. *Obstet Gynecol* 71:558, 1988
- Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al: Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 357:1179, 2007
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al: Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2669, 2003
- Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, et al: Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk for preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochran Database Syst Rev* 6:CD003935, 2011
- Culhane JE, Rauh V, McCollum KF, et al: Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 187(5):1272, 2002
- Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G, et al: Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: a review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol* 195:1512, 2006
- Dinarello CA: The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 20:S1, 2002
- Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, et al: The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol* 110:318, 2007
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton S, et al: Magnesium sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004661, 2009



- Eichenwald EC, Stark AR: Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 358(16):1700, 2008
- El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, et al: Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol* 95:1056, 2000
- Elimian A, Garry D, Figueroa R, et al: Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (Betacode Trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 110:26, 2007
- Elliott JP, Istwan NB, Rhea D, et al: The occurrence of adverse events in women receiving continuous subcutaneous terbutaline therapy. *Am J Obstet Gynecol* 191:1277, 2004
- El-Sayed Y, Riley ET, Holbrook RH, et al: Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol* 93:79, 1999
- Esplin MS, Romero R, Chaiworapongsa T, et al: Amniotic fluid levels of immunoreactive monocyte chemoattractant protein-1 increase during term parturition. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14:51, 2003
- Esplin MS, Varner MW: Genetic factors in preterm birth—the future. *BJOG* 112 Suppl 1):97, 2005
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al: Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 196:e1.147, 2007
- Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, et al: Survival and 2-year outcome with expectant management of second trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 92:895, 1998
- Feinstein SJ, Vintzileos AM, Lodeiro JG, et al: Amniocentesis with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 68:147, 1986
- Fletcher SE, Fyfe DA, Case CL, et al: Myocardial necrosis in a newborn after long-term maternal subcutaneous terbutaline infusion for suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 165:1401, 1991
- Fonseca EB, Celik E, Para M, et al: Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 357:462, 2007
- Fortunato SJ, Menon R: IL-1 beta is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6. *Placenta* 24:922, 2003
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ: MMP/TIMP imbalance in amniotic fluid during PROM: an indirect support for endogenous pathway to membrane rupture. *J Perinat Med* 27:362, 1999a
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ: Role of tumor necrosis factor-alpha in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol* 187:1159, 2002
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ: Stromelysins in placental membranes and amniotic fluid with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 94:435, 1999b
- Fuchs K, Albright C, Scott K, et al: Obstetric factors affecting respiratory morbidity among late preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 199(6SA):S63, 2008
- Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al: Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 4(132):132ra52, 2012
- Gardner MO, Owen J, Skelly S, et al: Preterm delivery after indomethacin: a risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* 41:903, 1996
- Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, et al: Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. *Am J Obstet Gynecol* 141:508, 1981
- Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, et al: A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 157:388, 1987
- Garite TJ, Kurtzmann J, Maurel K, et al: Impact of a “rescue course” of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 200:248.e1, 2009
- Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al: Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 379(9828):1790, 2012
- Gerber S, Vial Y, Hohlfield P, et al: Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 187:518, 2003
- Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, et al: Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 109:384, 2007
- Gielchinsky Y, Mankuta D, Samueloff A, et al: First pregnancy in women over 45 years of age carries increased obstetrical risk [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 187:S87, 2002
- Gluck L: Fetal lung maturity. Paper presented at the 78th Ross Conference on Pediatric Research, San Diego, May 1979
- Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews W, et al: Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 104:777, 2004
- Goldenberg RL: The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 100:1020, 2002
- Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, et al: Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 84:131, 1994
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Preterm birth 1: epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371:75, 2008
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 342:1500, 2000
- Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al: The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 175:1047, 1996
- Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, et al: The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 194:650, 2006
- Gomez R, Romero R, Edwin SS, et al: Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 11:135, 1997
- Gomez R, Romero R, Glasasso M, et al: The value of amniotic fluid -interleukin-6, white blood cell count, and gram stain in the diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity in patients at term. *Am J Reprod Immunol* 32:200, 1994
- Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R: Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:3, 2002
- Gonzalez JM, Xu H, Ofori E, et al: Toll-like receptors in the uterus, cervix, and placenta: is pregnancy an immunosuppressed state? *Am J Obstet Gynecol* 197(3):296, 2007
- Goodwin TM: The Gordian knot of developing tocolytics. *J Soc Gynecol Invest* 11(6):339, 2004
- Goodwin TM, Millar L, North L, et al: The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 173:913, 1995
- Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, et al: The anti-inflammatory limb of the immune response in preterm labor, intra-amniotic infection/inflammation, and spontaneous parturition at term: a role for interleukin-10. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21(8):529, 2008
- Goulet C, Gevry H, Lemay M, et al: A randomized clinical trial of care for women with preterm labour: home management versus hospital management. *CMAJ* 164:985, 2001
- Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al: Cervical pessary in pregnancy women with a short cervix (PECEP): an open-label randomized controlled trial. *Lancet* 379(9828):1800, 2012
- Gravett MG, Adams KM, Sadowsky DW, et al: Immunomodulators plus antibiotics delay preterm delivery after experimental intraamniotic infection in a nonhuman primate model. *Am J Obstet Gynecol* 197(5):518.e1, 2007
- Gravett MG, Hitti J, Hess DL, et al: Intrauterine infection and preterm delivery: evidence for activation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Am J Obstet Gynecol* 182:1404, 2000
- Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, et al: Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 183:717, 2000
- Grimes DA, Nanda K: Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol* 108:986, 2006
- Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, et al: Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 121:1181, 2013
- Grobman WA, Thom EA, Spong CY, et al: 17alpha-Hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *Am J Obstet Gynecol* 207(5):390.e1, 2012
- Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA: Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 191:235, 2004
- Gross G, Imamura T, Vogt SK, et al: Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents inflammation-mediated preterm labor in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278(6):R1415, 2000
- Guillen Ú, DeMauro S, Ma L, et al: Survival rates in extremely low birthweight infants depend on the denominator: avoiding potential for bias by specifying denominators. *Am J Obstet Gynecol* 205:328.e1, 2011
- Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, et al: Terbutaline pump maintenance therapy for prevention of preterm delivery: a double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 179:874, 1998
- Gyettvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al: Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 94:869, 1999
- Hadi HA, Hodson CA, Strickland D: Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 170:1139, 1994
- Hallak M, Bottoms SF: Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes: a myth. *Am J Obstet Gynecol* 169:1045, 1993



- Hamilton S, Oomomian Y, Stephen G, et al: Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor. *Biol Reprod* 86(2):39, 2012
- Hampton T: Genetic link found for premature birth risk. *JAMA* 296:1713, 2006
- Hankins GD, Hauth JC, Cissik JH, et al: Effects of ritodrine hydrochloride on arteriovenous blood gas and shunt in healthy pregnant yellow baboons. *Am J Obstet Gynecol* 158:658, 1988
- Harger JM: Cervical cerclage: patient selection, morbidity, and success rates. *Clin Perinatol* 10: 321, 1983
- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al: Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38:18, 2011
- Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, et al: Psychological stress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ* 307(6898):234, 1993
- Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, et al: Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 96:490, 2000
- Hillier SL, Martius J, Krohn M, et al: A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 319:972, 1988
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birthweight infant. *N Engl J Med* 333:1737, 1995
- Himes KP, Simhan HN: Plasma corticotropin-releasing hormone and cortisol concentrations and perceived stress among pregnant women with preterm and term birth. *Am J Perinatol* 28(6):443, 2011
- Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, et al: Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 98:1080, 2001
- Ho M, Ramsey P, Brumfield C, et al: Changes in maternal and neonatal infectious morbidity as latency increases after preterm premature rupture of membranes [Abstract]. *Obstet Gynecol* 101:41S, 2003
- Hobel C, Culhane J: Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr* 133:1709S, 2003
- Holmlund U, Cabers G, Dahlfors AR, et al: Expression and regulation of the pattern recognition receptors Toll-like receptor-2 and Toll-like receptor-4 in the human placenta. *Immunology* 107:145, 2002
- Holt R, Timmons BC, Akgul Y, et al: The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth. *Endocrinology* 152:1036, 2011
- Holzman C, Jetton J, Siler-Khodr T, et al: Second trimester corticotropin-releasing hormone levels in relation to preterm delivery and ethnicity. *Obstet Gynecol* 97:657, 2001
- How HY, Hughes SA, Vogel RL, et al: Oral terbutaline in the outpatient management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 173:1518, 1995
- How HY, Zafaranchi L, Stella CL, et al: Tocolysis in women with preterm labor between 32<sup>0/7</sup> and 34<sup>6/7</sup> weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 194:976, 2006
- Hua R, Pease JE, Cheng W, et al: Human labour is associated with decline in myometrial chemokine receptor expression: the role of prostaglandins, oxytocin, and cytokines. *Am J Reprod Immunol* 69:21, 2013
- Hudgens DR, Conradi SE: Sudden death associated with terbutaline sulfate administration. *Am J Obstet Gynecol* 169:120, 1993
- Hui SYA, Chor CM, Lau TK, et al: Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 30:283, 2013
- Iams JD, Clapp DH, Contox DA, et al: Does extraamniotic infection cause preterm labor? Gas-liquid chromatography studies of amniotic fluid in amnionitis, preterm labor, and normal controls. *Obstet Gynecol* 70:365, 1987
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 334:567, 1996
- Iams JD, Johnson FF, Parker M: A prospective evaluation of the signs and symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol* 84:227, 1994
- Iams JD, Newman RB, Thom EA, et al: Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 346:250, 2002
- Iams JD, Stilson R, Johnson FF, et al: Symptoms that precede preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 162:486, 1990
- Ingelfinger JR: Prematurity and the legacy of intrauterine stress. *N Engl J Med* 356:2093, 2007
- Institute of Medicine: Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington, National Academies Press, 2007
- Jacobsson B, Holst RM, Wennerholm UR, et al: Monocyte chemotactic protein-1 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intraamniotic inflammation, and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 189:1161, 2003
- Janssens S, Beyaert R: Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev* 16:637, 2003
- Joseph KS, Huang L, Liu S, et al: Reconciling the high rates of preterm and postterm birth in the United States. *Obstet Gynecol* 109(4):813, 2007
- Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, et al: Cytokines, prostaglandins and parturition—a review. *Placenta* 24:S33, 2003
- Keirse MJNC: Calcium antagonists vs. betamimetics in preterm labour. In Neilson JP, Crowther C, Hodnett ED, et al (eds): *Pregnancy and Childbirth Module*. Cochrane Database System Review Issue 2. Oxford, Update Software, 1995a
- Keirse MJNC: New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 173:618, 1995b
- Kent AS, Sullivan MH, Elder MG: Transfer of cytokines through human fetal membranes. *J Reprod Fertil* 100:81, 1994
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J: Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 104:1051, 2004
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al: Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 372:1310, 2008a
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al: Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 372:1319, 2008b
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi, et al: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. *Lancet* 357:989, 2001
- Kimberlin DF, Hauth JC, Goldenberg RL, et al: Relationship of acid-base status and neonatal morbidity in 1000 g infants. *Am J Obstet Gynecol* 174:382, 1996
- King J, Flenady V: Antibiotics for preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000246, 2000
- King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour: a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 43:192, 2003
- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al: Induction of labour versus expectant monitoring for gestation hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 374:979, 2009
- Korita D, Sagawa N, Itoh H, et al: Cyclic mechanical stretch augments prostacyclin production in cultured human uterine myometrial cells from pregnant women: possible involvement of up-regulation of prostacyclin synthase expression. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5209, 2002
- Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, et al: The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 182:1089, 2000
- Kragt H, Keirse MJ: How accurate is a woman's diagnosis of threatened preterm delivery? *BJOG* 97:317, 1990
- Kramer MS, Coates AL, Michoud MC, et al: Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 86:744, 1995
- Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, et al: Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 80:173, 1992
- Kurtzman J, Garite T, Clark R, et al: Impact of a "rescue course" of antenatal corticosteroids (ACS): a multi-center randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):248.e1, 2009
- Kurtzman JL, Thorp JM Jr, Spielman FJ, et al: Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am J Perinatol* 10:450, 1993
- Lam F, Gill P, Smith M, et al: Use of the subcutaneous terbutaline pump for long-term tocolysis. *Obstet Gynecol* 72:810, 1988
- Lee HC, Gould JB: Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates. *Obstet Gynecol* 107:97, 2006
- Lee SE, Romero R, Jung H: The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 197(3):294, 2007
- Lee SE, Romero R, Park CW: The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 198(6):633, 2008
- Lees CC, Lojcono A, Thompson C, et al: Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *Obstet Gynecol* 94:403, 1999
- Leeson SC, Maresh MJA, Martindale EA, et al: Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk symptomatic pregnancies. *BJOG* 103:48, 1996
- Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al: Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 189:139, 2003a



- Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, et al: Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 188:752, 2003b
- Leung TN, Chung TK, Madsen G, et al: Rate of rise in maternal plasma -corticotrophin-releasing hormone and its relation to gestational length. *BJOG* 108:527, 2001
- Leveno KJ, Klein VR, Guzick DS, et al: Single-centre randomised trial of ritodrine hydrochloride for preterm labour. *Lancet* 1:1293, 1986
- Leveno KJ, McIntire DD, Bloom SL, et al: Decreased preterm births in an inner-city public hospital. *Obstet Gynecol* 113(3):578, 2009
- Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG, et al: Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 188:1413, 2003
- Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, et al: Expectant management of preterm premature rupture of membranes and nonvertex presentation: what are the risks? *Am J Obstet Gynecol* 196:566, 2007
- Lewis R, Mercer BM, Salama M, et al: Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 175:834, 1996
- Li D, Liu L, Odouli R: Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 24:146, 2008
- Li D-K, Odouli R, Liu L, et al: Transmission of parentally shared human leukocyte antigen alleles and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 104:594, 2004
- Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, et al: Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 105:12, 2005
- Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50:515, 1972
- Likis FE, Velez Edwards DR, Andrews JC, et al: Progestogens for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol* 120:897, 2012
- Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB: Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 196:424, 2007
- Lobel M: Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes. *J Behav Med* 17:225, 1994
- Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, et al: Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstet Gynecol* 193:947, 2005
- Lockwood CJ: Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 180:S264, 1999
- Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al: Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 325:669, 1991
- Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM: Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 106:173, 2005
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ: Newborn complication after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 172:805, 1995
- Luke B, Mamelle N, Keith L, et al: The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses study. *Am J Obstet Gynecol* 173:849, 1995
- Lyall F, Lye S, Teoh T, et al: Expression of G $\alpha$ , connexin-43, connexin-26, and EP1, 3, and 4 receptors in myometrium of prelabor singleton versus multiple gestations and the effects of mechanical stretch and steroids on G $\alpha$ . *J Soc Gynecol Invest* 9:299, 2002
- Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, et al: Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 110:61, 2007
- Macones GA, Berlin M, Berlin JA: Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 85:313, 1995
- Macones GA, Parry S, Elkousy M, et al: A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 190:1504, 2004
- Major CA, Towers CW, Lewis DF, et al: Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 188:1551, 2003
- Malloy MH, Onstad L, Wright E: The effect of cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 77:498, 1991
- Marret S, Marpeau L, Bénichou J: Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. *Pediatrics* 121(1):225, 2008
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 55(1):1, 2006
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 57(7):1, 2009a
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 60:1, 2011
- Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, et al: Born a bit too early: recent trends in later preterm births. *NCHS Data Brief* 24:1, 2009b
- Martin JA, Menacker F: Expanded health data from the new birth certificate, 2004. *Natl Vital Stat Rep* 55(12):1, 2007
- Mathews TJ, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 61(8):1, 2013
- Maymon E, Romero R, Pacora P, et al: Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 183(4):914, 2000
- McCall CA, Grimes DA, Drapkin Lyerly A: "Therapeutic" bed rest in pregnancy unethical and unsupported by data. *Obstet Gynecol* 121:1305, 2013
- McElrath TF, Allred E, Leviton A: Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at < 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 189:794, 2003
- McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, et al: Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 187:1147, 2002
- McEvoy C, Schilling D, Segel S, et al: Improved respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 202(6):544.e1, 2010
- McGrath S, McLean M, Smith D, et al: Maternal plasma corticotropin-releasing hormone trajectories vary depending on the cause of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 186:257, 2002
- McGrath S, Smith R: Prediction of preterm delivery using plasma corticotrophin-releasing hormone and other biochemical variables. *Ann Med* 34:28, 2002
- McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, et al: Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 173:1337, 1995
- McIntire DD, Leveno KJ: Neonatal mortality and morbidity rates in later preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 111:35, 2008
- McLean M, Bisits A, Davies J, et al: A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1(5):460, 1995
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al: Prevention of recurrent preterm delivery by 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 348:2379, 2003
- Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al: Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales, I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 173:590, 1995
- Mercer BM: Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 101:178, 2003
- Mercer BM, Arheart KL: Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 346:1271, 1995
- Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, et al: Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 181:816, 1999
- Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, et al: Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 169:775, 1993
- Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al: Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 278:989, 1997
- Merkatz IR, Peter JB, Barden TP: Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor, II. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol* 56:7, 1980
- Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, et al: Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 355:1885, 2006
- Mittendorf R, Covert R, Boman J, et al: Is tocolytic magnesium sulfate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 350:1517, 1997
- Miyazaki K, Furuhashi M, Yoshida K, et al: Aggressive intervention of pre-viable preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 91(8):923, 2012
- Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, et al: The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 186:990, 2002
- Mogami H, Kishore AH, Shi H, et al: Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteinases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. *J Biol Chem* 288(3):1953, 2013
- Montalbano AP, Hawgood S, Mendelson CR: Mice deficient in surfactant protein A (SP-A) and SP-D or in TLR2 manifest delayed parturition and decreased expression of inflammatory and contractile genes. *Endocrinology* 154(1):483, 2013



- Morales WJ, Madhav H: Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 169:97, 1993a
- Morales WJ, Smith SG, Angel JL, et al: Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: a randomized study. *Obstet Gynecol* 74:567, 1989
- Morales WJ, Talley T: Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 168:503, 1993b
- Morency AM, Bujold E: The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 29:35, 2007
- Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al: Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 183:1191, 2000
- Muench MV, Baschat AA, Kopelman J, et al: Indomethacin therapy initiated before 24 weeks of gestation for the prevention of preterm birth [Abstract]. *Obstet Gynecol* 101:65S, 2003
- Muench V, Harman CR, Baschat AA, et al: Early fetal exposure to long term indomethacin therapy to prevent preterm delivery: neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 185:S149, 2001
- Murphy KE: Betamethasone compared with dexamethasone for preterm birth: a call for trials. *Obstet Gynecol* 110:7, 2007
- National Institutes of Health: Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement* 17(2):1, 2000
- Negggers Y, Goldenberg R, Cliver S, et al: Effects of domestic violence on preterm birth and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:455, 2004
- Nelson KB, Grether JK: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very-low-birthweight infants? *Pediatrics* 95:263, 1995
- Nelson LH, Anderson RL, O'Shea M, et al: Expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 171:350, 1994
- Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, et al: Premature rupture of membranes: a prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase, and expectant management. *Obstet Gynecol* 66:55, 1985
- Ness RB, Hillier SL, Richter HE: Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet Gynecol* 100:765, 2002
- Niebyl JR, Blake DA, White RD, et al: The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 136:1014, 1980
- Norton ME, Merrill J, Cooper BA, et al: Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 329:1602, 1993
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 29:297, 1991
- O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, et al: Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:687, 2007
- Okun N, Gronau KA, Hannah ME: Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 105:857, 2005
- Olson DM, Zaragoza DB, Shallow MC: Myometrial activation and preterm labour: evidence supporting a role for the prostaglandin F receptor—a review. *Placenta* 24:S47, 2003
- Osterman MJ, Martin JA, Mathews TJ, et al: Expanded data from the new birth certificate, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 59(7):1, 2011
- Owen J, Baker SL, Hauth JC, et al: Is indicated or spontaneous preterm delivery more advantageous for the fetus? *Am J Obstet Gynecol* 163:868, 1990
- Owen J, Hankins G, Iams JD, et al: Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened mid-trimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 201(4):375.e1, 2009
- Park KH, Chaiworapongsa T, Kim YM, et al: Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *J Perinat Med* 31:12, 2003
- Parker CR Jr, Stankovic AM, Goland RS: Corticotropin-releasing hormone stimulates steroidogenesis in cultured human adrenal cells. *Mol Cell Endocrinol* 155:19, 1999
- Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, et al: Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 90:230, 1997
- Parilla BV, Dooley SL, Minogue JP, et al: The efficacy of oral terbutaline after intravenous tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 169:965, 1993
- Parilla BV, Grobman WA, Holtzman RB, et al: Indomethacin tocolysis and risk of necrotizing enterocolitis. *Obstet Gynecol* 96:120, 2000
- Parry S, Simhan H, Elovitz M, et al: Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):101, 2012
- Peck T, Lutheran G: Long-term and short-term childhood health after long-term use of indomethacin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 189:S168, 2003
- Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, et al: Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics*, 119:290, 2007
- Pereira L, Cotter A, Gómez R, et al: Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14<sup>0/7</sup>-25<sup>6/7</sup> weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 197:483, 2007
- Perry KG Jr, Martin RW, Blake PG, et al: Maternal mortality associated with adult respiratory distress syndrome. *South Med J* 91(5):441, 1998
- Perry KG Jr, Morrison JC, Rust OA, et al: Incidence of adverse cardiopulmonary effects with low-dose continuous terbutaline infusion. *Am J Obstet Gynecol* 173:1273, 1995
- Petraglia F, Imperatore A, Challis JRG: Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. *Endocrine Rev* 31(6):783, 2010
- Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al: Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 154(2):169, 2009
- Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, et al: Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 98:20, 2001
- Phupong V, Kulmala L: Clinical course of preterm prelabor rupture of membranes in the era of prophylactic antibiotics. *BMC Res Notes* 5(1):515, 2012
- Promislow JH, Hertz-Picciotto I, Schramm M, et al: Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191:1077, 2004
- Raju TN, Higgins RD, Stark AR, et al: Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 118:1207, 2006
- Reddy UM, Ko CW, Raju TN: Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 124(1):234, 2009
- Reddy UM, Zhang J, Sun L, et al: Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 207:117.e1, 2012
- Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, et al: Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 187:1125, 2002
- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al: The preterm parturition syndrome. *BJOG* 3:17, 2006
- Romero R, Norez J, Mazor M, et al: Microbial invasion of the amniotic cavity during term labor. Prevalence and clinical significance. *J Reprod Med* 38:543, 1993
- Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al: An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 182:1173, 2000
- Romero R, Stanczyk FZ: Progesterone is not the same as 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. *Am J Obstet Gynecol* 208(6):421, 2013
- Rouse DJ: Magnesium sulfate for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol* 205(4):296, 2011
- Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al: A trial of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 357:454, 2007
- Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al: A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 359:895, 2008
- Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ: The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. *Obstet Gynecol Surv* 58:415, 2003
- Salim R, Garimi G, Zohar N, et al: Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120(6):1323, 2012
- Samol JM, Lambers DS: Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol* 192:1430, 2005
- Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, et al: Maternal youth and pregnancy outcomes: middle school versus high school age groups compared to women beyond the teen years. *Am J Obstet Gynecol* 171:184, 1994
- Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al: Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 344:1966, 2001



- Segel SY, Miles AM, Clothier B, et al: Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 189:799, 2003
- Serenius F, Källén K, Blennow M, et al: Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 309(17):1810, 2013
- Shynlova O, Nedd-Roderique T, Li Y, et al: Infiltration of myeloid cells into decidua is a critical early event in the labour cascade and post-partum uterine remodeling. *J Cell Mol Med* 17(2):311, 2013a
- Shynlova O, Nedd-Roderique T, Li Y, et al: Myometrial immune cells contribute to term parturition, preterm labour and post-partum involution in mice. *J Cell Mol Med* 17(1):90, 2013b
- Sibai BM: Magnesium sulfate for neuroprotection in patients at risk for early preterm delivery: not yet. *Am J Obstet Gynecol* 205(4):296, 2011
- Silver RM, Cunningham FG: Deus ex Makena? *Obstet Gynecol* 117:1263, 2011
- Smith R, Mesiano S, Chan EC, et al: Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2916, 1998
- Sooranna SR, Lee Y, Kim LU, et al: Mechanical stretch activates type 2 cyclooxygenase via activator protein-1 transcription factor in human myometrial cells. *Mol Hum Reprod* 10:109, 2004
- Sosa C, Althabe F, Belizan J, et al: Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003581, 2004
- Spong CY: Defining "term" pregnancy. Recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA* 309(23):2445, 2013
- Spong CY: Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 110:405, 2007
- Stamilio DM, Chang JJ, Macones GA: Periodontal disease and preterm birth: do the data have enough teeth to recommend screening and preventive treatment? *Am J Obstet Gynecol* 196:93, 2007
- Steer CM, Petrie RH: A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 129:1, 1977
- Steer P: The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 112(1):1, 2005
- Stiles AD: Prenatal corticosteroids—early gain, long-term questions. *N Engl J Med* 357:1248, 2007
- St Louis Business Journal: KV Pharmaceutical files for Chapter 11 bankruptcy. August 6, 2012. Available at: [http://www.bizjournals.com/stlouis/morning\\_call/2012/08/kv-pharmaceutical-files-for-chapter-11.html](http://www.bizjournals.com/stlouis/morning_call/2012/08/kv-pharmaceutical-files-for-chapter-11.html). Accessed September 4, 2013
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126:443, 2010
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 347:240, 2002
- Tattershell M, Cordeaux Y, Charnock-Jones DS, et al: Expression of gastrin-releasing peptide is increased by prolonged stretch of human myometrium, and antagonists of its receptor inhibit contractility. *J Physiol* 590(Pt 9):2018, 2012
- Terkildsen MFC, Parilla BV, Kumar P, et al: Factors associated with success of emergent second-trimester cerclage. *Obstet Gynecol* 101:565, 2003
- Timmons BC, Fairhurst AM, Mahendroo MS: Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J Immunol* 182(5):2700, 2009
- Tita A, Owen J, Cliver S, et al: Decreasing temporal trends in adjusted preterm birth among women receiving prenatal care at a university-based health system. *Am J Obstet Gynecol* 204:S183, 2011
- Tita AT, Cliver SP, Goepfert AR, et al: Clinical trial of interconceptional antibiotics to prevent preterm birth: subgroup analyses and possible adverse antibiotic-microbial interaction. *Am J Obstet Gynecol* 196:367, 2007
- To MS, Alfirevic Z, Heath VCF, et al: Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet* 363(9424):1849, 2004
- Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, et al: Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995–2002. *J Pediatr* 151:450, 2007
- U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: new warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. February 17, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm243539.htm>. Accessed September 4, 2013
- U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop preterm labor due to bone changes in exposed babies. May 30, 2013. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm35333.htm>. Accessed September 4, 2013
- Üstün C, Kocak I, Baris S, et al: Subclinical chorioamnionitis as an etiologic factor in preterm deliveries. *Int J Obstet Gynecol* 72:109, 2001
- Varner MW, Esplin MS: Genetic factors in preterm birth—the future. *BJOG* 112(Suppl 1):28, 2005
- Velez DR, Fortunato SJ, Williams SM, et al: Interleukin-6 (IL-6) and receptor (IL6-R) gene haplotypes associate with amniotic fluid protein concentrations in preterm birth. *Hum Mol Genet* 17:1619, 2008
- Vergnes J-N, Sixou M: Preterm low birthweight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 196:135.e1, 2007
- Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, et al: Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health J* 5:119, 2001
- Wang H, Parry S, Macones G, et al: A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *PNAS* 103:13463, 2006
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al: Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 357:1190, 2007
- Ward K: Genetic factors in common obstetric disorders. *Clin Obstet Gynecol* 51:74, 2008
- Warren JE, Silver RM, Dalton J, et al: Collagen 1A1 and transforming growth factor- $\beta$  polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 110:619, 2007
- Warren WB, Goland RS, Wardlaw SL, et al: Elevated maternal plasma corticotropin releasing hormone levels in twin gestation. *J Perinat Med* 18:39, 1990
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, et al: The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 79:351, 1992
- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, et al: Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 190:745, 2004
- Wenstrom K, Weiner CP, Merrill D, et al: A placebo controlled randomized trial of the terbutaline pump for prevention of preterm delivery. *Am J Perinatol* 14:87, 1997
- Werner EF, Han CS, Savitz DA, et al: Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates. *Obstet Gynecol* 121:1195, 2013
- White BA, Creedon DJ, Nelson KE, et al: The vaginal microbiome in health and disease. *Trends Endocrinol Metab* 22(10):389, 2011
- Winn HN, Chen M, Amon E, et al: Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with mid-trimester rupture of amniotic membranes—a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 182:1638, 2000
- Wolfe CD, Patel SP, Linton EA, et al: Plasma corticotrophin-releasing factor (CRF) in abnormal pregnancy. *BJOG* 95:1003, 1988
- Wu YY, Singer CA, Buxton ILO: Variants of stretch-activated two-pore potassium channel TREK-1 associated with preterm labor in humans. *Biol Reprod* 87(4):96, 2012
- Yoon BH, Romero R, Park JS, et al: Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 182:675, 2000
- Yoon BH, Romero R, Park JS, et al: Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 179:1254, 1998
- Yoon BH, Yang SH, Jun JK, et al: Maternal blood C-reactive protein, white blood cell count, and temperature in preterm labor: a comparison with amniotic fluid white blood cell count. *Obstet Gynecol* 87:231, 1996
- Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, et al: Hospitalization for women with arrested preterm labor: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 106:14, 2005
- Yost NP, Bloom SL, Twickler DM, et al: Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth. *Obstet Gynecol* 93:510, 1999
- Young A, Thomson AJ, Ledingham M, et al: Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 66:445, 2002
- Ziyan J, Huaibin R, Xiaotian M, et al: Regulation of progesterone receptor A and B expression in human preterm, term, and postterm placental villi. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89(5):705, 2010
- Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I: Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 44:787, 1974



# Gravidez Pós-termo

ESTIMATIVA DA IDADE GESTACIONAL USANDO A DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO .....	862
INCIDÊNCIA .....	863
MORTALIDADE PERINATAL .....	863
FISIOPATOLOGIA .....	864
COMPLICAÇÕES .....	866
TRATAMENTO .....	867
CONDUÇÃO INTRAPARTO .....	869

Os adjetivos *pós-termo*, *prolongada*, *pós-datismo* e *pós-matura* são usados, com frequência de forma intercambiável, para descrever as gestações que excedem a duração considerada o limite superior da normalidade. Não recomendamos o uso do termo *pós-datismo*, uma vez que a principal questão em muitas gestações pós-termo é exatamente de qual data estamos falando. O termo *pós-matura* deve ser reservado à síndrome clínica fetal relativamente rara na qual o recém-nascido apresenta sinais clínicos reconhecíveis que indicam gravidez patologicamente prolongada. Por isso, as expressões que julgamos preferenciais para indicar uma gestação estendida é gravidez *pós-termo* ou *prolongada*.

A definição internacional de gravidez prolongada, endossada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a), é aquela com 42 semanas completas (294 dias) ou mais, contadas a partir do primeiro dia da última menstruação, sendo importante enfatizar a expressão “42 semanas completas”. As gestações entre 41 semanas e 1 dia e 41 semanas e 6 dias, ainda que estejam na 42ª semana, não têm 42 semanas completas até que o sétimo dia tenha se passado. Assim, do ponto de vista técnico, uma gravidez prolongada pode ter seu início no dia 294 ou no 295 após a data da última menstruação. Qual é o dia a ser considerado? O dia 294 ou o 295? Não podemos responder a tal questão, e só enfatizamos esse dilema para instar que os litigantes compreendam ser inevitável alguma imprecisão quando há variações biológicas, como ocorre com as gestações prolongadas. Amersi e Grimes (1998) posicionaram-

-se contra o uso de números ordinais, como “42ª semana”, em razão da imprecisão inerente. Por exemplo, a expressão “42ª semana” refere-se a todo o período entre 41 semanas e 1 dia e 41 semanas e 6 dias, mas a indicação feita com o número cardinal “42 semanas” se refere precisamente a 42 semanas completas.

ESTIMATIVA DA IDADE GESTACIONAL USANDO A DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO

A gravidez pós-termo definida como a que perdura por 42 semanas ou mais, contadas a começar da data de início da última menstruação, parte do pressuposto de que a ovulação tenha ocorrido duas semanas após essa data. Assim, algumas gestações podem não ser verdadeiramente pós-termo, mas ter sua idade erroneamente estimada em razão de equívoco no registro da data da última menstruação ou de ovulação atrasada. Assim, há duas categorias de gestações que atingem 42 semanas completas: (1) aquelas com 40 semanas de fato após a concepção e (2) aquelas com idade gestacional inferior, mas estimada de forma inexata. Contudo, mesmo nos casos em que a data da última menstruação tenha sido registrada com exatidão, não é possível atestar a precisão. Especificamente, Munster e colaboradores (1992) relataram que é comum haver grandes variações na duração dos ciclos menstruais em mulheres normais. Boyce e colaboradores (1976) estudaram 317 francesas utilizando o perfil de temperatura corporal basal periconcepcional. Quase 70% das que completaram 42 semanas pós-menstruais apresentaram idade gestacional menos avançada com base na data de ovulação. Essas variações no ciclo menstrual talvez possam explicar por que uma proporção relativamente pequena de fetos nascidos pós-termo apresenta evidências de *síndrome de pós-maturidade*. Mesmo assim, considerando que não há um método acurado para identificar as gestações verdadeiramente prolongadas, todas as que se supõe tenham completado 42 semanas devem ser conduzidas como anormalmente prolongadas. Tem-se proposto a utilização da avaliação ultrassonográfica da idade gestacional durante a gravidez para aumentar a precisão. Blondel e colaboradores (2002) estudaram 44.623 gestantes que tiveram seus partos no Royal Victoria Hospital, em Montreal. Eles analisaram as taxas de gestações pós-termo

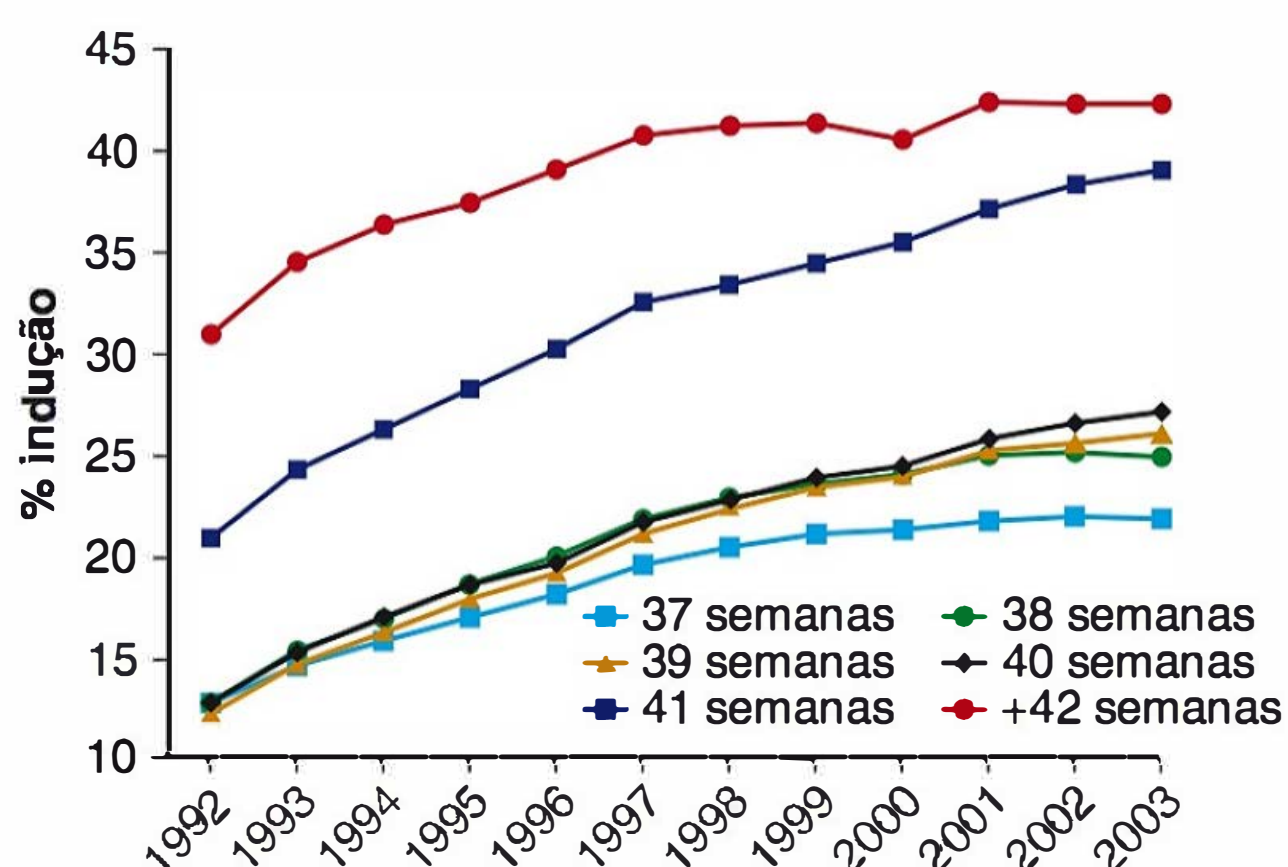


de acordo com seis algoritmos para estimativa da idade gestacional com base na data da última menstruação, na avaliação ultrassonográfica com 16 a 18 semanas, ou em ambas. A proporção de nascimentos com 42 semanas ou mais foi de 6,4% quando se tomou como base apenas a data da última menstruação, mas foi de 1,9% quando a base utilizada foi a medição ultrassonográfica isoladamente. A datação ultrassonográfica das gestações, realizada com 12 semanas ou menos de gravidez, resultou em incidência de 2,7% de gestações pós-termo em comparação com 3,7% em um grupo avaliado entre 13 e 24 semanas (Caughey, 2008). Esses achados sugerem que a data da última menstruação frequentemente não é um parâmetro acurado para prever gestações pós-termo. Estudos clínicos subsequentes confirmaram tais observações (Bennett, 2004; Joseph, 2007; Wingate, 2007).

## INCIDÊNCIA

Com base em uma revisão, a incidência de gestações pós-termo variou entre 4 e 19% (Divon, 2008). Utilizando critérios que provavelmente superestimam a incidência, cerca de 6% das 4 milhões de crianças nascidas nos Estados Unidos em 2009 teriam nascido com 42 semanas ou mais (Martin, 2011). A tendência à redução no número de nascimentos com 42 semanas sugere intervenções mais precoces. Especificamente, em 2000, 7,2% dos nascimentos nos EUA ocorreram com 42 semanas ou mais, comparados aos 5,5% no ano de 2009. Zhang e colaboradores (2010) estudaram os nascidos vivos nos EUA, entre 1992 e 2003, e relataram aumentos impressionantes nas taxas de indução de trabalho de parto com 41 e 42 semanas de gestação (Figura 43-1). Esse aumento significativo no uso de indução parece ter contribuído para a tendência à redução na média global de peso ao nascimento das crianças nascidas nos EUA.

Há dados contraditórios acerca dos fatores demográficos relativos à mãe, como paridade, nascimentos pós-termo anteriores, classe socioeconômica e faixa etária, de risco para gestação pós-termo. Olesen e colaboradores (2006) analisaram diversos fatores de risco observados em 3.392 participantes do Danish Birth Cohort entre 1998 e 2001. Somente índice de massa corporal (IMC) antes da gravidez  $\geq 25$  e nuliparidade foram significativamente associados à gravidez prolongada.



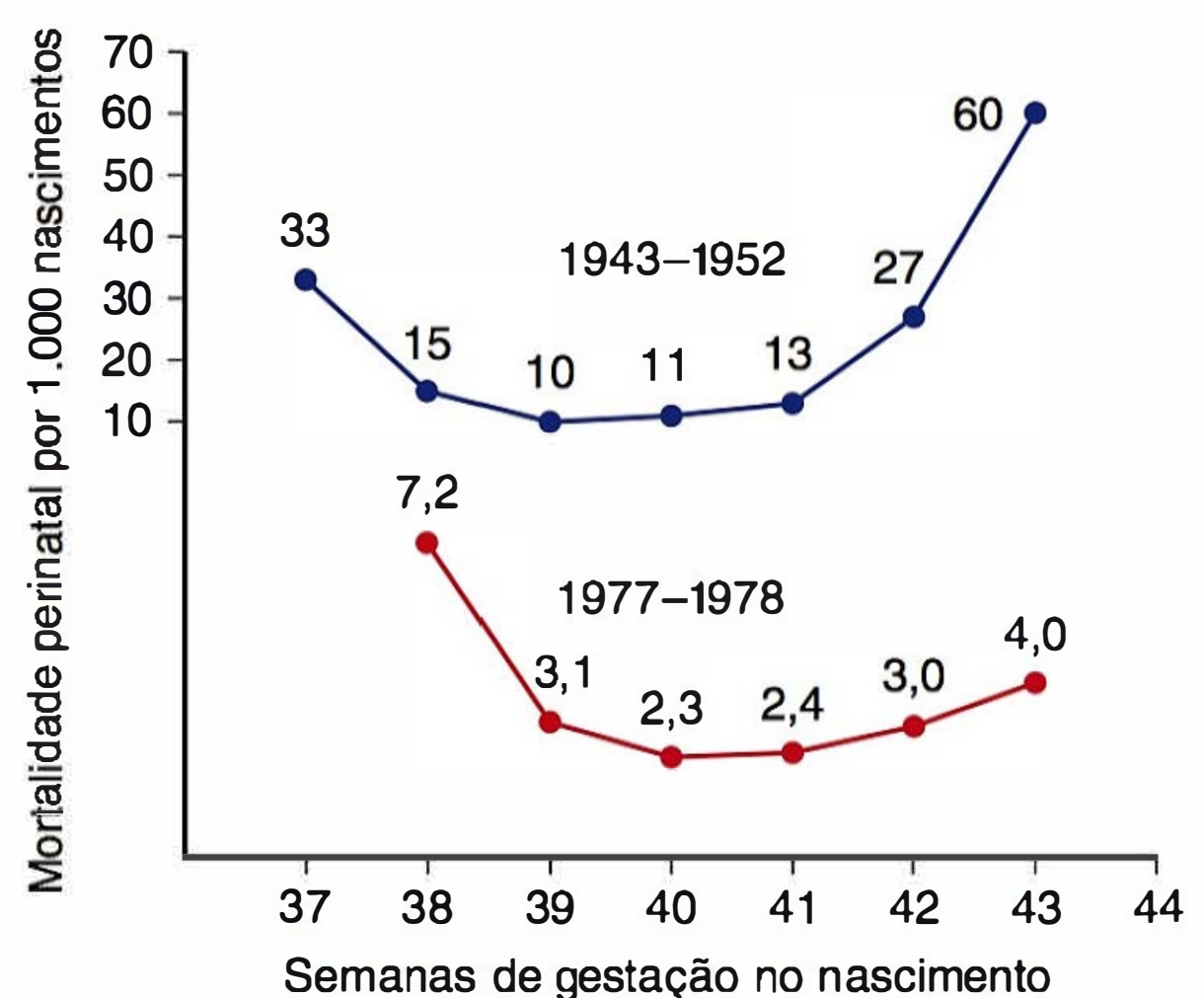
**FIGURA 43-1** Taxas de indução por idade gestacional entre fetos únicos brancos não hispânicos nascidos vivos com  $\geq 37$  semanas, entre 1992 e 2003. (Reproduzida de Zhang, 2010, com autorização.)

Caughey (2009) e Arrowsmith (2011) e colaboradores também relataram associações semelhantes.

A tendência de algumas mulheres de terem partos pós-termo sucessivos sugere que alguns casos sejam biologicamente determinados. Mogren e colaboradores (1999) relataram ter havido recorrência de gestações prolongadas atravessando gerações de mulheres suecas. Nos casos em que mãe e filha tiveram gestação prolongada, o risco de a filha ter nova gravidez prolongada subsequente foi 2 a 3 vezes maior. Em outro trabalho sueco, Laursen e colaboradores (2004) concluíram que os genes maternos, mas não os paternos, influenciavam o prolongamento das gestações. Como observado no Capítulo 21, os raros fatores fetal-placentários que foram relatados como predisponentes à gestação pós-termo foram anencefalia, hipoplasia suprarrenal e deficiência de sulfatase ligada ao X (MacDonald, 1965).

## MORTALIDADE PERINATAL

As taxas de mortalidade perinatal aumentam após a data provável do parto. Esse fato é mais bem observado quando as taxas de mortalidade são analisadas em períodos anteriores à intervenção disseminada em caso de gestação pós-termo. Nos dois grandes estudos suecos apresentados na Figura 43-2, após ter-se atingido o ponto mais baixo da curva com 39 a 40 semanas, a taxa de mortalidade perinatal aumenta à medida que a gravidez passa de 41 semanas. Essa tendência também foi observada nos EUA (MacDorman, 2009). Em outro trabalho realizado nos EUA com mais de 2,5 milhões de nascimentos, os achados foram semelhantes (Cheng, 2008). As principais causas de morte nessas gestações foram hipertensão gestacional, parto prolongado com desproporção cefalopélvica, “anoxia sem explicação” e malformações. Olesen e colaboradores (2003) fizeram observações semelhantes em sua análise de 78.022 mulheres com gravidez pós-termo que tiveram seus partos antes da adoção da indução rotineira do parto na Dinamarca. Moster e colaboradores (2010) observaram aumento nas taxas de paralisia cerebral em nascimentos pós-termo, e Yang e colaboradores (2010) re-



**FIGURA 43-2** Taxas de mortalidade perinatal em gestações prolongadas, de acordo com a idade gestacional, considerando todos os nascimentos na Suécia entre 1943 e 1952 comparados àqueles havidos entre 1977 e 1978. A compressão parcial da escala é usada para maior conveniência da descrição. (Adaptada de Bakketeig, 1991, e Lindell, 1956.)



**TABELA 43-1** Resultados das gestações em 56.317 nascimentos consecutivos de fetos únicos com 40 semanas ou mais de gestação no Parkland Hospital entre 1988 e 1998

Resultado	Semanas de gestação			Valor de <i>p</i> <sup>a</sup>
	40 (n = 29.136)	41 (n = 16.386)	42 (n = 10.795)	
Resultados maternos (%)				
Indução do trabalho de parto	2	7	35	< 0,001
Cesariana				
Distocia	7	6	9	< 0,001
Sofrimento fetal	2	3	4	< 0,001
Evoluções perinatais (por 1.000)				
UTI neonatal	4	5	6	< 0,001
Convulsão neonatal	1	1	2	0,12
Natimortos	2	1	2	0,84
Mortes neonatais	0,2	0,2	0,6	0,17

<sup>a</sup>O valor de *p* é para a tendência usando 42 semanas como referência.  
UTI, unidade de terapia intensiva.  
Adaptada de Alexander, 2000a.

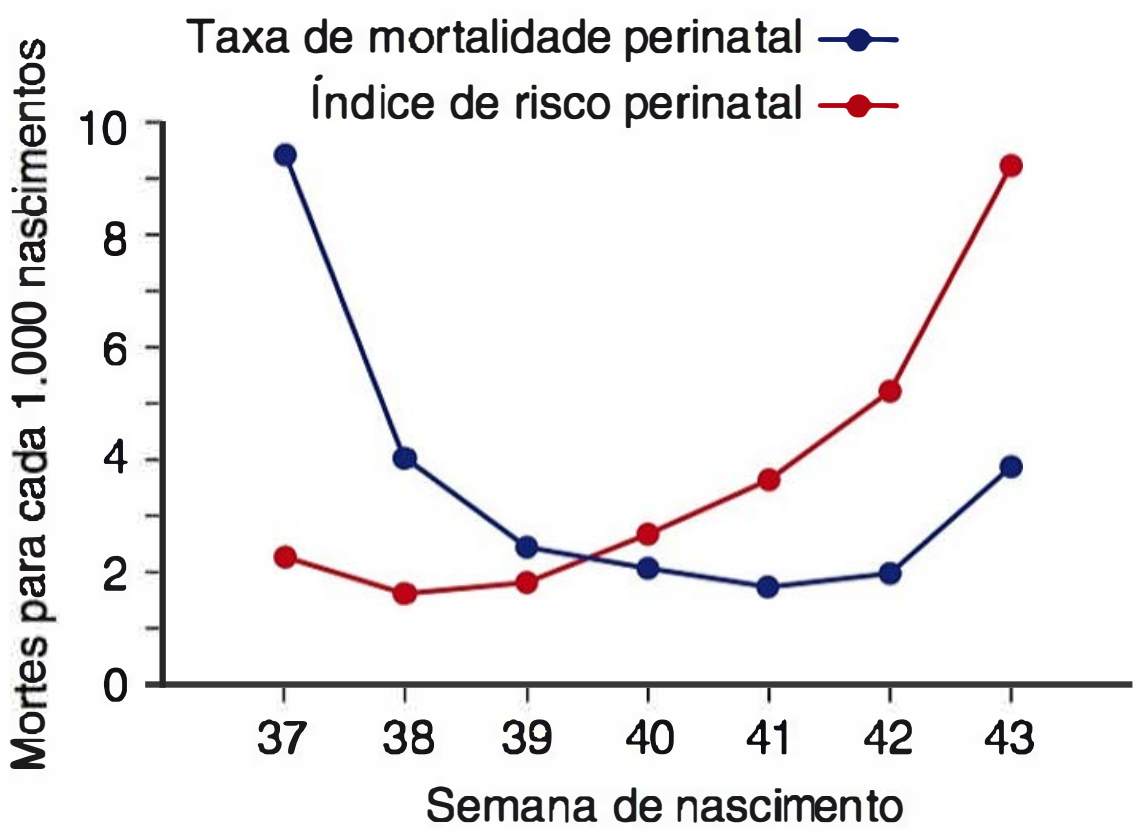
lataram queda no quociente de inteligência (QI) aos 6,5 anos entre as crianças nascidas com ≥ 42 semanas de gestação. Por outro lado, não houve associação entre autismo e nascimento pós-termo (Gardener, 2011).

Alexander e colaboradores (2000a) revisaram 56.317 gestações consecutivas de fetos únicos nascidos com 40 semanas ou mais, entre 1988 e 1998, no Parkland Hospital. Como mostra a **Tabela 43-1**, o parto foi induzido em 35% das gestações com 42 semanas completas. A taxa de cesariana por distocia e sofrimento fetal foi significativamente maior nas gestações com 42 semanas em comparação àquelas com parto a termo. O número de crianças admitidas em unidade de terapia intensiva (UTI) foi maior entre as nascidas de gestações pós-termo. É importante ressaltar que a incidência de convulsões e mortes neonatais dobrou nos partos com 42 semanas de gestação. Smith (2001) questionou a validade desse tipo de análise porque a população em risco para taxa de mortalidade perinatal em uma dada semana é formada por todas as gestações em curso, e não apenas pelos nascimentos na semana em questão. A **Figura 43-3** mostra as taxas de mortalidade perinatal calculadas usando apenas os nascimentos em uma dada semana de gestação, entre 37 e 43 semanas completas, em comparação com a probabilidade cumulativa – o índice perinatal – de morte quando são incluídas no denominador todas as gestações em curso. Como mostrado, os nascimentos com 38 semanas tiveram o menor índice de risco para morte perinatal.

FISIOPATOLOGIA

Síndrome de pós-maturidade

O neonato pós-maturo apresenta-se com um aspecto peculiar, como mostra a **Figura 43-4**. Entre as características estão pele enrugada, desigual, descamativa; corpo alongado e magro, sugerindo desgaste; e grau avançado de maturidade, na medida em que o neonato em geral tem os olhos abertos, costuma estar alerta e apresenta aparência velha e preocupada. As rugas na pele podem ser especialmente evidentes nas palmas e nas solas. As unhas são caracteristicamente grandes. Em sua maioria, es-



**FIGURA 43-3** Taxa de mortalidade perinatal e índice de risco perinatal para nascidos entre 37 e 43 semanas, na Escócia, entre 1985 e 1996. A taxa de mortalidade perinatal é o número de mortes perinatais entre os nascidos em uma dada idade gestacional dividido pelo número total de nascimentos naquela semana e multiplicado por 1.000. O índice de risco perinatal é a probabilidade cumulativa de morte perinatal multiplicada por 1.000. (Adaptada de Smith, 2001, com autorização.)

ses pós-maturos não podem ser tecnicamente considerados de crescimento restrito, uma vez que raramente ficam abaixo do 10º percentil para a idade gestacional. Por outro lado, é possível que haja grave restrição do crescimento – que logicamente precedeu as 42 semanas de gestação completas.

A incidência de síndrome de pós-maturidade em lactentes com 41, 42 e 43 semanas de gestação não foi determinada de forma conclusiva. Em um dos poucos trabalhos contemporâneos sobre pós-maturidade publicados, Shime e colaboradores (1984) observaram essa síndrome em cerca de 10% das gestações entre 41 e 43 semanas. A incidência aumentou para 33% com 44 semanas. O oligodrânio associado aumenta a probabilidade de pós-maturidade. Trimmer e colaboradores (1990) relataram que 88% dos neonatos eram pós-maturos quando havia oligodrânio definido à ultrassonografia por bolsão vertical máximo ≤ 1 cm com 42 semanas de gestação.





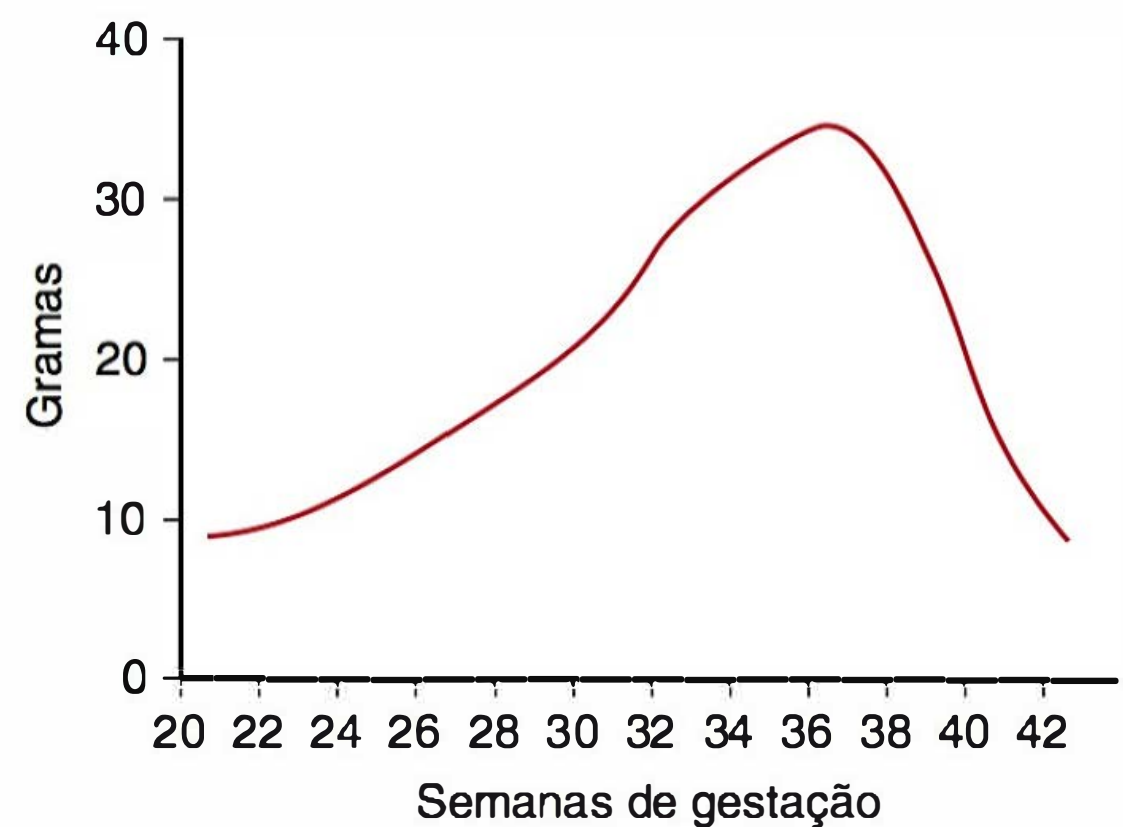
**FIGURA 43-4** Síndrome de pós-maturidade. Neonato nascido com 43 semanas de gestação com mecônio espesso e viscoso cobrindo a pele descamativa. Observe o aspecto alongado, afilado e enrugado das mãos.

### ■ Disfunção placentária

Clifford (1954) propôs que as alterações cutâneas da pós-maturidade fossem causadas pela perda do efeito protetivo do vernix caseoso. Esse autor também atribuiu a síndrome de pós-maturidade à senescência placentária, embora não tenha encontrado degeneração placentária ao exame histológico. Ainda assim, a ideia de que a pós-maturidade seria causada por insuficiência placentária persistiu a despeito da falta de achados morfológicos ou quantitativos significativos (Larsen, 1995; Rudson, 1991). Há dados que sugerem que a apoptose placentária – morte celular programada – aumenta de maneira significativa com 41 a 42 semanas completas em comparação com 36 a 39 semanas (Smith, 1999). Demonstrou-se que diversos genes pró-apoptóticos, como o da kisspeptina, estão suprarregulados no tecido placentário pós-termo comparando os mesmos genes em tecidos placentários a termo (Torricelli, 2012). O significado clínico dessa apoptose não foi definido.

Jazayeri e colaboradores (1998) investigaram os níveis de eritropoietina no sangue do cordão em 124 recém-natos com tamanho normal, nascidos entre 37 e 43 semanas. O único fator conhecido estimulador da eritropoietina é a redução da pressão parcial de oxigênio. Assim, esses autores buscavam avaliar se a oxigenação fetal estaria comprometida em razão do envelhecimento da placenta nas gestações pós-termo. Todas as gestantes evoluíram com parto e nascimento sem complicações. Esses pesquisadores relataram que os níveis de eritropoietina no sangue do cordão estavam significativamente maiores nas gestações com 41 semanas ou mais. Ainda que os escores de Apgar e a avaliação acidobásica estivessem normais, os autores concluíram que haveria redução da oxigenação fetal em algumas gestações pós-termo.

Outro cenário é aquele em que o feto pós-termo continua a ganhar peso e, como consequência, nasce excessivamente



**FIGURA 43-5** Crescimento fetal diário médio durante a semana anterior da gestação. (De Hendricks, 1964.)

grande. Esse fato ao menos sugere que o funcionamento da placenta não está gravemente comprometido. Na verdade, o crescimento contínuo do feto – ainda que a uma taxa reduzida – é característico a partir de 37 semanas completas (Figura 43-5). Nahum e colaboradores (1995) confirmaram que o crescimento fetal prossegue até pelo menos 42 semanas, embora Link e colaboradores (2007) tenham demonstrado que o fluxo no cordão umbilical não aumenta concomitantemente.

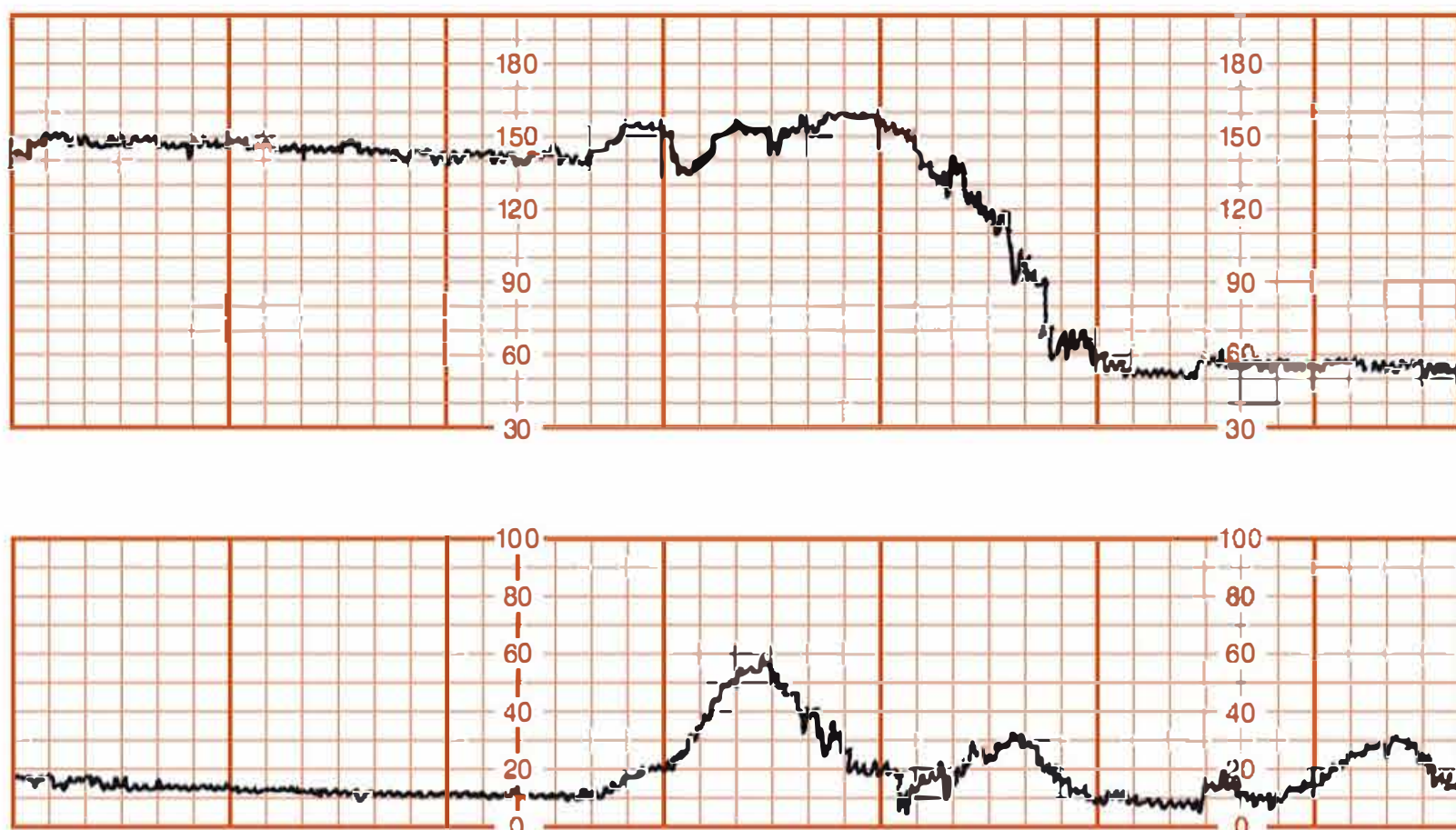
### ■ Sofrimento fetal e oligoidramnia

As principais razões para o aumento do risco em fetos pós-termo foram descritas por Leveno e colaboradores (1984). Observou-se que tanto o risco anteparto para o feto quanto o sofrimento fetal intraparto eram consequência de compressão do cordão umbilical associada ao oligoidrânio. Na análise que fizeram de 727 gestações pós-termo, o sofrimento fetal intraparto, detectado por monitoramento eletrônico, não esteve associado às desacelerações tardias características da insuficiência uteroplacentária. Em vez disso, uma ou mais desacelerações prolongadas, como as mostradas na Figura 43-6, precederam 75% das cesarianas de emergência determinadas por traçados de frequência cardíaca não tranquilizadores. Exceto em dois casos, também houve desacelerações variáveis (Figura 43-7). Outro padrão comum de batimentos cardíacos fetais, embora não seja ameaçador *per se*, foi o saltatório na linha de base mostrado na Figura 43-8. Como descrito no Capítulo 24, esses achados são consistentes com obstrução do cordão como a causa imediata dos traçados não tranquilizadores. Outros fatores correlatos encontrados foram oligoidrânio e mecônio espesso. Schaffer e colaboradores (2005) relacionaram circulares de cordão com padrões de batimentos cardíacos fetais intraparto anormais, mecônio e comprometimento do estado do recém-nato em gestações prolongadas.

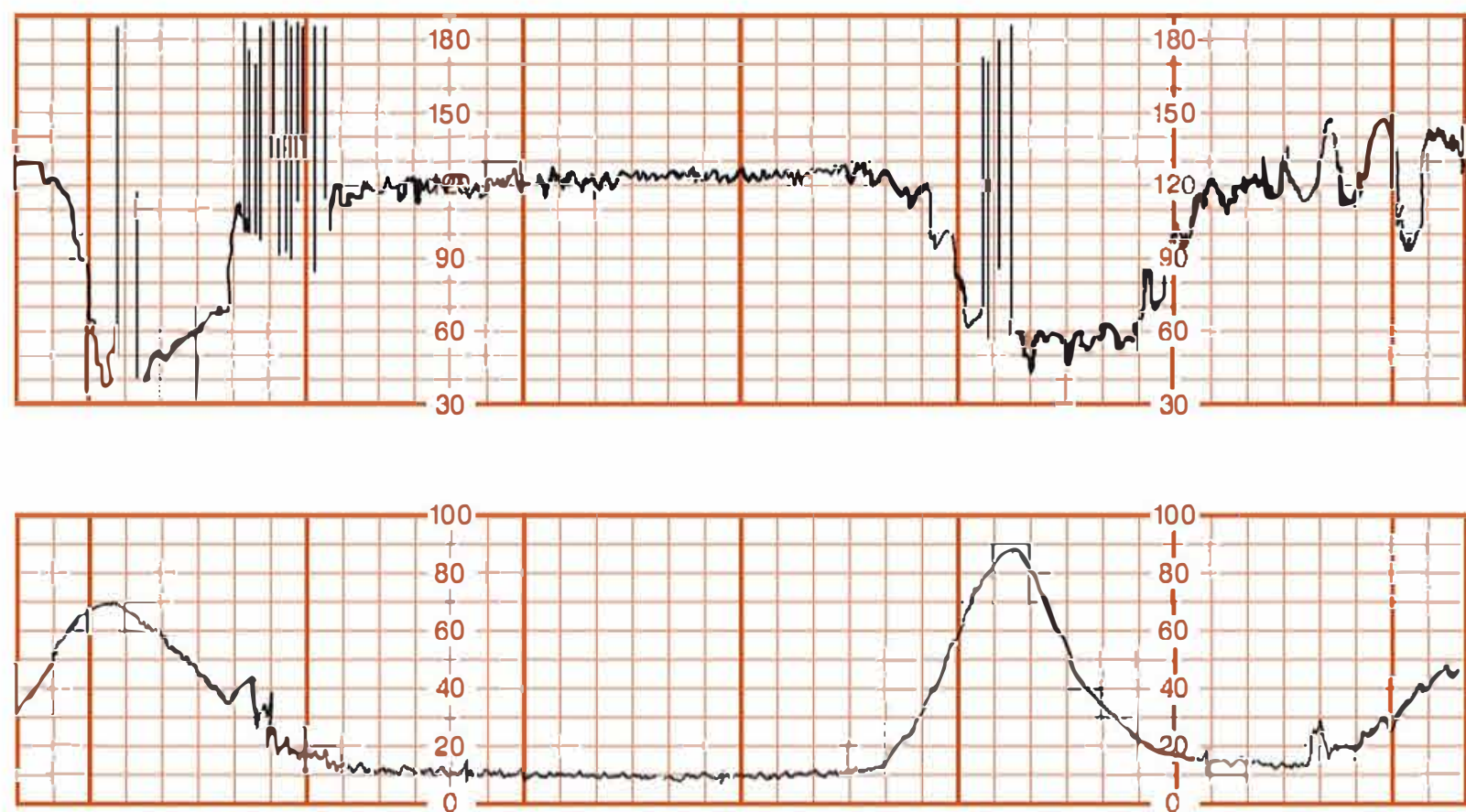
O volume de líquido amniótico normalmente decai continuamente após 38 semanas de gestação, o que pode se tornar problemático (Figura 11-1). Além disso, a liberação de mecônio em um líquido amniótico de volume reduzido produz mecônio espesso e viscoso que pode levar à *síndrome da aspiração de mecônio* (Capítulo 33).

Trimmer e colaboradores (1990) utilizaram ultrassonografia para medir a produção horária de urina pelo feto por meio de medições sequenciais do volume vesical em 38 gestações com 42 semanas ou mais. Concluiu-se que a redução na produção de

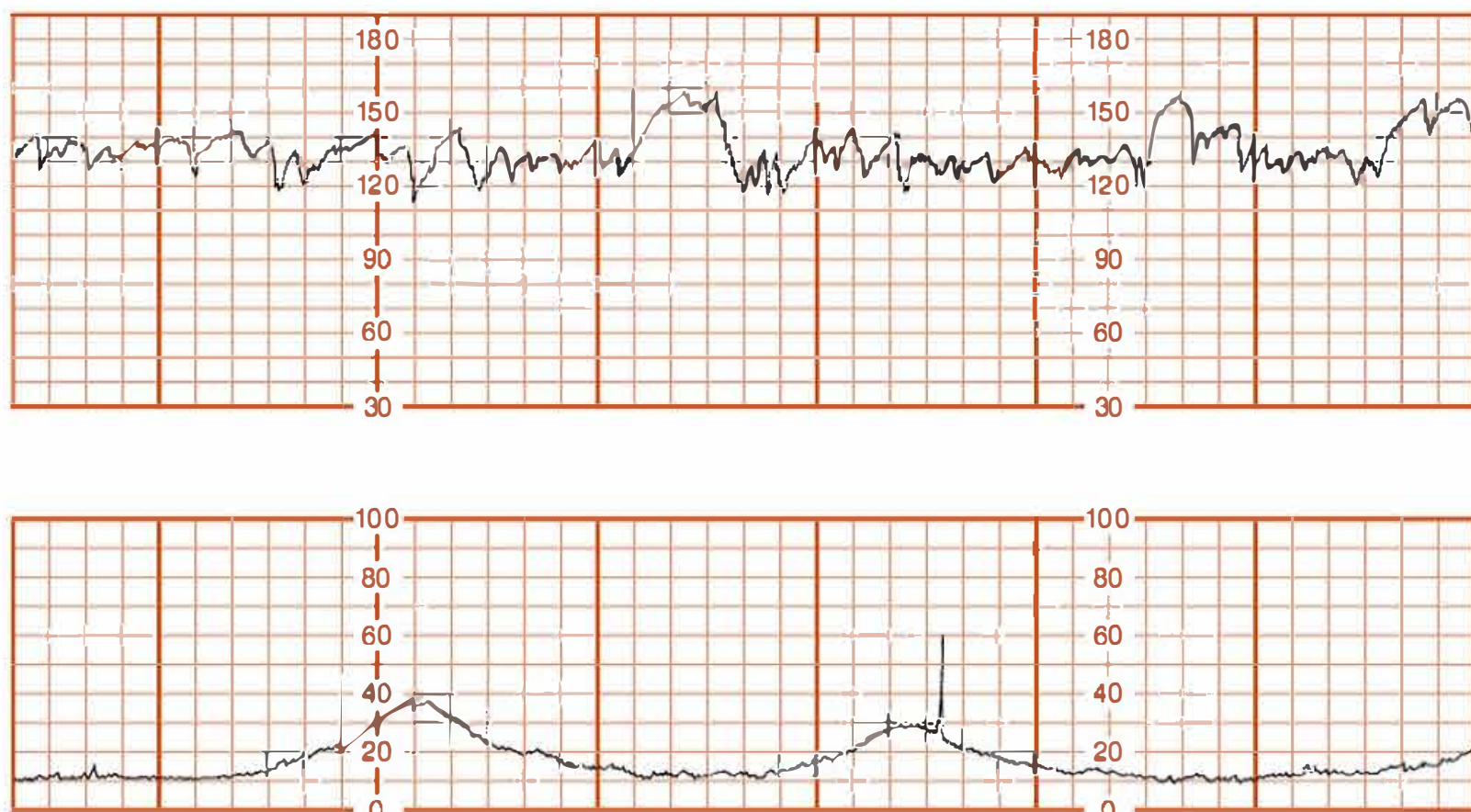




**FIGURA 43-6** Desaceleração prolongada dos batimentos cardíacos fetais antes de cesariana de emergência em gestação pós-termo com oligoidrâmnio. (Reproduzida de Leveno, 1984, com autorização.)



**FIGURA 43-7** Desacelerações variáveis desfavoráveis – menos de 70 batimentos por minuto (bpm) durante 60 segundos ou mais – em gestação pós-termo com oligoidrâmnio. (Reproduzida de Leveno, 1984, com autorização.)



**FIGURA 43-8** Linha de base dos batimentos cardíacos fetais mostrando oscilação saltatória que excede 20 bpm associada a oligoidrâmnio em gravidez pós-termo. (Reproduzida de Leveno, 1984, com autorização.)

urina esteve associada a oligoidrâmnio. A hipótese desses pesquisadores é de que a redução no fluxo urinário fetal provavelmente seria causada por oligoidrâmnio preexistente que limitaria o volume deglutido pelo feto. Oz e colaboradores (2002), utilizando a análise do formato de ondas ao Doppler, concluíram que, nas gestantes pós-termo complicadas com oligoidrâmnio, o fluxo renal fetal é reduzido. O estudo já mencionado, feito por Link e colaboradores (2007), comprovou que o fluxo sanguíneo umbilical não aumenta nas gestações pós-termo.

### Restrição do crescimento fetal

Somente no final da década de 1990 foi plenamente reconhecida a importância da restrição do crescimento fetal em gestações de resto sem complicações. Divon e colaboradores (1998) e Clausson e colaboradores (1999) analisaram os nascimentos havidos entre 1991 e 1995 no National Swedish Medical Birth Registry. Como mostra a [Tabela 43-2](#), a natimortalidade foi mais comum entre lactentes com restrição do crescimento nascidos após 42 semanas de gestação. De fato, 33% dos natimortos pós-termo apresentavam crescimento restrito. No período estudado, a rotina na Suécia era indução do parto e exames fetais antenatais somente a partir de 42 semanas. Em um estudo realizado no Parkland Hospital, Alexander e colaboradores (2000d) analisaram os resultados de 355 neonatos com 42 semanas ou mais e cujo peso ao nascer estava abaixo do 3º percentil. Eles compararam essas evoluções com as de 14.520 fetos de idade gestacional semelhante com peso superior ao 3º percentil, concluindo que as taxas de morbidade e mortalidade foram significativamente maiores nos fetos com crescimento restrito. É digno de nota que 25% dos natimortos associados à gestação prolongada estavam nesse grupo com número comparativamente menor de crianças com crescimento restrito.

## COMPLICAÇÕES

### Oligoidrâmnio

Em sua maioria, os ensaios clínicos compartilham a visão de que a redução no volume de líquido amniótico, mensurada por diversos métodos ultrassonográficos, identifica fetos pós-termo com riscos elevados. De fato, em qualquer gestação, a redução do volume de líquido amniótico implica aumento do risco fetal ([Capítulo 11](#)). Infelizmente, a inexistência de um método exato para definir o que seja “redução do líquido amniótico” tem limitado a ação dos pesquisadores, tendo sido propostos muitos critérios diferentes para o diagnóstico ultrassonográfico. Fischer e colaboradores (1993) tentaram determinar que critério teria maior valor preditivo para evoluções normais contra anormais em gestações pós-termo. Como mostra a [Figura 43-9](#), quanto menor o bolsão vertical do líquido amniótico, maior a probabilidade de haver oligoidrâmnio

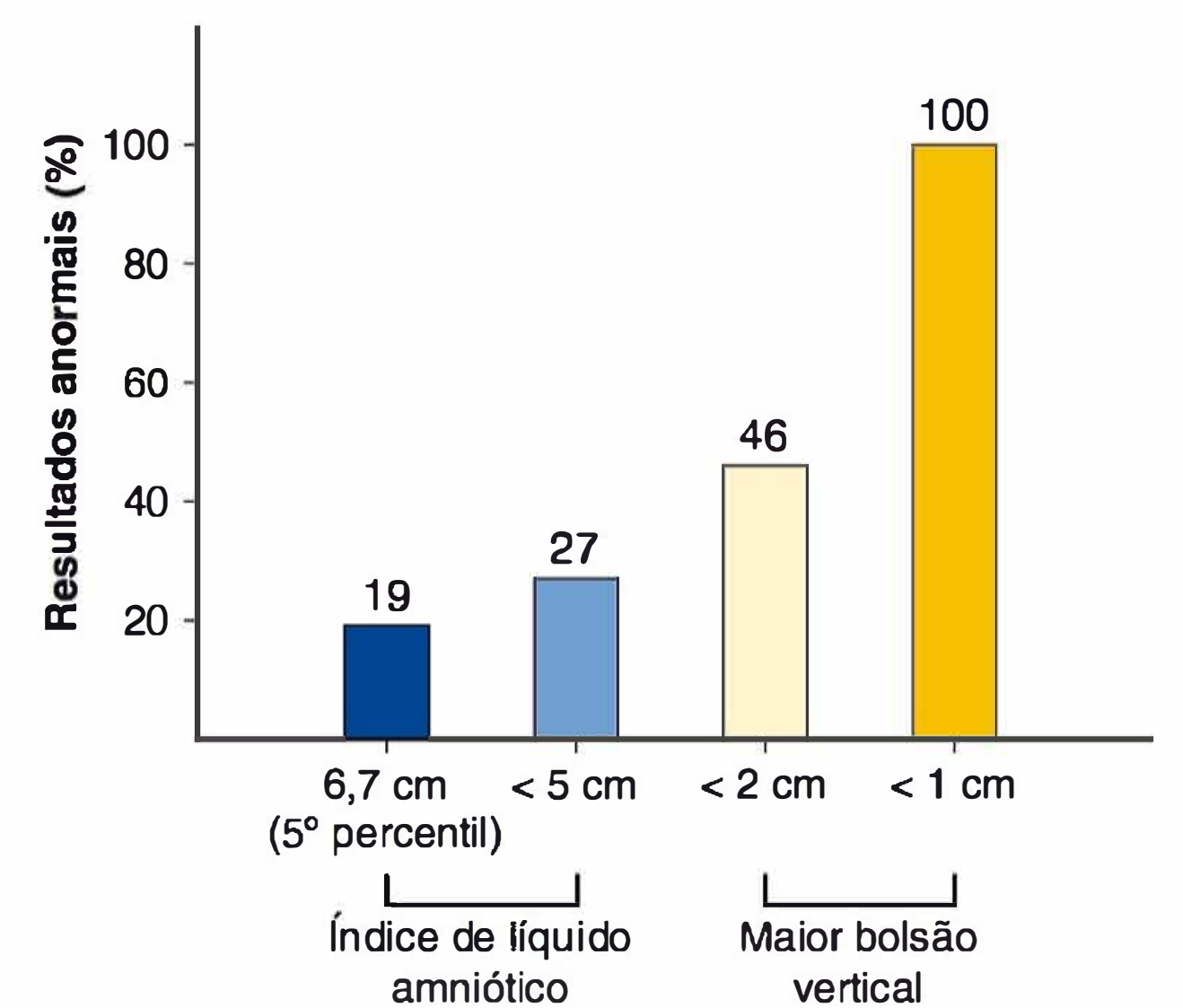


**TABELA 43-2** Efeitos da restrição do crescimento fetal por idade gestacional sobre a taxa de natimortalidade em 537.029 mulheres suecas que tiveram partos antes de 42 semanas e após

Resultados fetais	Duração da gestação	
	37-41 semanas	≥ 42 semanas
Nº de nascidos vivos	469.056	40.973
Restrição do crescimento <sup>a</sup> n (%)	10.312 (2)	1.558 (4)
Número de natimortos n (por 1.000)		
Crescimento apropriado	650 (1,4)	69 (1,8)
Restrição do crescimento	116 (11)	23 (15)

<sup>a</sup>Definida como crescimento dois desvios-padrão abaixo do peso médio ao nascer, considerando o sexo do feto e a idade gestacional. Dados de Clausson, 1999.

cl clinicamente significativo. É importante ressaltar que um volume normal de líquido amniótico não exclui evoluções anormais. Alfirevic e colaboradores (1997) agruparam randomicamente 500 mulheres com gestação pós-termo para avaliação usando o índice de líquido amniótico (ILA) ou o bolsão vertical maior (Capítulo 11). Eles concluíram que o ILA superestimara o número de evoluções anormais nas gestações pós-termo. Independentemente de qual tenha sido o critério utilizado para diagnosticar o oligodrâmnio em gestações pós-termo, muitos pesquisadores observaram aumento da incidência de algum tipo de “sofrimento fetal” durante o parto. Por isso, para a maior parte das definições pesquisadas, o oligodrâmnio é um achado clinicamente significativo. Por outro lado, a segurança de haver bem-estar fetal na presença de volume “normal” de líquido amniótico é tênue. Isso talvez esteja relacionado com



**FIGURA 43-9** Comparação do valor prognóstico das diversas formas de estimativa ultrassonográfica do volume de líquido amniótico nas gestações prolongadas. Entre os desfechos anormais, incluem-se cesariana ou parto vaginal operatório por ameaça ao feto, Apgar de 5 minutos de 6 ou menos, pH no sangue arterial do cordão umbilical inferior a 7,1 ou admissão em UTI neonatal. (Adaptada de Fischer, 1993.)

a rapidez de instalação do oligodrâmnio patológico. Embora esses casos sejam incomuns, Clement e colaboradores (1987) descreveram seis gestações pós-termo nas quais o volume de líquido amniótico se reduziu bruscamente em 24 horas, tendo, em um desses casos, o feto ido a óbito.

Macrossomia

A velocidade de ganho de peso fetal chega ao máximo com cerca de 37 semanas, como mostra a Figura 43-5. Embora a velocidade de crescimento se reduza com o tempo, a maioria dos fetos continua a ganhar peso. Por exemplo, a porcentagem de fetos nascidos em 2009 com peso ao nascer superior a 4.000 g foi de 8,2% entre 37 e 41 semanas e aumentou para 11,0% com 42 semanas ou mais (Martin, 2011). Entretanto, em alguns trabalhos, a lesão do plexo braquial não esteve relacionada com gestação pós-termo (Walsh, 2011). Ao menos intuitivamente, seria razoável imaginar que as morbidades materna e fetal associadas à macrossomia seriam mitigadas com a indução oportuna do parto para evitar maior crescimento. Contudo, parece que não é assim que ocorre, tendo o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) concluído que as evidências atuais não dão suporte a esse tipo de prática em gestantes a termo sob suspeita de macrossomia fetal. Além disso, o College verificou que, se não há diabetes melito, não existe contraindicação ao parto vaginal nos casos com peso fetal estimado até 5.000 g. Recomenda-se cesariana para os casos com peso fetal estimado superior a 4.500 g, caso o segundo período do parto se prolongue ou haja parada na descida. Os problemas óbvios com todas essas recomendações são as variações substantivas nas estimativas do peso fetal (Capítulo 44).

Complicações clínicas ou obstétricas

Na eventualidade de alguma complicação clínica ou obstétrica, não é prudente permitir a continuidade de uma gestação após 42 semanas. De fato, em muitas ocasiões, há indicação para interrupção precoce. Entre os exemplos mais comuns estão hipertensão gestacional, cesariana anterior e diabetes melito.

TRATAMENTO

Embora algumas intervenções sejam consideradas indicadas para gestações prolongadas, os tipos e a oportunidade de intervenção não são unânimes (Divon, 2008). A decisão está centrada em se há indicação para indução do parto ou se é melhor a conduta expectante com vigilância do feto. Em uma pesquisa realizada há 10 anos, Cleary-Goldman e colaboradores (2006) relataram que 73% dos membros do American College of Obstetricians and Gynecologists rotineiramente induziam o parto nas gestantes com 41 semanas. A maioria dos demais realizava exames fetais duas vezes por semana até que se completassem 42 semanas.

Fatores prognósticos de sucesso na indução Colo uterino desfavorável

Ainda que todos os obstetras saibam o que é um “colo uterino desfavorável”, a expressão, infelizmente, carece de definição mais precisa. Assim, os diversos pesquisadores têm usado critérios distintos para estudar as gestações prolongadas. Por exemplo, Harris e colaboradores (1983) definiram colo uterino



desfavorável como aquele com escore de Bishop inferior a 7, relatando sua ocorrência em 92% das gestantes com 42 semanas. Hannah e colaboradores (1992) observaram que apenas 40% das 3.407 mulheres com gestação de 41 semanas apresentaram “colo uterino sem dilatação”. Em um trabalho com 800 mulheres submetidas à indução indicada por gestação pós-termo no Parkland Hospital, Alexander e colaboradores (2000b) relataram que as mulheres em que não havia dilatação do colo tiveram taxa de cesariana por “distocia” duas vezes maior. Yang e colaboradores (2004) concluíram que o comprimento do colo de 3 cm ou menos medido com ultrassonografia transvaginal seria preditivo de sucesso na indução. Em trabalho semelhante, Vankayalapati e colaboradores (2008) observaram que o comprimento do colo uterino de 25 mm ou menos seria preditivo de parto espontâneo ou indução bem-sucedida.

**Maturação do colo.** Alguns pesquisadores avaliaram o uso da prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) para indução do parto em mulheres com colo desfavorável e gestações prolongadas. O estudo realizado pelo National Institute of Child Health and Human Development Network das Maternal-Fetal Medicine Units (1994) relatou que o gel de  $PGE_2$  não seria mais efetivo do que placebo. Alexander e colaboradores (2000c) trataram 393 mulheres com gestação pós-termo com  $PGE_2$ , independentemente da “favorabilidade” do colo, e relataram que quase metade das 84 mulheres com dilatação cervical entre 2 e 4 cm entraram em trabalho de parto apenas com o uso da  $PGE_2$ . O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) concluiu que o gel de  $PGE_2$  pode ser usado com segurança nas gestações pós-termo. Em outro estudo, concluiu-se que a mifepristona foi capaz de aumentar a atividade uterina sem agentes uterotônicos em gestantes com mais de 41 semanas (Fasset, 2008). As prostaglandinas e os demais agentes usados para maturação do colo uterino foram discutidos no **Capítulo 26**.

Durante a década de 1990, 15 ensaios randomizados estudaram a prática de *descolamento de membranas* para induzir o parto e, assim, prevenir gestações pós-termo. Boulvain e colaboradores (1999) realizaram uma metanálise desses ensaios e concluíram que o descolamento de membranas entre 38 e 40 semanas reduziu a frequência de gestação pós-termo. Além disso, as taxas de infecção materna e fetal não aumentaram com a manipulação do colo uterino. Contudo, essa prática não modificou o risco de cesariana. Desde então, ensaios randomizados, conduzidos por Wong (2002), Kashanian (2006), Hill (2008) e seus colaboradores, concluíram que o descolamento de membranas não reduz a necessidade de indução do parto. Entre as desvantagens do descolamento de membranas, estão dor, sangramento vaginal e contrações irregulares sem evolução do parto.

### Estação da apresentação

A altura da cabeça fetal na pelve é outro importante preditor de sucesso da indução em gestações pós-termo. Shin e colaboradores (2004) estudaram 484 nulíparas submetidas à indução após 41 semanas. A taxa de cesarianas esteve diretamente relacionada com a altura da apresentação. Essa taxa foi de 6% quando a altura da cabeça antes da indução estava na estação -1; 20% em -2; 43% em -3; e 77% em -4.

### Indução ou testes fetais?

Em razão dos benefícios marginais obtidos com a indução em casos de colo desfavorável discutidos anteriormente, alguns

médicos preferem usar uma estratégia alternativa com teste fetal iniciando-se ao se completarem 41 semanas. Atualmente há vários estudos de qualidade feitos para esclarecer essas questões importantes.

Em um estudo canadense, 3.407 mulheres com 41 semanas ou mais foram randomicamente incluídas para indução ou testes fetais (Hannah, 1992). No grupo com vigilância, a avaliação incluiu: (1) contagem dos movimentos fetais durante duas horas por dia; (2) teste sem estresse (cardiotocografia basal) três vezes por semana; e (3) avaliação do volume de líquido amniótico 2 a 3 vezes por semana com bolsão < 3 cm considerado anormal. A indução do parto resultou em pequena, mas significativa, redução na taxa de cesariana em comparação com o teste fetal – 21 contra 24%, respectivamente. Essa diferença foi causada por menos procedimentos indicados por sofrimento fetal. É importante ressaltar que apenas dois natimortos estavam no grupo tratado com testes fetais.

A Maternal-Fetal Medicine Network realizou um ensaio randomizado comparando indução e teste fetal a partir de 41 semanas de gestação (Gardner, 1996). O monitoramento fetal consistiu em testes sem estresse e estimativas ultrassonográficas do volume de líquido amniótico, realizados duas vezes por semana em 175 gestantes. Suas evoluções perinatais foram comparadas com as de 265 gestantes também com 41 semanas randomizadas para indução com ou sem maturação do colo uterino. Não houve mortes perinatais, e a taxa de cesariana não foi diferente nos dois grupos. Os resultados desse estudo podem ser usados para corroborar a validade de ambos os esquemas de condução. Resultados semelhantes foram subsequentemente publicados a partir de um ensaio randomizado norueguês com 508 mulheres (Heimstad, 2007).

Em uma análise de 19 ensaios no Cochrane Pregnancy and Childbirth Trials Registry, Gulmezoglu e colaboradores (2006) concluíram que a indução após 41 semanas esteve associada a menos mortes perinatais sem aumento significativo na taxa de cesariana. Em uma revisão de duas metanálises e em um ensaio randomizado controlado recente, as conclusões foram semelhantes (Mozurkewich, 2009).

Em uma tentativa de “reduzir” o número de gestações pós-termo, Harrington e colaboradores (2006) randomizaram 463 gestantes para datação com ultrassonografia entre 8 e 12 semanas de gestação *versus* nenhuma avaliação ultrassonográfica no primeiro trimestre. O desfecho primário foi taxa de indução de parto para gestação prolongada. Os autores não observaram vantagens com a datação precoce feita com ultrassonografia.

Nos casos com 42 semanas de gestação, a indução do parto está relacionada com maior taxa de cesariana em comparação com parto espontâneo. Alexander e colaboradores (2001), do Parkland Hospital, avaliaram as evoluções de 638 gestantes nas quais o parto foi induzido, comparando-as com as observadas em 687 mulheres com gestações pós-termo submetidas a parto espontâneo. A taxa de cesariana foi significativamente maior – 19 *versus* 14% – no grupo com indução em razão de insucesso na progressão. Contudo, quando esses pesquisadores corrigiram esse fator de risco, concluíram que fatores intrínsecos à gestante, e não a indução propriamente dita, levaram ao aumento da taxa. Esses fatores foram nuliparidade, colo desfavorável e analgesia peridural.

Há poucas evidências consubstanciando alguma intervenção – indução ou monitoramento com testes fetais – a partir de 41 semanas contra 42 semanas. A maioria das evidências utili-



zadas para justificar intervir com 41 semanas proveio do ensaio randomizado canadense e norte-americano já citado. Nenhum ensaio randomizado avaliou especificamente a intervenção com 41 semanas comparando-a com intervenção idêntica com 42 semanas. Contudo, foram realizados estudos observacionais. Em um deles, Usher e colaboradores (1988) analisaram os resultados de 7.663 gestações em mulheres com 40, 41 ou 42 semanas de idade gestacional confirmadas por ultrassonografia precoce. Após correções feitas para malformações, as taxas de morte perinatal foram de 1,5, 0,7 e 3 por 1.000, respectivamente, para 40, 41 e 42 semanas. Esses resultados podem ser usados para questionar a intervenção rotineira com 41 em vez de 42 semanas.

### ■ Recomendações para a condução

Considerando os estudos já discutidos, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) definiu gestações pós-termo como aquelas que completaram 42 semanas. Não há evidências suficientes para recomendar uma estratégia de condução específica entre 40 e 42 semanas completas. Assim, conquanto não seja considerado obrigatório, é razoável iniciar o monitoramento fetal a partir de 41 semanas. Após terem-se completado 42 semanas, as recomendações são iniciar os testes antenatais ou induzir o parto. Essas recomendações estão resumidas na **Figura 43-10**.

No Parkland Hospital, com base nos resultados discutidos anteriormente, consideramos que gestações com 41 semanas sem qualquer outra complicação sejam normais. Assim, não intervimos com base apenas na idade fetal até que se completem 42 semanas de gestação. Se houver complicações como hipertensão arterial, redução dos movimentos fetais, ou oligoidrâmnio, indica-se indução. Em nossa opinião, há necessidade de ensaios randomizados de grande porte antes que se possam considerar patologicamente prolongadas as gestações com 41 semanas de resto sem complicações. Nas gestantes em que a idade gestacional está *determinada*, o parto deve ser in-

duzido quando se completam 42 semanas. Quase 90% dessas gestantes têm sucesso com a indução ou entram em trabalho de parto ativo no prazo de dois dias após o início da indução. Para as que não evoluem com parto após a primeira indução, procedemos a uma segunda indução no prazo de três dias. Quase todas as gestantes evoluem com parto nesse plano de condução; contudo, nos raros casos que não evoluem dessa forma, as decisões sobre a condução devem ser tomadas contrapondo uma terceira indução – ou mais – à cesariana. As gestantes classificadas como de idade gestacional *incerta* e suspeita de gestação pós-termo devem ser acompanhadas com teste fetal sem estresse e avaliação do volume de líquido amniótico semanalmente. As gestantes com ILA de 5 cm ou menos, ou com relato de redução dos movimentos fetais, devem ser submetidas à indução.

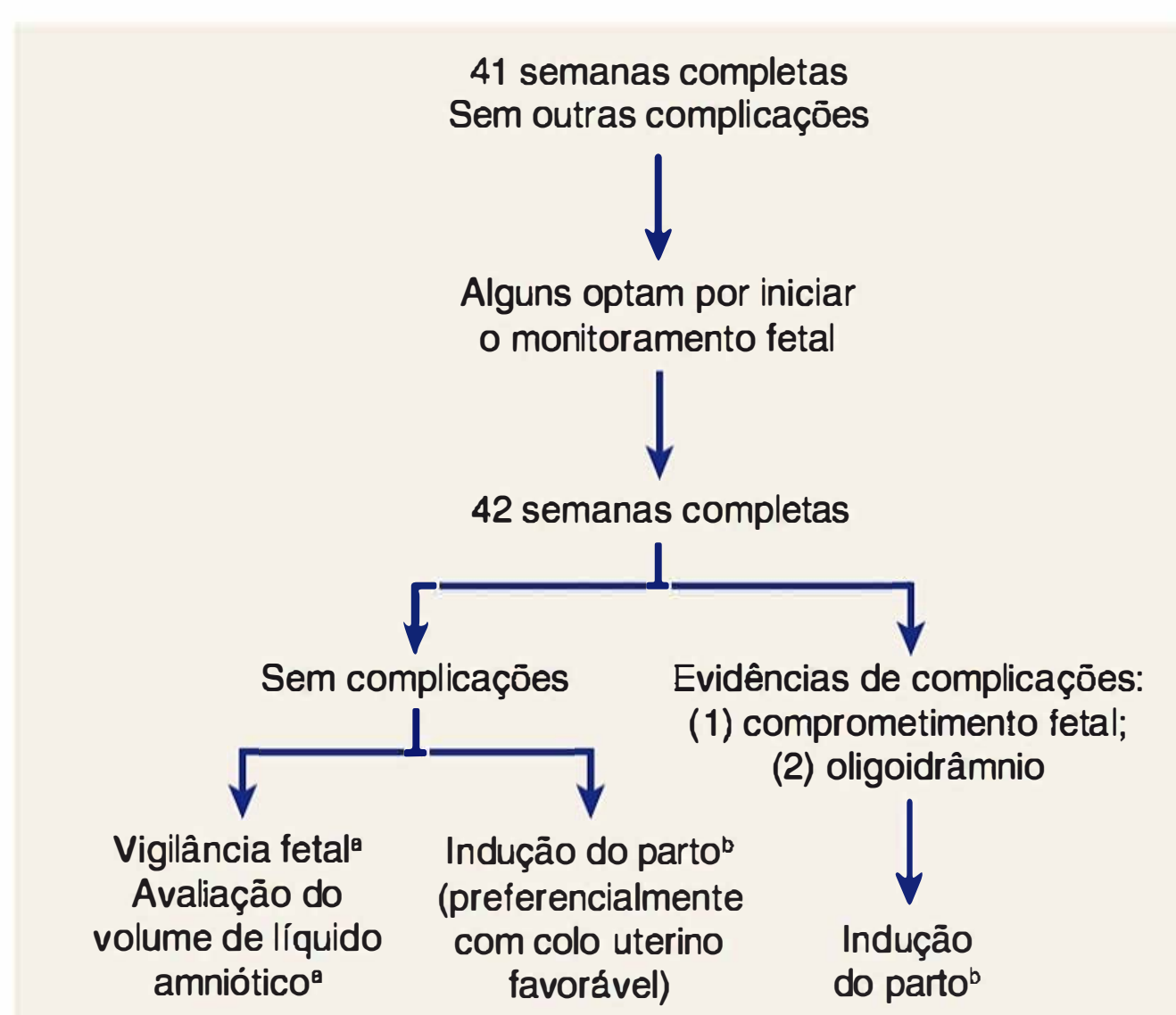
### CONDUÇÃO INTRAPARTO

O parto é um período particularmente perigoso para os fetos pós-termo. Por isso, as gestantes sob suspeita ou diagnosticadas como em gravidez pós-termo devem ser levadas ao hospital assim que apresentem sinais e sintomas de trabalho de parto. Enquanto são avaliadas para diagnóstico de parto ativo, recomendamos que os batimentos cardíacos fetais e as contrações uterinas sejam monitorados eletronicamente para detectar variações compatíveis com comprometimento fetal.

A decisão de proceder à amniotomia é problemática. A redução do volume de líquido amniótico que se segue à amniotomia certamente aumenta a possibilidade de haver compressão do cordão umbilical. Por outro lado, a amniotomia ajuda a identificar a presença de mecônio espesso, potencialmente perigoso para o feto caso seja aspirado. Além disso, após a ruptura de membranas, é possível instalar eletrodo de escalpo e cateter de pressão intrauterina. Tais dispositivos em geral fornecem dados mais precisos acerca dos batimentos cardíacos fetais e das contrações uterinas.

A identificação de mecônio espesso no líquido amniótico é particularmente preocupante. A maior viscosidade provavelmente implica falta de líquido e, portanto, oligoidrâmnio. A aspiração de mecônio espesso pode produzir disfunção pulmonar grave e morte neonatal (**Capítulo 33**). Em razão disso, propôs-se amnioinfusão durante o parto como meio de diluir o mecônio e reduzir a incidência da síndrome da aspiração (Wenstrom, 1989). Como discutido no **Capítulo 24**, os benefícios da amnioinfusão seguem controversos. Em um grande ensaio clínico randomizado conduzido por Fraser e colaboradores (2005), a amnioinfusão não se mostrou capaz de reduzir o risco de síndrome da aspiração de mecônio ou de morte perinatal. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), a amnioinfusão não previne a aspiração de mecônio, mas se mantém como uma opção justificável de tratamento para os casos com desacelerações variáveis repetitivas.

A probabilidade de parto vaginal bem-sucedido é notavelmente reduzida nas nulíparas que no início do parto apresentavam tendo líquido amniótico tinto com mecônio espesso. Por isso, em tais casos, quando o parto estiver distante, deverá ser enfaticamente considerada a imediata indicação de cesariana, em especial quando houver suspeita de desproporção cefalopélvica ou for evidente que o parto está evoluindo com hipotonia ou hipertonia. Alguns obstetras optam por não usar ocitocina nesses casos.



**FIGURA 43-10** Condução em caso de gestação pós-termo.

<sup>a</sup>Para opções, ver texto.

<sup>b</sup>As prostaglandinas podem ser usadas para maturação do colo ou para indução.



Até recentemente, considerava-se – inclusive no Parkland Hospital – que a aspiração de mecônio poderia ser reduzida, mas não eliminada, com a aspiração da faringe assim que houvesse o desprendimento da cabeça. De acordo com as diretrizes da American Academy of Pediatrics, esse procedimento não é mais recomendado (Perlman, 2010). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) não recomenda a aspiração intraparto rotineira. Contudo, havendo mecônio no líquido amniótico do neonato deprimido, deve-se proceder à intubação. A American Academy of Pediatrics considera que a aspiração traqueal não é corroborada nem refutada (Perlman, 2010).

## REFERÊNCIAS

- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ: Forty weeks and beyond: pregnancy outcomes by week of gestation. *Obstet Gynecol* 96:291, 2000a
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ: Postterm pregnancy: does induction increase cesarean rates? *J Soc Gynecol Invest* 7:79A, 2000b
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ: Postterm pregnancy: is cervical “ripening” being used in the right patients? *J Soc Gynecol Invest* 7:247A, 2000c
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ: The effect of fetal growth restriction on neonatal outcome in postterm pregnancy. Abstract No. 463. *Am J Obstet Gynecol* 182:S148, 2000d
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ: Prolonged pregnancy: induction of labor and cesarean births. *Obstet Gynecol* 97:911, 2001
- Alfirevic Z, Luckas M, Walkinshaw SA, et al: A randomized comparison between amniotic fluid index and maximum pool depth in the monitoring of postterm pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 104:207, 1997
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of postterm pregnancy. Practice Bulletin No. 55, September 2004, Reaffirmed 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Amnioinfusion does not prevent meconium aspiration syndrome. Committee Opinion No. 346, October 2006, Reaffirmed 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Definition of term pregnancy. Committee Opinion No. 579, November 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal macrosomia. Practice Bulletin No. 22, November 2000, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetrics and Gynecologists: Management of delivery of a newborn with meconium-stained amniotic fluid. Committee Opinion No. 379, September 2007, Reaffirmed 2013c
- Amersi S, Grimes DA: The case against using ordinal numbers for gestational age. *Obstet Gynecol* 91:623, 1998
- Arrowsmith S, Wray S, Quenby S: Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG* 118(5):578, 2011
- Bakketeig LS, Bergsjø P: Post-term pregnancy: magnitude of the problem. In Chalmers I, Enkin M, Keirse M (eds): *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. Oxford, Oxford University Press, 1991, p 765
- Bennett KA, Crane JM, O’Shea P, et al: First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 190:1077, 2004
- Blondel B, Morin I, Platt RW, et al: Algorithms for combining menstrual and ultrasound estimates of gestational age: consequences for rates of preterm and postterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 109:718, 2002
- Boulvain M, Irion O, Marcoux S, et al: Sweeping of the membranes to prevent post-term pregnancy and to induce labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 106:481, 1999
- Boyce A, Magaux MJ, Schwartz D: Classical and “true” gestational post maturity. *Am J Obstet Gynecol* 125:911, 1976
- Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE: First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 198(6):703.e1, 2008
- Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, et al: Who is at risk for prolonged and postterm pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 200(6):683.e1, 2009
- Cheng YW, Nicholson JM, Nakagawa S, et al: Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? *Am J Obstet Gynecol* 199(4):370.e1, 2008
- Clausson B, Cnattingus S, Axelsson O: Outcomes of postterm births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 94:758, 1999
- Cleary-Goldman J, Bettes B, Robinon JN, et al: Postterm pregnancy: practice patterns of contemporary obstetricians and gynecologists. *Am J Perinatol* 23:15, 2006
- Clement D, Schifrin BS, Kates RB: Acute oligohydramnios in postdate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 157:884, 1987
- Clifford SH: Postmaturity with placental dysfunction. Clinical syndromes and pathologic findings. *J Pediatr* 44:1, 1954
- Divon MY, Feldman-Leidner N: Postdates and antenatal testing. *Semin Perinatol* 32(4):295, 2008
- Divon MY, Haglund B, Nisell H, et al: Fetal and neonatal mortality in the postterm pregnancy: the impact of gestational age and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 178:726, 1998
- Fasset MJ, Wing DA: Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks’ gestation. *Gynecol Obstet Invest* 65(2):112, 2008
- Fischer RL, McDonnell M, Bianculli KW, et al: Amniotic fluid volume estimation in the postdate pregnancy: a comparison of techniques. *Obstet Gynecol* 81:698, 1993
- Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, et al: Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *New Engl J Med* 353:909, 2005
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL: Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 128:344, 2011
- Gardner M, Rouse D, Goldenberg R, et al: Cost comparison of induction of labor at 41 weeks versus expectant management in the postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 174:351, 1996
- Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P: Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database System Rev* 4:CD004945, 2006
- Hannah ME, Hannah WJ, Hellman J, et al: Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. *N Engl J Med* 326:1587, 1992
- Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, et al: Does a first trimester data scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? *BJOG* 113:171, 2006
- Harris BA Jr, Huddleston JF, Sutliff G, et al: The unfavorable cervix in prolonged pregnancy. *Obstet Gynecol* 62:171, 1983
- Heimstad R, Skogvoll E, Mattsson LK, et al: Induction of labor or serial antenatal fetal monitoring in postterm pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 109:609, 2007
- Hendricks CH: Patterns of fetal and placental growth: the second half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 24:357, 1964
- Hill MJ, McWilliams GC, Garcia-Sur, et al: The effect of membrane sweeping on prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 111(6):1313, 2008
- Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN: Elevated umbilical cord plasma erythropoietin levels in prolonged pregnancies. *Obstet Gynecol* 92:61, 1998
- Joseph KS, Huang L, Liu S, et al: Reconciling the high rates of preterm and postterm birth in the United States. *Obstet Gynecol* 109(4):798, 2007
- Kashanian M, Aktarian A, Baradaron H, et al: Effect of membrane sweeping at term pregnancy on duration of pregnancy and labor induction: a randomized trial. *Gynecol Obstet Invest* 62:41, 2006
- Larsen LG, Clausen HV, Andersen B, et al: A stereologic study of postmature placentas fixed by dual perfusion. *Am J Obstet Gynecol* 172:500, 1995
- Laursen M, Bille C, Olesen AW, et al: Genetic influence on prolonged gestation: a population-based Danish twin study. *Am J Obstet Gynecol* 190:489, 2004
- Leveno KJ, Quirk JG, Cunningham FG, et al: Prolonged pregnancy, I. Observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 150:465, 1984
- Lindell A: Prolonged pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 35:136, 1956
- Link G, Clark KE, Lang U: Umbilical blood flow during pregnancy: evidence for decreasing placental perfusion. *Am J Obstet Gynecol* 196(5):489.e1, 2007
- MacDonald PC, Siiteri PK: Origin of estrogen in women pregnant with an anencephalic fetus. *J Clin Invest* 44:465, 1965
- MacDorman MF, Kirmeyer S: Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *Natl Vital Stat Rep* 57(8):1, 2009
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 60(1):1, 2011
- Mogren I, Stenlund H, Högberg U: Recurrence of prolonged pregnancy. *Int J Epidemiol* 28:253, 1999
- Moster D, Wilcox AJ, Vollset SE, et al: Cerebral palsy among term and post-term births. *JAMA* 304(9):976, 2010
- Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, et al: Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 116(5):626, 2009



- Munster K, Schmidt L, Helm P: Length and variation in the menstrual cycle—a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol* 99:422, 1992
- Nahum GG, Stanislaw H, Huffaker BJ: Fetal weight gain at term: linear with minimal dependence on maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol* 172:1387, 1995
- National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal–Fetal Medicine Units: A clinical trial of induction of labor versus expectant management in postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 170:716, 1994
- Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J: Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: a national register-based study, 1978–1993. *Am J Obstet Gynecol* 189:227, 2003
- Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J: Prenatal risk indicators of a prolonged pregnancy. The Danish Birth Cohort 1998–2001. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85:1338, 2006
- Oz AU, Holub B, Mendilcioglu I, et al: Renal artery Doppler investigation of the etiology of oligohydramnios in postterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 100:715, 2002
- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics* 126:e1319, 2010
- Rushton DI: Pathology of placenta. In Wigglesworth JS, Singer DB (eds): *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Boston, Blackwell, 1991, p 171
- Schaffer L, Burkhardt T, Zimmerman R, et al: Nuchal cords in term and postterm deliveries—do we need to know? *Obstet Gynecol* 106:23, 2005
- Shime J, Gare DJ, Andrews J, et al: Prolonged pregnancy: surveillance of the fetus and the neonate and the course of labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 148:547, 1984
- Shin KS, Brubaker KL, Ackerson LM: Risk of cesarean delivery in nulliparous women at greater than 41 weeks' gestational age with an unengaged vertex. *Am J Obstet Gynecol* 190:129, 2004
- Smith GC: Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 184:489, 2001
- Smith SC, Baker PN: Placental apoptosis is increased in postterm pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 106:861, 1999
- Toricelli M, Novembri R, Conti N, et al: Correlation with kisspeptin in post-term pregnancy and apoptosis. *Reprod Sci* 19(10):1133, 2012
- Trimmer KJ, Leveno KJ, Peters MT, et al: Observation on the cause of oligohydramnios in prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 163:1900, 1990
- Usher RH, Boyd ME, McLean FH, et al: Assessment of fetal risk in postdate pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 158:259, 1988
- Vankayalapati P, Sethna F, Roberts N, et al: Ultrasound assessment of cervical length in prolonged pregnancy: prediction of spontaneous onset of labor and successful vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(3):328, 2008
- Walsh JM, Kandamany N, Shuibhne NN, et al: Neonatal brachial plexus injury: comparison of incidence and antecedents between 2 decades. *Am J Obstet Gynecol* 204:324, 2011.
- Wenstrom KD, Parsons MT: The prevention of meconium aspiration in labor using amnioinfusion. *Obstet Gynecol* 73:647, 1989
- Wingate MS, Alexander GR, Buekens, et al: Comparison of gestational age classifications: date of last menstrual period vs clinical estimate. *Ann Epidemiol* 17(6):425, 2007
- Wong SF, Hui SK, Choi H, et al: Does sweeping of membranes beyond 40 weeks reduce the need for formal induction of labour? *Br J Obstet Gynaecol* 109:632, 2002
- Yang S, Platt RW, Kramer MS: Variation in child cognitive ability by week of gestation among healthy term births. *Am J Epidemiol* 171:399, 2010
- Yang SH, Roh CR, Kim JH: Transvaginal ultrasonography for cervical assessment before induction of labor. *Obstet Gynecol Surv* 59:577, 2004
- Zhang X, Joseph KS, Kramer MS: Decreased term and postterm birthweight in the United States: impact of labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 203:124.e1, 2010



# Distúrbios do Crescimento Fetal

<b>CRESCIMENTO FETAL</b> .....	872
<b>CRESCIMENTO FETAL RESTRITO</b> .....	874
<b>SOBRECRESIMENTO FETAL</b> .....	884

Cerca de 20% das quase 4 milhões de crianças nascidas nos Estados Unidos estão distribuídos nos extremos superior e inferior da curva de crescimento fetal. Em 2010, 8,2% dos recém-nascidos pesaram < 2.500 g ao nascer, enquanto 7,6% pesaram > 4.000 g. E, embora a maioria dos neonatos com baixo peso ao nascer seja prematura, cerca de 3% nascem a termo. A proporção de recém-nascidos com peso ao nascer < 2.500 g aumentou mais de 20% desde 1984 e, ao mesmo tempo, a incidência de peso ao nascer > 4.000 g esteve em declínio (Martin, 2012). Essa mudança no extremo superior é difícil de explicar porque coincide com a prevalência epidêmica de obesidade (Morisaki, 2013).

## CRESCIMENTO FETAL

O crescimento fetal humano caracteriza-se por padrões sequenciais de crescimento, diferenciação e maturação dos tecidos e órgãos. Entretanto, o “dilema obstétrico” postula haver um conflito entre a necessidade de andar ereto – o que requer uma pelve estreita – e a necessidade de pensar – o que requer um cérebro volumoso e, conseqüentemente, uma cabeça grande. Alguns especularam que talvez haja uma pressão evolutiva à restrição do crescimento no final da gravidez (Dunsworth, 2012; Espinoza, 2012). Assim, a capacidade *de restringir o crescimento* talvez seja adaptativa, e não patológica.

O crescimento fetal foi dividido em três fases. A fase inicial de hiperplasia ocorre nas primeiras 16 semanas, caracterizando-se por crescimento rápido do número de células. A segunda fase, que se estende até 32 semanas de gestação, consiste em hiperplasia e hipertrofia celulares. Após 32 semanas, o crescimento fetal dá-se por hipertrofia celular, sendo nesta fase que ocorre a maior parte do acúmulo de gordura e glicogênio no feto. As taxas de crescimento correspondentes a essas três fases são de 5 g/dia com 15 semanas, 15 a 20 g/dia com 24 semanas, e 30 a 35 g/dia com 34 semanas (Williams, 1982). Como mostra

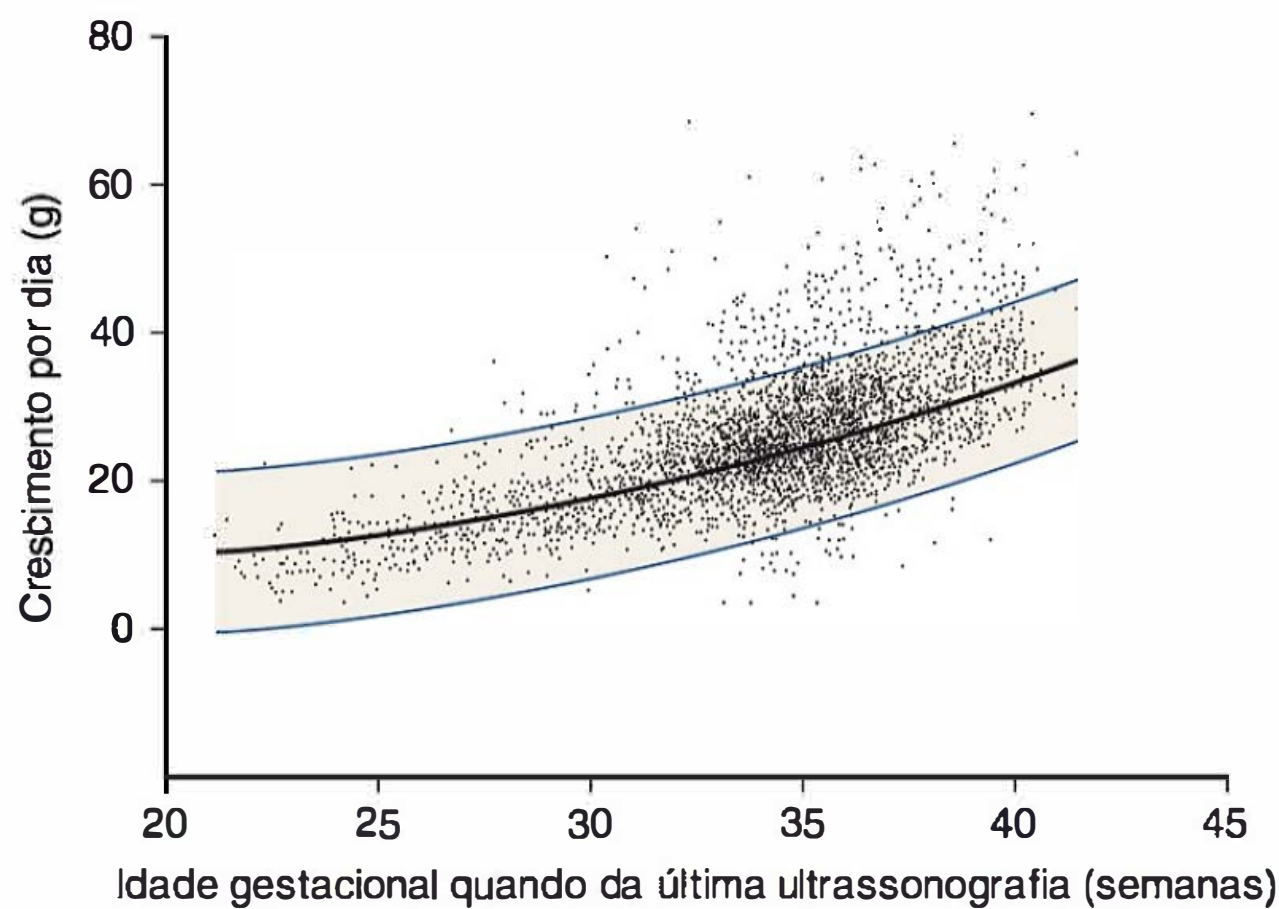
a [Figura 44-1](#), há considerável variação biológica na velocidade do crescimento fetal.

O desenvolvimento é determinado pela provisão materna de substratos, transferidos pela placenta ao feto, que os utiliza para seu crescimento determinado pelo genoma. Entretanto, os mecanismos celulares e moleculares precisos por meio dos quais ocorre o crescimento normal do feto não estão inteiramente compreendidos. Isto posto, há evidências consideráveis de que a insulina e os fatores de crescimento semelhantes à insulina, em particular o fator 1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-I, de *insulin-like growth factor-I*), têm participação importante na regulação do crescimento e do ganho ponderal fetal (Luo, 2012; Murray, 2013). Esses fatores de crescimento são produzidos por quase todos os órgãos fetais, sendo potentes estimuladores da divisão e da diferenciação celular.

Nos últimos anos foram identificados outros hormônios implicados no crescimento fetal, em particular hormônios derivados de tecido adiposo. Esses hormônios são genericamente conhecidos como *adipocinas* e incluem a leptina, a proteína codificada pelo *gene da obesidade*. As concentrações fetais de leptina aumentam durante a gestação e mantêm correlação com o peso ao nascer (Forhead, 2009; Karakosta, 2011). Contudo, essa relação é controversa nos fetos com crescimento restrito (Kyriakakou, 2008; Mise, 2007). Outras adipocinas sendo investigadas são adiponectina, grelina, folistatina, resistina, visfatina, vaspina, omentina-1, apelina e quemerina. Os dados acerca dessas adipocinas costumam ser conflitantes, e sua participação no crescimento fetal normal e alterado ainda está sendo estudada ([Capítulo 48](#)).

O crescimento fetal também depende de suprimento adequado de nutrientes. Conforme discutido no [Capítulo 4](#), a transferência de glicose durante a gestação foi extensamente estudada. Tanto o excesso quanto a redução da disponibilidade de glicose materna afetam o crescimento fetal. A redução nos níveis de glicose maternos pode resultar em redução do peso ao nascer. Ainda assim, neonatos com restrição do crescimento normalmente não apresentam concentração de glicose patologicamente baixa no sangue do cordão (Pardi, 2006). A restrição do crescimento fetal em resposta à privação de glicose costuma ocorrer apenas após privação calórica grave e prolongada da gestante (Lechtig, 1975).





**FIGURA 44-1** Aumento no peso fetal em gramas, por dia, entre 24 e 42 semanas de gestação. A linha preta representa a média e as linhas externas azuis representam  $\pm$  dois desvios-padrão. Dados de gestações acompanhadas no Parkland Hospital. (Cortesia do Dr. Don McIntire.)

A glicemia em excesso produz macrosomia. Níveis variáveis de glicose afetam o crescimento fetal via insulina e os IGFs com ela associados discutidos anteriormente. O Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) Study Cooperative Research Group (2008) observou que níveis elevados de peptídeo C no sangue do cordão, que refletem hiperinsulinemia fetal, estiveram associados a aumento do peso ao nascer. Essa relação foi observada mesmo em gestantes com níveis de glicose abaixo do limiar para diabetes. Não houve sobrecrecimento em fetos de gestantes euglicêmicas. Sua etiologia é, portanto, provavelmente mais complexa do que o paradigma de desregulação no metabolismo da glicose resultando em hiperinsulinemia fetal (Catalano, 2011).

Também foi postulado que a transferência excessiva de lipídeos ao feto resultaria em sobrecrecimento (Higa, 2013). Os ácidos graxos livres ou não esterificados presentes no plasma materno podem ser transferidos ao feto via difusão facilitada ou após liberação de ácidos graxos dos triglicerídeos por lipases trofoblásticas (Gil-Sánchez, 2012). De forma geral, a atividade lipolítica está aumentada durante a gravidez, e foi relatado que os ácidos graxos estão aumentados em mulheres não obesas durante o terceiro trimestre (Diderholm, 2005). Em mulheres obesas não diabéticas com dieta controlada, a adiposidade neonatal esteve fortemente ligada aos níveis de triglicerídeos em jejum no início da gestação e aos níveis de ácidos graxos livres entre 26 a 28 semanas de gestação (Harmon, 2011). Outros trabalhos correlacionaram os níveis maternos de triglicerídeos no início e no final da gravidez com o peso ao nascer (Di Ciani, 2005; Vrijkotte, 2011). Os recém-nascidos com sobrecrecimento apresentam níveis elevados de determinados ácidos graxos, em particular ômega 3, o que foi associado a uma maior expressão de lipase trofoblástica (Varastehpour, 2006). Por outro lado, a restrição do crescimento no terceiro trimestre foi associada à redução da lipólise materna (Diderholm, 2006). Isso talvez esteja relacionado com desregulação da família do gene da lipase de triglicerídeos, relatada em placentas de gestações complicadas por restrição do crescimento fetal (Gauster, 2007).

Os aminoácidos são ativamente transportados do sangue materno para o feto, o que explica as concentrações normalmente mais altas no sangue fetal. Essa diferença de concentra-

ção é menor quando há crescimento restrito em razão da menor concentração de aminoácidos no feto e maior concentração de aminoácidos na mãe (Cetin, 1996). A etiologia dessa relação alterada não foi explicada, mas há muitos pontos em que a desregulação pode ocorrer. Os aminoácidos que chegam ao feto devem primeiro atravessar a membrana na interface materna, atravessar a célula trofoblástica e, finalmente, a membrana basal para chegar ao sangue fetal ([Capítulo 5](#)). Esse processo não está totalmente compreendido, em particular no que diz respeito ao metabolismo de aminoácidos pelo trofoblasto e aos mecanismos de exportação do trofoblasto para o feto. Jansson e colaboradores (2013) associaram a expressão e a atividade de transportadores específicos de aminoácidos na membrana microvilosa a maior peso ao nascer e a maior índice de massa corporal (IMC) materno. A expressão de transportadores de efluxo de aminoácidos específicos manteve correlação positiva com medições múltiplas de crescimento fetal e neonatal (Cleal, 2011).

### ■ Peso normal ao nascer

Os dados normativos do crescimento fetal com base no peso ao nascer variam de acordo com o grupo étnico e as regiões. Por exemplo, os fetos nascidos de mulheres que habitam locais em altitudes elevadas tendem a ser menores do que os nascidos de mulheres que vivem ao nível do mar. Os fetos a termo pesam em média 3.400 g ao nível do mar, 3.200 g vivendo a 1.500 m, e 2.900 g a 3.000 m de altitude. Como consequência, os pesquisadores desenvolveram curvas de crescimento fetal utilizando diversas populações e localizações geográficas ao longo dos EUA (Brenner, 1976; Ott, 1993; Overpeck, 1999; Williams, 1975). Essas curvas têm como base grupos étnicos ou regiões específicos, não sendo, portanto, representativas da população como um todo.

Para resolver o problema, foram obtidos dados, como os apresentados na [Tabela 44-1](#), de base nacional tanto nos EUA quanto no Canadá (Alexander, 1996; Kramer, 2001). Dados de mais de 3,1 milhões de mães de fetos únicos nascidos vivos nos EUA, no ano de 1991, foram usados para deduzir a curva de crescimento por Alexander e colaboradores, colorida em vermelho na [Figura 44-2](#). Também são apresentados os dados da curva de crescimento fetal regional anteriormente publicada com pesos ao nascer geralmente subestimados em comparação com os dados nacionais. É importante ressaltar que há variações étnicas e raciais significativas nas taxas de mortalidade neonatais contidas na taxa de mortalidade neonatal nacional, assim como nas categorias de peso e idade gestacional ao nascer (Alexander, 1999, 2003).

O trabalho de Alexander e colaboradores (1996) é mais bem denominado como *referência*, mais que um *padrão* nacional. Iams (2010) enfatizou os problemas resultantes da confusão entre o que seja uma referência de crescimento fetal e um padrão de crescimento fetal populacional. Na referência populacional estão incorporadas gestantes de riscos variáveis, com suas evoluções resultantes, normais ou anormais. Por outro lado, o *padrão* contém apenas gestações normais com evoluções normais. Como nas *referências* populacionais estão incluídos nascimentos pré-termo, que provavelmente terão crescimento restrito, argumentou-se que os dados de peso ao nascer associados tendem a subestimar crescimentos fetais deficientes (Mayer, 2013; Zhang, 2010). Portanto, não há um *padrão* amplamente aceito nos EUA.



**TABELA 44-1** Percentis alisados para o peso ao nascer (g) em função da idade gestacional, nos EUA, com base em 3.134.879 fetos únicos nascidos vivos

Idade (semanas)	Percentil				
	5°	10°	50°	90°	95°
20	249	275	412	772	912
21	280	314	433	790	957
22	330	376	496	826	1.023
23	385	440	582	882	1.107
24	435	498	674	977	1.223
25	480	558	779	1.138	1.397
26	529	625	899	1.362	1.640
27	591	702	1.035	1.635	1.927
28	670	798	1.196	1.977	2.237
29	772	925	1.394	2.361	2.553
30	910	1.085	1.637	2.710	2.847
31	1.088	1.278	1.918	2.986	3.108
32	1.294	1.495	2.203	3.200	3.338
33	1.513	1.725	2.458	3.370	3.536
34	1.735	1.950	2.667	3.502	3.697
35	1.950	2.159	2.831	3.596	3.812
36	2.156	2.354	2.974	3.668	3.888
37	2.357	2.541	3.117	3.755	3.956
38	2.543	2.714	3.263	3.867	4.027
39	2.685	2.852	3.400	3.980	4.107
40	2.761	2.929	3.495	4.060	4.185
41	2.777	2.948	3.527	4.094	4.217
42	2.764	2.935	3.522	4.098	4.213
43	2.741	2.907	3.505	4.096	4.178
44	2.724	2.885	3.491	4.096	4.122

De Alexander, 1996, com autorização.

■ **Crescimento fetal versus peso ao nascer**

Boa parte do que se sabe sobre crescimento fetal humano normal e anormal na verdade tem como base os pesos ao nascer que são tomados como referência para crescimento fetal em di-

ferentes idades gestacionais. Entretanto, isso é problemático, uma vez que o peso ao nascer não define a taxa de crescimento fetal. De fato, essas curvas de peso ao nascer revelam ter havido comprometimento do crescimento apenas em seus extremos. Assim, elas não são capazes de identificar fetos que não tenham atingido o tamanho esperado ou potencial, mas cujo peso ao nascer esteja acima do 10º percentil. Por exemplo, um feto com peso ao nascer no 40º percentil talvez não tenha atingido seu potencial de crescimento genômico que o deixaria no 80º percentil. A taxa, ou *velocidade*, de crescimento fetal pode ser estimada por mensurações antropométricas seriadas, realizadas com ultrassonografia. Por exemplo, Milovanovic (2012) demonstrou que a taxa de crescimento de recém-nascidos intrinsecamente pequenos para a idade gestacional se aproxima daquela de neonatos com tamanho apropriado para a idade gestacional. A redução na velocidade de crescimento foi ligada à morbidade perinatal e a alterações metabólicas pós-natais adversas que independem do peso ao nascer (Beltrand, 2008; Owen, 1997, 1998). Por outro lado, uma velocidade de crescimento excessiva, em particular da circunferência abdominal – que pode estar relacionada com aumento do fluxo sanguíneo hepático – está associada a neonato com sobrecrecimento. Isso é especialmente verdadeiro quando detectado no início da gestação (Ebbing, 2011; Kessler, 2011; Mulder, 2010).

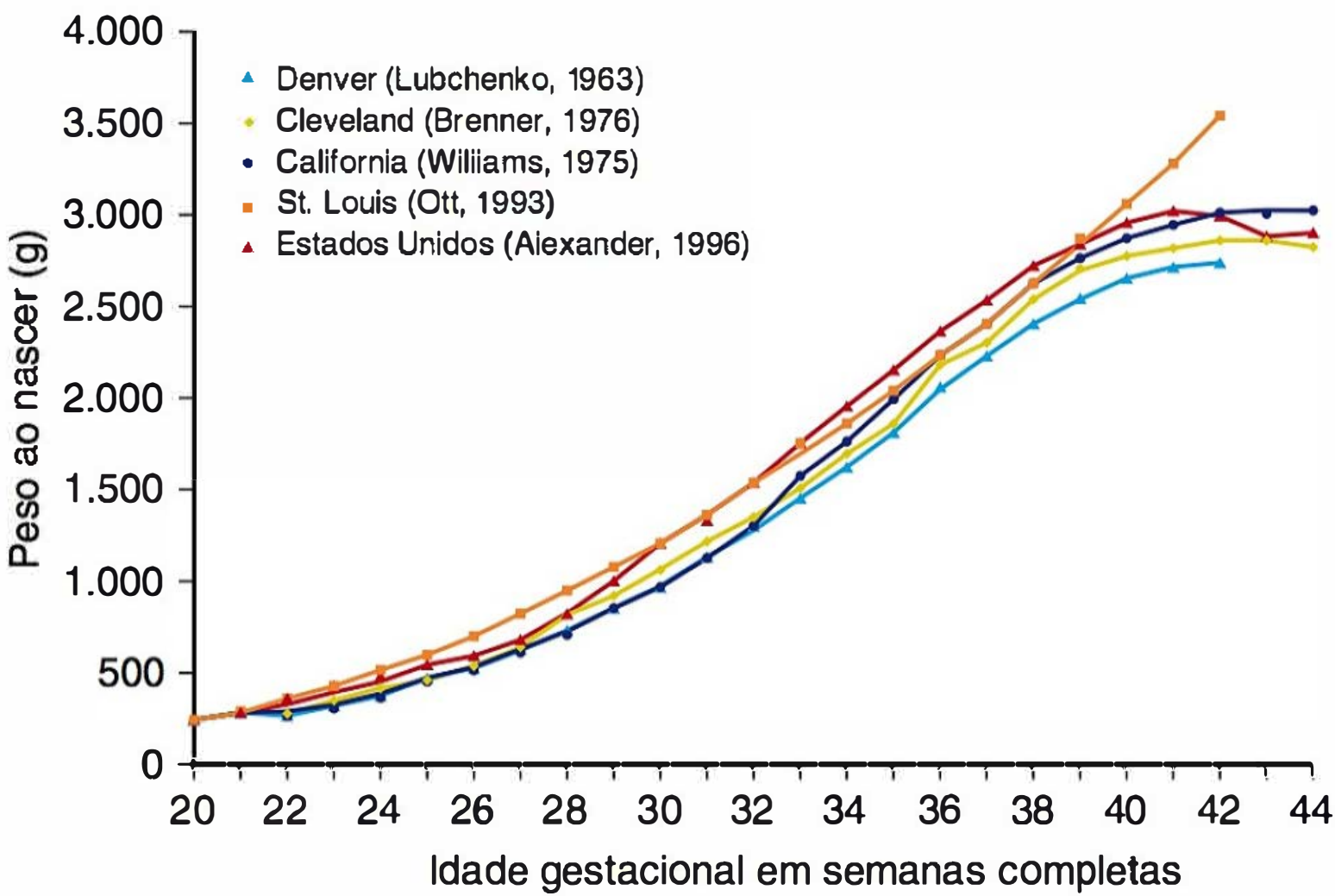
**CRESCIMENTO FETAL RESTRITO**

■ **Definição**

Os fetos com baixo peso ao nascer e pequenos para a idade gestacional com frequência são considerados portadores de *crescimento fetal restrito*. Em 1963, Lubchenco e colaboradores publicaram comparações detalhadas entre idades gestacionais e pesos ao nascer para derivar normas para tamanho fetal esperado em função da semana gestacional. Battaglia e Lubchenco (1967) classificaram como *pequenos para a idade gestacional* (PIGs) os fetos abaixo do décimo percentil para a idade gestacional. Demonstrou-se que tais fetos teriam maior risco de morte neonatal. Por exemplo, a taxa de mortalidade neonatal para fetos PIGs nascidos com 38 semanas de gestação foi de 1% comparada com 0,2% para os com peso normal ao nascer.

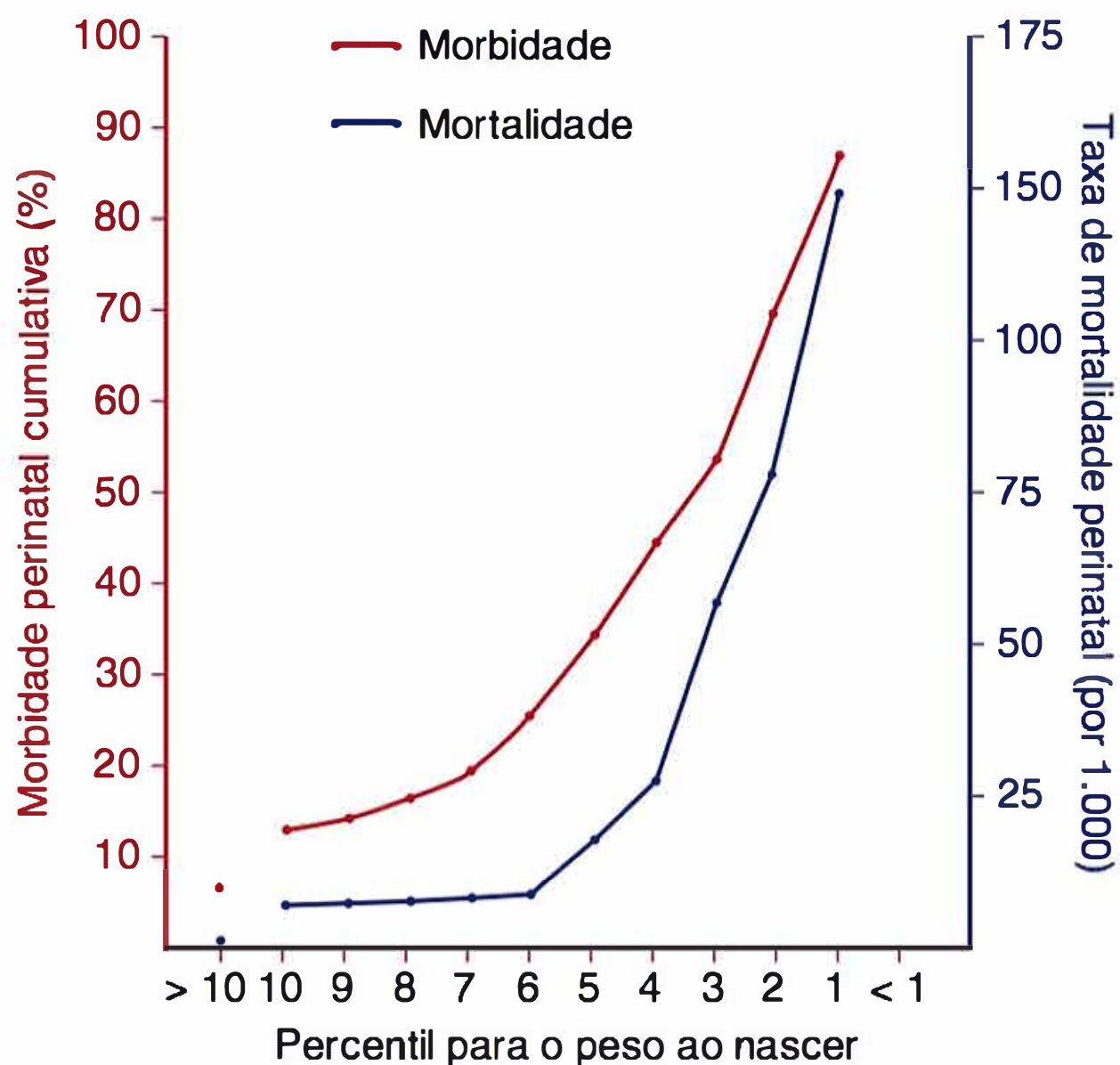
Contudo, muitos fetos com peso ao nascer abaixo do décimo percentil não tiveram seu crescimento patologicamente restrito, sendo menores simplesmente em razão de fatores biológicos normais. Acredita-se que entre 25 e 60% dos recém-nascidos PIGs tenham tido crescimento apropriado quando se consideram fatores como grupo étnico, paridade e estatura maternos (Gardosi, 1992; Manning, 1991). Esses recém-nascidos pequenos, mas normais, também não apresentam evidências dos distúrbios metabólicos associados a crescimento fetal deficiente. Além disso, recém-nascidos intrinsecamente PIGs mantiveram-se significativamente menores durante acompanhamento por dois anos em comparação com recém-nascidos com tamanho apropriado para a idade gestacional, mas não apresentaram diferenças nos parâmetros mensurados para risco metabólico (Milovanovic, 2012).

Em razão dessas disparidades, outras classificações foram propostas. Seeds (1984) sugeriu uma de-



**FIGURA 44-2** Curvas de crescimento fetal para nascidos em diferentes regiões dos Estados Unidos comparadas às da nação como um todo. (Modificada de Alexander, 1996.)





**FIGURA 44-3** Relação entre percentil do peso ao nascer e taxas de mortalidade e morbidade perinatais em 1.560 fetos pequenos para a idade gestacional. Observa-se aumento progressivo tanto na mortalidade quanto na morbidade à medida que o percentil para o peso ao nascer cai. (Dados de Manning, 1995.)

finição com base em peso ao nascer abaixo do quinto percentil. Usher e McLean (1969) sugeriram que os padrões de referência para crescimento fetal deveriam ter como base a média dos pesos por idade, sendo os limites normais definidos por  $\pm$  dois desvios-padrão. Com essa definição, os fetos PIGs seriam reduzidos a 3% dos nascidos em vez de 10%. Em uma análise de base populacional de 122.754 nascimentos havidos no Parkland Hospital, McIntire e colaboradores (1999) concluíram que tal definição teria valor clínico. Além disso, como mostra a **Figura 44-3**, a maioria dos resultados adversos ocorre nos fetos abaixo do terceiro percentil.

Ultimamente, tem-se proposto a utilização do potencial de crescimento fetal individual ou personalizado no lugar de limites calculados com base populacional. Nesse modelo, um feto que se desvia de seu próprio tamanho ideal para uma dada idade gestacional é considerado como tendo crescido em excesso ou sofrido restrição do crescimento (Bukowski, 2008). Essas projeções ideais têm como base a raça ou a etnia materna. Entretanto, não se definiu se as curvas de crescimento personalizadas são de fato superiores (Hutcheon, 2011a,b; Larkin, 2012; Zhang, 2011).

### ■ Crescimento restrito simétrico versus assimétrico

Campbell e Thoms (1977) descreveram a utilização da *razão perímetro cefálico/perímetro abdominal (PC/PA)*, determinada por ultrassonografia, para classificar os fetos com restrição do crescimento. Os *simétricos* eram proporcionalmente pequenos, e os *assimétricos* apresentavam crescimento abdominal desproporcionalmente lento. A hipótese é que seria possível estabelecer ligação entre a etiologia ou o momento inicial de uma agressão ao feto e o tipo de restrição do crescimento. Nos casos com *crescimento simetricamente restrito*, uma agressão precoce resultaria em redução relativa em número e tamanho das células. Por exemplo, agressões globais, como exposição a substâncias

químicas, infecções virais ou erros no desenvolvimento celular com aneuploidia, causariam redução proporcional da cabeça e do tronco. Já o *crescimento assimetricamente restrito* se seguiria a uma agressão tardia na gravidez, como insuficiência placentária causada por hipertensão arterial. A redução resultante na transferência de glicose e em seu armazenamento hepático afetaria primariamente o tamanho, e não o número de células, e o perímetro abdominal fetal – que reflete o tamanho do fígado – seria reduzido. Supõe-se que essa restrição do crescimento somático resulte de desvio preferencial de oxigênio e nutrientes para o cérebro. Com isso, haveria crescimento normal do cérebro e da cabeça, ou seja, *proteção cerebral*. Como consequência, a razão entre peso cerebral e peso hepático durante as últimas 12 semanas de gestação – em geral ao redor de três para um – pode aumentar, chegando a cinco para um ou mais nos fetos com restrição grave do crescimento.

Considerando os mecanismos de proteção ao cérebro, imaginava-se que os fetos assimétricos estariam mais protegidos dos efeitos do crescimento restrito. Desde então, acumularam-se evidências de que os padrões de crescimento fetal são muito mais complexos. Por exemplo, Nicolaidis e colaboradores (1991) observaram que os fetos com aneuploidia apresentavam cabeça com tamanho desproporcionalmente grande e, assim, tinham *crescimento assimetricamente restrito*, fato contrário ao pensamento então dominante. Além disso, observou-se que a maioria dos fetos prematuros com crescimento restrito causado por pré-eclâmpsia e associado à insuficiência uteroplacentária apresentava restrição mais simétrica do crescimento – novamente contrariando os princípios vigentes (Salafia, 1995).

Outras evidências da complexidade dos padrões de crescimento foram apresentadas por Dashe e colaboradores (2000). Esses pesquisadores analisaram 8.722 fetos únicos consecutivos que haviam sido examinados com ultrassonografia nas quatro semanas anteriores ao nascimento. Ainda que apenas 20% dos fetos com crescimento restrito demonstrassem assimetria entre a cabeça e o abdome, tais fetos tiveram maior risco de complicações intraparto e neonatais. Os fetos com crescimento simetricamente restrito não apresentaram risco mais elevado de evoluções adversas em comparação com os com crescimento normal. Os autores concluíram que o crescimento restrito assimétrico representa um importante distúrbio do crescimento fetal, e o crescimento restrito simétrico provavelmente indica pequena estatura normal geneticamente determinada.

Finalmente, dados obtidos na Holanda questionaram o conceito de “proteção cerebral”. Roza e colaboradores (2008) acompanharam 935 crianças em Roterdã admitidas entre 2003 e 2007, no Generation R Study. Aplicando o *Child Behaviour Checklist* aos 18 meses de idade, os autores observaram que as crianças com redistribuição circulatória – *proteção cerebral* – tiveram maior incidência de problemas comportamentais. Em outro trabalho publicado, foram identificadas evidências de proteção cerebral em metade dos 62 fetos com crescimento restrito e peso ao nascer  $< 10^{\circ}$  percentil que apresentaram fluxo anormal na artéria umbilical ao exame com Doppler (Figueras, 2011a). Comparados aos controles, esses neonatos tiveram escores de neurocomportamento menores em diversas áreas, sugerindo lesão cerebral profunda.

### ■ Anormalidades placentárias

O crescimento fetal restrito foi considerado por Brosens e colaboradores (2011) como uma das “grandes síndromes obs-



tétricas” associada a defeitos na placentação inicial. Rogers e colaboradores (1999) haviam observado que distúrbios no sítio de implantação, como invasão trofoblástica incompleta, estão associados a crescimento fetal restrito e a distúrbios hipertensivos. Esses autores haviam concluído que os distúrbios no sítio de implantação poderiam ser tanto causa quanto consequência de hipoperfusão no sítio placentário. Esses distúrbios por fim levam a complicações da gravidez, como crescimento fetal restrito com ou sem hipertensão materna. Isso é consistente com a associação entre determinados fatores angiogênicos placentários e distúrbios hipertensivos da gravidez (**Capítulo 40**). Assim, é possível que placentas de gestações complicadas por hipertensão arterial produzam esses fatores angiogênicos em resposta à hipoperfusão do sítio placentário, enquanto nas gestações complicadas por crescimento fetal restrito sem hipertensão arterial isso não ocorre (Jeyabalan, 2008).

Os mecanismos que determinam a invasão trofoblástica anormal provavelmente são multifatoriais, e foram propostas etiologias vasculares e imunológicas. Recentemente, demonstrou-se que a *enzima conversora do peptídeo natriurético atrial*, também conhecida como *corrina*, tem participação essencial na invasão trofoblástica e no remodelamento das artérias espiraladas uterinas. Esses processos estão prejudicados em camundongos deficientes de corrina, que também evoluem com evidências de pré-eclâmpsia. Além disso, mutações no gene da corrina também foram encontradas em gestantes com pré-eclâmpsia (Cui, 2012).

É notório que diversas anormalidades imunológicas foram associadas a crescimento fetal restrito. Isso levanta suspeita sobre uma possível rejeição materna ao “semialoenxerto paterno”. Rudzinski e colaboradores (2013) estudaram o C4d, um componente do complemento associado à rejeição humoral de tecidos transplantados, e observaram uma associação relevante com vilite crônica – 88% dos casos contra apenas 5% dos controles – e com redução do peso placentário. Greer e colaboradores (2012) estudaram 10.204 placentas e relataram que a vilite crônica esteve associada a hipoperfusão placentária, acidemia fetal e crescimento fetal restrito e suas sequelas. Kovo e colaboradores (2010) observaram que a vilite crônica mantém associação mais forte com crescimento fetal restrito do que com pré-eclâmpsia. Redline (2007) descreveu a presença de linfócitos maternos ativados entre trofoblastos fetais. Entretanto, esse autor manifestou incerteza sobre se essas alterações patológicas representavam rejeição imunológica materna.

## ■ Morbidade e mortalidade

### Risco perinatal

Conforme mostra a **Figura 44-3**, o crescimento fetal restrito está associado a substanciais taxas de morbidade e mortalidade perinatais. Taxas de morte fetal, asfixia no parto, aspiração de mecônio, hipoglicemia e hipotermia neonatais mostram-se elevadas, assim como a prevalência das anormalidades no desenvolvimento neurológico (Jacobsson, 2008; Paz, 1995). Isso é verdade para recém-nascidos com crescimento restrito tanto pré-termo quanto a termo (McIntire, 1999; Wu, 2006). Smulian e colaboradores (2002) relataram que os fetos PIGs apresentaram taxa de mortalidade infantil até 1 ano de idade mais alta em comparação àqueles com crescimento normal. Boulet e colaboradores (2006) demonstraram que, para um feto no décimo percentil, o risco de morte neonatal é maior, mas que esse aumento varia em função da idade gestacional. O risco aumenta três vezes com 26 semanas de gestação em comparação

a aumento de apenas 1,13 vez do risco com 40 semanas de gestação. Recentemente, em sua análise de 123.383 fetos únicos nascidos vivos sem anomalias, Chen e colaboradores (2011) relataram que os recém-nascidos PIGs teriam risco duas vezes maior de morte neonatal precoce e tardia, mas não de morte pós-neonatal.

### Sequelas em longo prazo

**Subcrescimento fetal.** Em seu livro *Fetal and Infant Origins of Adult Disease*, Baker (1992) lançou a hipótese de que a mortalidade e a morbidade dos adultos estariam relacionadas com a saúde fetal e infantil. Aqui estariam incluídos sub e sobrecrecimento. No contexto do crescimento fetal restrito, há vários trabalhos relacionando nutrição fetal abaixo do ideal e aumento no risco de evolução subsequente com hipertensão arterial, aterosclerose, diabetes tipo 2 e distúrbios metabólicos na vida adulta (Gluckman, 2008). O grau em que o baixo peso ao nascer interfere com a doença na vida adulta é controverso. Por exemplo, não está claro se os problemas de saúde na vida adulta seriam modulados principalmente pelo baixo peso ao nascer, por crescimento pós-natal compensatório ou por alguma interação entre ambos (Crowther, 2008; Kerkhof, 2012; Leunissen, 2008; Nobili, 2008; Ong, 2007).

Há evidências crescentes de que o crescimento fetal restrito pode afetar o desenvolvimento de órgãos, em particular do coração. Os indivíduos com baixo peso ao nascer apresentam alterações estruturais e disfunções cardíacas que persistem por toda a infância, a adolescência e a vida adulta. Crispi e colaboradores (2012) estudaram 50 crianças com idade entre 3 e 6 anos nascidas PIGs acima de 34 semanas e as compararam a 100 crianças com crescimento normal. A forma do coração estava alterada nas crianças nascidas PIGs. Elas apresentavam um ventrículo mais globoso, o que resultou em disfunção sistólica e diastólica. Hietalampi e colaboradores (2012) realizaram ecocardiograma em 418 adolescentes com média de idade de 15 anos e concluíram que o baixo peso ao nascer esteve associado a aumento na espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo. É importante ressaltar que o peso e o nível de atividade atuais afetaram as medições. Em outro trabalho, 102 adultos nascidos pré-termo com idade gestacional média de 30,3 semanas tiveram seu coração examinado por imagem por ressonância magnética (RM). Sua massa ventricular estava aumentada em comparação com a de 132 adultos nascidos a termo (Lewandowski, 2013). Os adultos nascidos pré-termo também apresentaram remodelamento estrutural e redução das funções sistólica e diastólica.

O crescimento fetal deficiente também está associado a alterações estruturais e funcionais renais pós-natais. Ritz e colaboradores (2011) revisaram os numerosos trabalhos associando baixo peso ao nascer e distúrbios na nefrogênese, disfunção renal, doença renal crônica e hipertensão arterial. Os autores observaram que, embora haja associação entre número reduzido de néfrons e hipertensão arterial em indivíduos brancos, essa associação não se mantém nos negros.

**Sobrecrecimento fetal.** No extremo oposto, o sobrecrecimento fetal, em particular em gestantes com diabetes e níveis elevados de IGF-I no sangue do cordão, está associado a aumento da massa gorda neonatal e a alterações morfológicas no coração. Aman e colaboradores (2011) relataram hipertrofia do septo interventricular em neonatos com sobrecrecimento de mães com diabetes bem controlado durante a gravidez. Garcia



Flores (2011) também relatou aumento da espessura do septo interventricular cardíaco fetal medido por ultrassonografia em mulheres com diabetes bem controlado. Os recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIGs) de mães sem intolerância à glicose apresentam níveis maiores de insulina na infância (Evagelidou, 2006). Não é surpreendente que o sobre crescimento fetal tenha sido associado à evolução com síndrome metabólica inclusive na infância (Boney, 2005).

### ■ Maturação pulmonar acelerada

Muitos trabalhos relatam aceleração da maturação pulmonar fetal em gestações complicadas associadas a crescimento restrito (Perelman, 1985). Uma explicação possível é que o feto responderia ao ambiente hostil com aumento da secreção de glicocorticoides pela suprarrenal, o que levaria à maturação pulmonar precoce ou acelerada (Laatikainen, 1988). Embora esse conceito permeie o pensamento moderno na perinatologia, não há evidências suficientes a corroborá-lo.

Para estudar essa hipótese, Owen e colaboradores (1990) analisaram a evolução perinatal em 178 gestantes cujo parto fora realizado em razão de hipertensão arterial. Os autores compararam esses resultados com os dos recém-nascidos de 159 mulheres cujo parto fora espontaneamente pré-termo ou causado por ruptura de membranas. Os autores concluíram que a gestação “sob estresse” não havia produzido qualquer vantagem evidente na sobrevivência. Friedman e colaboradores (1995) relataram achados semelhantes em gestantes com pré-eclâmpsia grave. Dois estudos realizados no Parkland Hospital também consubstanciaram que o lactente pré-termo não acumula vantagem aparente em razão de ter sofrido restrição do crescimento (McIntire, 1999; Tyson, 1995).

### ■ Fatores de risco e etiologia

Entre os fatores de risco para crescimento fetal restrito estão possíveis anormalidades em gestante, feto e placenta. Esses três “compartimentos” estão representados na **Figura 44-4**. Alguns desses fatores são causas conhecidas de restrição do crescimento fetal e podem afetar mais de um dos compartimentos. Por exemplo, causas infecciosas, como o citomegalovírus, podem afetar diretamente o feto. Por outro lado, infecções bacterianas,

como a tuberculose, podem produzir efeitos significativos na gestante que levem ao crescimento fetal restrito. A malária, uma infecção causada por protozoário, possivelmente produz disfunção placentária (Umbers, 2011). É importante ressaltar que muitas causas de redução do crescimento fetal são prospectivamente consideradas fatores de risco, uma vez que o crescimento fetal restrito não é igual em todas as mulheres afetadas.

### Mães constitucionalmente pequenas

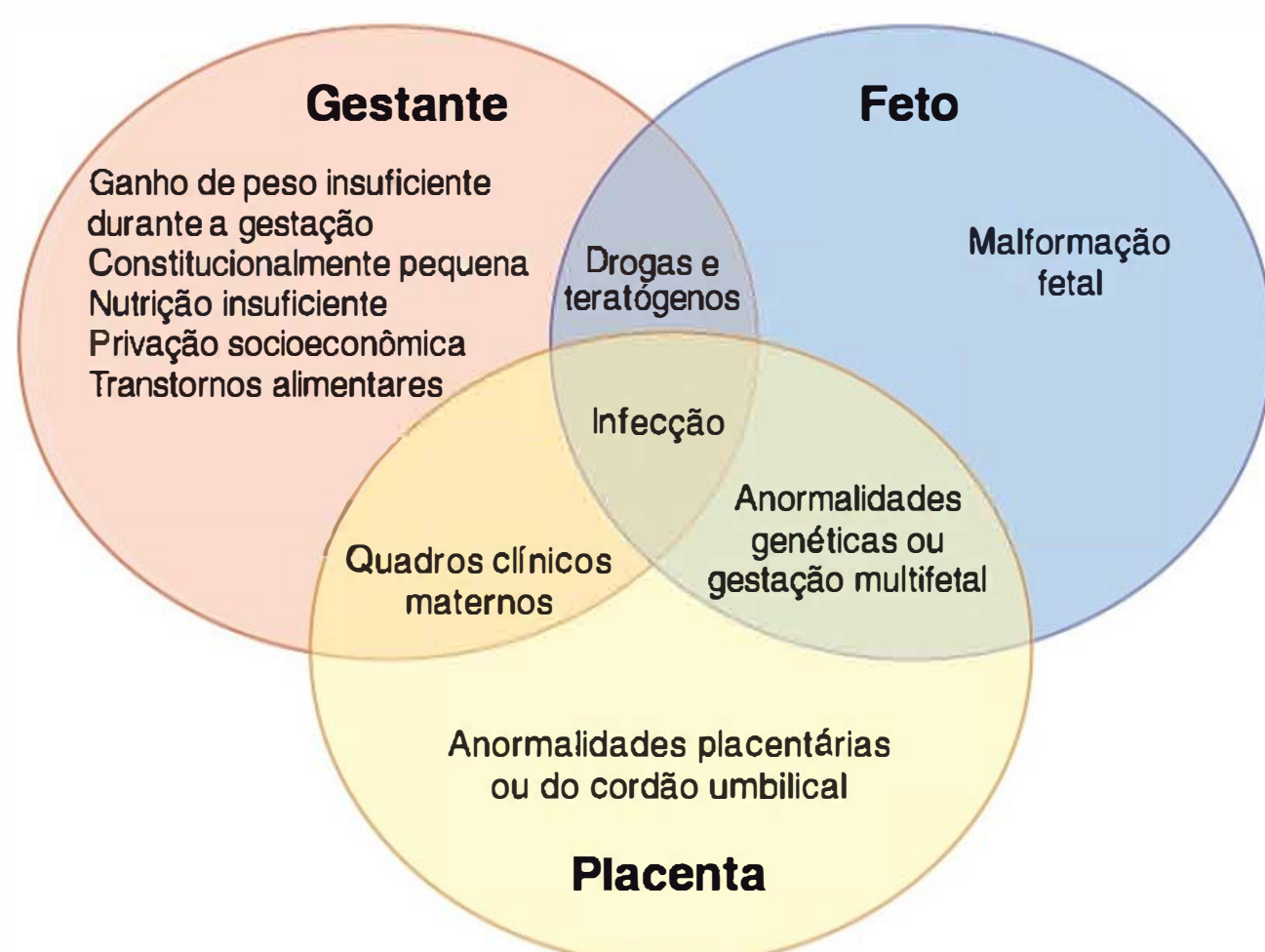
É axiomático que mulheres pequenas em geral tenham recém-nascidos menores. Se uma mulher inicia a gestação pesando menos que 45 quilos, o risco de dar à luz uma criança **PIG** aumenta pelo menos duas vezes (Simpson, 1975). Como discutiremos subsequentemente, tanto o peso pré-gravidez quanto o ganho de peso gestacional modulam o risco. Durie e colaboradores (2011) demonstraram que o risco de dar à luz um neonato **PIG** foi máximo entre as mulheres de baixo peso que ganharam menos peso que o recomendado pelo Institute of Medicine (**Capítulo 9**). Além disso, os pesos da mãe e do pai influenciam o peso do feto ao nascer. Em um trabalho sueco com 137.538 unidades mãe-pai-filho em gestações de feto único a termo, os pesquisadores estimaram que os pesos materno e paterno justificaram, respectivamente, 6 e 3% da variação no peso ao nascer (Mattsson, 2013).

### Ganho de peso e nutrição durante a gestação

Nas mulheres com IMC médio ou baixo, o ganho ponderal insuficiente durante a gestação pode estar associado a crescimento fetal restrito (Rode, 2007). No trabalho de Durie citado anteriormente, ganhos de peso abaixo do recomendado pelo Institute of Medicine durante o segundo e o terceiro trimestre da gestação estiveram associados a neonatos **PIGs** em mulheres em quase todas as categorias de peso, exceto obesidade classes II e III. Por outro lado, o ganho excessivo de peso durante a gestação esteve associado com sobre crescimento do neonato em todas as categorias de peso.

Como provavelmente seria esperado, os distúrbios alimentares estão associados a aumento significativo nos riscos de baixo peso e nascimento pré-termo (Pasternak, 2012). Isso será discutido com mais detalhes no **Capítulo 61**. Não se deve estimular restrição acentuada do ganho de peso após o meio da gestação, mesmo em mulheres obesas (**Capítulo 9**). Ainda assim, dietas com restrição calórica promovendo ingestão de menos de 1.500 kcal/dia parecem afetar minimamente o crescimento fetal (Lechtig, 1975). A melhor comprovação do efeito da privação calórica sobre o crescimento fetal ocorreu durante o *inverno da fome*, na Holanda, em 1944. Durante seis meses, o exército de ocupação alemão restringiu a ingestão dietética a 500 kcal/dia para os civis, incluindo as gestantes. O resultado foi uma queda média no peso ao nascer de apenas 250 g (Stein, 1975).

Não está evidenciado se mulheres desnutridas se beneficiariam com suplementação de oligoelementos. No ensaio realizado pelo Grupo de Estudo Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial (SUMMIT) (2008), quase 32.000 gestantes indonésias foram randomizadas para receber suplementação de oligoelementos ou apenas comprimidos de ferro e folato. Os fetos nascidos daquelas que receberam o suplemento tiveram risco menor de mortalidade precoce e de baixo peso ao nascer e apresentaram melhores habilidades motoras e cognitivas na infância (Prado, 2012). Por outro lado, Liu e colaboradores (2013) randomizaram 18.775 gestantes nulíparas



**FIGURA 44-4** Fatores de risco e causas de crescimento fetal restrito centrados em gestante, feto e placenta.



para receberem apenas ácido fólico; ácido fólico mais ferro; ou ácido fólico, ferro e mais 13 oligoelementos. O tratamento com ácido fólico mais ferro, com ou sem oligoelementos adicionais, resultou em redução de 30% no risco de anemia do terceiro trimestre. Entretanto, o tratamento não afetou outros desfechos maternos ou neonatais. A importância das vitaminas e dos oligoelementos no período antenatal foi discutida no [Capítulo 9](#).

### Privação socioeconômica

O efeito da privação socioeconômica sobre o peso ao nascer está interconectado aos efeitos produzidos pelos hábitos de vida associados, como tabagismo, consumo abusivo de álcool ou de outras substâncias e desnutrição. É importante ressaltar que Coker e colaboradores (2012) observaram que as mulheres que passaram por triagem para fatores de risco psicossocial tiveram intervenções mais adequadas. Essas mulheres tiveram probabilidade significativamente menor de dar à luz um conceito com baixo peso e também tiveram menos nascimentos pré-termo e outras complicações da gravidez.

As imigrantes formam um grupo de risco na gravidez. Poeran e colaboradores (2013) estudaram 56.443 gestantes de feto único em Roterdã, entre 2000 e 2007, e observaram que a privação socioeconômica esteve associada a resultados perinatais adversos, incluindo recém-nascidos PIGs, entre as mulheres em situação de privação social. Contudo, não se observou ligação semelhante nas mulheres em privação social de origem ocidental. Entretanto, o efeito da imigração é complexo e depende da população estudada. Descreveu-se uma relação paradoxal entre os resultados das gestações de mulheres latinas nascidas fora dos EUA, mas cujo parto tenha sido realizado neste país, em comparação com gestantes latinas nascidas nos EUA (Flores, 2012). Em particular, as latinas nascidas fora dos EUA parecem ter risco menor de nascimento pré-termo e de neonatos PIGs.

### Doença vascular

A doença vascular crônica, especialmente quando complicada por pré-eclâmpsia superposta, com frequência causa restrição do crescimento ([Capítulo 50](#)). A pré-eclâmpsia pode causar crescimento fetal insuficiente, que pode ser um indicador de sua gravidade (Backes, 2011). Em estudo com mais de 2.000 gestantes, associou-se a presença de doença vascular diagnosticada por velocimetria anormal ao Doppler da artéria uterina no início da gravidez com taxas elevadas de pré-eclâmpsia, neonatos PIGs e parto antes de 34 semanas (Groom, 2009). Roos-Hesselink e colaboradores (2013) descreveram os resultados da gestação de mulheres com cardiopatia, e apenas 25 das 1.321 mulheres estudadas apresentavam cardiopatia isquêmica, o que enfatiza sua raridade. Contudo, essas mulheres tiveram os piores resultados, com peso ao nascer significativamente menor, e as taxas mais elevadas de nascimento pré-termo e de mortalidade perinatal.

### Doença renal

A insuficiência renal crônica com frequência está associada a hipertensão arterial e doença vascular subjacentes. As nefropatias costumam ser acompanhadas por crescimento fetal restrito (Bramham, 2011; Cunningham, 1990; Vidaeff, 2008). Tais interações serão discutidas no [Capítulo 53](#).

### Diabetes pré-gestacional

O crescimento fetal restrito em gestantes com diabetes pode estar relacionado com malformações congênitas ou se seguir à

privação de nutrientes nos casos avançados de doença vascular materna ([Capítulo 57](#)). Além disso, a probabilidade de haver crescimento restrito aumenta com a evolução com nefropatia e retinopatia proliferativa – em especial quando combinadas (Hare, 2008). Isso posto, a prevalência de doença vascular grave associada ao diabetes na gravidez é baixa, e o principal efeito do diabetes franco, em especial tipo 1, é *sobrecrescimento* fetal. Por exemplo, Murphy e colaboradores (2011) realizaram um estudo prospectivo de 682 gestações consecutivas complicadas por diabetes. As gestantes com diabetes tipo 1 tinham poucos dos fatores de risco tradicionais para *sobrecrescimento* fetal, como idade avançada, multiparidade e obesidade. Ainda assim, elas tiveram probabilidade significativamente maior de ter um neonato pesando acima dos percentis 90 e 97,7 em comparação com as gestantes com diabetes tipo 2. Além disso, as gestantes com diabetes tipo 1 tiveram probabilidade significativamente menor de dar à luz um recém-nascido PIG. De forma semelhante, em um estudo de pequeno porte conduzido por Cyganek e colaboradores (2011), a taxa de macrosomia foi mais alta entre as gestações complicadas por diabetes tipo 1. Entretanto, as taxas de baixo peso ao nascer foram semelhantes comparando-se os diabetes tipos 1 e 2.

### Hipoxia crônica

Os problemas e as situações associados à hipoxia uteroplacentária crônica consistem em pré-eclâmpsia, hipertensão crônica, asma, tabagismo e altitude elevada. Quando expostos a ambientes cronicamente hipoxêmicos, alguns fetos evoluem com peso ao nascer significativamente reduzido. Gonzales e Tapia (2009) criaram curvas de crescimento com base em 63.620 peruanos nascidos vivos entre 26 e 42 semanas de gestação. Esses autores relataram que o peso médio ao nascer foi significativamente menor nas altitudes maiores comparadas com as menores –  $3.065 \pm 475$  g versus  $3.280 \pm 525$  g. Nas menores altitudes, a taxa de peso ao nascer  $< 2.500$  g foi de 6,2%, contra 9,2% nas maiores altitudes. Por outro lado, a taxa de peso ao nascer  $> 4.000$  g foi de 6,3% nas menores altitudes e de 1,6% nas maiores altitudes. Conforme discutido no [Capítulo 49](#), a hipoxia grave causada por cardiopatia cianótica materna frequentemente está associada a feto com restrição grave do crescimento (Patton, 1990).

### Anemia

Na maioria dos casos, a anemia materna não produz crescimento fetal restrito. São exceções a anemia falciforme e alguns outros tipos de anemia hereditária (Chakravarty, 2008; Tongson, 2009). Por outro lado, a expansão do volume sanguíneo materno foi ligada à restrição do crescimento fetal (Duvekot, 1995; Scholten, 2011). Essa questão foi discutida em detalhes no [Capítulo 40](#).

### Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

Resultados obstétricos adversos, incluindo crescimento fetal restrito, foram associados a três espécies de anticorpos antifosfolípeos: *anticorpo anticardiolipina*, *anticoagulante lúpico* e *anticorpos contra  $\beta$ -2-glicoproteína I*. De acordo com a visão mecanicista, a hipótese dos “dois eventos” (“two-hit”) sugere que à lesão endotelial inicial se segue trombose intervilosa placentária. Especificamente, o dano oxidativo a determinadas proteínas da membrana, como a  $\beta$ -2-glicoproteína I, é seguido por ligação de anticorpos antifosfolípeos, levando à formação de



imunocomplexos e, finalmente, à trombose (Giannakopoulos, 2013). Essas síndromes serão discutidas em detalhes nos [Capítulos 52 e 59](#). As gestações de mulheres portadoras desses anticorpos podem ter evolução problemática, como pré-eclâmpsia com instalação precoce e morte fetal (Levine, 2002). O principal autoanticorpo para predição de síndrome antifosfolípideo obstétrica parece ser o anticoagulante lúpico (Lockshin, 2012).

### Trombofilias hereditárias

Muitos pesquisadores avaliaram o papel dos polimorfismos genéticos na mãe ou no feto e sua relação com o crescimento restrito (Lockwood, 2002; Stonek, 2007). A maioria sugere que as trombofilias hereditárias não sejam um fator relevante no crescimento fetal restrito (Infante-Rivard, 2002; Rodger, 2008). Facco e colaboradores (2009) atribuíram associações positivas principalmente a vieses de publicação.

### Infertilidade

As gestações em mulheres com infertilidade prévia com ou sem tratamento de infertilidade têm risco aumentado de recém-nascidos PIGs (Zhu, 2007). Kondapalli e Perales-Puchalt (2013) recentemente revisaram possíveis ligações entre baixo peso ao nascer e infertilidade com suas diversas intervenções. Esses autores concluíram que a associação permanece sem explicação.

### Anormalidades da placenta e do cordão umbilical

Diversas anormalidades placentárias podem causar insuficiência do crescimento fetal. Tais anormalidades foram discutidas no [Capítulo 6](#) e incluem descolamento crônico de placenta, infarto extenso, corioangioma, inserção marginal ou velamentosa do cordão umbilical, placenta prévia e trombose de artéria umbilical. Presume-se que, nesses casos, a restrição do crescimento fetal seja secundária à insuficiência uteroplacentária.

A implantação anormal da placenta levando a disfunção endotelial também pode resultar em redução do crescimento fetal (Brosens, 2011). Essa patologia foi implicada em gestações complicadas por pré-eclâmpsia, como discutido no [Capítulo 40](#).

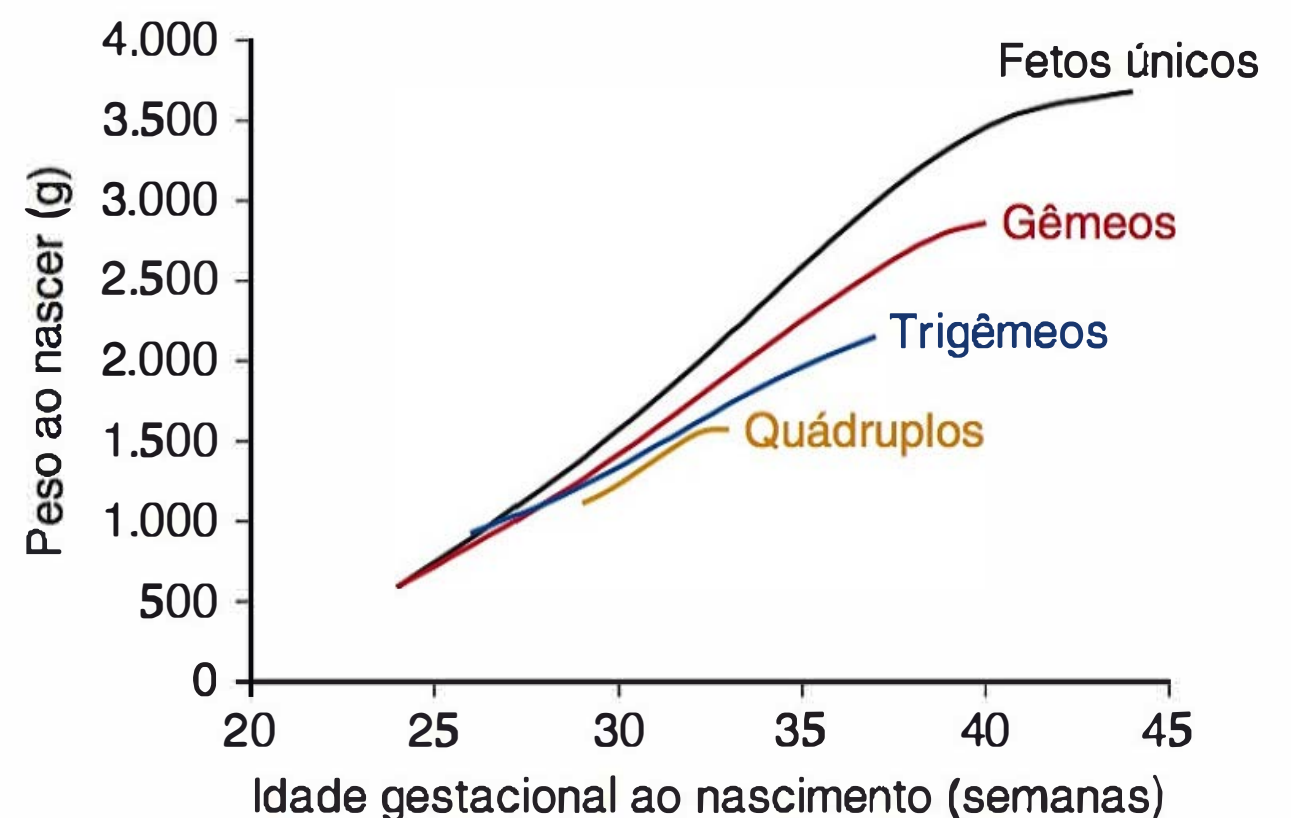
Se a placenta estiver implantada fora do útero, o feto geralmente evoluirá com crescimento restrito ([Capítulo 19](#)). Além disso, algumas malformações uterinas foram correlacionadas com crescimento fetal restrito ([Capítulo 3](#)).

### Fetos múltiplos

Conforme mostra a [Figura 44-5](#), as gestações com dois ou mais fetos têm maior probabilidade de serem complicadas com redução do crescimento de um ou mais fetos em comparação às gestações de fetos únicos normais ([Capítulo 45](#)).

### Medicamentos com efeitos teratogênicos e fetais

Diversos medicamentos e substâncias químicas têm capacidade de limitar o crescimento fetal. Alguns são teratogênicos e acometem o feto antes de ter-se completado a organogênese. Alguns produzem – ou continuam a produzir – efeitos após o fim da embriogênese com oito semanas de gestação. Muitos deles foram considerados em detalhes no [Capítulo 12](#), e alguns exemplos seriam os agentes anticonvulsivantes e antineoplásicos. Alguns medicamentos imunossupressores usados para manutenção de órgão transplantado também foram implicados com crescimento fetal insuficiente (Mastrobattista, 2008). Além disso, tabagismo, opiáceos e fármacos relacionados, bebidas alcoólicas e cocaína podem produzir restrição do cresci-



**FIGURA 44-5** Relação entre peso ao nascer e idade gestacional em gestações multifetais com nascimento no Parkland Hospital sem malformações. (Cortesia do Dr. Don McIntire.)

mento, seja primariamente, seja secundariamente, reduzindo a ingestão de alimentos pela mãe. Há uma possível ligação entre consumo de cafeína durante a gravidez e crescimento fetal restrito (CARE Study Group, 2008). Contudo, de acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c), essa relação permanece sendo especulativa ([Capítulo 9](#)).

### Infecções maternas e fetais

As infecções virais, bacterianas, por protozoários e espiroquetas foram implicadas com até 5% dos casos de restrição do crescimento fetal e serão discutidas nos [Capítulos 64 e 65](#). As mais bem conhecidas são a *rubéola* e a infecção por *citomegalovírus*. Ambas promovem calcificações no feto associadas à morte celular, e a infecção mais cedo na gravidez mantém correlação com piores resultados. Picone e colaboradores (2013) descreveram 238 casos de infecção primária por citomegalovírus e relataram não terem sido observados casos graves quando a infecção ocorreu após 14 semanas de gestação.

*Tuberculose* e *sífilis* foram ambas associadas a baixo crescimento fetal. Como discutiremos no [Capítulo 51](#), a tuberculose tanto extrapulmonar quanto pulmonar foi associada a baixo peso ao nascer (Jana, 1994, 1999). A etiologia não foi definida. Contudo, é relevante o efeito adverso da tuberculose sobre a saúde materna, associado aos efeitos da má nutrição e da pobreza (Jana, 2012). A tuberculose congênita ou transplacentária é rara, enquanto a sífilis congênita é mais comum. Paradoxalmente, com a sífilis, a placenta quase sempre é maior e mais pesada em razão de edema e inflamação perivascular. A sífilis congênita também mantém ligação forte com nascimento pré-termo e, conseqüentemente, com fetos de baixo peso ao nascer (Sheffield, 2002).

O *toxoplasma gondii* também pode causar infecção congênita, e Paquet e Yudin (2013) descreveram sua associação clássica com crescimento fetal restrito. Apesar disso, em uma análise de 386 mulheres com soroconversão para infecção por toxoplasma durante a gravidez, não se encontrou ligação com baixo peso ao nascer (Freeman, 2005). A *malária congênita* também foi implicada, e a profilaxia para malária foi associada à redução no risco de baixo peso ao nascer na África subsaariana (Kayentao, 2013).

### Malformações congênitas

Em um estudo com mais de 13.000 fetos com anomalias estruturais maiores, 22% apresentaram crescimento restrito conco-



mitante (Khoury, 1988). No trabalho que fizeram com 115 gestações complicadas por gastrosquise, Tam Tam e colaboradores (2011) identificaram nascidos de baixo peso em 63% e crescimento fetal restrito em 45% dos neonatos afetados. Como regra geral, quanto mais grave é a malformação, maior a probabilidade de o feto ser PIG. Isso é mais evidente nos fetos com anormalidades cromossômicas ou naqueles com malformações cardiovasculares graves.

### Aneuploidias cromossômicas

Dependendo de qual é o cromossomo redundante, é possível haver crescimento insuficiente em fetos com trissomias autosômicas. Por exemplo, na *trissomia do 21*, a restrição do crescimento fetal geralmente é leve. Por outro lado, na *trissomia do 18*, a restrição do crescimento fetal é quase sempre significativamente limitada. Utilizando o comprimento cabeça-nádega, já se documentou insuficiência de crescimento até no primeiro trimestre (Baken, 2013). Bahado-Singh (1997), Schemmer (1997) e colaboradores observaram que o comprimento cabeça-nádega nos fetos portadores das trissomias do 18 e do 13, diferentemente do que ocorre com a trissomia do 21, era menor do que o esperado. No segundo trimestre, as medições dos ossos longos caracteristicamente estão abaixo do 3º percentil.

Como discutido no [Capítulo 13](#), a presença de aneuploidia em áreas na placenta – *mosaicismo confinado à placenta* – pode causar insuficiência placentária que talvez justifique muitos casos antes inexplicáveis de fetos com crescimento restrito (Wilkins-Haug, 2006). Embora um cromossomo X adicional no mosaicismo confinado à placenta possa estar associado a redução do crescimento fetal, isso não ocorre na síndrome de Klinefelter (47,XXY). Por outro lado, a monossomia X, ou síndrome de Turner, foi associada à menor volume embrionário na ultrassonografia de primeiro trimestre (Baken, 2013). Esse achado inicial manifesta-se na forma de crescimento restrito no momento do parto. Hagman e colaboradores (2010) compararam 494 crianças com monossomia X e meninas normais e observaram aumento de 6,6 vezes no risco de neonatos PIGs entre aqueles com síndrome de Turner.

A triagem realizada no primeiro trimestre do pré-natal para identificar as gestantes em risco de aneuploidia pode, incidentalmente, identificar aquelas em risco de crescimento fetal restrito não relacionado com o cariótipo. Na análise que fizeram de 8.012 gestantes, Krantz e colaboradores (2004) encontraram maior risco de crescimento restrito em fetos eucarióticos com níveis extremamente baixos de gonadotrofina coriônica humana  $\beta$  ( $\beta$ -hCG, de  *$\beta$ -human chorionic gonadotropin*) livre e de proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A, de *pregnancy-associated plasma protein-A*). A partir de sua revisão, Dugoff (2010) concluiu que, embora a maioria dos trabalhos tenha observado que níveis baixos de PAPP-A estariam fortemente associados ao crescimento fetal insuficiente, os resultados dos trabalhos com  $\beta$ -hCG livre são conflitantes. Os parâmetros de segundo trimestre, incluindo dosagens elevadas de  $\alpha$ -fetoproteína e de inibina-A e níveis séricos baixos de estriol não conjugado, estão significativamente associados a peso ao nascer abaixo do 5º percentil. Um risco ainda maior de crescimento insuficiente foi associado a determinadas combinações desses parâmetros. Ainda assim, esses marcadores são ferramentas ruins no rastreamento de complicações como crescimento fetal restrito em razão de sensibilidade baixa e de baixo valor preditivo positivo (Dugoff, 2010). A translucência nugal

também não se mostrou preditiva de crescimento fetal restrito. Esses marcadores foram mais bem discutidos no [Capítulo 14](#).

### Identificação de crescimento fetal restrito

Determinação *precoce* da idade gestacional, atenção ao ganho de peso materno e cuidadosas medições do crescimento do fundo uterino ao longo da gravidez ajudam a identificar muitos casos com crescimento fetal anormal em gestantes de baixo risco. Fatores de risco, incluindo *gestação anterior de feto com crescimento restrito*, implicam risco aumentado de recorrência em torno de 20% (Berghella, 2007). Nas mulheres com fatores de risco, deve-se considerar indicar exames ultrassonográficos seriados. Embora a frequência dos exames varie com a indicação, um exame inicial precoce para datação seguido por exame com 32 ou 34 semanas, ou quando clinicamente indicado, em geral identifica muitos fetos com crescimento restrito. Ainda assim, o *diagnóstico definitivo* frequentemente não pode ser feito antes do nascimento.

A identificação de crescimento insuficiente do feto continua sendo um desafio, mas há técnicas clínicas simples e tecnologias mais complexas que podem se mostrar úteis.

### Altura do fundo do útero

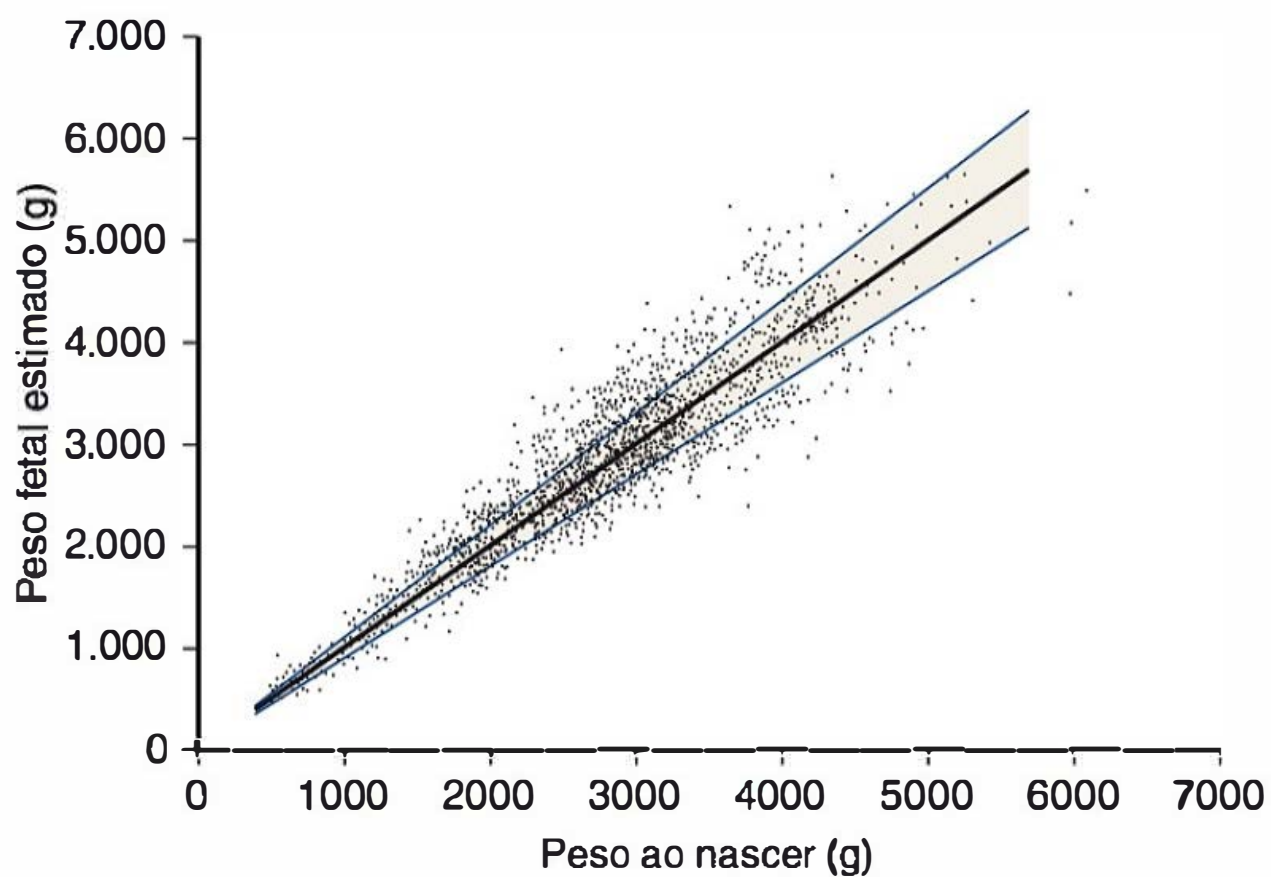
De acordo com uma revisão sistemática recente, as evidências a comprovar a utilidade da medição da altura do fundo do útero para detectar crescimento fetal restrito são insuficientes (Robert Peter, 2012). De qualquer forma, recomendam-se medições seriadas cuidadosas da altura do fundo do útero como método de *rastreamento* simples, seguro, de baixo custo e razoavelmente preciso para fetos com crescimento restrito (Figueras, 2011b). Como uma ferramenta de triagem, sua principal desvantagem é a imprecisão (Jelks, 2007). Por exemplo, Sparks e colaboradores (2011) relataram sensibilidade inferior a 35% para detecção de crescimento fetal excessivo ou deficiente. Contudo, a especificidade relatada foi superior a 90%.

O método utilizado pela maioria para medição da altura do fundo do útero foi descrito no [Capítulo 9](#). Entre 18 e 30 semanas de gestação, a altura do fundo do útero em centímetros corresponde à idade gestacional com uma faixa de variação de duas semanas. Assim, se a medição feita estiver mais de 2 a 3 cm diferente da altura esperada, pode-se suspeitar de crescimento fetal inapropriado.

### Medição ultrassonográfica do tamanho fetal

Um dos argumentos no debate sobre avaliação ultrassonográfica rotineira de todas as gestações é seu potencial de diagnóstico de restrição do crescimento. Normalmente, essa rotina de triagem é feita com uma ultrassonografia inicial – geralmente entre 16 e 20 semanas de gestação, mas cada vez mais no primeiro trimestre – para determinação da idade gestacional e identificação de anomalias. Os defensores desse ponto de vista sugerem repetir a ultrassonografia com 32 a 34 semanas para avaliar o crescimento fetal ([Capítulo 10](#)). Não obstante seja possível detectar restrição do crescimento fetal durante o primeiro trimestre, a detecção utilizando ultrassonografia inicial no segundo trimestre tem maior chance de corresponder a um peso ao nascer pequeno para a idade gestacional (Baken, 2013; Mook-Kanamori, 2010; Tuuli, 2011). No Parkland Hospital realizamos ultrassonografia de rastreamento no meio de todas as gestações. Avaliações ultrassonográficas adicionais do crescimento fetal são solicitadas se houver indicação clínica.





**FIGURA 44-6** Correlação entre estimativa ultrassonográfica do peso fetal usando circunferência abdominal (CA) e peso real ao nascer. Dados de gestações acompanhadas no Parkland Hospital. (Cortesia do Dr. Don McIntire.)

Com a ultrassonografia, o método mais comum para identificar crescimento fetal restrito é a estimativa do peso utilizando múltiplas medições biométricas fetais. A combinação das medidas de cabeça, abdome e fêmur tem se mostrado capaz de otimizar a acurácia, com pouca melhora adicional quando se introduzem outros parâmetros biométricos (Platz, 2008). Entre as medições realizadas, o comprimento do fêmur (CF) é a tecnicamente mais fácil e de maior reprodutibilidade. O diâmetro biparietal e o perímetro cefálico dependem do plano de corte, podendo também ser afetados por pressões deformantes sobre o crânio. Finalmente, as medidas da circunferência abdominal são mais variáveis; entretanto, são mais frequentemente anormais quando há restrição do crescimento fetal em razão do predomínio de tecidos moles nessa dimensão (**Figura 44-6**). A **Figura 44-7** mostra um exemplo de recém-nascido com restrição grave do crescimento.



**FIGURA 44-7** Recém-nascido com 36 semanas de gestação e restrição grave do crescimento fetal. (Fotografia cedida pela Dra. Roxane Holt.)

Alguns trabalhos relataram valor preditivo significativo para redução da circunferência abdominal no que se refere a atraso no crescimento fetal. Contudo, dados mais recentes indicam que a combinação de anormalidade na velocimetria das artérias umbilicais analisadas com Doppler e peso fetal estimado abaixo do 3º percentil estaria mais associada a resultados obstétricos negativos (Unterscheider, 2013).

É importante ressaltar que as estimativas ultrassonográficas do peso fetal e o peso real do feto podem discordar em 20% ou mais, levando a resultados falso-positivos e falso-negativos. Dashe e colaboradores (2000) estudaram 8.400 nascidos vivos no Parkland Hospital, nos quais a avaliação ultrassonográfica fora realizada nas quatro semanas anteriores ao nascimento. Os autores relataram que 30% dos fetos com crescimento restrito não foram detectados. Em um estudo com 1.000 fetos de alto risco, Larsen e colaboradores (1992) realizaram exames ultrassonográficos seriados a partir de 28 semanas de gestação com intervalos de três semanas. O repasse dos resultados ao obstetra, em comparação com a omissão desses resultados, aumentou significativamente o número de diagnósticos de fetos PIGs. As taxas de parto eletivo foram maiores no grupo cujo profissional de saúde recebeu os laudos ultrassonográficos, mas não houve melhora global nos resultados neonatais.

### Mensuração do volume de líquido amniótico

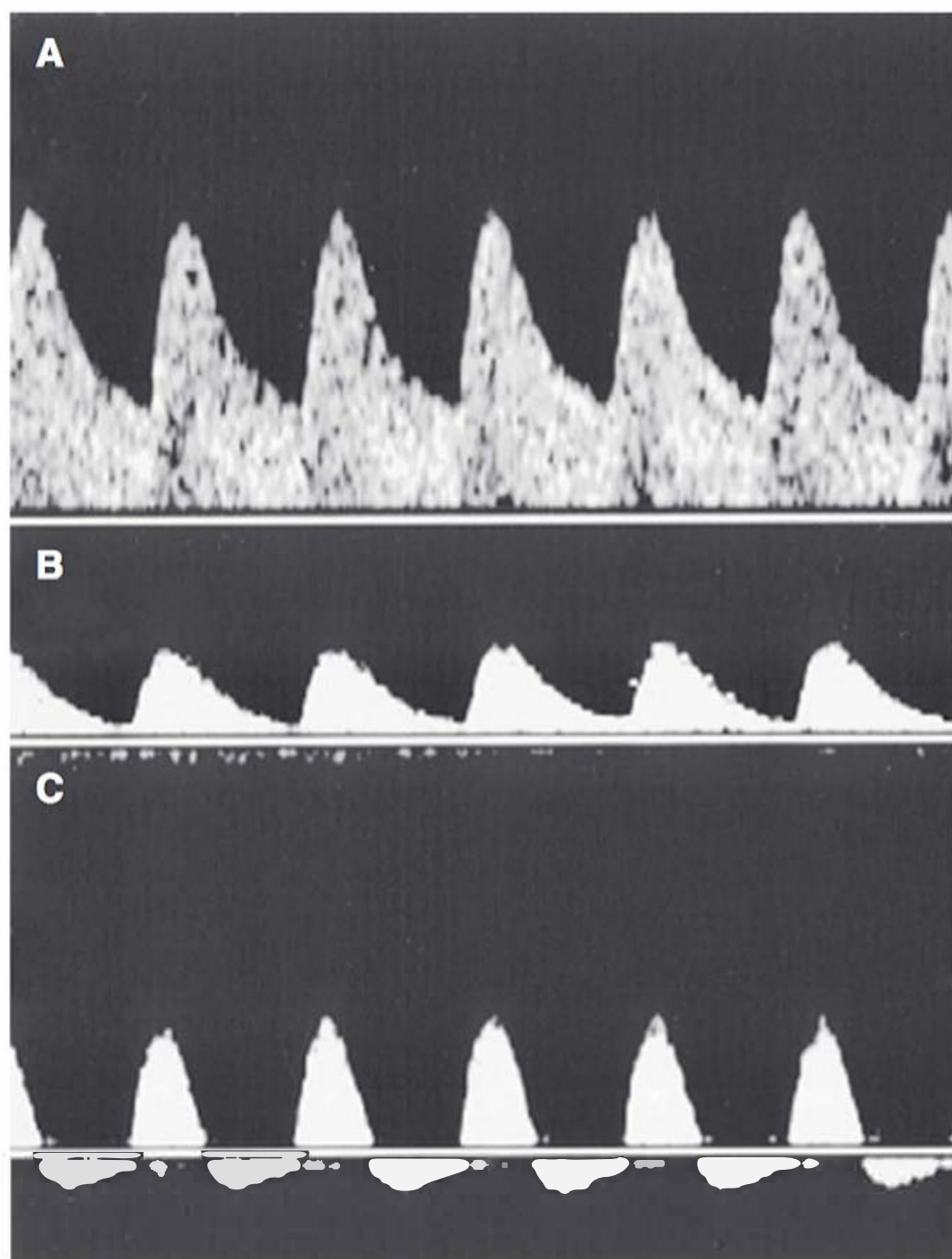
Há muito foi reconhecida a relação entre crescimento fetal patologicamente restrito e oligoidrâmnio (**Capítulo 11**). Chauhan e colaboradores (2007) identificaram oligoidrâmnio em 10% das gestações suspeitas de crescimento fetal restrito. Esse grupo de gestantes teve probabilidade duas vezes maior de sofrer cesariana em razão de padrões de batimentos fetais não tranquilizadores. Petrozella e colaboradores (2011) relataram que a redução do volume de líquido amniótico entre 24 e 34 semanas de gestação esteve significativamente associada a malformações. Na ausência de malformação, observou-se peso ao nascer abaixo do 3º percentil em 37% das gestantes com oligoidrâmnio, em 21% daquelas com volume limítrofe de líquido amniótico, mas em apenas 4% daquelas com volume normal. Propuseram-se hipóxia e redução do volume sanguíneo renal como hipóteses para explicar o oligoidrâmnio. Contudo, Magann e colaboradores (2011) revisaram a literatura e concluíram que a etiologia do oligoidrâmnio provavelmente é mais complexa e pode envolver, também, alterações na absorção das membranas.

### Dopplervelocimetria

Com esta técnica, é possível detectar alterações iniciais na restrição do crescimento de base placentária em vasos periféricos, como as artérias umbilical e cerebral média. As alterações tardias caracterizam-se por fluxo anormal no ducto venoso e nos tratos de saída aórtico e pulmonar fetais, além de reversão do fluxo arterial umbilical.

Desses, os achados à dopplervelocimetria da artéria umbilical – caracterizados por ausência ou reversão do fluxo diastólico final – foram especificamente ligados à restrição do crescimento fetal (**Capítulo 10**). Essas anormalidades permitem distinguir entre restrição do crescimento fetal inicial e grave, acompanhando a transição entre a fase de adaptação fetal e a insuficiência estabelecida. Assim, fluxo diastólico final persistentemente ausente ou reverso há muito foi correlacionado com hipóxia, acidose e morte fetal (Pardi, 1993; Woo, 1987). A velocimetria da artéria umbilical com Doppler é considera-





**FIGURA 44-8** Estudos de velocimetria da artéria umbilical com Doppler mostrando desde resultados normais a acentuadamente anormais. **A.** Padrão normal de velocimetria com relação sistólica/diastólica (S/D) inferior a 3. **B.** A velocidade diastólica aproxima-se de zero, refletindo aumento da resistência vascular placentária. **C.** Durante a diástole, o fluxo arterial é revertido (relação S/D negativa), um sinal nefasto que pode preceder a morte fetal.

da padrão na avaliação e na condução dos casos de fetos com restrição do crescimento (**Figura 44-8**). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) observou que, com a velocimetria da artéria umbilical com Doppler, é possível melhorar os resultados clínicos. O exame é recomendado na condução de fetos com restrição do crescimento como adjunto às técnicas-padrão de vigilância, como cardiotocografia (CTG) basal e perfil biofísico.

Como observado anteriormente, outras medições com Doppler foram propostas, mas ainda estão em fase de investigação. O ducto venoso foi avaliado em uma série de 604 neonatos com menos de 33 semanas e com circunferência abdominal abaixo do 5º percentil (Baschat, 2007). Os pesquisadores observaram que os parâmetros ao Doppler para o ducto venoso foram o principal fator cardiovascular para predição da evolução neonatal. Supõe-se que essas alterações tardias reflitam deterioração do miocárdio e acidemia, dois dos principais contribuintes para resultados perinatais e neurológicos adversos. Na avaliação longitudinal que fizeram de 46 fetos com crescimento restrito, Figueras e colaboradores (2009) determinaram que as anormalidades de fluxo no istmo aórtico avaliadas ao Doppler precederam em uma semana as observadas no ducto venoso. Turan e colaboradores (2008), em sua avaliação de diversos vasos fetais, descreveram a sequência de alterações características de disfunção placentária leve, disfunção placentária progressiva e disfunção placentária grave de início precoce.

### Prevenção

A prevenção do crescimento fetal restrito idealmente se inicia antes da concepção, com otimização das condições clínicas ma-

ternas, dos tratamentos medicamentosos e da nutrição, como discutido no **Capítulo 8**. A cessação do tabagismo é essencial. Os outros fatores de risco devem ser adaptados às condições maternas, como profilaxia contra malária nas mulheres que vivam em áreas endêmicas e correção de eventuais deficiências nutricionais. Os estudos realizados demonstraram que o tratamento da hipertensão arterial leve a moderada não reduz a incidência de fetos com restrição do crescimento (**Capítulo 50**).

A datação precisa é essencial no início da gestação. Normalmente são utilizados exames ultrassonográficos seriados, mas ainda não foi determinado o intervalo ideal entre as avaliações. Dado que a história de recém-nascido PIG está associada a outros resultados adversos, em particular natimortalidade e nascimento pré-termo, a vigilância estrita da gravidez subsequente pode ser benéfica (Gordon, 2012; Spong, 2012). De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a), se o crescimento fetal for normal durante uma gestação que se segue a outra complicada por restrição do crescimento fetal, não há indicação de dopplervelocimetria e de vigilância fetal. Não se recomenda profilaxia com dose baixa de ácido acetilsalicílico desde o início da gestação em razão da baixa eficácia na redução da restrição do crescimento (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a; Berghella, 2007).

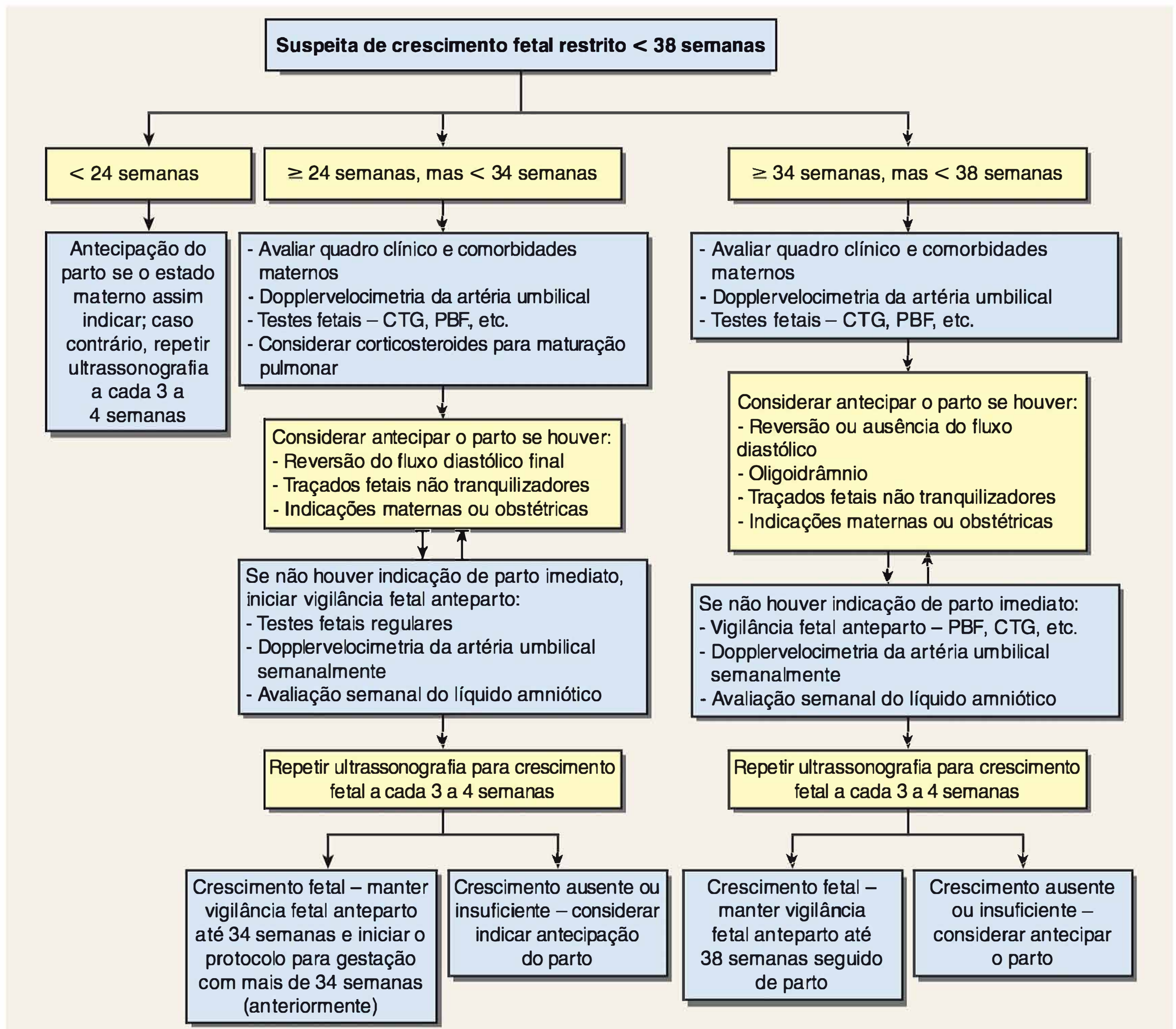
### Condução

Havendo suspeita de crescimento fetal restrito, todos os esforços devem ser envidados para confirmar o diagnóstico, avaliar o estado fetal e investigar as possíveis causas. A restrição do crescimento de início precoce é mais fácil de identificar, mas apresenta problemas difíceis de conduzir (Miller, 2008). Nas gestações em que houver grande suspeita de anomalia fetal, há indicação de testes diagnósticos pré-natais e aconselhamento da paciente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a).

A **Figura 44-9** apresenta um algoritmo para condução. Nas gestações em que houver suspeita de restrição do crescimento, a vigilância anteparto do feto deve incluir dopplervelocimetria periódica das artérias umbilicais, além de testes fetais mais frequentes. No Parkland Hospital, se o feto tiver alcançado viabilidade, as gestantes são hospitalizadas. Inicia-se protocolo com traçados da frequência cardíaca fetal diários, dopplervelocimetria semanal e avaliação ultrassonográfica do crescimento fetal a cada 3 a 4 semanas. Outras modalidades de dopplervelocimetria, como de artéria cerebral média ou de ducto venoso, são consideradas experimentais. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) recomenda que as gestações complicadas por restrição do crescimento fetal ou com risco de nascimento antes de 34 semanas sejam tratadas com corticosteroide antenatal para maturação pulmonar. De acordo com Vidaeff e Blackwell (2011), os fetos com crescimento restrito talvez não tolerem os efeitos metabólicos dos corticosteroides da mesma forma que aqueles não submetidos a estresse. Os autores sugerem aumento da vigilância durante a administração.

O momento do parto é essencial, e devem ser ponderados os riscos de morte fetal contra os perigos do nascimento pré-termo. Infelizmente, não há estudos que tenham demonstrado o momento ideal para o nascimento. Para o feto pré-termo, o único ensaio randomizado avaliando o melhor momento do parto foi o Growth Restriction Intervention Trial (GRIT), conduzido por Thornton e colaboradores (2004). Esse ensaio foi realizado em 13 países europeus e envolveu 548 mulheres com





**FIGURA 44-9** Algoritmo para condução dos casos com restrição do crescimento fetal no Parkland Hospital. CTG, cardiotocografia basal; PBF, perfil biofísico.

gestação entre 24 e 36 semanas e incerteza clínica quanto ao melhor momento para o parto. As gestantes foram randomicamente distribuídas para parto imediato ou postergado até que a situação se agravasse. O desfecho primário foi morte perinatal ou incapacidade avaliada aos 2 anos de idade. Não houve diferenças nas taxas de mortalidade aos 2 anos de idade. Além disso, com as avaliações realizadas dos 6 aos 13 anos, não houve diferenças clinicamente significativas entre as crianças nos dois grupos (Walker, 2011).

O Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial at Term (DIGITAT) foi feito para estudar o melhor momento para o parto de fetos com restrição do crescimento com 36 semanas ou mais de gestação. Não houve diferenças na morbidade neonatal composta em 321 gestantes com restrição do crescimento fetal e idade gestacional mínima de 36<sup>0/7</sup> semanas randomicamente distribuídas para indução do parto ou conduta expectante (Boers, 2010). Entre as análises secundárias estão avaliação do desenvolvimento neurológico e resultados

comportamentais que não se mostraram diferentes aos 2 anos de idade (Van Wyk, 2012).

### Condução do feto próximo ao termo

Como mostra a [Figura 44-9](#), o parto de um feto sob suspeita de crescimento restrito com velocimetria da artéria umbilical normal ao Doppler, volume de líquido amniótico normal e teste com padrão de batimentos cardíacos tranquilizador pode ser postergado até que se completem 38 semanas de gestação. Dito de outra forma, a incerteza do diagnóstico impede qualquer intervenção até que esteja assegurada a maturação pulmonar fetal. A conduta expectante pode ser orientada pelas técnicas de vigilância fetal anteparto descritas no [Capítulo 17](#). Contudo, a maioria dos obstetras recomenda antecipação do parto a partir de 34 semanas se houver oligoidrânio significativo. As declarações de consenso da Society of Maternal-Fetal Medicine (Spong, 2011) e do American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d) são semelhantes. Há recomendação de an-



tecipar o parto entre 34 e 37 semanas de gestação quando houver quadros concomitantes, como oligoidrâmnio. Se o padrão de batimentos fetais for tranquilizador, poderá ser tentado o parto vaginal. Contudo, alguns desses fetos não suportariam o trabalho de parto, havendo necessidade de cesariana.

### Condução do feto distante do termo

Quando se detecta crescimento restrito em feto anatomicamente normal antes de 34 semanas de gestação, com volume de líquido amniótico e exames de vigilância fetal normais, a recomendação é observação. Alguns autores recomendam rastreamento para toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola, herpes e outras infecções. Contudo, nós e outros autores não consideramos essa prática produtiva (Yamamoto, 2013).

Enquanto os resultados dos testes de vigilância fetais e o crescimento fetal entre exames forem normais, a gravidez pode prosseguir até que se alcance maturidade fetal (ver [Figura 44-9](#)). A reavaliação do crescimento fetal geralmente não é feita antes de 3 a 4 semanas. A avaliação semanal com velocimetria da artéria umbilical com Doppler e com determinação do volume do líquido amniótico é combinada com CTG basal periódico, embora, conforme afirmamos anteriormente, não se tenha determinado a frequência ideal. Como mencionado, nossa conduta é hospitalizar essas gestantes em nossa Unidade de Gestação de Alto Risco e monitorar seus fetos diariamente. Se o crescimento periódico, o volume do líquido amniótico e a dopplervelocimetria da artéria umbilical forem normais, a paciente recebe alta com vigilância intermitente em regime ambulatorial.

Nos casos com restrição do crescimento distante do termo da gravidez, nenhum tratamento é capaz de melhorar os resultados. Por exemplo, não há evidências de que redução da atividade ou repouso no leito produzam aceleração do crescimento ou melhores resultados. Independentemente disso, muitos obstetras intuitivamente aconselham a adoção de programas com repouso relativo. Suplementação de nutrientes, tentativas de expansão do volume plasmático, oxigenoterapia, agentes anti-hipertensivos, heparina e ácido acetilsalicílico mostraram-se ineficazes (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a).

Na maioria dos casos com diagnóstico antes do termo, não há etiologia precisa nem terapia específica. As decisões devem ser tomadas com base na avaliação, ponderando o risco relativo de morte fetal com a condução expectante contra os riscos relacionados com o parto prematuro. Embora testes fetais tranquilizadores possam permitir manter a paciente em observação para continuação da maturação, os resultados neurológicos em longo prazo são uma preocupação (Baschat, 2011; Thornton, 2004). Baschat e colaboradores (2009) demonstraram que os resultados do desenvolvimento neurológico aos 2 anos em fetos com restrição do crescimento foram mais bem preditos por peso ao nascer e idade gestacional. As anormalidades ao Doppler em geral não estão associadas a déficit nos escores de desenvolvimento cognitivo entre crianças com baixo peso ao nascer com parto no terceiro trimestre (Llurba, 2013). Esses dados enfatizam que nem sempre é possível prever resultados adversos no desenvolvimento neurológico.

### Trabalho de parto e parto

Comumente, o crescimento restrito é causado por insuficiência placentária em razão de perfusão materna insuficiente, ablação da placenta funcional, ou ambas. Se presentes, esses problemas tendem a se agravar com o trabalho de parto. Igualmente im-

portante, a redução do volume de líquido amniótico aumenta a probabilidade de compressão do cordão umbilical durante o trabalho de parto. Por essas razões, uma gestante sob suspeita de crescimento fetal restrito deve ser submetida a monitoramento intraparto em esquema para “alto risco” ([Capítulo 22](#)). Em razão deste e de outros motivos, há aumento da taxa de cesariana.

Os riscos de hipoxia neonatal e de aspiração de mecônio também estão aumentados. Assim, a atenção ao recém-nascido deve ser imediata por profissional capacitado a liberar as vias aéreas e ventilar o recém-nascido se necessário ([Capítulo 32](#)). O recém-nato com restrição grave do crescimento é particularmente suscetível à hipotermia, podendo evoluir com outros distúrbios metabólicos, como hipoglicemia, policitemia e hiperviscosidade. Além disso, os fetos com baixo peso ao nascer apresentam maior risco de incapacidades neurológicas motoras, entre outras. Os riscos são maiores nos extremos inferiores da curva de peso ao nascer (Baschat, 2007, 2009, 2011; Llurba, 2013).

### SOBRECRESCEMENTO FETAL

O termo *macrossomia* tem sido usado de forma bastante imprecisa para descrição de feto ou neonato muito grande. Embora haja concordância geral entre os obstetras de que os neonatos pesando menos de 4.000 g não possam ser considerados excessivamente grandes, não se chegou a um consenso semelhante para a definição de macrossomia.

Os neonatos raramente pesam mais de 5.000 g, e os fetos muito grandes despertam curiosidade. O maior recém-nato citado no *Guinness Book of World Records* nasceu de uma mulher canadense, Anna Bates, em 1879, e pesou 10.800 g (Barnes, 1957). Nos EUA, em 2010, dos mais de 4 milhões de nascidos, 6,6% tiveram peso entre 4.000 e 4.499 g; 1% pesou entre 4.500 e 4.999 g; e 0,1% nasceu pesando 5.000 g ou mais (Martin, 2012). Certamente a incidência de crianças muito grandes aumentou durante o século XX. De acordo com Williams (1903), no início do século XX, a incidência de crianças com peso ao nascer superior a 5.000 g era de 1 a 2 por 10.000 nascimentos. É possível comparar esse dado com os 16 a cada 10.000 nascidos no Parkland Hospital, entre 1988 e 2008, e com os 11 por 10.000 nos EUA, em 2010.

A influência da crescente obesidade materna é impressionante, e sua associação com diabetes melito é bem conhecida. Entre as gestantes com recém-nascidos pesando mais de 5.000 g no Parkland Hospital, mais de 15% eram diabéticas. Henriksen (2008) revisou o banco de dados Cochrane e relatou que o rápido crescimento da prevalência de crianças grandes para a idade gestacional está relacionado com obesidade e diabetes tipo 2 maternos. Contudo, é importante ressaltar que a revisão dos dados do National Center for Health Statistics indica que a taxa de nascidos com peso igual ou superior a 4.000 g declinou constantemente mais de 30% desde 1990 – passando de 10,9% para 7,6% em 2010 (Martin, 2012). Essa discussão será retomada nos [Capítulos 48 e 57](#).

### Definições

Como não há definições amplamente aceitas e precisas sobre o que seja sobrecrecimento fetal patológico, diversos termos são utilizados na clínica diária atualmente. O mais comum desses termos (*macrossomia*) é definido em função de pesos ao nascer



**TABELA 44-2** Distribuição do peso ao nascer de 354.509 recém-nascidos vivos no Parkland Hospital entre 1988 e 2012

Peso ao nascer (g)	Nascimentos		Diabetes materno	
	Número	Percentual	Número	Percentual
500-3.999	322.074	90,9	13.365	4
4.000-4.249	19.106	5,4	1.043	5
4.250-4.499	8.391	2,4	573	7
4.500-4.649	3.221	0,9	284	9
4.750-4.999	1.146	0,3	134	12
5.000-5.249	385	0,1	57	15
5.250-5.499	127	0,04	31	24
5.500 ou mais	59	0,02	14	24
Total	354.509		15.501	

Dados cortesia do Dr. Don McIntire.

que excedam determinados percentis para uma dada população. Outro esquema comumente usado é definir macrosomia a partir de um limiar empírico de peso ao nascer.

**Distribuição matemática do peso ao nascer**

Em geral, define-se macrosomia com base na distribuição matemática do peso ao nascer. As crianças acima do 90º percentil para uma dada semana de gestação são consideradas no limiar da macrosomia ou GIGs. Por exemplo, o 90º percentil para 39 semanas de gestação é 4.000 g. Se, contudo, forem usados dois desvios-padrão acima da média, o limiar passará para o 97º percentil. Nesse caso, passarão a ser consideradas portadoras de macrosomia crianças substancialmente maiores em comparação com aquelas no 90º percentil. Especificamente, o limiar do peso ao nascer para 39 semanas de gestação para macrosomia passará a ser de cerca de 4.500 g para o 97º percentil em vez dos 4.000 g para o 90º percentil.

**Critério empírico**

Com frequência, utiliza-se o limite de 4.000 g para definir macrosomia. Outros usam 4.250 g ou até 4.500 g. Como mostra a [Tabela 44-2](#), é raro haver crianças com peso ao nascer igual ou superior a 4.500 g. No Parkland Hospital, ao longo de um período de 30 anos, durante os quais houve mais de 350.000 nascimentos de fetos únicos, apenas 1,4% dos neonatos pesou 4.500 g ou mais. Consideramos que o limite superior a partir do qual se pode considerar o crescimento fetal como anormal estaria dois desvios-padrão acima da média, representando, talvez, 3% dos nascimentos. Com 40 semanas de gestação, esse limiar corresponde a cerca de 4.500 g. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) concluiu que o termo *macrosomia* seria apropriado aos recém-nascidos pesando 4.500 g ou mais ao nascer.

**Fatores de risco**

Alguns dos fatores associados a sobre crescimento estão listados na [Tabela 44-3](#). Muitos estão inter-relacionados e, assim, provavelmente são complementares. Por exemplo, idade avançada costuma estar relacionada com multiparidade e com diabetes melito, e obesidade está obviamente relacionada com diabetes melito. Koyanagi e colaboradores (2013) relataram que a incidência de macrosomia excedia 15 a 20% na África, na Ásia e na

**TABELA 44-3** Fatores de risco para sobre crescimento fetal

Obesidade
Diabetes – gestacional e tipo 2
Gestação pós-termo
Multiparidade
Pais grandes
Idade materna avançada
Recém-nascido prévio macrossômico
Fatores raciais e étnicos

América Latina em mulheres com diabetes melito, obesas ou com gestação pós-termo. Desses, o diabetes materno é um fator de risco importante para sobre crescimento fetal ([Capítulo 57](#)). Como mostra a [Tabela 44-2](#), a incidência de diabetes materno aumenta à medida que aumenta o peso ao nascer acima de 4.000 g. Contudo, é preciso enfatizar que o diabetes materno está associado apenas a um pequeno percentual do número total de recém-nascidos assim tão grandes.

**Morbidade materna e perinatal**

As consequências adversas do crescimento fetal excessivo são consideráveis. Há relatos de que neonatos com peso ao nascer de pelo menos 4.500 g teriam taxa de cesariana acima de 50% (Das, 2009; Gyurkovits, 2011; Weissmann-Brenner, 2012). A taxa publicada de distocia de ombro chega a 17% para neonatos com peso igual ou superior a 4.500 g, e a 23% para aqueles com peso limiar de 5.000 g (Stotland, 2004). As taxas de hemorragia pós-parto, laceração perineal e infecção materna, que são complicações relacionadas, também estão aumentadas em mães de neonatos com sobre crescimento. Os resultados maternos e neonatais distribuídos por peso ao nascer para fetos grandes acima de 4.000 g e nascidos no Parkland Hospital são apresentados na [Tabela 44-4](#).

**Diagnóstico**

Considerando que não há métodos para estimar de maneira precisa o tamanho excessivo do feto, o diagnóstico de macrosomia não pode ser definitivo antes do nascimento. A inexatidão nas estimativas clínicas do peso fetal a partir do exame físico com frequência é atribuída, ao menos em parte, à obesidade materna. Foram feitas várias tentativas para aumentar a acurácia das estimativas ultrassonográficas do peso fetal. Diversas fórmulas foram propostas para estimar o peso fetal a partir das medidas da cabeça, do fêmur e do abdome. Contudo, as estimativas fornecidas por esses cálculos, conquanto razoavelmente acuradas para predizer o peso de fetos prematuros pequenos, são menos válidas para a predição do peso dos fetos maiores. Rouse e colaboradores (1996) revisaram 13 trabalhos finalizados entre 1985 e 1995, realizados para avaliar a acurácia da ultrassonografia na predição de macrosomia fetal suspeita. Esses autores concluíram que o exame teria sensibilidade apenas razoável (60%) para o diagnóstico acurado de macrosomia, porém especificidade mais elevada (90%) para afastar a possibilidade de tamanho fetal excessivo. Assim, a estimativa ultrassonográfica do peso fetal não é confiável, e não se recomenda seu uso rotineiro para identificar macrosomia. De fato, os achados de diversos estudos indicam que as estimativas clínicas do peso fetal são tão confiáveis ou mais confiáveis do que as medições ultrassonográficas (Mattsson, 2007; Noumi, 2005; O’Reilly-Green, 2000).



TABELA 44-4 Resultados maternos e fetais para 176.844 gestações com parto no Parkland Hospital entre 1998 e 2012

Resultado <sup>a</sup>	< 4.000 g n = 187.119	4.000-4.499 g n = 17.750	4.500-4.999 g n = 2.849	≥ 5.000 g n = 372	Valor p
Total de cesarianas	46.577 (25)	5.362 (30)	1.204 (42)	224 (60)	< 0,001
Agendadas	12.564 (7)	1.481 (8)	316 (11)	65 (17)	< 0,001
Distocia	7.589 (4)	1.388 (8)	337 (12)	46 (12)	< 0,001
Distocia de ombro	437 (0)	366 (2)	192 (7)	56 (15)	< 0,001
Laceração de 3º ou 4º grau	7.296 (4)	932 (5)	190 (7)	37 (10)	< 0,001
Indução do trabalho de parto	26.118 (13)	2.499 (14)	420 (15)	39 (10)	0,141
Prolongamento do segundo estágio	6.905 (4)	899 (5)	147 (5)	14 (4)	< 0,001
Corioamnionite	13.448 (7)	1.778 (10)	295 (10)	35 (9)	< 0,001
pH < 7,0	925 (0,5)	96 (0,6)	20 (0,7)	4 (1,1)	0,039
Apgar de 5 minutos < 7	1.898 (1,0)	80 (0,5)	22 (0,8)	10 (2,7)	< 0,001
Admissão em UTI	4.266 (2,2)	123 (0,7)	36 (1,3)	9 (2,4)	< 0,001
Fratura de clavícula	1.880 (1,0)	616 (3,5)	125 (4,4)	16 (4,3)	< 0,001
Ventilação mecânica	2.305 (1,2)	54 (0,3)	11 (0,4)	9 (2,4)	< 0,001
Hipoglicemia	480 (0,2)	89 (0,5)	31 (1,1)	12 (3,2)	< 0,001
Hiperbilirrubinemia	5.829 (3,0)	305 (1,7)	60 (2,1)	12 (3,2)	< 0,001
Paralisia de Erb	470 (0,2)	224 (1,3)	74 (2,6)	22 (5,9)	< 0,001
Morte neonatal	402 (0,2)	3 (0)	2 (0,1)	1 (0,3)	< 0,001
	176.844	16.954	2.736	360	

<sup>a</sup>Dados dos resultados apresentados como n (%).  
UTI, unidade de terapia intensiva.  
Dados cortesia do Dr. Don McIntire.

Condução

Diversas intervenções foram propostas para impedir o sobre-crescimento fetal. Entre elas estão indução profilática do traba-lho de parto com alguma indicação mal definida como “macros-somia iminente”, ou cesariana eletiva para evitar dificuldades no parto e distocia de ombro. Para aquelas gestantes com dia-betes gestacional, a insulino-terapia e o controle estrito da gli-cemia reduzem o peso ao nascer, mas isso não se traduziu de forma consistente em taxas reduzidas de cesariana (Crowther, 2005; Naylor, 1996). Independentemente de diabetes melito, o sobre-crescimento fetal está fortemente associado à obesidade maternal e ao ganho excessivo de peso durante a gestação (Du-rie, 2011; Johnson, 2013; Vesco, 2011). As intervenções dieté-ticas para limitar o sobre-crescimento fetal contendo o ganho de peso gestacional são uma área ativa de pesquisa. Entretanto, não há dados para orientar com segurança os esforços para li-mitar o sobre-crescimento fetal entre as mulheres de risco.

Indução “profilática” do trabalho de parto

Alguns obstetras propuseram a indução do trabalho de parto quando macrosomia fetal for suspeita em gestantes não dia-béticas. Essa abordagem é sugerida para impedir que o feto siga crescendo e, como consequência, para reduzir a possibilidade de complicações relacionadas com o parto. Tal indução profilá-tica teoricamente deveria reduzir os riscos de distocia de ombro e de cesariana. Gonen e colaboradores (1997) randomizaram 273 mulheres não diabéticas com peso fetal estimado por ul-trassonografia entre 4.000 e 4.500 g para indução do parto ou conduta expectante. A indução do parto não reduziu a taxa de cesariana nem de distocia de ombro. Leaphart e colaboradores (1997) publicaram resultados semelhantes, concluindo, ainda,

que a indução aumentou desnecessariamente a taxa de cesaria-na. A partir da revisão sistemática de 11 estudos comparando conduta expectante e indução do parto para os casos sob sus-peita de macrosomia, Sanchez-Ramos e colaboradores (2002) concluíram que a indução do parto resultou em aumento na taxa de cesariana sem melhora nos resultados perinatais.

Uma revisão realizada com nascidos no início do período considerado a termo indicou que o parto eletivo antes de 39 semanas de gestação não melhorou os resultados maternos e esteve associado a piores resultados neonatais (Wetta, 2012). Concordamos com a posição do American College of Obstetri-cians and Gynecologists (2013b,d) de que as evidências atuais não dão suporte a uma prática de indução prematura do traba-lho de parto antes de 39 semanas de gestação ou parto indicado por suspeita de macrosomia. Além disso, também não há indi-cação de parto ou de indução do trabalho de parto em caso de suspeita de macrosomia a termo.

Cesariana eletiva

Rouse e colaboradores (1996, 1999) analisaram os possíveis efeitos da prática de cesarianas eletivas para as gestações com diagnóstico ultrassonográfico de macrosomia fetal em compa-ração com a condução obstétrica convencional. Os autores con-cluíram que, para mulheres não diabéticas, a prática de cesaria-na eletiva era médica e economicamente irracional. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) não reco-menda cesariana de rotina em gestantes com sobre-crescimento fetal quando o peso fetal estimado for inferior a 5.000 g. Por outro lado, em *diabéticas* gestando fetos com sobre-crescimento, essa conduta de cesariana eletiva é defensável. Em gestantes diabéticas cuja estimativa ultrassonográfica de peso fetal seja



de 4.250 g ou mais, Conway e Langer (1998) descreveram um protocolo no qual se recomenda cesariana rotineiramente. Essa conduta reduziu de maneira significativa a taxa de distocia de ombro de 2,4 para 1,1%.

### ■ Prevenção de distocia de ombro

Para o parto de fetos macrossômicos, a distocia de ombro e seus riscos acompanhantes descritos no **Capítulo 27** são as principais preocupações. Isto posto, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) observou que menos de 10% dos casos de distocia de ombro resultam em lesão persistente do plexo braquial, e 4% deles se seguem à cesariana.

Para a *população geral*, parece que a cesariana planejada, com base na suspeita de macrossomia, para prevenção de plexopatia braquial é uma estratégia irracional (Chauhan, 2005). Ecker e colaboradores (1997) analisaram 80 casos de lesão do plexo braquial em 77.616 recém-nascidos consecutivos no Brigham and Women's Hospital. Os autores concluíram que seria preciso um número excessivo de cesarianas desnecessárias para prevenir uma única lesão de plexo braquial em neonatos nascidos de gestantes não diabéticas. Por outro lado, a prática da cesariana planejada pode ser uma estratégia razoável nas gestantes diabéticas com peso fetal estimado superior a 4.250 ou 4.500 g.

Em resumo, quando há suspeita de sobrecrecimento fetal, o obstetra deve ponderar os riscos para o feto contra os riscos maternos. Embora as intervenções para prevenir distocia de ombro algum dia talvez se provem benéficas, a eliminação da distocia continuará sendo uma meta impossível de ser alcançada. Concordamos com a posição do American College of Obstetricians and Gynecologists de que o parto eletivo de feto sob suspeita de sobrecrecimento não é aconselhável, em particular antes de se terem completado 39 semanas de gestação. Finalmente, concordamos que a cesariana eletiva não está indicada quando o peso fetal estimado for < 5.000 g entre gestantes não diabéticas e < 4.500 g entre as diabéticas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b).

## REFERÊNCIAS

- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al: A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 87:163, 1996
- Alexander GR, Kogan M, Bader D, et al: U.S. birthweight/gestational age--specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, Hispanics and blacks. *Pediatrics* 111:e61, 2003
- Alexander GR, Kogan MD, Himes JH, et al: Racial differences in birthweight for gestational age and infant mortality in extremely-low-risk U.S. populations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 13:205, 1999
- Aman J, Hansson U, Ostlund I, et al: Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes during pregnancy. *Neonatology* 100(2):147, 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Shoulder dystocia. Practice Bulletin No. 40, November 2002, Reaffirmed 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134, May 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal macrosomia. Practice Bulletin No. 22, November 2000a, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Moderate caffeine consumption during pregnancy. Committee Opinion No. 462, August 2010, Reaffirmed 2013c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Nonmedically indicated early-term deliveries. Committee Opinion No. 561, April 2013d
- Backes CH, Markham K, Moorehead P, et al: Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011:214365, 2011
- Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, et al: First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 176(5):976, 1997
- Baken L, van Heesch PN, Wildschut HI, et al: First-trimester crown-rump length and embryonic volume of aneuploid fetuses measured in virtual reality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(5):521, 2013
- Barker DJP (ed): *Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. London, BMJ Publishing, 1992
- Barnes AC: An obstetric record from the medical record. *Obstet Gynecol* 9(2):237, 1957
- Baschat AA: Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(5):501, 2011
- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 109(2, pt 1):253, 2007
- Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al: Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(1):44, 2009
- Battaglia FC, Lubchenco LO: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 71(2):159, 1967
- Beltrand J, Verkauskiene R, Nicolescu R, et al: Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 93(10):4027, 2008
- Berghella V: Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 110(4):904, 2007
- Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, et al: Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *Br Med J* 341:c7087, 2010
- Boney CM, Verma A, Tucker R, et al: Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 115(3):e290, 2005
- Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, et al: Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol* 195(6):1571, 2006
- Bramham K, Briley AL, Seed PT, et al: Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci* 18(7):623, 2011
- Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH: A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* 126:555, 1976
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, et al: The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):193, 2011
- Bukowski R, Uchida T, Smith GC, et al: Individualized norms of optimal fetal growth. *Obstet Gynecol* 111(5):1065, 2008
- Campbell S, Thoms A: Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *BJOG* 84(3):165, 1977
- CARE Study Group: Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *Br Med J* 337:a2332, 2008
- Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 204(6):479, 2011
- Cetin I, Ronzoni S, Marconi AM, et al: Maternal concentrations and fetal-maternal concentration differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 174(5):1575, 1996
- Chakravarty EF, Khanna D, Chung L: Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 111(4):927, 2008
- Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al: Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol* 193(2):332, 2005
- Chauhan SP, Taylor M, Shields D, et al: Intrauterine growth restriction and oligohydramnios among high risk patients. *Am J Perinatol* 24(4):215, 2007
- Chen HY, Chauhan SP, Ward TC, et al: Aberrant fetal growth and early, late, and postneonatal mortality: an analysis of Milwaukee births, 1996-2007. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):261.e1, 2011
- Cleal JK, Glazier JD, Ntani G, et al: Facilitated transporters mediate net efflux of amino acids to the fetus across the basal membrane of the placental syncytiotrophoblast. *J Physiol* 589(Pt 4):987, 2011
- Coker AL, Garcia LS, Williams CM, et al: Universal psychosocial screening and adverse pregnancy outcomes in an academic obstetric clinic. *Obstet Gynecol* 119(6):1180, 2012
- Conway DL, Langer O: Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 178(5):922, 1998
- Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, et al: Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):121.e1, 2012



- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 352(24):2477, 2005
- Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, et al: Influence of catch-up growth on glucose tolerance and beta-cell function in 7-year-old children: results from the Birth to Twenty Study. *Pediatrics* 121(6):e1715, 2008
- Cui Y, Wang W, Dong N, et al: Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature* 484(7393):246, 2012
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al: Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163(2):453, 1990
- Cyganek K, Hebda-Szydło A, Skupien J, et al: Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes from Poland. The impact of pregnancy planning and a comparison with type 1 diabetes subjects. *Endocrine* 40(2):243, 2011
- Das S, Irigoyen M, Patterson MB, et al: Neonatal outcomes of macrosomic births in diabetic and non-diabetic women. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 94(6):F419, 2009
- Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, et al: Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 96(3):321, 2000
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al: Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 22(1):21, 2005
- Diderholm B, Stridsberg M, Ewald U, et al: Increased lipolysis in non-obese pregnant women studied in the third trimester. *BJOG* 112(6):713, 2005
- Diderholm B, Stridsberg M, Nordén-Lindeberg S, et al: Decreased maternal lipolysis in intrauterine growth restriction in the third trimester. *BJOG* 113(2):159, 2006
- Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 115(5):1052, 2010
- Dunsworth HM, Warrenner AG, Deacon T, et al: Metabolic hypothesis for human altriciality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(38):15212, 2012
- Durie DE, Thornburg LL, Glantz JC: Effect of second-trimester and third-trimester rate of gestational weight gain on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 118(3):569, 2011
- Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FAA, et al: Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 85(3):361, 1995
- Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T: Fetal hemodynamic development in macrosomic growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38(3):303, 2011
- Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, et al: Birthweight as a predictor of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 89(5 pt 1):643, 1997
- Espinoza J: Abnormal fetal-maternal interactions: an evolutionary value? *Obstet Gynecol* 120(2 Pt 1):370, 2012
- Evangelidou EN, Kiortsis DN, Bairaktari ET, et al: Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure, and obesity-anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. *Diabetes Care* 29(6):1197, 2006
- Facco F, You W, Grobman W: Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 113(6):1206, 2009
- Figueras F, Benavides A, Del Rio M, et al: Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(1):39, 2009
- Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, et al: Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38(3):288, 2011a
- Figueras F, Gardosi J: Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):288, 2011b
- Flores ME, Simonsen SE, Manuck TA, et al: The "Latina epidemiologic paradox": contrasting patterns of adverse birth outcomes in U.S.-born and foreign-born Latinas. *Womens Health Issues* 22(5):e501, 2012
- Forhead AJ, Fowden AL: The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *J Physiol* 15:587(Pt 6):1145, 2009
- Freeman K, Oakley L, Pollak A, et al: Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG* 112:31, 2005
- Friedman SA, Schiff E, Kao L, et al: Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 172(6):1785, 1995
- Garcia-Flores J, Jañez M, Gonzalez MC, et al: Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 154(1):24, 2011
- Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al: Customized antenatal growth charts. *Lancet* 339(8788):283, 1992
- Gauster M, Hiden U, Blaschitz A, et al: Dysregulation of placental endothelial lipase and lipoprotein lipase in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 92(6):2256, 2007
- Giannakopoulos B, Krilis SA: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 368(11):1033, 2013
- Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larqué E: Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15(3):265, 2012
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359(1):61, 2008
- Gonen O, Rosen DJ, Dörfner Z, et al: Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 89(6):913, 1997
- Gonzales GF, Tapia V: Birth weight charts for gestational age in 63,620 healthy infants born in Peruvian public hospitals at low and at high altitude. *Acta Paediatr* 98(3):454, 2009
- Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, et al: Stillbirth risk in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 119(3):509, 2012
- Greer LG, Ziadie MS, Casey BM, et al: An immunologic basis for placental insufficiency in fetal growth restriction. *Am J Perinatol* 29(7):533, 2012
- Groom KM, North RA, Stone PR, et al: Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 113(2 pt 1):332, 2009
- Gyurkovits Z, Kálló K, Bakki J, et al: Neonatal outcome of macrosomic infants: an analysis of a two-year period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 159(2):289, 2011
- HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358(19):1991, 2008
- Haeri S, Khoury J, Kovilam O, et al: The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol* 199(3):278, 2008
- Hagman A, Wennerholm UB, Källén K, et al: Women who gave birth to girls with Turner syndrome: maternal and neonatal characteristics. *Hum Reprod* 25(6):1553, 2010
- Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, et al: Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care* 34(10):2198, 2011
- Henriksen T: The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(2):134, 2008
- Hietalampi H, Pahkala K, Jokinen E, et al: Left ventricular mass and geometry in adolescence: early childhood determinants. *Hypertension* 60(5):1266, 2012
- Higa R, Jawerbaum A: Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Curr Med Chem* 20(18):2338, 2013
- Hutcheon JA, Walker M, Platt RW: Assessing the value of customized birth weight percentiles. *Am J Epidemiol* 173(4):459, 2011a
- Hutcheon JA, Zhang X, Platt RW, et al: The case against customised birthweight standards. *Paediatr Perinat Epidemiol* 25(1):11, 2011b
- Iams JD: Small for gestational age (SGA) and fetal growth restriction (FGR). *Am J Obstet Gynecol* 202(6):513, 2010
- Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al: Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 347(1):19, 2002
- Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, et al: Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG* 115(10):1250, 2008
- Jana N, Barik S, Arora N, et al: Tuberculosis in pregnancy: the challenges for South Asian countries. *J Obstet Gynaecol Res* 38(9):1125, 2012
- Jana N, Vasishta K, Jindal SK, et al: Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 44(2):119, 1994
- Jana N, Vasishta K, Saha SC, et al: Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 341(9):645, 1999
- Jansson N, Rosario FJ, Gaccioli F, et al: Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *J Clin Endocrinol Metab* 98(1):105, 2013
- Jelks A, Cifuentes R, Ross MG: Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynecol* 110(4):892, 2007
- Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C, et al: Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta* 29(6):555, 2008
- Johnson J, Clifton RG, Roberts JM, et al: Pregnancy Outcomes with Weight Gain above or below the 2009 Institute of Medicine Guidelines. *Obstet Gynecol* 121(5):969, 2013
- Karakosta P, Chatzi L, Plana E, et al: Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 25(2):150, 2011
- Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, et al: Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309(6):594, 2013
- Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RW, et al: Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab* 97(12):4498, 2012



- Kessler J, Rasmussen S, Godfrey K, et al: Venous liver blood flow and regulation of human fetal growth: evidence from macrosomic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 204(5):429.e1, 2011
- Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, et al: Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 82(1):83, 1988
- Kondapalli LA, Perales-Puchalt A: Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril* 99(2):303, 2013
- Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, et al: Placental vascular lesion differences in pregnancy-induced hypertension and normotensive fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 202(6):561.e1, 2010
- Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, et al: Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet* 381(9865):476, 2013
- Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al: Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 108(2):E35, 2001
- Krantz D, Goetzl L, Simpson J, et al: Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- $\beta$ , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 191(4):1452, 2004
- Kyriakakou M, Malamitisi-Puchner A, Militsi H, et al: Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates and their mothers. *Eur J Endocrinol* 158(3):343, 2008
- Laatikainen TJ, Raisanen IJ, Salminen KR: Corticotrophin-releasing hormone in amniotic fluid during gestation and labor and in relation to fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol* 159(4):891, 1988
- Larkin JC, Hill LM, Speer PD, et al: Risk of morbid perinatal outcomes in small-for-gestational-age pregnancies: customized compared with conventional standards of fetal growth. *Obstet Gynecol* 119(1):21, 2012
- Larsen T, Larsen JF, Petersen S, et al: Detection of small-for-gestation-age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *BJOG* 9(6):469, 1992
- Leaphart WL, Meyer MC, Capeless EL: Labor induction with a prenatal diagnosis of fetal macrosomia. *J Matern Fetal Med* 6(2):99, 1997
- Lechtig A, Delgado H, Lasky RE, et al: Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. *Am J Dis Child* 129(5):434, 1975
- Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, et al: Fat mass and apolipoprotein E genotype influence serum lipoprotein levels in early adulthood, whereas birth size does not. *J Clin Endocrinol Metab* 93(11):4307, 2008
- Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 346(10):752, 2002
- Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al: Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 127(2):197, 2013
- Liu JM, Mei Z, Ye R, et al: Micronutrient supplementation and pregnancy outcomes: double-blind randomized controlled trial in China. *JAMA Intern Med* 173(4):276, 2013
- Llurba E, Baschat AA, Turan OM, et al: Childhood cognitive development after fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(4):383, 2013
- Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al: Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 64(7):2311, 2012
- Lockwood CJ: Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 99(2):333, 2002
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, et al: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 32:793, 1963
- Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, et al: Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):1720, 2012
- Magann EF, Sandlin AT, Ounpraseuth ST: Amniotic fluid and the clinical relevance of the sonographically estimated amniotic fluid volume: oligohydramnios. *J Ultrasound Med* 30(11):1573, 2011
- Manning FA: Intrauterine growth retardation. In: *Fetal Medicine. Principles and Practice*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317
- Manning FA, Hohler C: Intrauterine growth retardation: diagnosis, prognostication, and management based on ultrasound methods. In *Fleischer AC, Romero R, Manning FA, et al (eds): The Principles and Practices of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Norwalk, Appleton & Lange, 1991, p 331
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1, 2012
- Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V, Society for Maternal-Fetal Medicine: Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol* 112(4):919, 2008
- Mattsson N, Rosendahl H, Luukkaala T: Good accuracy of ultrasound estimations of fetal weight performed by midwives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(6):688, 2007
- Mattsson K, Rylander L: Influence of maternal and paternal birthweight on offspring birthweight—a population-based intergenerational study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 27(2):138, 2013
- Mayer C, Joseph KS: Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(2):136, 2013
- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al: Birthweight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 340(16):1234, 1999
- Miller J, Turan S, Baschat AA: Fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 32(4):274, 2008
- Milovanovic I, Njueyong F, Deghmoun S, et al: Innate small babies are metabolically healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 97(12):4407, 2012
- Mise H, Yura S, Itoh H, et al: The relationship between maternal plasma leptin levels and fetal growth restriction. *Endocr J* 54(6):945, 2007
- Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, et al: Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. *JAMA* 303(6):527, 2010
- Morisaki N, Esplin MS, Varner MW, et al: Declines in birth weight and fetal growth independent of gestational length. *Obstet Gynecol* 121(1):51, 2013
- Mulder EJ, Koopman CM, Vermunt JK, et al: Fetal growth trajectories in Type-1 diabetic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(6):735, 2010
- Murphy HR, Steel SA, Roland JM, et al: East Anglia Study Group for Improving Pregnancy Outcomes in Women with Diabetes (EASIPOD). Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med* 28(9):1060, 2011
- Murray PG, Clayton PE: Endocrine control of growth. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 163(2):76, 2013
- Naylor CD, Sermer M, Chen E, et al: Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 275(15):1165, 1996
- Nicolaides KH, Snijders RJM, Noble P: Cordocentesis in the study of growth-retarded fetuses. In *Divon MY (ed): Abnormal Fetal Growth*. New York, Elsevier, 1991
- Nobili V, Alisi A, Panera N, et al: Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 6(2):241, 2008
- Noumi G, Collado-Khoury F, Bombard A, et al: Clinical and sonographic estimation of fetal weight performed during labor by residents. *Am J Obstet Gynecol* 192(5):1407, 2005
- Ong KK: Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14(1):30, 2007
- O'Reilly-Green C, Divon M: Sonographic and clinical methods in the diagnosis of macrosomia. *Clin Obstet Gynecol* 43:309, 2000
- Ott W: Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 168:710, 1993
- Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, et al: Birthweight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. *Obstet Gynecol* 93:943, 1999
- Owen J, Baker SL, Hauth JC: Is indicated or spontaneous preterm delivery more advantageous for the fetus? *Am J Obstet Gynecol* 163(3):868, 1990
- Owen P, Harrold AJ, Farrell T: Fetal size and growth velocity in the prediction of intrapartum cesarean section for fetal distress. *BJOG* 104(4):445, 1997
- Owen P, Khan KS: Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth restriction in a low risk population. *BJOG* 105(5):536, 1998
- Paquet C, Yudin MH: Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 35(1):78, 2013
- Pardi G, Cetin I: Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol* 194(4):1008, 2006
- Pardi G, Cetin I, Marconi AM, et al: Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. *N Engl J Med* 328(10):692, 1993
- Pasternak Y, Weintraub AY, Shoham-Vardi I, et al: Obstetric and perinatal outcomes in women with eating disorders. *J Womens Health* 21(1):61, 2012
- Patton DE, Lee W, Cotton DB, et al: Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 45(9):594, 1990
- Paz I, Gale R, Laor A, et al: The cognitive outcome of full-term small-for-gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol* 85(3):452, 1995
- Perelman RH, Farrell PM, Engle MJ, et al: Development aspects of lung lipids. *Annu Rev Physiol* 47:803, 1985
- Petrozella LN, Dashe JS, McIntire DD, et al: Clinical significance of borderline amniotic fluid index and oligohydramnios in preterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 117(2 Pt 1):338, 2011



- Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al: A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2:1, 2013
- Platz E, Newman R: Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol* 32(3):140, 2008
- Poeran J, Maas AF, Birnie E, et al: Social deprivation and adverse perinatal outcomes among Western and non-Western pregnant women in a Dutch urban population. *Soc Sci Med* 83:42, 2013
- Prado EL, Alcock KJ, Muadz H, et al: Maternal multiple micronutrient supplements and child cognition: a randomized trial in Indonesia. *Pediatrics* 130(3):e536, 2012
- Redline RW: Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol* 38(10):1439, 2007
- Ritz E, Amann K, Koleganova N, et al: Prenatal programming—effects on blood pressure and renal function. *Nat Rev Nephrol* 7(3):137, 2011
- Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, et al: Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD008136, 2012
- Rode L, Hegaard HK, Kjaergaard H, et al: Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol* 109(6):1309, 2007
- Rodger MA, Paidas M, Claire M, et al: Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 112:320, 2008
- Rogers BB, Bloom SL, Leveno KJ. Atherosclerosis revisited: current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. *Obstet Gynecol Surv* 54(3):189, 1999
- Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, et al: Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34(9):657, 2013
- Rouse DJ, Owen J: Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography—a Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol* 181:332, 1999
- Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, et al: The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 276(2):1480, 1996
- Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, et al: What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol* 168(10):1145, 2008
- Rudzinski E, Gilroy M, Newbill C, et al: Positive C4d immunostaining of placental villous syncytiotrophoblasts supports host-versus-graft rejection in villitis of unknown etiology. *Pediatr Dev Pathol* 16(1):7, 2013
- Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, et al: Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 173(4):1049, 1995
- Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz AM: Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 100(5 pt 1):997, 2002
- Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, et al: First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn* 17(2):155, 1997
- Scholten RR, Sep S, Peeters L, et al: Prepregnancy low-plasma volume and predisposition to preeclampsia and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 117(5):1085, 2011
- Seeds JW: Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 64(3):303, 1984
- Sheffield JS, Sánchez PJ, Morris G, et al: Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186(3):569, 2002
- Simpson JW, Lawless RW, Mitchell AC: Responsibility of the obstetrician to the fetus, II. Influence of prepregnancy weight and pregnancy weight gain on birth weight. *Obstet Gynecol* 45(4):481, 1975
- Smulian JC, Ananth CV, Vintzileos AM, et al: Fetal deaths in the United States. Influence of high risk conditions and implications for management. *Obstet Gynecol* 100(6):1183, 2002
- Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, et al: Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(5):708, 2011
- Spong CY: Add stillbirth to the list of outcomes to worry about in a pregnant woman with a history of preterm birth or fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 119(3):495, 2012
- Spong CY, Mercer BM, D'alton M, et al: Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 1):323, 2011
- Stein Z, Susser M, Saenger G, et al: In Famine and Human Development: The Dutch Hunger Winter of 1944–1945. New York, Oxford University Press, 1975
- Stonek F, Hafner E, Philipp K, et al: Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 110(2 pt 1):363, 2007
- Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, et al: Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet* 87(3):220, 2004
- Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial (SUMMIT) Study Group: Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomized trial. *Lancet* 371(9608):215, 2008
- Tam Tam KB, Briery C, Penman AD, et al: Fetal gastroschisis: epidemiological characteristics and pregnancy outcomes in Mississippi. *Am J Perinatol* 28(9):689, 2011
- Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al: Infant well-being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 364(9433):513, 2004
- Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S: Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet* 104(3):206, 2009
- Turan OM, Turan S, Gungor S, et al: Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(2):160, 2008
- Tuuli MG, Cahill A, Stamilio D, et al: Comparative efficiency of measures of early fetal growth restriction for predicting adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 117(6):1331, 2011
- Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, et al: The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics* 95(4):534, 1995
- Umbers AJ, Aitken EH, Rogerson SJ: Malaria in pregnancy: small babies, big problem. *Trends Parasitol* 27(4):168, 2011
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al: Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO study. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):290.e1, 2013
- Usher R, McLean F: Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks' gestation. *J Pediatr* 74(6):901, 1969
- van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, et al: Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 206(5):406.e1, 2012
- Varastehpour A, Radaelli T, Minium J, et al: Activation of phospholipase A2 is associated with generation of placental lipid signals and fetal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 91(1):248, 2006
- Vesco KK, Sharma AJ, Dietz PM, et al: Newborn size among obese women with weight gain outside the 2009 Institute of Medicine recommendation. *Obstet Gynecol* 117(4):812, 2011
- Vidaeff AC, Blackwell SC: Potential risks and benefits of antenatal corticosteroid therapy prior to preterm birth in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 38(2):205, 2011
- Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM: Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol* 25(7):385, 2008
- Vrijkotte TG, Algra SJ, Brouwer IA, et al: Maternal triglyceride levels during early pregnancy are associated with birth weight and postnatal growth. *J Pediatr* 159(5):736, 2011
- Walker DM, Marlow N, Upstone L, et al: The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 204(1):34.e1, 2011
- Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, et al: Maternal and neonatal outcomes of macrosomic pregnancies. *Med Sci Monit* 18(9):PH77, 2012
- Wetta L, Tita AT: Early term births: considerations in management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 39(1):89, 2012
- Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC: Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 26(5):428, 2006
- Williams JW: *Obstetrics: A Text-Book for Students and Practitioners*, 1st ed. New York, Appleton, 1903, p 133
- Williams RL: Intrauterine growth curves. Intra- and international comparisons with different ethnic groups in California. *Prev Med* 4:163, 1975
- Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, et al: Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59:624, 1982
- Woo JS, Liang ST, Lo RL: Significance of an absent or reversed end diastolic flow in Doppler umbilical artery waveforms. *J Ultrasound Med* 6(6):291, 1987
- Wu YW, Croen LA, Shah SJ, et al: Cerebral palsy in term infants. *Pediatrics* 118(2):690, 2006
- Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, et al: Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 39(3):653, 2013
- Zhang J, Merialdi M, Platt LD, et al: Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol* 202(6):522, 2010
- Zhang J, Mikolajczyk R, Grewal J, et al: Prenatal application of the individualized fetal growth reference. *Am J Epidemiol* 173(5):539, 2011
- Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, et al: Infertility, infertility treatment and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 110(6):1326, 2007



# Gravidez Multifetal

**MECANISMOS DAS GESTAÇÕES MULTIFETAIS** . . . . . 892

**DIAGNÓSTICO DE FETOS MÚLTIPLOS** . . . . . 896

**ADAPTAÇÃO MATERNA À GRAVIDEZ MULTIFETAL** . . . . . 898

**COMPLICAÇÕES DA GRAVIDEZ** . . . . . 899

**COMPLICAÇÕES SINGULARES DOS FETOS** . . . . . 901

**CRESCIMENTO DISCORDANTE DE FETOS GEMELARES** . . . . 909

**MORTE FETAL** . . . . . 910

**CUIDADOS PRÉ-NATAIS E CONDUÇÃO ANTEPARTO** . . . . . 912

**NASCIMENTO PRÉ-TERMO** . . . . . 913

**TRABALHO DE PARTO E PARTO** . . . . . 915

**GESTAÇÃO DE TRIGÊMEOS OU DE MAIOR ORDEM** . . . . . 919

**REDUÇÃO OU INTERRUPTÃO SELETIVAS** . . . . . 919

As gestações multifetais podem resultar de dois ou mais eventos de fecundação, de uma única fecundação seguida por divisão “errônea” do zigoto, ou de uma combinação de ambas. Essas gestações estão associadas a aumento de risco para mãe e filho, e esse risco aumenta com o número de fetos. Por exemplo, 60% dos gêmeos, 90% dos trigêmeos e praticamente todos os quadrigêmeos nascem pré-termo (Martin, 2012). A partir dessas observações, é evidente que as mulheres não têm intenção de gestar mais de um filho ao mesmo tempo. E, embora com frequência sejam encaradas como uma novidade ou um milagre, as gestações multifetais representam uma jornada potencialmente perigosa para a mãe e para seus fetos em gestação.

Em consequência principalmente das terapias de infertilidade, tanto a taxa quanto o número de nascimentos de gemelares e multifetais de maior ordem aumentaram drasticamente desde 1980. Especificamente, a taxa de gemelares aumentou 76%, passando de 18,9 para 32,1 por 1.000 nascidos vivos em 2009 (Martin, 2012). Nesse mesmo período, o número de nas-

cimentos multifetais de maior ordem aumentou mais de 400%, chegando ao máximo em 1998. Contudo, desde então, a evolução do tratamento de infertilidade resultou em redução das taxas de nascimentos multifetais de maior ordem ao seu nível mais baixo em 15 anos. Especificamente, a taxa de trigêmeos ou mais gêmeos foi reduzida em 10%, passando de 153 por 100.000 nascimentos em 2009 para 138 por 100.000 nascimentos em 2010 (Martin, 2012).

O aumento global na prevalência de nascimentos multifetais é preocupante, considerando que o aumento correspondente na taxa de nascimentos pré-termo compromete a sobrevivência neonatal e aumenta o risco de incapacidades permanentes. Por exemplo, nos Estados Unidos, cerca de 25% dos neonatos com peso muito baixo ao nascer – aqueles pesando menos de 2.500 g – têm origem em gestação multifetal, e 15% dos lactentes que morrem no primeiro ano de vida também têm origem em gestação multifetal (Martin, 2012). Em 2009, a taxa de mortalidade infantil para nascimentos múltiplos foi cinco vezes maior que a taxa para fetos únicos (Mathews, 2013). A **Tabela 45-1** apresenta uma comparação dos resultados observados em gestações de feto único e gemelares nascidos no Parkland Hospital. Esses riscos são amplificados com trigêmeos ou quadrigêmeos. Além desses resultados adversos, os riscos de malformações congênitas aumentam com as gestações multifetais. É importante ressaltar que esse aumento é para *cada* feto e não decorre simplesmente do fato de serem mais fetos por gestação.

A mãe também está sujeita a maiores taxas de morbidade e de mortalidade obstétricas. Essas taxas também aumentam em função do número de fetos (Mhyre, 2012; Wen, 2004). Walker e colaboradores (2004) estudaram mais de 44.000 gestações múltiplas, observando que, comparadas às gestações de feto único, os riscos de pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e morte materna foram duas ou mais vezes maiores. O risco de histerotomia periparto também é maior, e Francois e colaboradores (2005) relataram que esse risco seria triplicado para gêmeos, sendo 24 vezes maior para trigêmeos ou quadrigêmeos. Finalmente, essas gestantes têm maior risco de depressão em comparação com aquelas gestando feto único (Choi, 2009).



**TABELA 45-1** Taxas de alguns desfechos selecionados em gestações únicas e gemelares no Parkland Hospital, entre 2002 e 2012

Resultado	Fetos únicos (Nº)	Gemelares (Nº)
Gestações	78.879	850
Nascimentos <sup>a</sup>	78.879	1.700
Natimortos	406 (5,1)	24 (14,1)
Mortes neonatais	253 (3,2)	38 (22,4)
Mortes perinatais	659 (8,4)	62 (36,5)
Peso muito baixo ao nascer (< 1.500 g)	895 (1,0)	196 (11,6)

<sup>a</sup>Os dados dos nascimentos são apresentados em números (por 1.000).  
Dados cortesia do Dr. Don McIntire.

**MECANISMOS DAS GESTAÇÕES MULTIFETAIS**

Fetos gemelares costumam resultar da fecundação de dois óvulos separados – *gêmeos dizigóticos* ou *fraternos*. Mais raramente, os gêmeos originam-se de um único óvulo fecundado que subsequentemente se divide – *gêmeos monozigóticos* ou *idênticos*. Os dois processos, independente ou conjuntamente, podem estar envolvidos na formação de números maiores de gêmeos. Quádruplos, por exemplo, podem surgir de um único óvulo ou até de quatro óvulos.

**Gêmeos dizigóticos versus monozigóticos**

Em sentido restrito, os gêmeos dizigóticos não são gêmeos verdadeiros, uma vez que resultam da maturação e da fecundação de dois óvulos durante um único ciclo ovulatório. Além disso, do ponto de vista genético, gêmeos dizigóticos são como qualquer outro par de irmãos. Por outro lado, os gêmeos monozigóticos ou idênticos, embora tenham praticamente a mesma herança genética, em geral não são idênticos.

Conforme discutiremos oportunamente, a divisão de um zigoto fecundado em dois não necessariamente resulta no compartilhamento idêntico do material protoplasmático. Os gêmeos monozigóticos podem, inclusive, ser discordantes quanto a mutações genéticas em razão de mutações pós-zigóticas, ou apresentar a mesma doença genética, mas com variabilidade acentuada em sua expressão. Nos fetos do sexo feminino, a lionização assimétrica pode produzir expressões distintas de traços ou doenças ligados ao X. Além disso, o processo de gemelaridade monozigótica é, de certa forma, um evento teratogênico, apresentando os gêmeos monozigóticos maior incidência de malformações frequentemente discordantes (Glinianaia, 2008). Por exemplo, em um estudo de 926 gêmeos monozigóticos, Pettit (2013) relatou aumento de 12 vezes na prevalência de cardiopatias congênitas, mas 68% dos afetados tinham um irmão normal. Como consequência, gêmeos dizigóticos ou fraternos do mesmo sexo podem parecer mais idênticos no momento do nascimento do que gêmeos monozigóticos.

**Gênese dos gêmeos monozigóticos**

Os mecanismos de desenvolvimento subjacentes aos gêmeos monozigóticos não estão bem compreendidos. Pequenos traumatismos do blastocisto durante a tecnologia de reprodução assistida (TRA) podem levar à maior incidência de gêmeos monozigóticos observada nas gestações concebidas dessa forma (Wenstrom, 1993).

A evolução do processo monozigótico de formação de gêmeos depende de quando ocorre a divisão. Se o zigoto sofre divisão nas primeiras 72 horas após a fecundação, desenvolvem-se dois embriões, dois âmnios e dois córios, seguindo-se uma gestação gemelar diamniótica e dicoriônica (**Figura 45-1**). Podem se desenvolver duas placentas distintas ou uma única placenta fusionada. Se a divisão ocorrer entre o quarto e o quinto dia, o resultado será uma gestação gemelar monocoriônica e diamniótica. Em torno do oitavo dia após a fecundação, o cório e o âmnio já se diferenciaram, e a divisão resulta em dois embriões em um único saco amniótico, ou seja, uma gestação gemelar monoamniótica e monocoriônica. Gêmeos acolados ocorrem quando o processo é iniciado mais tarde.

Há muito tempo afirma-se que uma gestação monocoriônica é sempre monozigótica. Entretanto, ainda que raramente, gêmeos monocoriônicos podem ser dizigóticos (Hack, 2009). Os mecanismos envolvidos não foram determinados, mas Ekelund e colaboradores (2008) observaram em sua revisão de 14 desses casos que quase todos haviam sido concebidos por meio de procedimentos com TRA.

**Superfetação e superfecundação**

Na *superfetação*, há um intervalo igual ou superior ao período de um ciclo menstrual entre as fecundações. A superfetação implica ovulação e fecundação durante o curso de uma gestação estabelecida, o que é teoricamente possível até que a cavidade uterina fique obstruída pela fusão da decídua capsular com a decídua parietal. Contudo, embora se saiba que ocorre em éguas, não há casos conhecidos de superfetação espontânea em seres humanos. Lantieri e colaboradores (2010) relataram um caso após hiperestimulação ovariana e inseminação intrauterina na presença de gravidez tubária não diagnosticada. A maioria das autoridades considera que os casos alegados em seres humanos tenham resultado de crescimento e desenvolvimento muito desiguais entre fetos com a mesma idade gestacional.

O termo *superfecundação* refere-se à fertilização de dois óvulos em um mesmo ciclo menstrual, mas não a partir da mesma relação sexual e não necessariamente por espermatozoide do mesmo parceiro. Um caso de superfecundação ou heteropaternidade, comprovado por Harris (1982), é apresentado na **Figura 45-2**. A mãe foi agredida sexualmente no 10º dia do ciclo menstrual e teve relação sexual uma semana depois com seu marido. Ela deu à luz uma criança negra cujo tipo de sangue era A e uma criança branca com sangue tipo O. A mãe e seu marido tinham sangue tipo O.

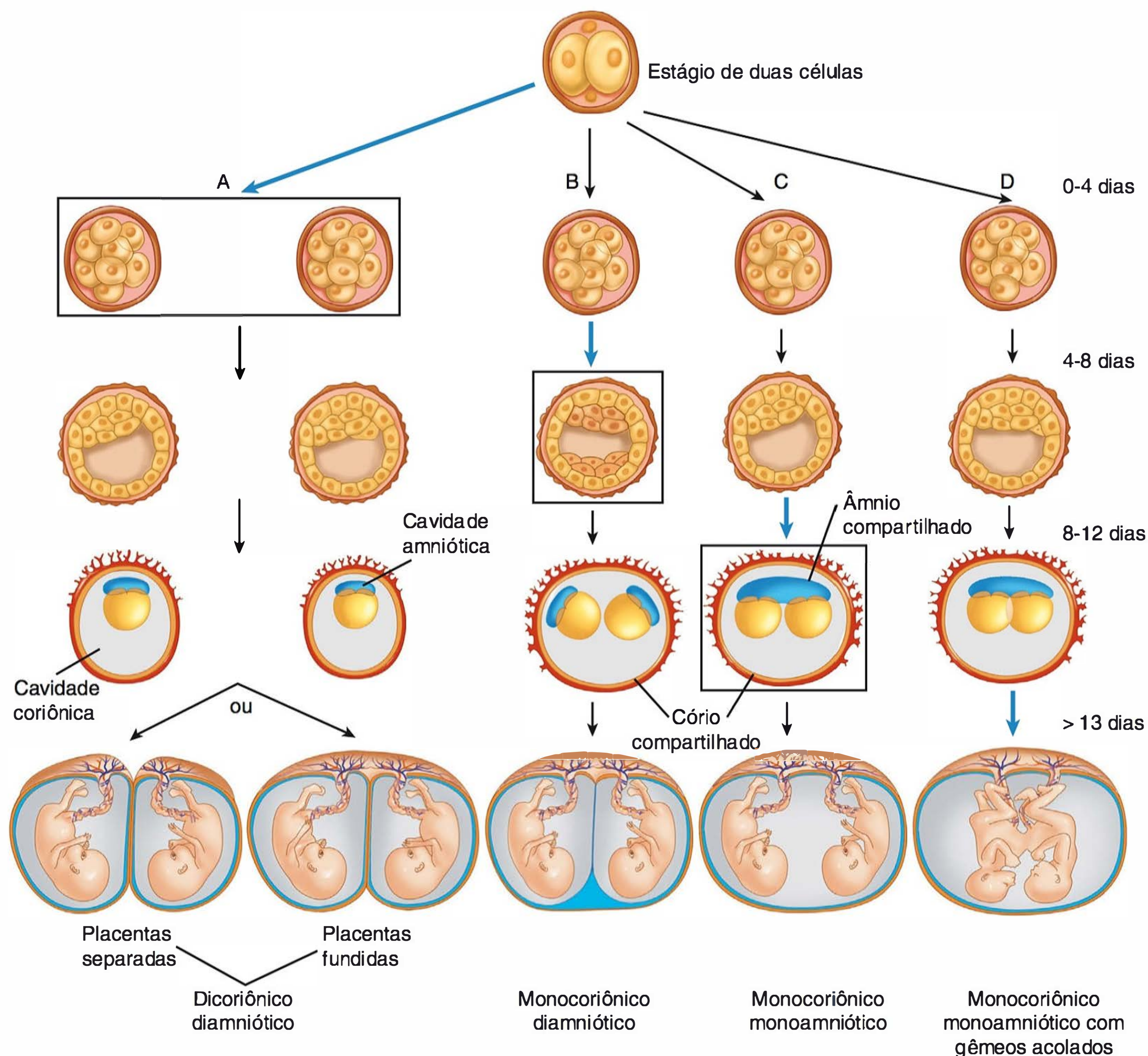
**Frequência de gemelaridade**

Os gêmeos dizigóticos são muito mais comuns que a divisão monozigótica de um único oócito, e sua incidência é influenciada por raça, hereditariedade, idade materna, paridade e, em especial, tratamento de infertilidade. Por outro lado, a frequência de nascimentos de gêmeos monozigóticos é relativamente constante em todo o mundo – cerca de um par a cada 250 nascimentos –, e essa incidência é, em grande parte, independente de raça, hereditariedade, idade e paridade. A exceção é o aumento da frequência de divisão zigótica com o emprego de TRA (Aston, 2008).

**O “gêmeo desaparecido” (*vanishing twin*)**

A incidência de gêmeos no primeiro trimestre é muito maior do que a de gêmeos no momento do parto. Os estudos em que fe-





**FIGURA 45-1** Mecanismo para a formação de gêmeos monozigóticos. Os retângulos pretos e as setas azuis nas colunas A, B e C indicam o momento da divisão. **A.** Entre 0 e 4 dias após a fecundação, o conceito inicial pode se dividir em dois. A divisão nesse estágio inicial cria dois córios e dois âmnios (dicoriônico, diamniótico). As placentas podem ser separadas ou fusionadas. **B.** Divisão entre 4 e 8 dias levando à formação de um blastocisto com dois embrioblastos (massa celular interna) separados. Cada embrioblasto formará seu próprio âmnio com um cório compartilhado (monocoriônico, diamniótico). **C.** Entre 8 e 12 dias, o âmnio e a cavidade amniótica formam-se acima do disco germinativo. A divisão embrionária leva a dois embriões com âmnio e cório compartilhados (monocoriônico e monoamniótico). **D.** Teorias distintas tentam explicar o desenvolvimento de gêmeos coligados. Uma delas seria a divisão incompleta de um embrião em dois; a outra seria a fusão de uma porção de embriões de um par monozigótico.

tos foram avaliados com ultrassonografia no primeiro trimestre demonstraram que um gemelar é perdido ou “desaparece” antes do segundo trimestre em até 10 a 40% das gestações de gêmeares (Brady, 2013). A incidência é maior em cenário de TRA.

Os gêmeos monocoriônicos têm risco significativamente maior de aborto em comparação com os dicoriônicos (Sperling, 2006). Em alguns casos, o aborto é completo. Todavia, em muitos casos, apenas um dos fetos morre, e o remanescente nasce como feto único. Sem dúvida, algumas ameaças de abortamento resultam em morte e reabsorção de um dos embriões em gestação gemelar não identificada. Estimou-se que 1 em 80 nascimentos seriam multifetais, enquanto 1 em 8 gestações seriam inicialmente multifetais, seguidas

por redução espontânea de um ou mais embriões ou fetos (Corsello, 2010).

Dickey e colaboradores (2002) descreveram a ocorrência de redução espontânea em 709 mulheres com gravidez multifetal. Antes de 12 semanas, um ou mais embriões morreram em 36% das gestações gemelares, em 53% das gestações de trigêmeos e em 65% das gestações de quádruplos. É interessante observar que a duração da gestação e o peso ao nascer foram inversamente proporcionais ao número inicial de sacos gestacionais independentemente do número final de fetos no momento do parto. Esse efeito se mostrou mais pronunciado nos gêmeos que iniciaram como quádruplos. Chasen e colaboradores (2006) relataram que a redução espontânea para feto único de gestações gême-





**FIGURA 45-2** Um exemplo de gêmeos dizigóticos como consequência de superfecundação.

lares resultantes de fertilização *in vitro* (FIV) esteve associada a resultados perinatais intermediários entre os observados nas gestações unifetais a partir de FIV e os de gestações gemelares a partir de FIV nas quais não houve redução espontânea.

Em uma análise de 41 casos de redução espontânea, foram identificadas dosagens mais altas de *proteína A plasmática associada à gravidez* (PAPP-A, de *pregnancy-associated plasma protein-A*) e de gonadotrofina coriônica humana  $\beta$  ( $\beta$ -hCG, de  *$\beta$ -human chorionic gonadotropin*) livre (Chasen, 2006). Gjerris e colaboradores (2009) compararam 56 casos de “*vanishing twin*” com 897 fetos únicos após TRA e não identificaram qualquer diferença nos marcadores séricos do primeiro trimestre, desde que a redução tenha sido identificada antes de nove semanas. Quando diagnosticada após nove semanas, os marcadores séricos foram mais altos e menos precisos do que nas gestações de feto único por TRA. Por esse motivo, o diagnóstico de “*vanishing twin*” deve ser excluído para evitar confusão durante a triagem do soro materno para síndrome de Down ou malformação do tubo neural (**Capítulo 14**).

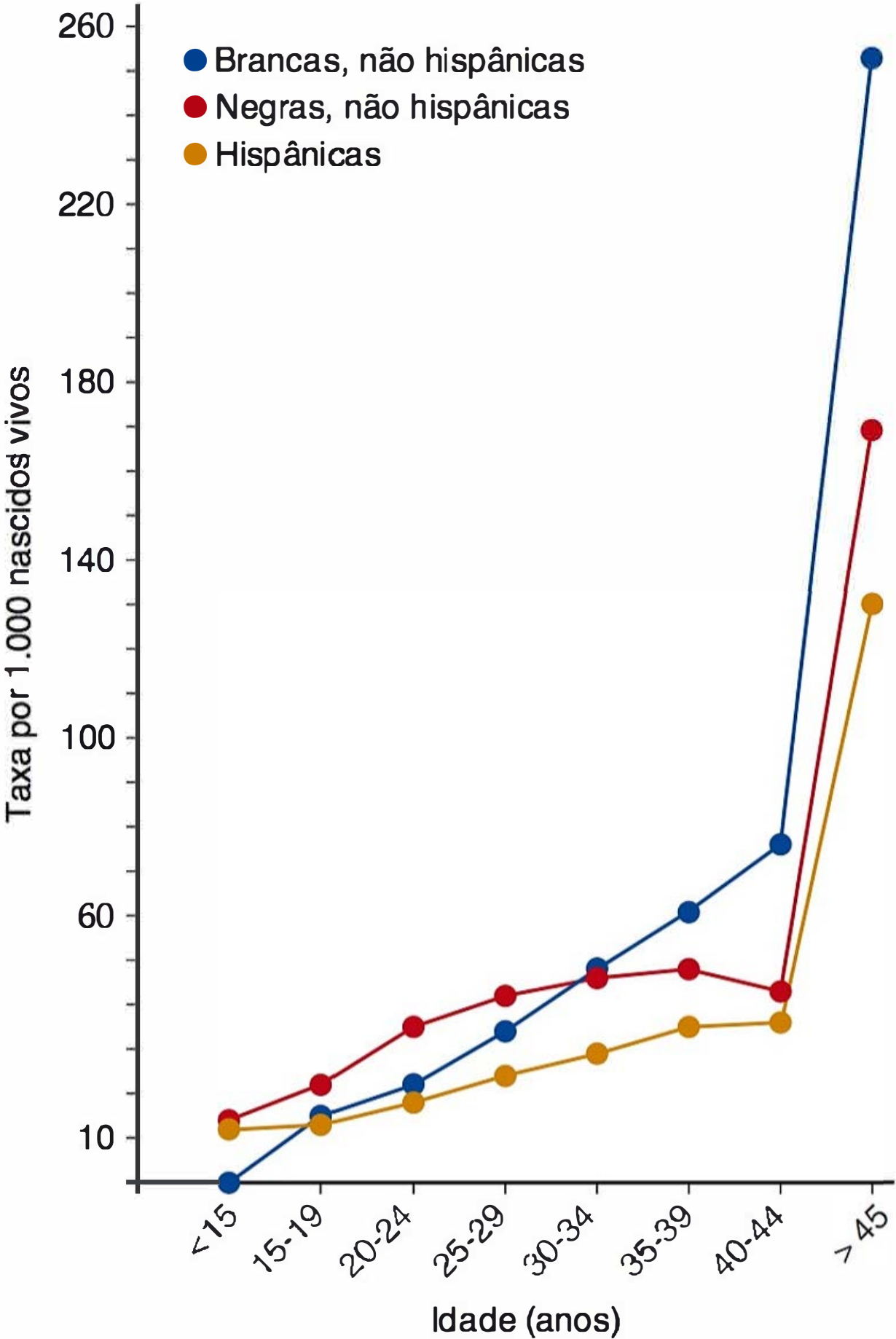
**Fatores que influenciam a gemelaridade**

**Raça.** A frequência de nascimentos multifetais varia de maneira significativa entre as diferentes raças e grupos étnicos (**Tabela 45-2**). Abel e Kruger (2012) analisaram mais de 8 milhões de nascimentos nos EUA entre 2004 e 2008 e observaram taxa

**TABELA 45-2** Taxas de gemelaridade por 1.000 nascimentos distribuídas por zigosidade

País	Monozigóticos	Dizigóticos	Total
Nigéria	5,0	49	54
Estados Unidos			
Negros	4,7	11,1	15,8
Branco	4,2	7,1	11,3
Inglaterra e País de Gales	3,5	8,8	12,3
Índia (Calcutá)	3,3	8,1	11,4
Japão	3,0	1,3	4,3

De MacGillivray, 1986, com autorização.



**FIGURA 45-3** Taxa de nascimentos multifetais nos EUA em função de idade e raça maternas, 2010. (Dados de Martin, 2012.)

mais elevada de gêmeos entre as mulheres afrodescendentes (3,5%) e menor taxa entre as brancas (3%). As hispânicas, as asiáticas e as nativas americanas tiveram, comparativamente, taxas menores que as das brancas. Knox e Morley (1960) observaram que, em uma comunidade da Nigéria, ocorria um caso de gêmeos a cada 20 nascimentos. Tais diferenças tão evidentes na frequência de gêmeos podem ser consequência de variações raciais nos níveis do hormônio folículo-estimulante (FSH, de *follicle-stimulating hormone*) (Nylander, 1973).

**Idade materna.** Como mostra a **Figura 45-3**, a idade materna é outro fator de risco importante para nascimentos múltiplos. A frequência de gêmeos dizigóticos aumenta em quase quatro vezes entre 15 e 37 anos (Painter, 2010). É nessa faixa etária que a estimulação máxima pelo FSH aumenta a taxa de folículos em desenvolvimento (Beemsterboer, 2006). A taxa de gemelaridade também aumenta muito com o avanço da idade materna porque é mais provável o uso de TRA em mulheres de mais idade (Ananth, 2012). Embora a idade paterna tenha sido associada à frequência de gemelaridade, supõe-se que a influência seja pequena (Abel, 2012).

**Paridade.** Também foi demonstrado que a paridade crescente aumenta a incidência de gemelaridade de forma independente em todas as populações estudadas. Antsaklis e colaboradores (2013) observaram aumento progressivo na multiparidade em gestações de gemelares durante um período de 30 anos, mas



advertiram que parte desse aumento poderia estar relacionada com TRA. Em um estudo de dois anos na Nigéria, onde essa tecnologia não está facilmente disponível, Olusanya (2012) calculou aumento de oito vezes na frequência de gestações múltiplas com paridade igual ou inferior a 4 e aumento de 20 vezes com paridade igual ou superior a 5 em comparação com primíparas.

**Hereditariedade.** Como determinante de gemelaridade, a história familiar da mãe é muito mais importante do que a do pai. Em um estudo de 4.000 registros genealógicos, White e Wyshak (1964) observaram que mulheres que eram, elas próprias, gêmeas dizigóticas tiveram filhos gêmeos a uma taxa de 1 a cada 58 nascimentos. As mulheres que não eram gêmeas, mas cujos maridos tinham gêmeo dizigótico, deram à luz gêmeos a uma taxa de 1 a cada 116 gestações. Painter e colaboradores (2010) realizaram análise de ligação genômica ampla em mais de 500 famílias de mães de gêmeos dizigóticos e identificaram quatro possíveis picos de ligação. O mais alto ocorreu no braço longo do cromossomo 6, com outros picos sugestivos nos cromossomos 7, 9 e 16. Assim, a contribuição dessas variantes à incidência global de gêmeos provavelmente é pequena (Hoekstra, 2008).

**Fatores nutricionais.** Em animais, o tamanho dos filhotes aumenta em proporção à suficiência nutricional. Há evidências de diversas fontes indicando que isso também ocorra em seres humanos. Nylander (1971) demonstrou um aumento crescente bem definido na taxa de gemelaridade relacionado com melhor estado nutricional determinado pelo tamanho materno. Mulheres mais altas e com maior peso tiveram taxa de gemelaridade 25 a 30% maior do que as mais baixas e com privação nutricional. Evidências obtidas durante e após a Segunda Guerra Mundial mostraram que a gemelaridade mantém correlação mais direta com a nutrição do que com as dimensões do corpo. A subnutrição disseminada na Europa durante esses anos esteve associada a uma queda notável na taxa de gêmeos dizigóticos (Bulmer, 1959). Diversos pesquisadores relataram aumento de 40% na prevalência de gêmeos entre mulheres que fizeram suplementação com ácido fólico (Ericson, 2001; Haggarty, 2006; Hasbargen, 2000). Por outro lado, em uma revisão sistemática, Muggli e Halliday (2007) não demonstraram associação significativa. A análise da taxa de gemelaridade no Texas após a adição de ácido fólico aos cereais em grãos também não demonstrou aumento independente na frequência de gêmeos entre 1996 e 1998 (Waller, 2003).

**Gonadotrofinas hipofisárias.** O fator comum ligando raça, idade, peso e fertilidade com gestação multifetal talvez seja os níveis de FSH (Benirschke, 1973). Essa teoria é corroborada pelo fato de haver aumento da fecundidade e aumento na taxa de gêmeos dizigóticos em mulheres que concebem um mês após terem suspenso o uso de contraceptivos orais, mas não nos meses subsequentes (Rothman, 1977). Isso talvez possa ser explicado pela liberação súbita de gonadotrofina hipofisária em quantidade maior que a normal no primeiro ciclo espontâneo após ter-se suspenso a contracepção hormonal. De fato, o paradoxo de fertilidade declinante com gemelaridade crescente com o avanço da idade pode ser explicado por liberação aumentada de FSH pela hipófise em resposta à redução do *feedback* negativo em razão da iminente insuficiência ovariana (Beemsterboer, 2006).

**Tratamento para infertilidade.** A indução de ovulação com FSH associado à gonadotrofina coriônica ou ao citrato de clo-

mifeno aumenta notavelmente a probabilidade de ovulação múltipla. A base da terapia de infertilidade atual e antecedente comum para FIV é a estimulação ovariana seguida por inseminação intrauterina. Na revisão que fizeram dessa prática, McClamrock e colaboradores (2012) relataram taxas de gêmeos e de gestações multifetais de maior ordem de até 28,6 e 9,3%, respectivamente. Taxas dessa magnitude continuam sendo uma grande preocupação. Atualmente estão em curso dois ensaios multicêntricos – Assessment of Multiple Gestations from Ovarian Stimulation (AMIGOS) e Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PPCOSII) – feitos para orientar a obtenção de taxas máximas de gestação minimizando as taxas de gestação multifetal (Diamond, 2011; Legro, 2012).

Em geral, com a FIV, quanto maior for o número de embriões transferidos, maior será o risco de ocorrerem gêmeos ou fetos múltiplos. Em 2005, 1% das crianças nascidas nos EUA foi concebido por meio de TRA, e tais crianças representaram 17% dos nascimentos de fetos múltiplos (Wright, 2008). A American Society for Reproductive Medicine (2013) recentemente revisou suas diretrizes relacionadas com a idade no que se refere ao número de embriões em estágio de clivagem ou blastocistos a serem transferidos, em um esforço para reduzir a incidência de gestações multifetais de maior ordem. Por exemplo, as mulheres com menos de 35 anos com prognóstico favorável não devem ter mais de dois embriões transferidos. Essa mudança efetivamente reduziu as taxas (Kulkarni, 2013).

### ■ Razão entre sexos com fetos múltiplos

Em seres humanos, à medida que aumenta o número de fetos por gestação, reduz-se o percentual de conceitos do sexo masculino. Strandskov e colaboradores (1946) observaram que a porcentagem de fetos masculinos em gestações únicas nos EUA foi de 51,6%. Para gêmeos, foi de 50,9%; para trigêmeos, foi de 49,5%, e para quadrigêmeos, foi de 46,5%. Os dados de nascimento na Suécia ao longo de 135 anos revelam que o número de fetos masculinos por 100 femininos foi de 106 entre fetos únicos, 103 entre gêmeos e 99 entre trigêmeos (Fellman, 2010). O sexo feminino predomina ainda mais nas gestações cujo fenômeno de gemelaridade ocorra tardiamente. Por exemplo, 68% dos gêmeos toracópagos são do sexo feminino (Mutchinick, 2011). Foram sugeridas duas explicações. A primeira é que, começando no útero e se estendendo por todo o ciclo de vida, as taxas de mortalidade são menores no sexo feminino. A segunda é que os zigotos do sexo feminino têm maior tendência a se dividirem.

### ■ Determinação da zigosidade

Gêmeos de sexo oposto quase sempre são dizigóticos. Em raras ocasiões, em razão de mutações somáticas ou de aberrações cromossômicas, o cariótipo ou o fenótipo de uma gestação gemelar monozigótica pode ser diferente. A maioria dos casos relatados está relacionada com perda pós-zigótica do cromossomo Y em um gemelar 46,XY. Isso resulta em gêmeo fenotipicamente feminino em razão de síndrome de Turner (45,X). Zech e colaboradores (2008) relataram um caso de zigoto 47,XXY que sofreu perda pós-zigótica do cromossomo X em algumas células e perda do cromossomo Y em outras células. O fenótipo dos gêmeos resultantes foi um masculino e um feminino. A cariotipagem revelou que ambos eram mosaicos genéticos 46,XX/46,XY.



**TABELA 45-3** Visão geral da incidência de zigosidade em gestação gemelar, e complicações específicas correspondentes da gemelaridade

Tipo de gemelaridade	Taxas de complicações específicas da gemelaridade em porcentagem				
	Gêmeos	Restrição do crescimento fetal	Parto pré-termo <sup>a</sup>	Anastomose vascular placentária	Mortalidade perinatal
Dizigótica	80	25	40	0	10-12
Monozigótica	20	40	50		15-18
Dicoriônica/diamniótica	6-7	30	40	0	18-20
Monocoriônica/diamniótica	13-14	50	60	100	30-40
Monocoriônica/monoamniótica	< 1	40	60-70	80-90	58-60
Fetos acolados	0,002 a 0,008	—	70-80	100	70-90

<sup>a</sup>Nascimento antes de 37 semanas.  
Modificada de Manning, 1995, com autorização.

O risco de complicações específicas da gemelaridade varia em função da zigosidade, assim como da “*corionicidade*” – número de córios. Como mostra a **Tabela 45-3**, esse último fator é o determinante mais importante. Especificamente, as taxas de mortalidade perinatal e de lesão neurológica são maiores nos gêmeos monocoriônicos diamnióticos do que nos pares dicoriônicos (Hack, 2008; Lee, 2008). Na análise retrospectiva que fizeram de mais de 2.000 gêmeos, McPherson e colaboradores (2012) relataram que o risco de morte fetal em um ou em ambos os gêmeos monocoriônicos havia sido o dobro do encontrado nas gestações multifetais dicoriônicas.

**Determinação da corionicidade**

Algumas vezes é possível determinar a corionicidade no primeiro trimestre com exame de ultrassonografia. Duas placentas separadas sugerem dizigosidade. Nas gestações com uma única massa placentária, pode ser difícil definir a corionicidade. A identificação de uma membrana divisória espessa – em geral 2 mm ou mais – dá suporte ao diagnóstico presuntivo de dicorionicidade. Além disso, o *sinhal de pico gemelar* é visualizado examinando-se o ponto de origem da membrana divisória sobre a superfície da placenta. O pico aparece como uma projeção triangular do tecido placentário se estendendo por uma curta distância entre as camadas da membrana divisória (**Figura 45-4**).

Por outro lado, gestações monocoriônicas apresentam uma membrana divisória tão fina que não pode ser visualizada antes do segundo trimestre. A membrana em geral tem menos de 2 mm de espessura, e sua visualização com aumento revela apenas duas camadas. Essa relação entre as membranas e a placenta com ângulo reto sem extensão aparente da placenta entre a membrana divisória é denominada *sinhal do T* (**Figura 45-5**). Com a avaliação da membrana divisória, é possível definir a corionicidade em mais de 99% das gestações no primeiro trimestre (Miller, 2012).

**Exame da placenta**

Em cerca de 66% dos casos, o exame visual meticoloso da placenta e das membranas após o parto é capaz de estabelecer imediatamente a zigosidade e a corionicidade. Recomenda-se a seguinte sistemática para o exame. Quando nasce o primeiro neonato, aplica-se uma pinça em um segmento de seu cordão. Geralmente, não se coleta sangue do cordão antes do nascimento do outro gêmeo. Com o nascimento do segundo gêmeo, duas pinças são aplicadas ao cordão. Utilizam-se três pinças para marcar o cordão de um eventual terceiro neonato, e assim por

diante. Até o nascimento do último feto, cada segmento do cordão deve ser mantido pinçado para evitar hipovolemia e anemia fetais causadas por sangue deixando a placenta via anastomoses e, a seguir, por cordão que não esteja pinçado.

A placenta deve ser removida cuidadosamente para preservar suas ligações com âmnio e cório. Quando há um único saco amniótico comum ou os âmnios estão justapostos e não separados pelo cório entre os fetos, estes são monozigóticos. Se os âmnios adjacentes estiverem separados pelo cório, os fetos poderão ser dizigóticos ou monozigóticos, porém a dizigosidade é mais comum (ver **Figuras 45-1 e 45-6**). Se os neonatos forem do mesmo sexo, a tipagem do sangue do cordão umbilical talvez seja explicativa. Tipos de sangue diferentes confirmam a dizigosidade, mas a demonstração do mesmo tipo sanguíneo para ambos os fetos não confirma a monozigosidade. Para um diagnóstico definitivo, podem ser utilizadas técnicas mais complicadas, como exame de DNA *fingerprinting*, mas esses testes geralmente não são realizados no momento do nascimento a não ser que haja alguma indicação médica.

**DIAGNÓSTICO DE FETOS MÚLTIPLOS**

**Avaliação clínica**

É essencial o exame físico com medições acuradas da altura do fundo do útero, conforme descrição no **Capítulo 9**. Nos casos com fetos múltiplos, o útero normalmente apresenta-se maior do que o esperado no segundo trimestre. Rouse e colaboradores (1993) relataram as alturas do fundo do útero de 336 gestações gemelares com idade gestacional bem definida. Entre 20 e 30 semanas, a medição da altura do fundo do útero foi em média 5 cm maior do que a esperada para feto único com a mesma idade gestacional.

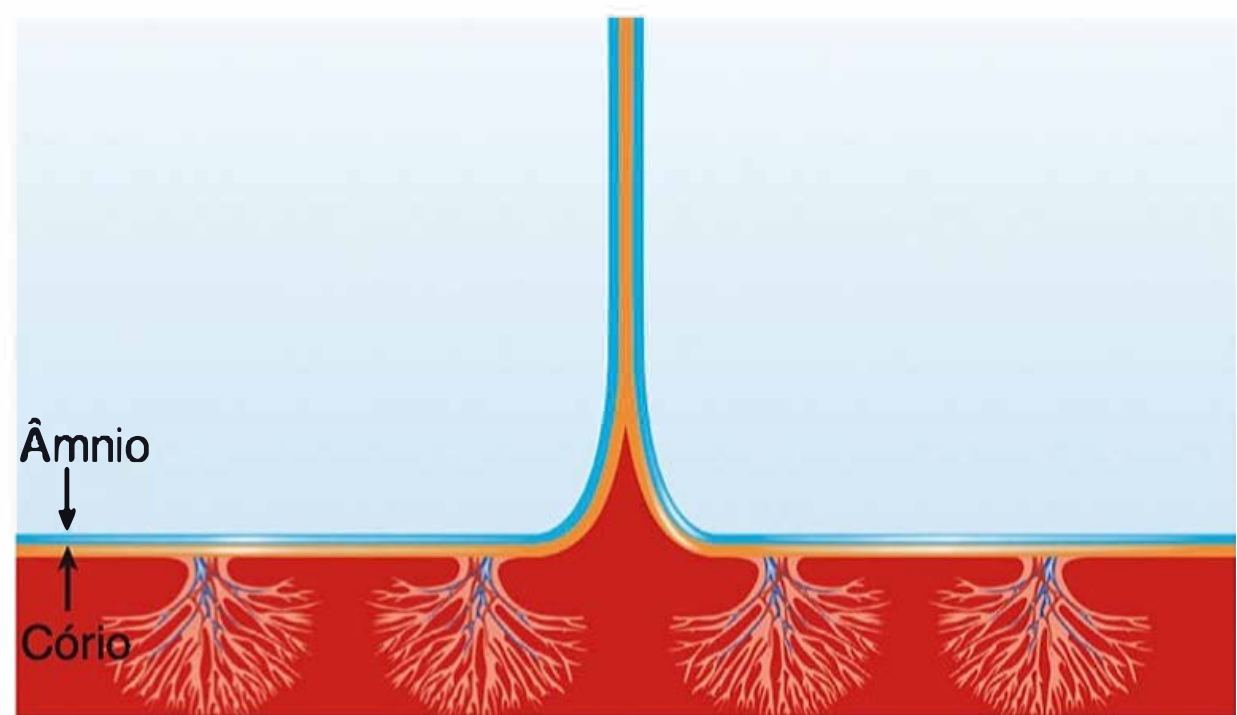
Em geral, é difícil diagnosticar gêmeos pela palpação dos segmentos fetais antes do terceiro trimestre. E, mesmo no período tardio da gestação, pode ser difícil identificar gêmeos com palpação abdominal, em especial se um dos gêmeos estiver sobreposto ao outro, se a mãe for obesa ou se houver polidrâmnio. A palpação de duas cabeças fetais em diferentes quadrantes do útero é um forte indicador para o diagnóstico de gêmeos.

Mais tarde no primeiro trimestre, é possível detectar a atividade cardíaca fetal com equipamento ultrassonográfico com Doppler. Daí em diante, passa a ser possível identificar dois batimentos fetais distintos caso suas frequências sejam evidentemente diferentes entre si e de sua mãe. Com o exame meticoloso feito





A



B

**FIGURA 45-4 A.** Imagem ultrassonográfica mostrando o sinal do "pico gemelar" (*twin-peak*), também denominado "sinal do lambda", em gestação de 24 semanas. No alto do exame, vê-se tecido da região anterior da placenta estendendo-se para baixo entre as camadas do âmnio. Esse sinal confirma gemelaridade dicoriônica. **B.** Diagrama esquemático do sinal do "pico gemelar". Uma porção triangular da placenta é identificada insinuando-se entre as camadas do âmnio e do cório.

com estetoscópio de Pinard, é possível identificar batimentos fetais de gêmeos já com 18 a 20 semanas de gestação.

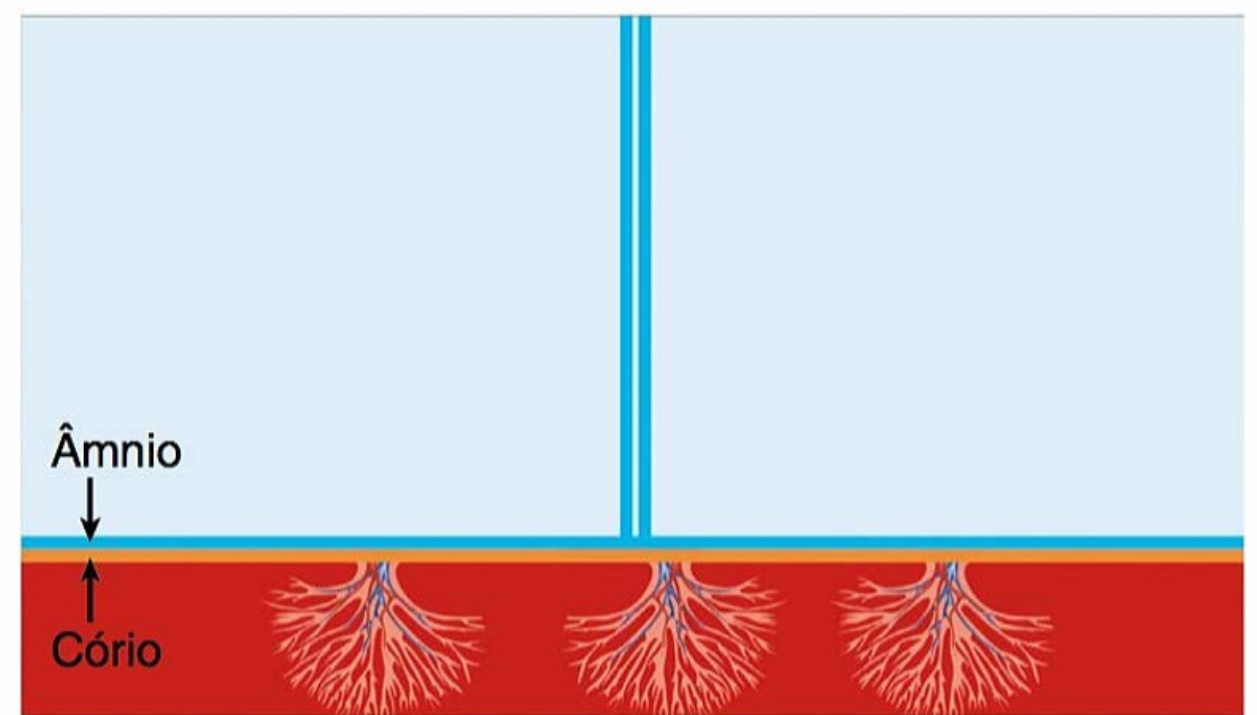
### ■ Ultrassonografia

Com exames ultrassonográficos meticulosos, podem-se identificar precocemente os sacos gestacionais separados da gravidez gemelar (**Figura 45-7**). Subsequentemente, as cabeças dos fetos poderão ser visualizadas em dois planos perpendiculares, de forma a não tomar a seção transversal do tronco fetal por uma segunda cabeça fetal. O ideal é visualizar duas cabeças ou dois abdomes em um mesmo plano de imagem, evitando, assim, examinar o mesmo feto duas vezes e interpretar o achado como presença de gêmeos. O exame ultrassonográfico deve detectar praticamente todos os gêmeos presentes. Dada a maior frequência de exames ultrassonográficos durante o primeiro trimestre, a detecção precoce de gravidez gemelar é comum. De fato, um dos argumentos favoráveis à rotina de exame ultrassonográfico no primeiro trimestre é a detecção precoce de fetos múltiplos.

As gestações múltiplas de maior ordem são mais difíceis de examinar. Mesmo no primeiro trimestre, pode ser difícil iden-



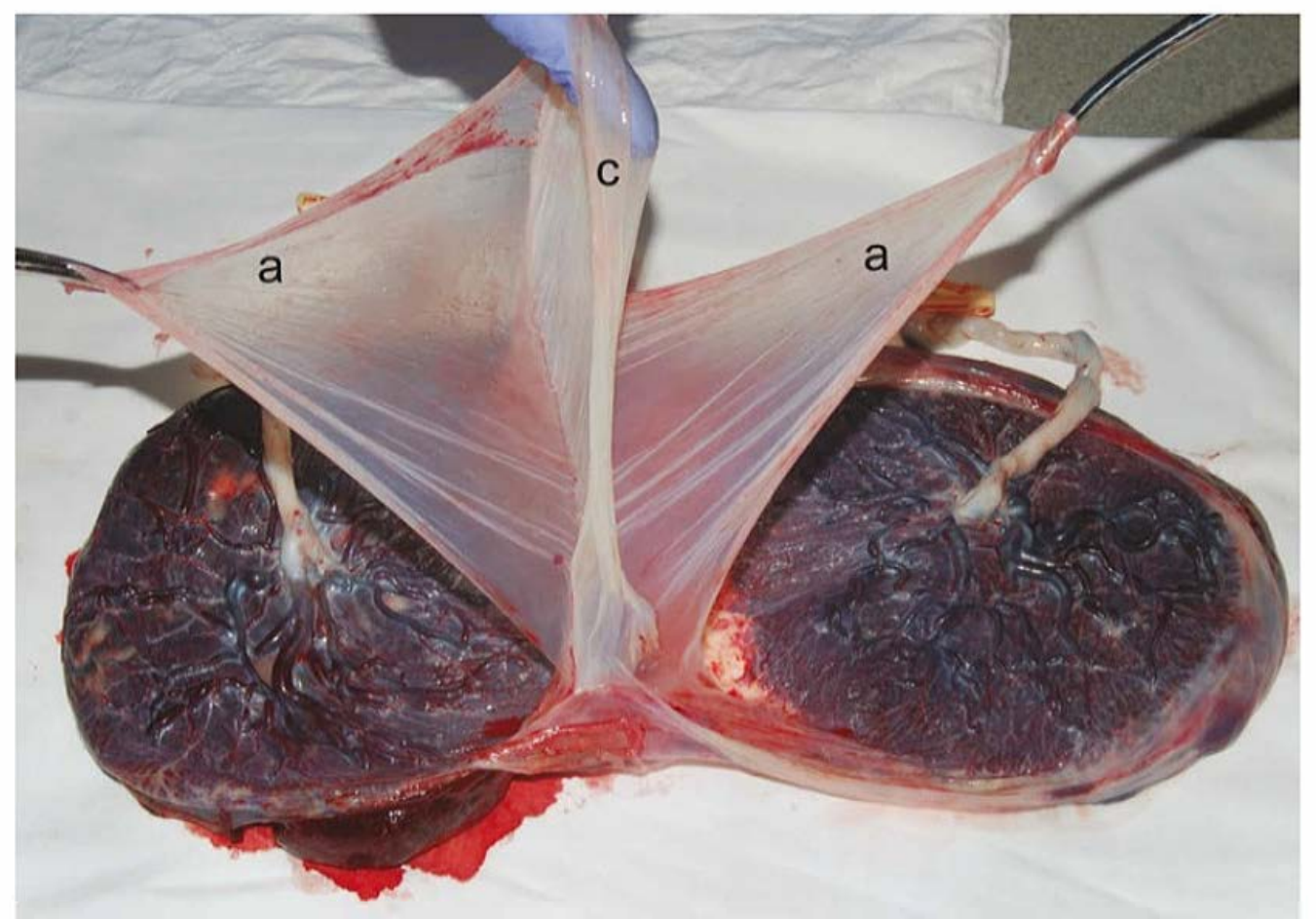
A



B

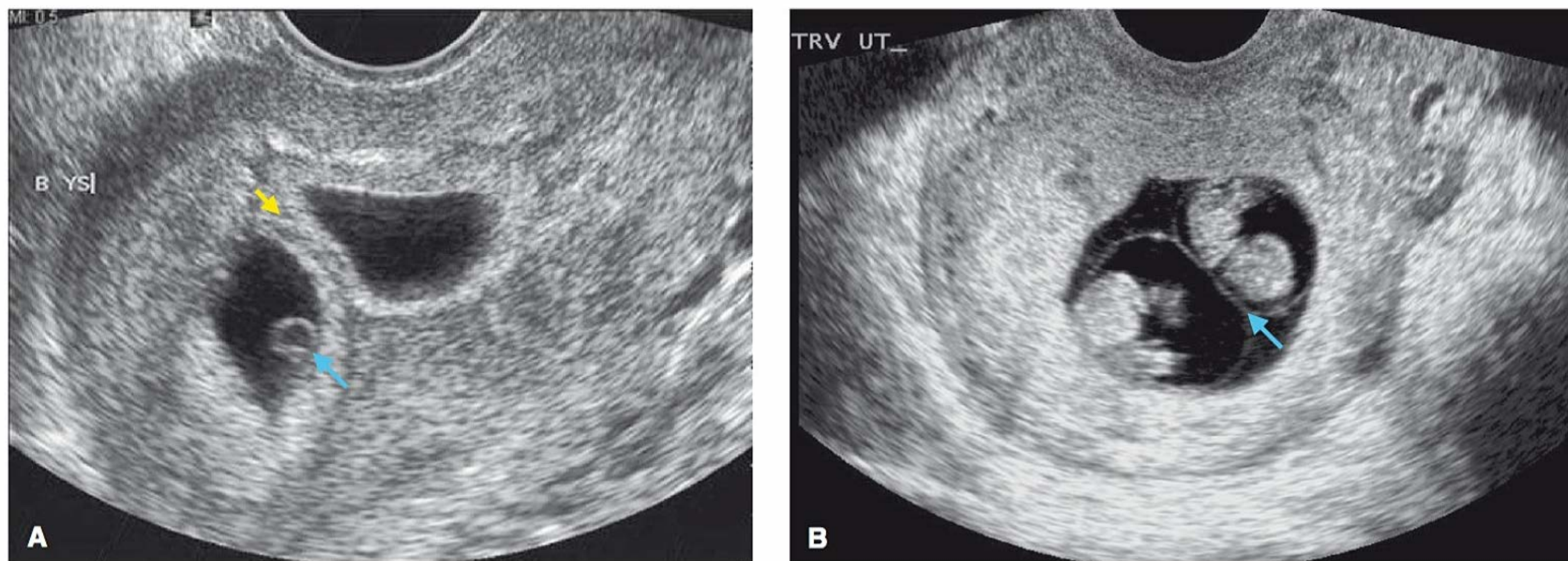
**FIGURA 45-5 A.** Imagem ultrassonográfica do sinal do "T" em gestação monocoriônica diamniótica de 30 semanas. **B.** Diagrama esquemático do sinal do "T". Os gêmeos estão separados apenas por membrana criada pelos âmnios justapostos de cada gêmeo. Forma-se um T no ponto em que os âmnios se encontram com a placenta.

tificar o número real de fetos e sua posição. Essa determinação é particularmente importante quando se estiver considerando redução do número de fetos ou terminação fetal seletiva.



**FIGURA 45-6** Placenta dicoriônica e diamniótica de gêmeos. A membrana divisória que separa os fetos gemelares foi levantada e é formada por cório (c) entre dois âmnios (a).





**FIGURA 45-7** Ultrassonografias de gêmeos no primeiro trimestre de gestação. **A.** Gravidez gemelar dicoriônica e diamniótica na sexta semana de gestação. Observe o cório divisório espesso (*seta amarela*). Um dos sacos vitelinos está indicado (*seta azul*). **B.** Gravidez gemelar monocoriônica e diamniótica na oitava semana de gestação. Observe o âmnio delgado envolvendo cada embrião, o que resulta em uma membrana divisória fina (*seta azul*).

## Outras ferramentas diagnósticas

### Radiografia e imagem por ressonância magnética

A radiografia do abdome pode ser útil se houver dúvida quanto ao número de fetos em gestação multifetal de maior ordem. Entretanto, as radiografias em geral têm utilidade limitada, podendo levar a um diagnóstico incorreto se houver polidrâmnio, obesidade, movimentos fetais durante o exame ou, ainda, exposição exagerada. Além disso, os esqueletos fetais antes de 18 semanas de gestação não são radiopacos o suficiente, podendo haver dificuldade de visualização.

Enquanto normalmente não seja usada para diagnosticar gestação multifetal, a imagem por ressonância magnética (RM) pode auxiliar a identificar complicações em gêmeos monocoriônicos (Hu, 2006). Bekiesinska-Figatowska e colaboradores (2013) revisaram sua experiência com 17 gestações gemelares complicadas avaliadas por ultrassonografia e por imagem por RM. Os autores concluíram que a imagem por RM proporciona uma avaliação mais detalhada da patologia em gêmeos e é particularmente útil nos casos de gêmeos ligados.

### Exames bioquímicos

Não há exames bioquímicos capazes de identificar de forma confiável as gestações de fetos múltiplos. Os níveis séricos e urinários de  $\beta$ -hCG e os níveis de  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna (AFPSM) costumam estar aumentados nas gestações gemelares em comparação com as de feto único. Contudo, os níveis apresentam variação considerável e se sobrepõem àqueles encontrados com feto único.

## ADAPTAÇÃO MATERNA À GRAVIDEZ MULTIFETAL

As diversas cargas fisiológicas da gravidez e a probabilidade de complicações maternas graves são caracteristicamente maiores com fetos múltiplos em comparação com feto único. Isso deve ser considerado, em especial ao se orientar uma mulher cuja saúde esteja comprometida e na qual se identifica uma gestação multifetal precocemente. Consideração semelhante deve ser dada a uma mulher que não esteja grávida, mas que esteja cogitando se submeter a tratamento de infertilidade.

Já no primeiro trimestre, em associação temporal aos níveis séricos elevados de  $\beta$ -hCG, as mulheres com gestação multifetal com frequência apresentam náuseas e vômitos excessivos em comparação às mulheres com gestação de feto único. Nas mulheres com múltiplos fetos, a expansão do volume sanguíneo é maior e chega em média a 50 a 60%, em comparação a 40 a 50% nas gestantes de feto único (Pritchard, 1965). Embora a massa de glóbulos vermelhos também aumente, esse aumento é proporcionalmente inferior nas gestações múltiplas. Em combinação com o aumento nas necessidades de ferro e de ácido fólico, há predisposição à anemia. Essa hipervolemia exacerbada teleologicamente desencadeia maior perda de sangue com o parto vaginal de gêmeos, a qual é duas vezes a observada no parto de feto único.

As mulheres gestando gêmeos também apresentam um padrão característico de alteração na pressão arterial. MacDonald-Wallis e colaboradores (2012) analisaram pressões arteriais seriadas em mais de 13.000 gestações de feto único e de gemelares. Com oito semanas de gestação, a pressão diastólica das mulheres com gêmeos se mostrou mais baixa do que nas gestantes de feto único, mas em geral aumentou mais ao termo da gravidez. Em um estudo inicial, Campbell (1986) demonstrou que esse aumento era de no mínimo 15 mmHg em 95% das mulheres com gêmeos em comparação com apenas 54% das gestantes de feto único.

A hipervolemia associada à redução da resistência vascular produz um efeito impressionante sobre a função cardíaca. Kametas e colaboradores (2003) avaliaram a função de 119 mulheres com gestação de gemelar. Nessas gestantes, o débito cardíaco aumentou 20% a mais em comparação com o observado naquelas com feto único. Kuleva e colaboradores (2011) compararam os resultados de ecocardiogramas seriados em 20 mulheres com gestação de gemelar não complicada com os de 10 mulheres gestando feto único. De forma semelhante, esses autores também demonstraram aumento maior no débito cardíaco nas mulheres com gestação de gemelar. Ambos os estudos observaram que o débito cardíaco aumentou predominantemente em razão do aumento no volume sistólico e, em grau muito menor, do aumento na frequência cardíaca. A resistência vascular foi significativamente menor nas gestantes de gemelares em toda a gravidez em comparação com as de feto único (Kuleva, 2011).

O crescimento do útero nas gestações multifetais é substancialmente maior do que nas gestações de feto único. O útero



e seu conteúdo não fetal podem atingir um volume de 10 L ou mais e pesar mais 9 kg. Especialmente nos gêmeos monozigóticos, é possível haver acúmulo rápido de um grande volume de líquido amniótico. Nesses casos, as vísceras abdominais e os pulmões maternos podem sofrer compressão e deslocamento apreciáveis pelo útero em expansão. Como consequência, o tamanho e o peso de um útero volumoso podem impedir que essas gestantes tenham uma vida ativa.

Se houver polidrâmnio, a função renal materna pode ser gravemente prejudicada, principalmente como consequência de uropatia obstrutiva (Quigley, 1977). Em caso de polidrâmnio grave, a amniocentese terapêutica pode proporcionar alívio para a mãe, melhorar a uropatia obstrutiva e possivelmente reduzir o risco de nascimento pré-termo que se segue ao trabalho de parto pré-termo ou à ruptura prematura de membranas (**Capítulo 11**). Infelizmente, o polidrâmnio com frequência se caracteriza por início agudo longe do termo da gestação e por recidiva rápida após a amniocentese.

## COMPLICAÇÕES DA GRAVIDEZ

### Abortamento espontâneo

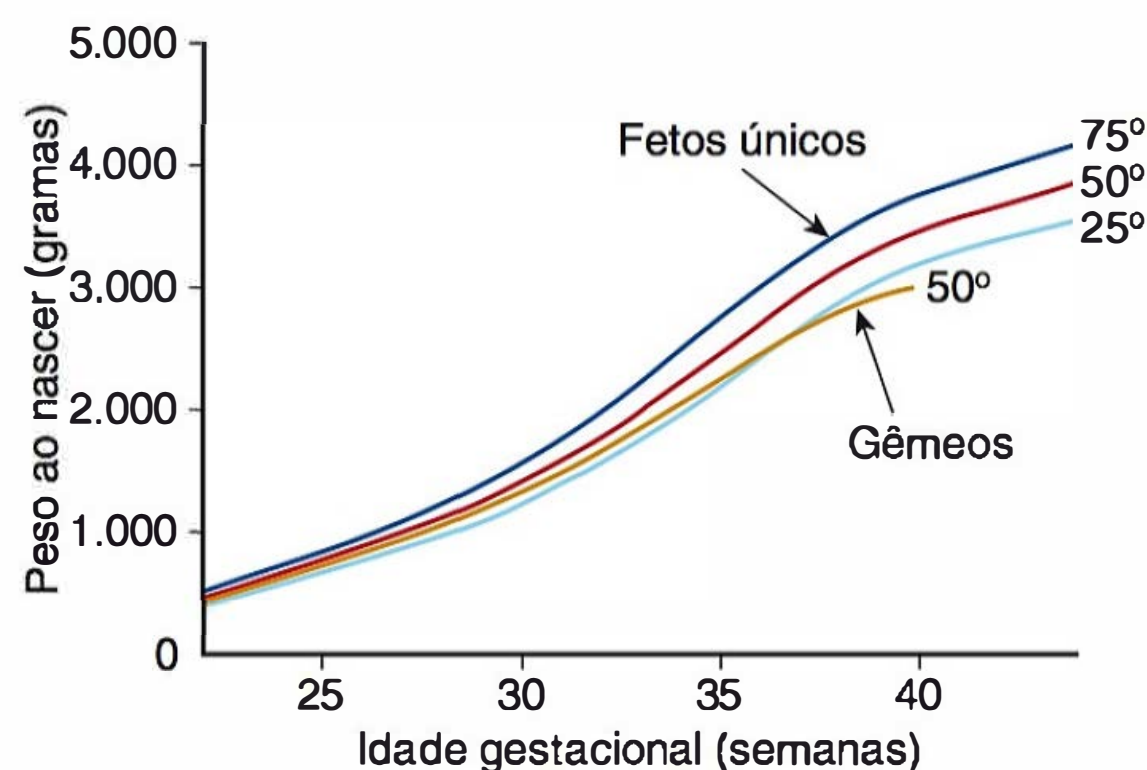
O abortamento espontâneo é mais provável com as gestações múltiplas. Em seu estudo de 16 anos, Joo e colaboradores (2012) demonstraram que a taxa de abortamentos espontâneos por nascidos vivos nas gestações de feto único foi de 0,9%, contra 7,3% nas gestações múltiplas. Além disso, os autores concluíram que a placentação monócórionica foi mais comum nas gestações múltiplas que terminaram em abortamento em comparação com as que terminaram com nascidos vivos. As gestações de gemelares após TRA apresentam maior risco de abortamento em comparação com as concebidas espontaneamente (Szymusik, 2012).

### Malformações congênitas

A incidência de malformações congênitas aumenta consideravelmente nas gestações múltiplas. Glinianaia e colaboradores (2008) relataram que a taxa de malformações congênitas foi de 406 por 10.000 gemelares contra 238 por 10.000 fetos únicos. No estudo com base em questionários, a taxa de malformações em gêmeos monócórionicos foi quase duas vezes maior do que em gêmeos dicórionicos. Essa diferença foi atribuída à alta incidência de defeitos estruturais nos gêmeos monozigóticos. Contudo, a partir do registro de 30 anos de nascimentos multifetais na Europa, Boyle e colaboradores (2013) observaram um aumento constante nas anomalias estruturais entre 1987 (2,16%) e 2007 (3,26%). Nesse período, a proporção de gêmeos dizigóticos aumentou em 30%, enquanto a proporção de gêmeos monozigóticos se manteve estável. Esse aumento no risco de malformações congênitas em gêmeos dizigóticos com o passar do tempo manteve correlação direta com o aumento da disponibilidade de TRA. O aumento nas malformações congênitas relacionado com TRA tem sido repetidamente relatado (Talaulliker, 2012).

### Baixo peso ao nascimento

Nas gestações multifetais, é maior a probabilidade de baixo peso ao nascer do que nas gestações de feto único, em razão de restrição do crescimento fetal e parto prematuro. No Parkland Hospital, entre 1988 e 2012, foram coletados dados de 357.205



**FIGURA 45-8** Percentis (25º ao 75º) de peso ao nascer para 357.205 neonatos únicos comparados com o 50º percentil de peso ao nascer para 3.714 gêmeos, Parkland Hospital, 1988-2012. Foram excluídos os fetos com malformações maiores, gestações complicadas por natimortalidade e gestações de gemelares com mais de 25% de discordância no peso. (Dados cortesia do Dr. Don McIntire.)

neonatos únicos sem malformações e de 3.714 gêmeos normais, todos nascidos vivos. Os pesos ao nascer se mantiveram paralelos comparando gemelares e fetos únicos até 28 a 30 semanas de gestação. Daí em diante, o peso ao nascer dos gemelares foi progressivamente ficando para trás (**Figura 45-8**). A partir de 35 a 36 semanas, as curvas de peso ao nascer dos gêmeos nitidamente passam a divergir das curvas dos neonatos únicos.

De forma geral, o grau de restrição do crescimento aumenta em função do número de fetos. O problema é que essa avaliação é feita com base em curvas de crescimento estabelecidas para as gestações únicas. Diversas autoridades argumentam que o crescimento fetal em gêmeos é diferente do observado em fetos únicos, e que, por isso, só se deveria diagnosticar crescimento anormal quando o tamanho fetal fosse inferior ao esperado para as *gestações multifetais*. Como consequência, foram desenvolvidas curvas de crescimento para gêmeos e trigêmeos (Kim, 2010; Odibo, 2013; Vora, 2006).

É provável que o grau de restrição do crescimento nos gêmeos monozigóticos seja maior do que nos pares dizigóticos (**Figura 45-9**). Nos embriões monócórionicos, alocação possivelmente



**FIGURA 45-9** Discordância evidente no crescimento de gêmeos monócórionicos. (Fotografia cedida pela Dra. Laura Greer.)





**FIGURA 45-10** Quintuplos Davis três semanas após o nascimento. O primeiro, o segundo e o quarto recém-natos a partir da esquerda foram originados de óvulos distintos, e o terceiro e o quinto vieram de um mesmo óvulo.

desigual dos blastômeros, anastomoses vasculares na placenta única com distribuição desigual de nutrientes e de oxigênio, bem como anomalias estruturais discordantes, resultantes do próprio processo de formação dos gêmeos, são fatores capazes de afetar o crescimento. Por exemplo, os quintuplos mostrados na [Figura 45-10](#) representam três fetos dizigóticos e dois monozigóticos. Quando nasceram com 31 semanas de gestação, os três neonatos de óvulos independentes pesavam 1.420, 1.530 e 1.440 g, e os dois derivados de um mesmo óvulo pesavam 990 e 860 g.

No terceiro trimestre, a maior massa fetal leva à aceleração na maturação placentária e a uma insuficiência placentária relativa. Nas gestações dizigóticas, qualquer discordância incomum nos tamanhos resulta de placentação desigual, sendo que uma das placentas recebe maior perfusão do que a outra. Diferenças nos tamanhos também podem refletir diferenças genéticas nos potenciais de crescimento fetal. As discordâncias igualmente podem ser causadas por malformações fetais, síndromes genéticas, infecção ou anormalidade no cordão umbilical, como inserção velamentosa, inserção marginal ou *vasa previa* (Capítulo 6).

### ■ Hipertensão

Os distúrbios hipertensivos relacionados com a gravidez têm maior chance de ocorrer nas gestações múltiplas. É difícil determinar a incidência exata atribuível à gemelaridade, uma vez que tais gestações têm maior probabilidade de nascimento prematuro antes que a pré-eclâmpsia possa ocorrer e, ainda, porque as mulheres gestando gêmeos com frequência apresentam idade avançada e são múltiparas. No Parkland Hospital, a incidência de hipertensão relacionada com a gravidez em mulheres com gêmeos é de 20%. Na análise que fizeram de 513 gestações de gemelares com mais de 20 semanas de gestação, Fox e colaboradores (2014) também identificaram 20% de parturientes com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. Análises de caso-controle sugerem que índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> e doação de óvulo são fatores de risco independentes adicionais para pré-eclâmpsia. Gonzalez e colaboradores (2012) compararam 257 mulheres com gêmeos e diabetes gestacional com 277 mulheres não diabéticas gestando gêmeos. Esses autores observaram aumento de duas vezes no risco

de pré-eclâmpsia naquelas com diagnóstico de diabetes gestacional. Finalmente, no Matched Multiple Birth Dataset para o National Center for Health Statistics, Luke e colaboradores (2008) analisaram 316.696 gestações de gêmeos, 12.193 de trigêmeos e 778 de quadrigêmeos. Esses pesquisadores observaram que o risco de hipertensão arterial associado à gestação foi significativamente maior para gestantes de trigêmeos e quadrigêmeos (11 e 12%, respectivamente) em comparação com de gêmeos (8%).

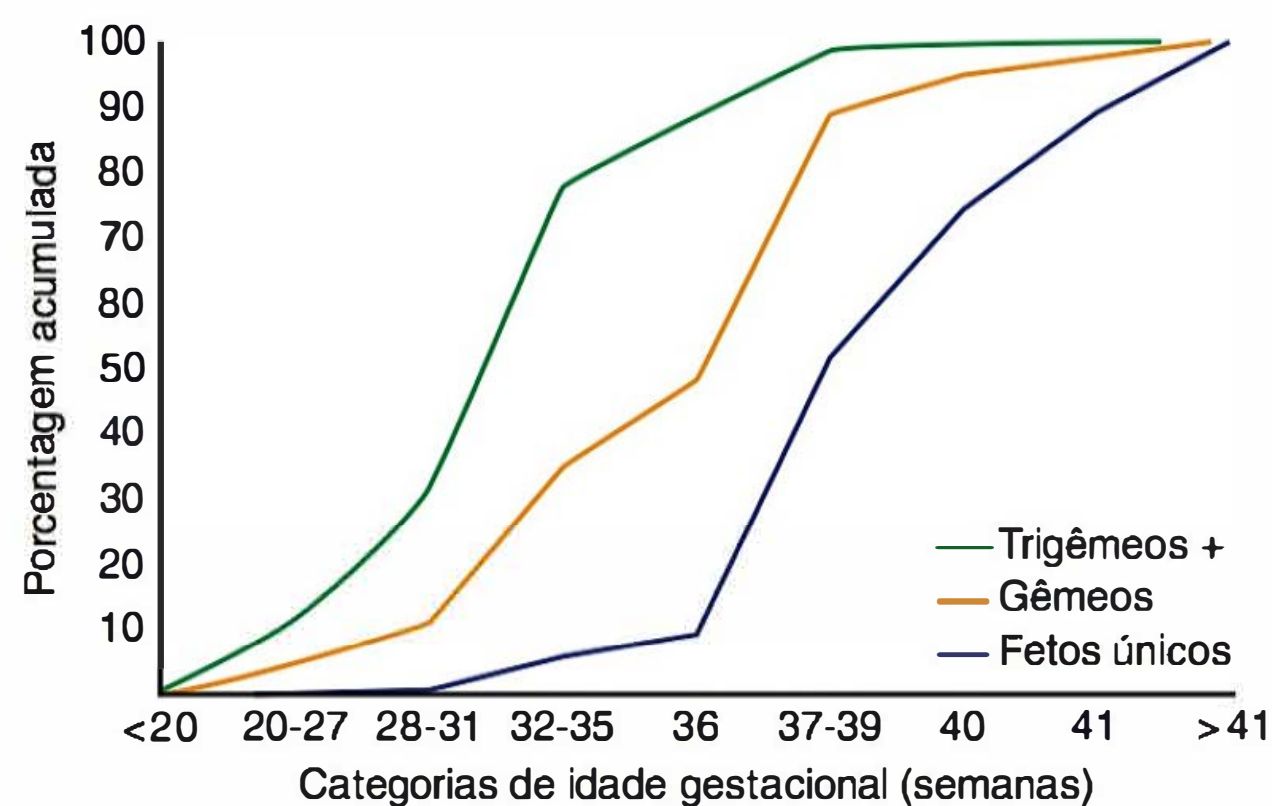
Esses dados sugerem que o número de fetos e a massa placentária estão envolvidos na patogênese da pré-eclâmpsia. As gestantes de gêmeos apresentam níveis de tirosina-quinase 1 solúvel semelhante a FMS (sFlt-1, de *soluble FMS-like tyrosine kinase-1*) antiangiogênica dobrados em relação aos observados em gestantes de feto único. Os níveis provavelmente estão relacionados mais com a massa placentária do que com alguma patologia primária de placenta (Bdolah, 2008; Maynard, 2008). Rana e colaboradores (2012) mediram a sFlt-1 antiangiogênica e o fator de crescimento placentário (PlGF, de *placental growth factor*) pró-angiogênico em 79 gestantes de gêmeos encaminhadas para investigação de pré-eclâmpsia. Nas 58 gestantes identificadas como portadoras de hipertensão gestacional ou de pré-eclâmpsia, observou-se aumento escalonado nas concentrações de sFlt-1, redução nos níveis de PlGF e aumento na relação sFlt-1/PlGF em comparação com as gestantes de gêmeos normotensas. Nas gestações multifetais, a hipertensão não apenas ocorre com maior frequência, mas também tende a surgir mais precocemente e ser mais grave. Na análise dos fatores angiogênicos já mencionados, mais de metade ocorreu antes de 34 semanas, e naquelas em que isso ocorreu, o aumento da relação sFlt-1/PlGF foi mais evidente (Rana, 2012). Essa relação foi discutida no [Capítulo 40](#).

### ■ Nascimento pré-termo

A duração da gestação é inversamente proporcional ao número de fetos ([Figura 45-11](#)). De acordo com Martin e colaboradores (2012), mais de 5 a cada 10 gêmeos e 9 de cada 10 trigêmeos nascidos nos EUA em 2010 foram prematuros. O nascimento prematuro é a principal razão para o aumento nas taxas de morbidade e mortalidade neonatal nas gestações multifetais. A prematuridade é seis vezes mais frequente em gêmeos e 10 vezes mais frequente em trigêmeos (Giuffre, 2012). Na revisão que fizeram, Chauhan e colaboradores (2010) relataram que, de forma semelhante ao que ocorre nas gestações de feto único, cerca de 60% dos nascimentos pré-termo de gêmeos são indicados, cerca de 30% resultam de trabalho de parto espontâneo e 10% se seguem à ruptura prematura de membranas. Em sua análise de quase 300.000 nascidos vivos em Ohio, Pakrashi e DeFranco (2013) observaram que a proporção de nascimentos pré-termo associados à ruptura prematura de membranas aumentou com a pluralidade gestacional, passando de 13% nas gestações de feto único para 20% nas de trigêmeos ou de maior ordem.

A taxa de partos prematuros nas gestações multifetais aumentou ao longo das últimas duas décadas. Na análise que fizeram de quase 350.000 nascimentos de gêmeos, Kogan e colaboradores (2000) demonstraram que, ao longo do período de 16 anos terminando em 1997, a taxa de nascimentos a termo entre gêmeos diminuiu em 22%. Joseph e colaboradores (2001) atribuíram essa diminuição ao aumento na taxa de nascimentos pré-termo indicados. Essa tendência não é necessariamente





**FIGURA 45-11** Percentual acumulado de fetos únicos, gêmeos e trigêmeos ou gestações multifetais de maior ordem de acordo com a idade gestacional no momento do parto, nos EUA, ao longo de 1990. (De Luke, 1994, com autorização.)

negativa, e foi associada à redução nas taxas de morbidade e de mortalidade entre gêmeos que alcancem 34 semanas de gestação. Conquanto as causas dos nascimentos prematuros possam ser diferentes em gêmeos e fetos únicos, após o nascimento, a evolução neonatal costuma ser a mesma, considerando idades gestacionais semelhantes (Gardner, 1995; Kilpatrick, 1996; Ray, 2009). É importante ressaltar que a evolução dos gêmeos prematuros com discordâncias notáveis possivelmente não será comparável com a dos fetos únicos, uma vez que o que causou a discordância provavelmente produzirá efeitos duradouros.

### Gestação prolongada

Há mais de 40 anos, Bennett e Dunn (1969) sugeriram que gestações múltiplas com 40 semanas ou mais deveriam ser consideradas pós-termo. Gêmeos natimortos com 40 semanas ou mais de gestação apresentavam características semelhantes às observadas em fetos únicos pós-maturos (Capítulo 43). A partir da análise de quase 300.000 nascimentos de múltiplos, Kahn e colaboradores (2003) calcularam que, a partir de 39 semanas, o risco de natimortalidade seria superior ao de mortalidade neonatal. No Parkland Hospital, consideramos empiricamente prolongadas as gestações múltiplas a partir de 40 semanas.

### Desenvolvimento da criança em longo prazo

Historicamente, os gêmeos eram considerados cognitivamente atrasados em comparação com fetos únicos (Record, 1970; Ronalds, 2005). Contudo, em estudos de coorte avaliando lactentes a termo com peso normal ao nascer, as evoluções cognitivas comparando-se gêmeos e fetos únicos foram semelhantes (Lorenz, 2012). Christensen e colaboradores (2006) encontraram resultados semelhantes nos testes nacionais padronizados aplicados na nona série comparando 3.411 gemelares com 7.796 crianças originalmente fetos únicos nascidos entre 1986 e 1988. Por outro lado, entre as crianças com peso normal ao nascer, o risco de paralisia cerebral foi maior entre gemelares e crianças nascidas de gestação múltipla de maior ordem. Por exemplo, a taxa de paralisia cere-

bral publicada para fetos únicos foi de 2,3 por 1.000, contra 12,6 por 1.000 em gêmeos duplos e 44,8 por 1.000 em trigêmeos (Giuffrè, 2012). Supõe-se que boa parte desse risco em excesso esteja relacionada com aumento dos riscos de restrição do crescimento intrauterino, anomalias congênitas, síndrome de transfusão feto-fetal e morte fetal de um dos gêmeos (Lorenz, 2012).

## COMPLICAÇÕES SINGULARES DOS FETOS

Diversas complicações singulares e fascinantes podem surgir nas gestações multifetais. Tais complicações foram mais bem descritas em gêmeos duplos, mas podem ser encontradas em gestações multifetais de maior ordem. A maioria das complicações fetais causadas pelo processo gemelar propriamente dito é encontrada em gêmeos monozigóticos. Sua patogênese é mais bem compreendida após revisão das possibilidades representadas na Figura 45-1.

### Gêmeos monoamnióticos

Apenas cerca de 1% dos gêmeos monozigóticos compartilha o saco amniótico (Hall, 2003). Dito de outra forma, cerca de 1 em cada 20 gêmeos monocoriônicos são monoamnióticos (Lewi, 2013). Essa configuração está associada a uma elevada taxa de mortalidade fetal por entrelaçamento de cordão, anomalias congênitas, nascimento pré-termo, ou síndrome de transfusão feto-fetal, descrita adiante. Em sua revisão abrangente, Allen e colaboradores (2001) relataram que gêmeos monoamnióticos diagnosticados antes do parto e que se mantiveram vivos até 20 semanas de gestação apresentaram risco aproximado de 10% de morte fetal subsequente. Em um relatório holandês de 98 gestações múltiplas monoamnióticas, a taxa de mortalidade perinatal foi de 17% (Hack, 2009). Estima-se que o entrelaçamento do cordão umbilical, uma causa comum de morte, complique pelo menos metade dos casos (Figura 45-12). Gêmeos diamnióticos podem se tornar monoamnióticos se a membrana divisória se romper e, nesses casos, passam a ter taxas de morbidade e mortalidade semelhantes.



**FIGURA 45-12** Gêmeos monozigóticos em um único saco amniótico. O feto menor aparentemente morreu primeiro, e o segundo sucumbiu subsequentemente quando os cordões umbilicais se entrelaçaram.



Infelizmente, não há métodos de tratamento que garantam bons resultados para um ou ambos os gêmeos. Isso em razão da imprevisibilidade da morte fetal causada por entrelaçamento de cordões e da ausência de meios efetivos de seu monitoramento. Quinn e colaboradores (2011) avaliaram retrospectivamente a viabilidade de monitoramento contínuo dos batimentos cardíacos fetais em regime de internação em 17 grupos de gêmeos monoamnióticos. Após a revisão de mais de 10.000 horas de traçados fetais, os pesquisadores concluíram que o monitoramento foi possível em apenas 50% dos casos. É importante ressaltar que o traçado de batimentos cardíacos fetais anormal determinou parto imediato em apenas seis casos. O entrelaçamento mórbido dos cordões parece ocorrer precocemente, e as gestações monoamnióticas que atingem 30 a 32 semanas de gestação têm o risco reduzido. Na série holandesa descrita anteriormente, a incidência de morte intrauterina caiu de 15% após 20 semanas para 4% nas gestações com mais de 32 semanas (Hack, 2009).

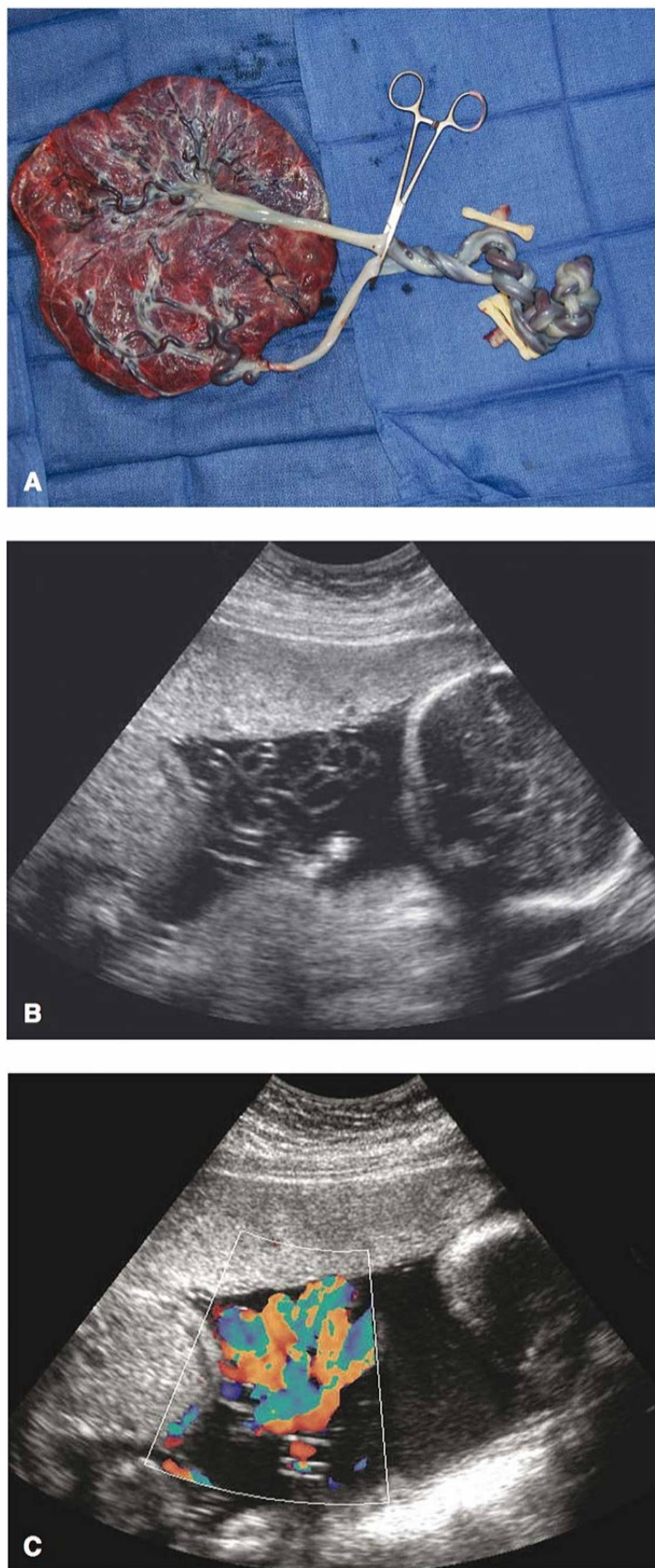
Embora seja frequente o entrelaçamento de cordão, não são conhecidos os fatores que levam à constrição patológica dos vasos umbilicais. Pode-se utilizar ultrassonografia com análise de fluxo com Doppler colorido para diagnosticar entrelaçamento de cordões (Figura 45-13). Entretanto, uma vez identificado, as evidências que orientam a condução têm caráter observacional e retrospectivo, estando sujeitas a vieses de relato. Um dos esquemas de condução propostos tem como base um estudo publicado por Heyborne e colaboradores (2005), que relataram não ter havido natimortos em 43 gestações de gemelares de mulheres admitidas com 26 a 27 semanas para vigilância fetal diária. Por outro lado, ocorreram 13 natimortos nas gestações gemelares de 44 mulheres acompanhadas em regime ambulatorial e internadas apenas em razão de indicação obstétrica. Em função desse relato, as mulheres com gêmeos monoamnióticos são conduzidas com 1 hora diária de monitoramento cardíaco fetal, seja em regime ambulatorial, seja com internação, a partir de 26 a 28 semanas de gestação. Com os testes iniciais, administra-se um curso de betametasona para a promoção da maturação pulmonar (Capítulo 42). Se os exames fetais se mantiverem com padrão tranquilizador, procede-se à cesariana com 34 semanas, após um segundo curso de betametasona. Esse esquema de condução é usado no Parkland Hospital e resultou no nascimento bem-sucedido com 34 semanas de gestação dos gêmeos apresentados na Figura 45-13.

### ■ Mecanismo de gemelaridade imperfeita

Diversas aberrações no processo de gemelaridade resultam em um espectro de malformações fetais. Tradicionalmente, essas imperfeições são atribuídas à divisão incompleta de um embrião em dois gêmeos independentes. Entretanto, é possível que possam resultar de fusão secundária precoce de dois embriões independentes. Esses embriões podem ser simétricos ou assimétricos, e o espectro de anomalias é apresentado na Figura 45-14.

### Gêmeos acolados

Nos EUA, gêmeos unidos ou acolados eram denominados *gêmeos siameses* – em homenagem a Chang e Eng Bunker do Sião (Tailândia), que foram apresentados a todo o mundo por P. T. Barnum. A união dos gêmeos pode-se iniciar em ambos os polos e produzir formas características dependendo de quais partes do corpo estão unidas ou são compartilhadas (Figura 45-15). Dentre elas, os gêmeos toracópagos são os mais comuns

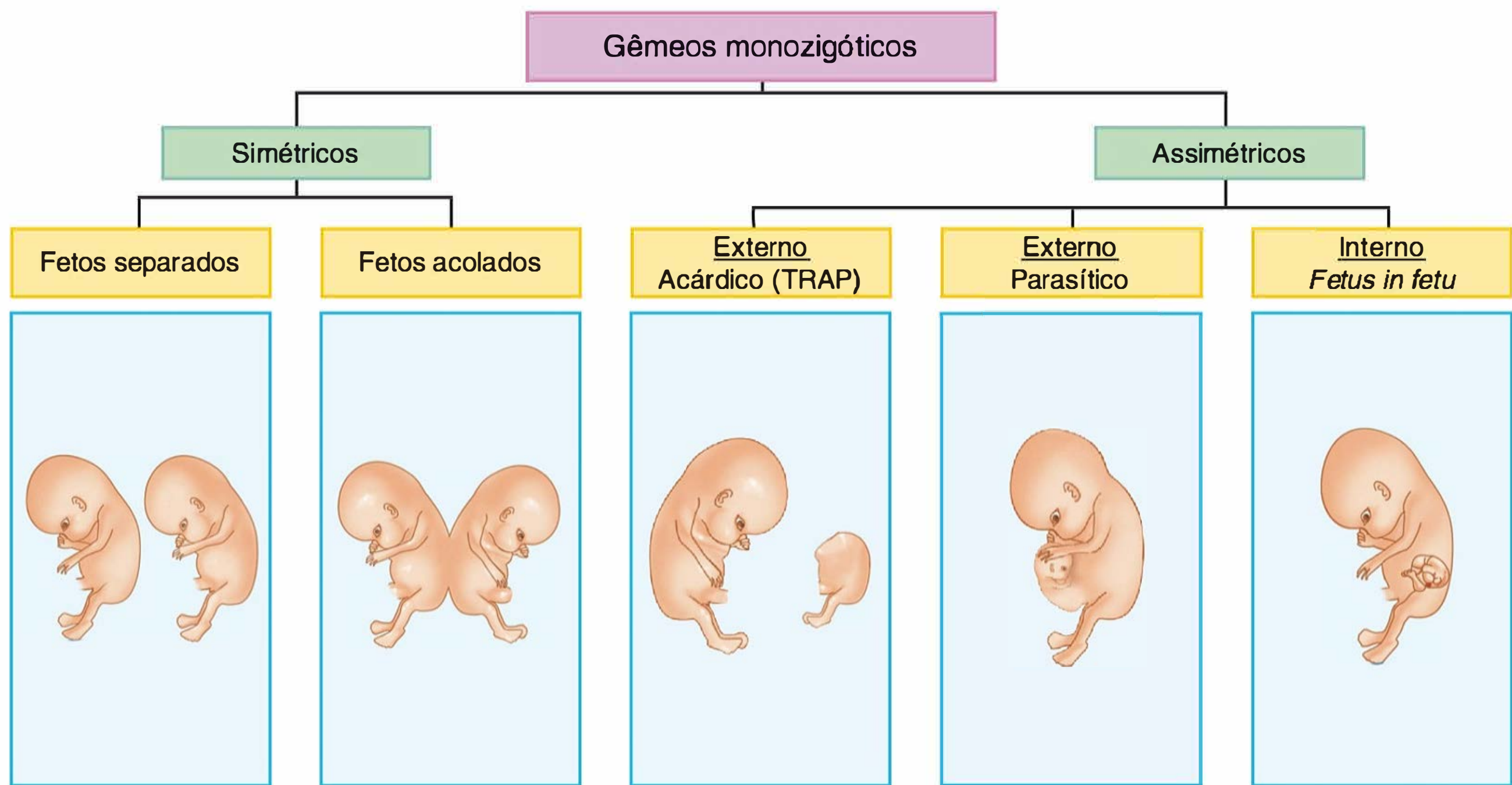


**FIGURA 45-13** Entrelaçamento de cordões em gêmeos monocoriônicos e monoamnióticos. **A.** Apesar do entrelaçamento intenso dos cordões, nasceram gêmeos vigorosos por cesariana. **B.** A ultrassonografia pré-operatória dessa gestação demonstra os cordões entrelaçados. **C.** Esse achado é acen-tuado com a aplicação do Doppler colorido. (Fotografias cedidas pela Dra. Julie Lo.)

(Mutchinick, 2011). A frequência de gêmeos acolados não foi bem estabelecida. No Kandang Kerbau Hospital, em Cingapura, Tan e colaboradores (1971) identificaram sete casos de gêmeos acolados entre mais de 400.000 partos – uma incidência de 1 a cada 60.000.

Conforme a revisão por McHugh e colaboradores (2006), com frequência é possível identificar gêmeos acolados utilizando ultrassonografia no meio da gestação. Essa identificação permite aos pais decidir se desejam continuar com a gravidez.





**FIGURA 45-14** Evoluções possíveis para gemelaridade monozigótica. A categoria assimétrica contém tipos de gêmeos em que um deles é substancialmente menor e incompletamente formado. TRAP, sequência com perfusão arterial reversa de gemelar.

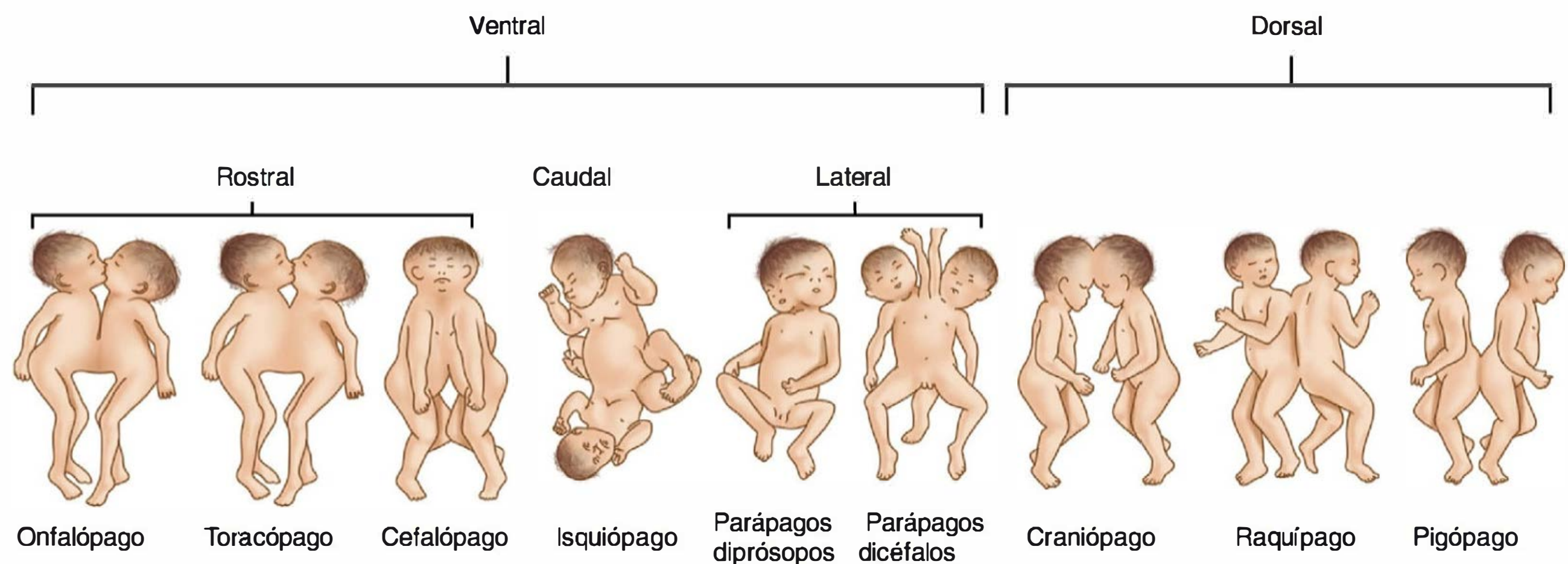
Como mostra a **Figura 45-16**, também é possível identificar casos no primeiro trimestre. Há necessidade de exame específico, incluindo avaliação cuidadosa da conexão e dos órgãos envolvidos, antes que se possa oferecer aconselhamento aos pais. Como mostra a **Figura 45-17**, a imagem por RM pode ter papel importante no esclarecimento dos órgãos compartilhados. Comparada com a ultrassonografia, a imagem por RM proporciona visualização superior, em especial no final da gravidez, quando há menor volume de líquido amniótico e os fetos estão mais aglomerados (Hibbeln, 2012).

A separação cirúrgica de pares de gêmeos quase completamente unidos pode ser bem-sucedida se não houver compartilhamento de órgãos vitais (Spitz, 2003; Tannuri, 2013). A consulta a um cirurgião pediatra com frequência ajuda os pais a tomarem uma decisão. Os gêmeos acolados podem apresentar anomalias estruturais discordantes que tornam ainda mais complexa a decisão sobre continuar ou não com a gravidez.

Os gêmeos acolados viáveis devem nascer por cesariana. Entretanto, com o propósito de interromper a gestação, é possível realizar o parto por via vaginal, uma vez que a união, na maioria das vezes, é flexível (**Figura 45-18**). Ainda assim, distocias são comuns, e, se os fetos estiverem maduros, o parto vaginal poderá ser traumático para o útero ou para o colo.

**Gêmeo parasita externo**

Trata-se de uma imperfeição fetal grosseira ou, simplesmente, partes fetais ligadas externamente a seu gemelar relativamente normal. Um gêmeo parasita costuma aparecer como membros extras acolados externamente, com frequência tendo algumas vísceras. Classicamente, entretanto, não há coração ou cérebro funcionais. Os pontos de ligação são os mesmos já descritos para gêmeos acolados (ver **Figura 45-14**). Supõe-se que os parasitas resultem da morte de gemelar defeituoso, com seus tecidos sobreviventes permanecendo fixados a seu gêmeo nor-



**FIGURA 45-15** Tipos de gêmeos acolados. (Redesenhada de Spencer, 2000.)



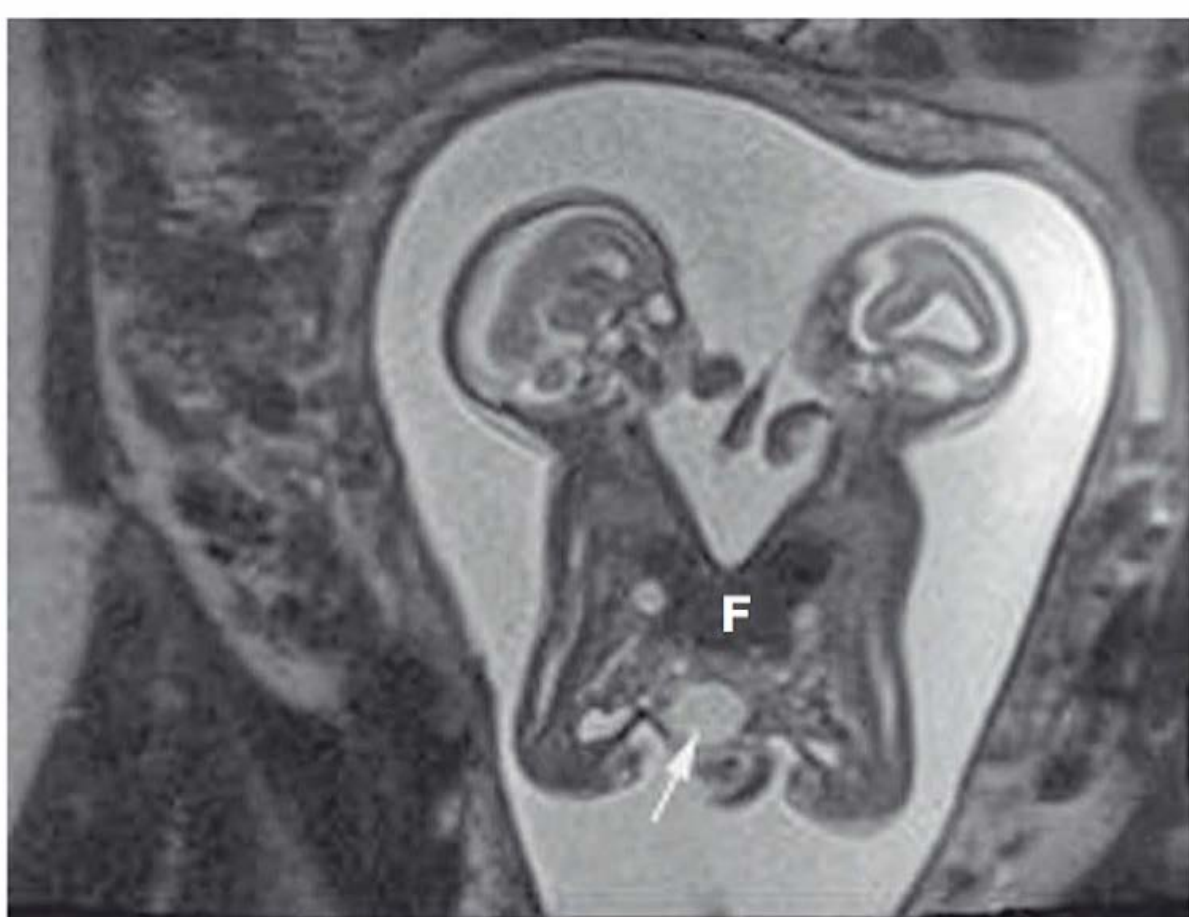


**FIGURA 45-16** Ultrassonografia revelando gêmeos acolados com 13 semanas de gestação. Esses gêmeos tóraco-onfalópagos tinham duas cabeças, mas tórax e abdome compartilhados.

mal e vascularizados por ele (Spencer, 2001). Em um estudo epidemiológico colaborativo internacional, observou-se que os gêmeos parasitas corresponderiam a 3,9% dos casos de gêmeos acolados e que seriam mais frequentes em fetos masculinos (Mutchinick, 2011).

### **Fetus in fetu**

No início do processo de desenvolvimento, um gêmeo pode ser englobado pelo outro. Nesses casos raros de gêmeos parasitas, o desenvolvimento normal comumente se interrompe no primeiro trimestre. Como consequência, não se observam estrutura espacial normal nem presença de muitos órgãos. Classicamente, encontram-se partes do esqueleto axial ou do vertebral nessas massas fetais, sem a presença de coração ou cérebro. Tais massas costumam ser mantidas por seus hospedeiros por meio de grandes vasos parasitas (Spencer, 2000). A degeneração maligna é rara (Kaufman, 2007).



**FIGURA 45-17** Imagem por ressonância magnética de gêmeos acolados. Essa imagem sagital em sequência HASTE ponderada em T2 demonstra fusão entre a altura do processo xifoide até imediatamente abaixo da altura do cordão umbilical, ou seja, gêmeos onfalópagos. Abaixo do fígado fundido (F), observa-se uma massa cística na linha média (seta) dentro do tecido que conecta os gêmeos. Provavelmente trata-se de cisto onfalomesentérico, dada a localização no interior do tecido compartilhado. (Imagem cedida pela Dra. April Bailey.)



**FIGURA 45-18** Gêmeos acolados abortados com 17 semanas de gestação. (Fotografia cedida pelo Dr. Jonathan Willms.)

### **Gêmeos monocoriônicos e anastomoses vasculares**

Outro grupo de síndromes fetais fascinantes ocorre quando na gemelaridade monozigótica ocorrem dois sacos amnióticos e um cório comum circundante. Isso leva ao compartilhamento das duas circulações fetais por meio de anastomoses entre veias e artérias placentárias. Todas as placentas monocoriônicas provavelmente compartilham algumas ligações anastomóticas. Entretanto, há grandes variações em número, tamanho e direção dessas ligações aparentemente acidentais (Figura 45-19). Na análise que fizeram de mais de 200 placentas monocoriônicas, Zhao e colaboradores (2013) concluíram que o número médio de anastomoses foi 8, com variação entre quartis de 4 a 14. Com raras exceções, as anastomoses entre gemelares são específicas de placentas de gêmeos monocoriônicos.

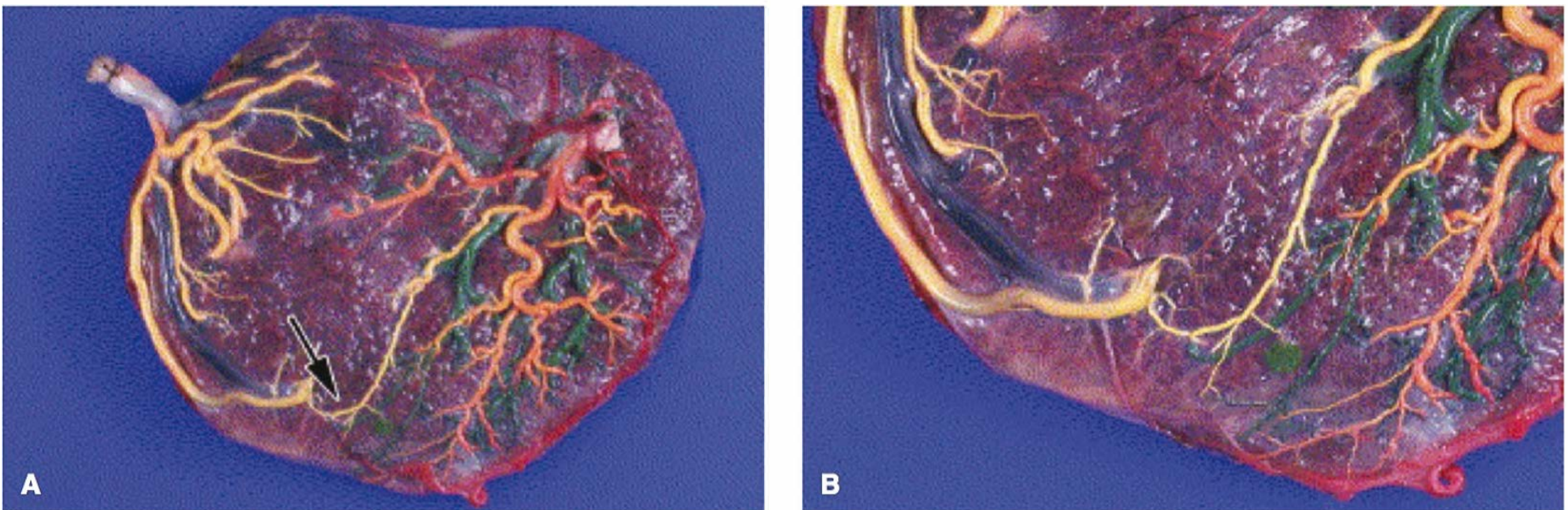
As mais comuns são as anastomoses arterioarteriais, sendo encontradas sobre a superfície coriônica da placenta em até 75% dos casos de gêmeos monocoriônicos. As anastomoses venovenosas e arteriovenosas são encontradas em cerca de 50%. Um único vaso pode apresentar diversas comunicações, algumas vezes com artérias e veias. Diferentemente dessas ligações vasculares superficiais sobre a superfície do cório, as comunicações profundas entre artérias e veias podem se estender por todo o leito capilar de um dado viló (Figura 45-20). Essas anastomoses arteriovenosas profundas criam um compartimento viloso comum, ou terceira circulação, que foi identificado em cerca de metade das placentas de gemelares monocoriônicos.

Se tais anastomoses são perigosas para qualquer um dos gêmeos é uma questão que depende de seu grau de equilíbrio hemodinâmico. Naquelas com gradientes significativos de fluxo ou pressão, ocorrerá um *shunt* entre os fetos. Essa transfusão feto-fetal crônica pode resultar em síndromes clínicas graves, entre as quais estão a *síndrome de transfusão feto-fetal (STFF)*, a *sequência anemia policitemia entre gêmeos (TAPS, de twin anemia polycythemia sequence)* e os *gêmeos acárdicos*.

### **Síndrome de transfusão feto-fetal**

A prevalência desse quadro é de cerca de 1 a 3 por 10.000 nascimentos (Simpson, 2013). Nessa síndrome, há transfusão de sangue de um gêmeo doador para seu irmão receptor, tornando-se



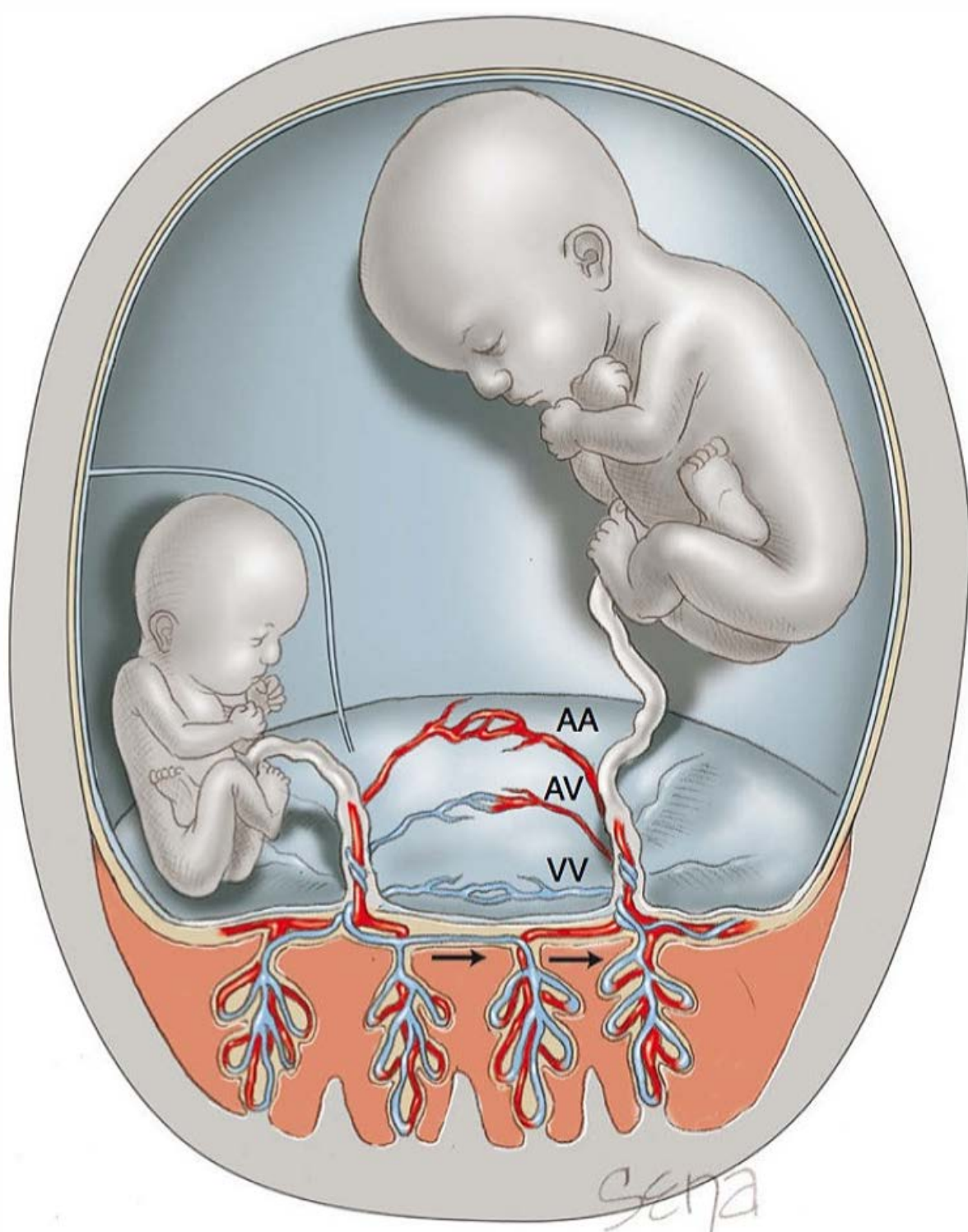


**FIGURA 45-19** Placenta de gravidez complicada pela síndrome de transfusão feto-fetal. Foi utilizado o seguinte código para a injeção de corantes. Gemelar esquerdo: amarelo = artéria, azul = veia; gemelar direito: vermelho = artéria, verde = veia. **A.** Parte da rede arterial do gemelar direito encontra-se cheia de corante amarelo, em razão da presença de uma pequena anastomose arterioarterial (*seta*). **B.** Visão aproximada da porção inferior da placenta revelando a anastomose repleta de corante amarelo. (De De Paepe, 2005, com autorização.)

o doador anêmico e podendo seu crescimento ficar restrito. Por outro lado, o receptor pode evoluir com policitemia e sobrecarga circulatória manifestada sob a forma de hidropsia. A pele do doador mostra-se pálida, e seu irmão receptor é pletórico (**Figura 45-21**). De maneira semelhante, uma região da placenta costuma se apresentar pálida em comparação com a outra parte.

O neonato receptor pode apresentar sobrecarga de volume em razão de insuficiência cardíaca e hipervolemia grave com hiperviscosidade do sangue. A trombose obstrutiva é outra preocupação. Finalmente, a policitemia no gemelar receptor pode levar à hiperbilirrubinemia grave e ao *kernicterus* (**Capítulo 33**).

**Fisiopatologia.** Qualquer um dos diferentes tipos de anastomose vascular já descritos pode ser encontrado com as placentas monócóricas. Classicamente, a STFF resulta de fluxo unidirecional por meio de anastomoses arteriovenosas. O sangue deso-



**FIGURA 45-20** As anastomoses entre gêmeos podem ser arteriovenosas (AVs), arterioarteriais (AAs) ou venovenosas (VVs). Representação esquemática de uma anastomose AV com síndrome de transfusão feto-fetal que forma um "compartimento viloso comum" ou "terceira circulação" profundamente no tecido viloso. Por meio dessa circulação comum é possível haver passagem de sangue do gemelar doador para o receptor. Essa transferência leva ao crescimento restrito e discordante do gemelar doador com redução acentuada do líquido amniótico, fazendo-o ficar "preso".



**FIGURA 45-21** Síndrome de transfusão feto-fetal com 23 semanas de gestação. **A.** Gemelar doador pálido (690 g) que também apresentava oligodrâmnio. **B.** O gemelar receptor pletórico (730 g) tinha polidrâmnio. (De Mahone, 1993, com autorização.)



xigenado, originado na artéria placentária do *doador*, é bombeado para um cotilédone compartilhado pelo receptor (ver [Figura 45-20](#)). Feita a troca de oxigênio na vilosidade coriônica, o sangue oxigenado deixa o cotilédone por uma veia placentária do gêmeo *receptor*. A não ser que seja compensado – normalmente via anastomoses arterioarteriais –, esse fluxo unidirecional leva a desequilíbrio nos volumes sanguíneos (Lewi, 2013).

A STFF clinicamente relevante com frequência é crônica, resultando de diferenças significativas nos volumes vasculares entre os gêmeos. Ainda assim, a patogênese é mais complexa do que a transferência líquida de glóbulos vermelhos de um gêmeo para o outro. De fato, na maioria das gestações gemelares monócóricas complicadas por essa síndrome, não há diferenças nas concentrações de hemoglobina entre os gêmeos doador e receptor (Lewi, 2013).

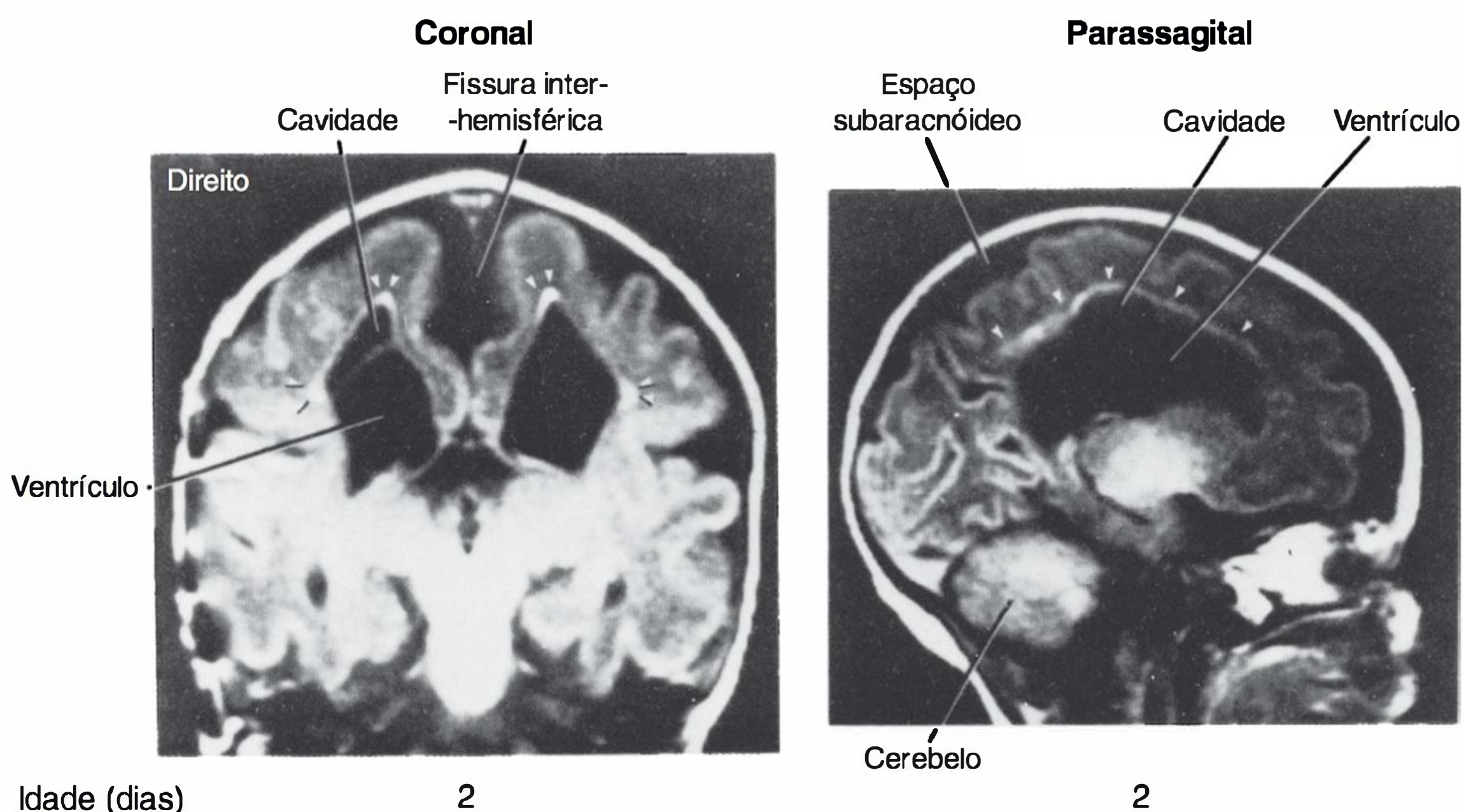
A síndrome apresenta-se caracteristicamente no meio da gestação quando o feto doador se torna oligúrico em razão de redução da perfusão renal (Simpson, 2013). Esse feto evolui com oligodrâmnio, e o doador evolui com polidrâmnio grave, presumivelmente pelo aumento na produção de urina. A quase ausência de líquido amniótico no saco gestacional do gêmeo doador impede que haja movimentos fetais, dando origem à expressão descritiva *gêmeo preso* (*stuck twin*) ou *síndrome de polidrâmnio-oligodrâmnio* – “*poli-oligo*”. Esse desequilíbrio no líquido amniótico está associado com restrição do crescimento, contraturas e hipoplasia pulmonar no gêmeo doador, bem como ruptura prematura de membranas e insuficiência cardíaca no gêmeo receptor.

**Lesão cerebral no feto.** Paralisia cerebral, microcefalia, porencefalia e encefalomalácia multicística são complicações graves associadas a anastomoses vasculares placentárias em gestações múltiplas. A patogênese exata do dano neurológico não está totalmente explicada, mas provavelmente seja causada por necrose isquêmica levando a lesões cavitárias no cérebro ([Figura 45-22](#)). No gemelar doador, a isquemia é causada por

hipotensão, anemia, ou ambas. No receptor, ocorre isquemia por instabilidade na pressão sanguínea e episódios de hipotensão grave (Lopriore, 2011). As lesões cerebrais também podem ser causadas por dano pós-natal associado a nascimento pré-termo. Quarello e colaboradores (2007) revisaram os dados obtidos de 315 fetos nascidos vivos que haviam evoluído com STFF, concluindo que houve anormalidades cerebrais em 8%.

Se um dos gêmeos de uma gestação afetada morre, a patologia cerebral no sobrevivente provavelmente será causada por hipotensão aguda. Uma causa menos provável seriam êmbolos de material tromboplástico originados do feto morto. Fusi e colaboradores (1990, 1991) observaram que, com a morte de um dos gêmeos, pode haver transfusão feto-fetal aguda com passagem de sangue dos vasos altamente pressurizados do gêmeo sobrevivente para os vasos com baixa resistência do gêmeo morto, levando rapidamente à hipovolemia e à lesão cerebral isquêmica antenatal do sobrevivente. Na revisão sistemática que fizeram de 343 gestações gemelares complicadas por morte de um dos fetos, Hillman e colaboradores (2011) calcularam risco de 26% de morbidade no desenvolvimento neurológico em gêmeos monócóricos em comparação com 2% em gêmeos dicóricos. Esses autores também observaram que essa morbidade esteve relacionada à idade gestacional quando da morte do gemelar. Quando a morte ocorreu entre 28 e 32 semanas de gestação, os gêmeos monócóricos tiveram risco quase oito vezes maior de morbidade no desenvolvimento neurológico em comparação com os gêmeos dicóricos com a mesma idade gestacional. Em caso de morte fetal após 34 semanas de gestação, a probabilidade reduziu-se dramaticamente – razão de chance de 1,48.

A agudeza da hipotensão que se segue à morte de um dos gêmeos em caso de STFF torna quase impossível o sucesso de qualquer intervenção para o sobrevivente. Mesmo com a interrupção da gravidez imediatamente após a identificação do óbito do gêmeo, a hipotensão no momento da morte provavelmente já terá causado lesão irreversível (Langer, 1997; Wada, 1998).



**FIGURA 45-22** Imagem por ressonância magnética do crânio de gemelar monócórico diamniótico realizada no segundo dia de vida. O espaço subaracnóideo e os ventrículos laterais estão muito aumentados. Há grandes lesões cavitárias na substância branca adjacente aos ventrículos. Os sinais de alta intensidade (*pontas de setas*) na periferia das lesões cavitárias provavelmente correspondem à gliose. (De Bejar, 1990, com autorização.)



**Diagnóstico.** Houve mudanças profundas nos critérios usados para diagnosticar e classificar as diversas intensidades da STFF. Anteriormente, calculavam-se a discordância de peso e as diferenças na dosagem de hemoglobina entre os gêmeos monócórionicos. Entretanto, logo se verificou que em muitos casos esses achados eram tardios. De acordo com a Society for Maternal-Fetal Medicine (2013), a STFF deve ser diagnosticada com base em dois critérios: (1) presença de gravidez monócórionica e diamniótica, e (2) presença de polidrâmnio, definido quando o maior bolsão vertical de líquido amniótico tiver mais de 8 cm, em um dos gêmeos, e oligodrâmnio, assim definido quando o maior bolsão vertical for menor que 2 cm, no outro gêmeo. Apenas 15% das gestações complicadas por graus menores de desequilíbrio de volumes evoluem para STFF (Huber, 2006).

Identificada, a STFF costuma ser estagiada utilizando o sistema criado por Quintero (1999):

- Estágio I – volumes de líquido amniótico discordantes conforme descrito anteriormente, mas ainda é possível identificar a presença de urina na bexiga do gêmeo doador ao exame ultrassonográfico.
- Estágio II – os critérios para o estágio I, mas não é possível visualizar urina na bexiga do doador.
- Estágio III – os critérios para o estágio II e exame anormal ao Doppler de artéria umbilical, ducto venoso ou veia umbilical.
- Estágio IV – ascite ou hidropsia franca em qualquer dos gêmeos.
- Estágio V – morte de qualquer um dos gêmeos.

Além desses critérios, atualmente há evidências de que a função cardíaca do gêmeo receptor mantém correlação com a evolução fetal (Crombleholme, 2007). Embora os sinais ecocardiográficos fetais não sejam parte do sistema de estadiamento descrito, muitos centros realizam rotineiramente ecocardiograma fetal para diagnóstico de STFF. Supõe-se que o diagnóstico precoce de miocardiopatia no gêmeo receptor possa identificar as gestações que seriam beneficiadas com intervenção precoce. Um dos sistemas de avaliação da função cardíaca – o *índice de desempenho do miocárdio* (MPI, de *myocardial performance index*) ou *índice Tei* – é um indicador ao Doppler da função ventricular calculado para cada ventrículo (Michelfelder, 2007). Embora tenham sido desenvolvidos sistemas de pontuação que incluem a função cardíaca, sua utilidade na predição dos resultados continua sendo controversa (Simpson, 2013).

No protocolo que utilizamos no Parkland Memorial Hospital, antes e durante o tratamento, procedemos à avaliação anatômica e neurológica do feto usando ecocardiograma, cálculo do MPI, Doppler velocimetria e imagem por RM; aconselhamento genético e amniocentese; e mapeamento placentário.

**Condução e prognóstico.** O prognóstico para gestação multifetal complicada por STFF está relacionado com o estágio segundo Quintero e com a idade gestacional quando da apresentação. Mais de 75% dos casos classificados no estágio I se mantêm estáveis ou regredem sem intervenção. Por outro lado, os resultados naqueles identificados como em estágio III ou superior são muito ruins, e a taxa de perda perinatal varia de 70 a 100% sem intervenção (Simpson, 2013). Atualmente são usados vários tratamentos para a STFF, como amniorredução, ablação a *laser* das anastomoses vasculares, feticídio seletivo e septostomia (criação intencional de membrana amniótica divi-

sória). Os dados comparativos de ensaios randomizados para algumas dessas técnicas serão discutidos a seguir.

No ensaio Eurofetus, foram incluídas 142 gestantes com STFF grave antes de 26 semanas de gestação. As participantes foram randomicamente distribuídas para ablação das anastomoses vasculares com *laser* ou amniorredução seriada (Senat, 2004). Esses pesquisadores relataram aumento na taxa de sobrevivência até seis meses de idade em pelo menos um dos gêmeos no grupo tratado com ablação em comparação com amniorredução – 76 contra 51%, respectivamente. Além disso, as análises dos ensaios randomizados confirmaram melhores resultados neonatais com a terapia a *laser* em comparação com amniorredução seletiva (Roberts, 2008; Rossi, 2008, 2009). Por outro lado, Crombleholme e colaboradores (2007), em ensaio randomizado com 42 mulheres, encontraram taxas equivalentes de sobrevivência em 30 dias de um dos gêmeos ou de ambos tratados com amniorredução ou ablação seletiva a *laser* com fetoscopia – 75 versus 65%, respectivamente. Além disso, a avaliação dos gêmeos no ensaio Eurofetus até os 6 anos de idade não demonstrou qualquer benefício adicional na sobrevivência além dos seis meses ou melhores resultados neurológicos naqueles tratados com *laser* (Salomon, 2010).

No momento, dá-se preferência à ablação a *laser* das anastomoses nos casos de STFF grave (estágios II-IV), não obstante o tratamento ideal para a doença no estágio I ser motivo de controvérsia. Após a terapia a *laser*, há necessidade de manter vigilância próxima. Robyr e colaboradores (2006) relataram que 25% das 101 gestações tratadas com *laser* necessitaram de tratamento invasivo adicional indicado por STFF recorrente, ou por evidências de anemia ou policitemia ao Doppler da artéria cerebral média. Recentemente, em uma comparação entre ablação seletiva a *laser* de anastomoses específicas e ablação de toda a superfície da placa coriônica ao longo do equador vascular, Baschat e colaboradores (2013) observaram que a fotocoagulação ao longo do Equador reduziu a probabilidade de recorrência.

Moise e colaboradores (2005) compararam amniorredução e septostomia em um ensaio randomizado multicêntrico com 73 gestantes. Os procedimentos foram repetidos em caso de sintomas ou quando o maior bolsão vertical de líquido amniótico satisfizesse os critérios de inclusão originais de 8 a 12 cm, dependendo da idade gestacional. Os resultados perinatais foram os mesmos nos dois grupos, com pelo menos um gêmeo sobrevivente em 80% das gestações. O número médio de procedimentos repetidos foi de dois em cada grupo. Contudo, ainda há muita controvérsia, pois a septostomia intencional foi em grande parte abandonada como forma de tratamento (Simpson, 2013).

Tem-se considerado a possibilidade de indicar redução seletiva nos casos com distúrbio importante do líquido amniótico e do crescimento antes de 20 semanas de gestação. Nesses casos, se não houver intervenção, a tendência será ambos os fetos evoluírem para óbito. A escolha de qual feto deve ser eliminado deve ser feita com base nas evidências de dano em cada um e a partir da comparação de seus prognósticos. Qualquer substância injetada em um dos gêmeos pode afetar o outro em razão da circulação compartilhada. Portanto, as técnicas de feticídio incluem métodos para obstruir a circulação da veia umbilical do feto escolhido ou oclusão do cordão umbilical utilizando ablação por radiofrequência, ligadura fetoscópica ou coagulação com *laser* ou cauterização monopolar ou bipolar (Challis, 1999; Chang, 2009; Donner, 1997). Contudo, mesmo após esses procedimentos, os riscos para o feto remanescente permanecem altos (Rossi, 2009).



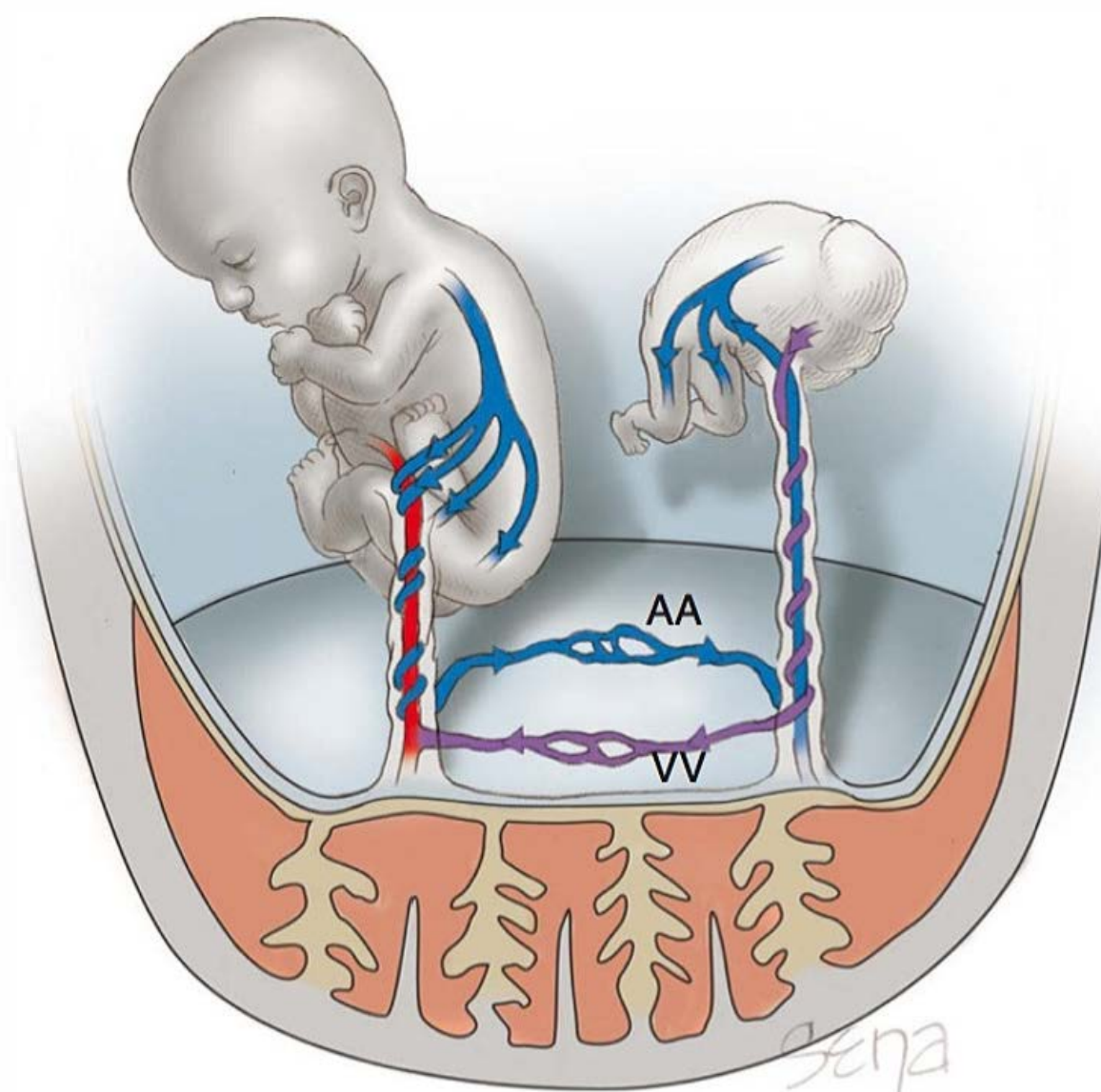
### Sequência anemia policitemia entre gêmeos (TAPS)

Essa forma de transfusão feto-fetal crônica caracteriza-se por diferenças significativas na concentração de hemoglobina entre os gêmeos doador e receptor *sem* as discrepâncias no volume de líquido amniótico típicas da síndrome de transfusão feto-fetal (Slaghekke, 2010). O diagnóstico é antenatal quando a velocidade sistólica máxima (VSM) na artéria cerebral média (ACM) for maior que 1,5 vez o múltiplo da média (MoM, de *multiple of the median*) no doador e inferior a 1 MoM no gêmeo receptor (Simpson, 2013). Segundo os dados publicados, a forma espontânea complica 3 a 5% das gestações monocoriônicas, e ocorre em até 13% das gestações após fotocoagulação a *laser*. A TAPS espontânea ocorre após 26 semanas de gestação, e a *iatrogênica* desenvolve-se no prazo de cinco semanas a partir do procedimento (Lewi, 2013). Embora Slaghekke e colaboradores (2010) tenham proposto um sistema de estadiamento, há necessidade de estudos adicionais para entender melhor a história natural da TAPS e sua condução.

### Sequência com perfusão arterial reversa de gemelar (TRAP)

Também conhecida como *gêmeo acárdico*, a sequência com perfusão arterial reversa de gemelar (TRAP, de *twin-reversed arterial perfusion*) trata-se de uma complicação rara – 1 em 35.000 nascimentos –, mas grave das gestações multifetais monocoriônicas. Nesses casos, costuma haver um gêmeo doador normalmente formado com características de insuficiência cardíaca e um gêmeo receptor sem coração (acárdico) e outras estruturas. Supõe-se que a sequência com TRAP seja causada por um grande *shunt* placentário arterioarterial, frequentemente acompanhado por *shunt* venovenoso (Figura 45-23). Na placenta única e compartilhada, a pressão arterial de perfusão do gêmeo doador excede a do receptor, que, assim, recebe fluxo sanguíneo reverso com sangue arterial desoxigenado de seu irmão (Lewi, 2013). Esse sangue arterial “usado” alcança o gêmeo receptor por meio de suas artérias umbilicais, dirigindo-se preferencialmente aos vasos ilíacos. Assim, apenas o segmento inferior do corpo recebe perfusão, o que resulta em distúrbio no crescimento e no desenvolvimento da parte superior do corpo. Quando não ocorre crescimento da cabeça, o feto é denominado *acárdico acéfalo*; quando a cabeça se desenvolve parcialmente com membros identificáveis, o feto é denominado *acárdico mielencéfalo*; e, quando não é possível identificar qualquer estrutura, o feto é denominado *acárdico amorfo*, sendo um exemplo apresentado na Figura 45-24 (Faye-Petersen, 2006). Em razão dessas anastomoses vasculares, o gêmeo normal doador tem que manter não apenas a sua circulação, mas também bombear seu próprio sangue para o receptor acárdico subdesenvolvido. Com isso, é possível haver cardiomegalia e insuficiência cardíaca de alto débito no gêmeo normal (Fox, 2007).

Lewi e colaboradores (2010) revisaram 26 casos de sequência com TRAP identificados no primeiro trimestre de gestação. Em 30%, o gêmeo bombeador veio a óbito antes da intervenção planejada entre 16 e 18 semanas de gestação. Em mais de metade dos casos, houve interrupção espontânea do fluxo para o gêmeo acárdico, e essa parada de fluxo foi associada a morte ou lesão neurológica subsequente em 85% dos gêmeos normais. Quintero e colaboradores (1994, 2006) revisaram os métodos para o tratamento *in utero* dos casos com gêmeo acárdico com o objetivo de interromper a comunicação vascular aberrante entre os gêmeos. Avaliando esses métodos, Lee (2007), Lewi (2010), Livingston (2007) e colaboradores observaram taxa de sobrevi-



**FIGURA 45-23** Sequência com perfusão arterial reversa de gemelar (TRAP). Nos casos de sequência com TRAP, em geral há um gêmeo doador bem formado, que apresenta sinais de insuficiência cardíaca, e um gêmeo receptor no qual o coração não se desenvolveu. Supõe-se que a sequência com TRAP seja causada por um grande *shunt* placentário arterioarterial, com frequência acompanhado por *shunt* venovenoso. Na placenta única e compartilhada, a pressão de perfusão do gêmeo doador supera a do receptor, que, assim, recebe fluxo sanguíneo reverso de seu irmão gêmeo. O sangue arterial “usado” (*de cor azul*) que chega ao receptor é direcionado preferencialmente aos vasos ilíacos, havendo perfusão apenas da parte inferior do corpo. Com isso, ocorre distúrbio do crescimento e do desenvolvimento da parte superior do corpo.

da de cerca de 90% após ablação por radiofrequência no segundo trimestre. Nessa técnica, cauterizam-se os vasos umbilicais no gêmeo receptor malformado para interromper o fluxo a partir do doador. Em uma revisão de 118 gestações gemelares monocoriônicas complicadas submetidas à coagulação bipolar do cor-



**FIGURA 45-24** Fotografia de um gêmeo acárdico pesando 475 g. A cabeça hipodesenvolvida é indicada pela seta preta, e seus detalhes são apresentados no destaque. Observe o grampo amarelo no cordão umbilical. Seu irmão doador viável nasceu por via vaginal com 36 semanas de gestação, pesando 2.325 g. (Cortesia do Dr. Michael D. Hnat.)



ção, Lanna e colaboradores (2012) relataram taxa de perda fetal de 45% entre aquelas gestantes tratadas antes de 19 semanas, contra 3% naquelas tratadas após 19 semanas de gestação. Em razão da alta taxa de mortalidade no primeiro trimestre nos casos com sequência com TRAP, foram publicadas pequenas séries de casos com intervenção precoce (O'Donoghue, 2008; Scheier, 2012). É importante ressaltar que a eficácia e a segurança da intervenção antes da fusão de âmnio e cório não foram demonstradas de forma convincente (Lewi, 2013).

### ■ Mola hidatiforme completa com feto normal coexistente

Também denominada gestação gemelar molar, trata-se de uma gravidez molar diploide completa formada por um conceito, enquanto seu irmão gêmeo é um feto normal. As taxas de prevalência relatadas variam entre 1 em 22.000 e 1 em 100.000 gestações (Dolapcioglu, 2009). Deve ser diferenciada da gravidez molar parcial em que um feto único anômalo – em geral triploide – é acompanhado por tecido molar (Capítulo 20).

Não se concluiu sobre a melhor abordagem a essa gestação gemelar. O diagnóstico em geral é feito na primeira metade da gestação, e a terminação nessa ocasião removeria a mola, mas também o feto normal. Contudo, a progressão da gravidez expõe a mulher ao risco tardio, no pós-parto, de doença trofoblástica persistente com necessidade de quimioterapia e potencialmente letal. Apesar disso, a continuidade da gravidez tem sido crescentemente recomendada nos casos com gemelar sem anomalias e com cariótipo normal, sem pré-eclâmpsia precoce e com níveis declinantes de hCG (Sebire, 2002).

Quando se opta por observação e progressão da gravidez, com frequência há necessidade de nascimento pré-termo em razão de sangramento persistente ou de pré-eclâmpsia grave. Dolapcioglu e colaboradores (2009) revisaram 159 casos com feto nascido vivo em 35% deles. Em 30%, ocorreram pré-eclâmpsia e nascimento pré-termo. Niemann e colaboradores (2007) relataram que as taxas de doença trofoblástica persistente após esse tipo de gestação gemelar não foram maiores do que as observadas nos casos de mola completa de gestação única.

## CRESCIMENTO DISCORDANTE DE FETOS GEMELARES

A desigualdade no tamanho de gemelares, que pode ser um sinal de restrição patológica do crescimento em um deles, é calculada utilizando o maior dos gêmeos como indicador. Em geral, à medida que aumenta a diferença no peso entre os gêmeos, aumenta proporcionalmente a taxa de mortalidade perinatal. Como a placenta única nem sempre é igualmente compartilhada entre gêmeos monócóricos, nesses casos as taxas de crescimento discordante são maiores, sem incluir STFF, em comparação com gêmeos dicóricos. O crescimento discordante ocorre em 15% das gestações de gêmeos (Lewi, 2013; Miller, 2012). Como discutido no Capítulo 44, o crescimento restrito de um dos gêmeos costuma ocorrer no final do segundo e início do terceiro trimestre. A discordância precoce indica maior risco de morte fetal no gêmeo de menor tamanho. Especificamente, quando se identifica discordância de crescimento antes de 20 semanas de gestação, ocorre morte fetal em cerca de 20% (Lewi, 2013). É importante ressaltar que as diferenças no comprimento cabeça-nádega (CCN) estão associadas a anomalias estrutu-

rais e cromossômicas fetais, mas não são preditores confiáveis de discordância no peso ao nascer (Miller, 2012).

### ■ Etiopatogênese

A causa da discordância no peso ao nascer em fetos gemelares com frequência não é evidente, mas presumimos que a etiologia seja diferente em gêmeos monócóricos e dicóricos. A discordância nos gêmeos monócóricos geralmente é atribuída a anastomoses vasculares placentárias que causam desequilíbrios hemodinâmicos entre os gêmeos. A redução na pressão e na perfusão no gêmeo doador provavelmente causa redução da placenta e do crescimento fetal. Não obstante, o compartilhamento desigual da placenta provavelmente é o determinante mais importante do crescimento discordante entre gêmeos monócóricos (Lewi, 2013). Às vezes, gêmeos monócóricos apresentam discordância de tamanho em razão de discordância por anomalias estruturais.

A discordância em gêmeos dicóricos pode resultar de diversos fatores. Fetos dizigóticos podem ter diferentes potenciais genéticos de crescimento, em particular se forem de sexos diferentes. Alternativamente, como as placentas são independentes e, portanto, requerem mais espaço para sua implantação, é possível que uma delas seja implantada em sítio não ideal. Bagchi e colaboradores (2006) observaram que a incidência de discordância grave é duas vezes maior em trigêmeos do que em gêmeos. Esse achado corrobora a visão de que a aglomeração no interior do útero seria um fator para a restrição do crescimento fetal. Patologias placentárias também podem ter participação. Kent e colaboradores (2012) avaliaram as anormalidades placentárias em 668 gestações de gêmeos. Os autores observaram uma relação estatisticamente forte entre anormalidades histológicas placentárias e discordância no peso ao nascer com restrição do crescimento associada nas gestações de gêmeos dicóricos, mas não nas de gêmeos monócóricos.

### ■ Diagnóstico

A discordância no tamanho entre gêmeos pode ser determinada de diversas formas com ultrassonografia. Um método comum utiliza biometria fetal ultrassonográfica para o cálculo estimado do peso de cada gemelar (Capítulo 10). O peso do gêmeo menor é então comparado ao do maior. Assim, discordância percentual é igual a peso do gêmeo maior menos peso do gêmeo menor, dividido pelo peso do gêmeo maior. Como alternativa, considerando que a restrição do crescimento é a principal preocupação e que a circunferência abdominal (CA) reflete a nutrição fetal, alguns utilizam os valores da CA de cada gêmeo obtidos por ultrassonografia. Com esses métodos, alguns autores definem que há discordância quando a diferença na medição da CA é superior a 20 mm, ou quando a diferença no peso estimado dos fetos é igual ou superior a 20%.

Isto posto, foram usadas várias disparidades de peso entre gêmeos para definir o que seja discordância. Os dados acumulados sugerem que discordâncias superiores a 25 a 30% predizem com maior acurácia resultados perinatais adversos. Hollier e colaboradores (1999) avaliaram retrospectivamente 1.370 pares de gêmeos nascidos no Parkland Hospital, estratificando as discordâncias no peso com intervalos de 5% ao longo de uma variação de 15 a 40%. Eles observaram que as incidências de desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, convulsões, leucomalácia periventricular, sepse e enterocolite necrosante variaram diretamente de acordo com o grau de discordância no



peso. As incidências aumentaram de maneira substancial quando as discordâncias foram superiores a 25%. O risco relativo de morte fetal aumentou significativamente para 5,6 quando a discordância superou os 30%, e aumentou para 18,9 quando a discordância foi superior a 40%.

### Condução

O monitoramento ultrassonográfico dos pares de gêmeos com cálculo da discordância tornou-se a pedra angular da condução nesses casos. Outros achados ultrassonográficos, como oligoidrânio, podem auxiliar a detectar risco para o feto. Os gêmeos monócórionicos em geral são monitorados com maior frequência. Isso ocorre porque o risco de morte é maior – 3,6 contra 1,1% – e o risco de dano neurológico no gêmeo sobrevivente é substancial em comparação com o risco nos gêmeos dicórionicos (Hillman, 2011; Lee, 2008). Thorson e colaboradores (2011) analisaram retrospectivamente 108 gestações de gêmeos monócórionicos e encontraram que a vigilância ultrassonográfica com intervalo superior a duas semanas esteve associada à detecção de síndrome de transfusão feto-fetal em estágio superior. Esses achados levaram alguns autores a recomendar vigilância ultrassonográfica a cada duas semanas nos gêmeos monócórionicos (Simpson, 2013; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Entretanto, não foram publicados ensaios randomizados sobre a frequência ideal de vigilância ultrassonográfica em gestações de gêmeos monócórionicos. No Parkland Hospital, os gêmeos monócórionicos são examinados a cada quatro semanas com ultrassonografia para avaliar o crescimento no intervalo. Os gêmeos dicórionicos são avaliados a cada seis semanas. Conforme o grau de discordância e a idade gestacional, pode-se indicar vigilância sobre o feto, em particular se um ou ambos apresentarem restrição do crescimento. Cardiotocografia basal, escore de perfil biofísico e avaliação da artéria umbilical com Doppler foram todos recomendados na condução desses gêmeos, mas nenhum deles foi avaliado em ensaios prospectivos adequadamente dimensionados (Miller, 2012).

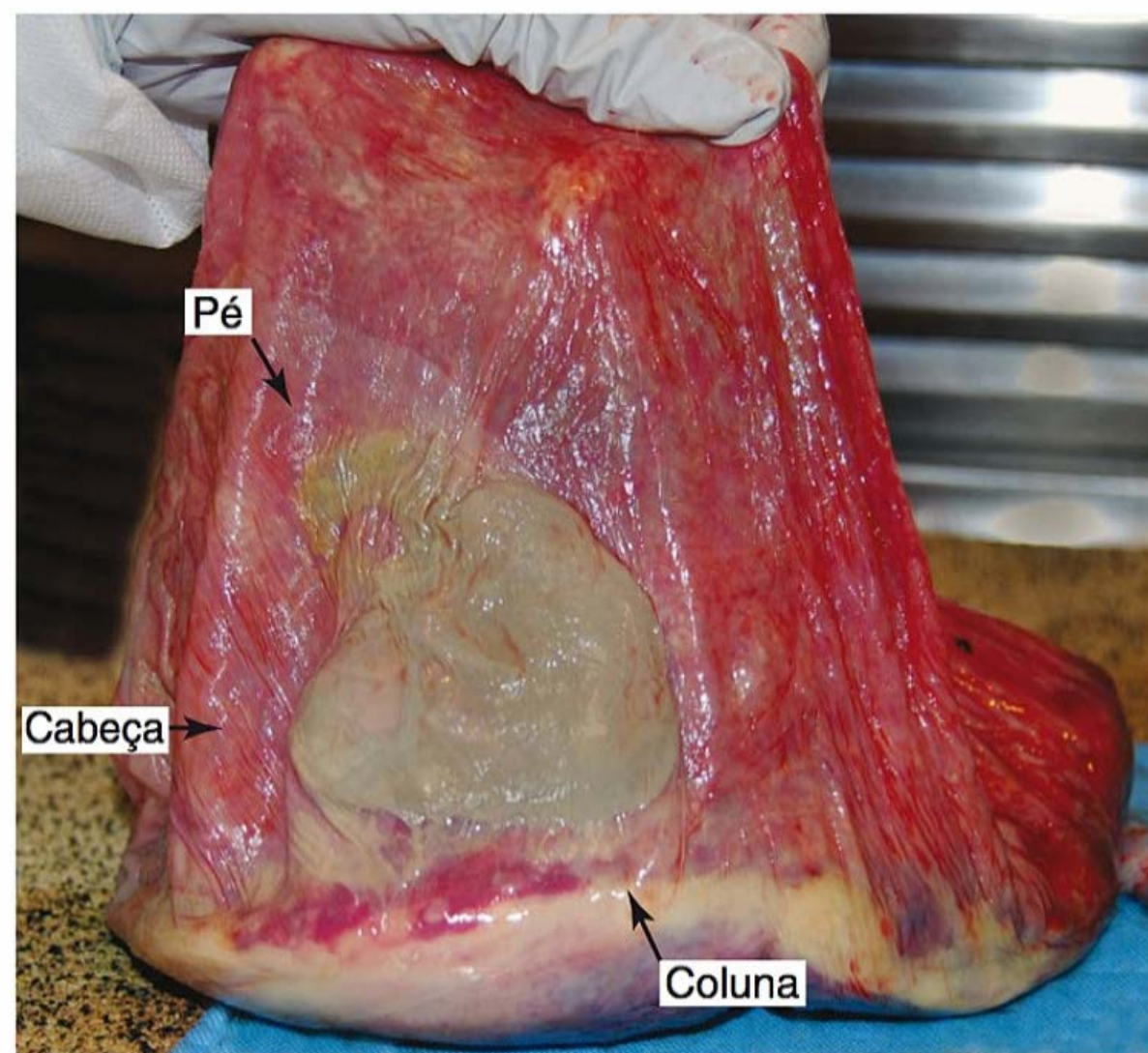
O American College of Obstetricians and Gynecologists (2010) recomenda a realização de testes anteparto nas gestações multifetais com as mesmas indicações para as gestações de feto único (**Capítulo 17**). No Parkland Hospital, todas as gestantes com fetos discordantes com percentual igual ou superior a 25 são submetidas a monitoramento diário em regime de internação. Os dados disponíveis são insuficientes para determinar o momento ideal para o nascimento dos gêmeos. Em geral, não se indica interrupção da gravidez com base apenas na discordância de tamanho, exceto ocasionalmente em casos com idade gestacional avançada. O Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2008) defende o parto com 37 semanas de gestação em caso de gêmeos monócórionicos, e com 38 semanas em caso de dicórionicos.

### MORTE FETAL

A qualquer momento durante uma gestação multifetal é possível haver morte de um ou mais fetos, simultânea ou sequencialmente. As causas e a incidência de morte fetal estão relacionadas com zigosidade, corionicidade e concordância de crescimento.

### Morte de um dos fetos

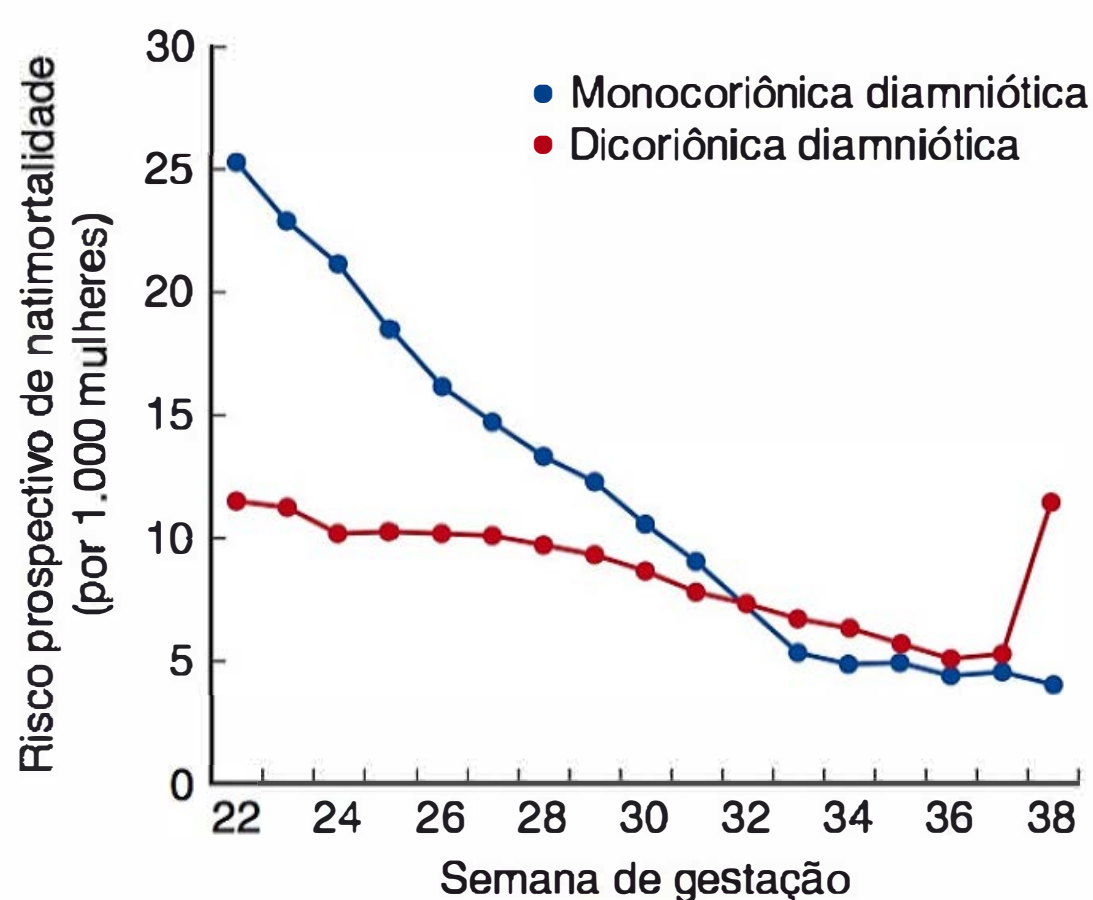
Às vezes, um dos fetos morre distante do termo da gestação, mas a gravidez continua com um ou mais fetos vivos. Quando



**FIGURA 45-25** Este feto papiráceo aparece como uma massa ovoide comprimida contra as membranas fetais. Algumas partes da anatomia podem ser identificadas, conforme assinalado. A morte do gêmeo foi identificada durante o exame ultrassonográfico realizado com 17 semanas de gestação. Seu gemelar viável nasceu com 40 semanas de gestação. (Fotografia cortesia do Dr. Michael V. Zaretsky.)

isso ocorre precocemente na gravidez, a manifestação pode ser o *gêmeo desaparecido* (*vanishing twin*) discutido anteriormente. A morte fetal com a gestação um pouco mais avançada pode passar despercebida até o nascimento de um feto vivo de aparência normal junto com um feto morto que mal pode ser identificado. Ele pode estar consideravelmente comprimido (*fetus compressus*, feto comprimido), ou pode estar acentuadamente achatado por dessecação (*fetus papyraceus*, feto papiráceo) (**Figura 45-25**).

Em uma revisão de 9.822 gestações no Japão, Morikawa e colaboradores (2012) relataram que, em 2,5% das gestantes com gêmeos monócórionicos diamnióticos com mais de 22 semanas de gestação, houve morte de um ou ambos os gêmeos em comparação com 1,2% entre os gêmeos dicórionicos. Como mostra a **Figura 45-26**, o risco de natimortalidade está relacionado com a idade gestacional em todos os gêmeos, mas ele é muito maior nas gestações de gêmeos monócórionicos antes de



**FIGURA 45-26** Risco prospectivo de natimortalidade entre mulheres que atingiram uma dada idade gestacional (por 1.000 mulheres). (De Morikawa, 2012, com autorização.)



32 semanas. Nessa mesma revisão, as gestantes de gêmeos monocoriônicos e diamnióticos que perderam um dos gêmeos tiveram probabilidade 16 vezes maior de morte do outro gemelar em comparação àquelas com gêmeos dicoriônicos com perda de um gemelar (Morikawa, 2012). De forma semelhante, na análise que fizeram de 1.094 gestações de gêmeos, Mahony e colaboradores (2011) identificaram aumento de três vezes no risco de morte de um ou ambos os fetos em caso de gêmeos monocoriônicos em comparação com os pares dicoriônicos. Finalmente, a partir de sua revisão sistemática com metanálise, Hillman e colaboradores (2011) concluíram que, após a morte de um dos gêmeos, a probabilidade de morte do irmão gêmeo foi cinco vezes maior nos monocoriônicos em comparação com os dicoriônicos com a mesma evolução. A análise de 701 trigêmeos identificou taxas de mortalidade de 2,1, 3,2 e 5,3%, respectivamente, em trigêmeos tricoriônicos triamnióticos, dicoriônicos triamnióticos e monocoriônicos triamnióticos (Kawaguchi, 2013).

Outros fatores que afetam o prognóstico do gêmeo sobrevivente são idade gestacional por ocasião da morte fetal e tempo decorrido entre a morte do gemelar e o nascimento do sobrevivente. Com a morte do gêmeo *desaparecido*, discutida anteriormente, após o primeiro trimestre, o risco de morte não aumenta para o sobrevivente. Contudo, quando um dos fetos morre no segundo trimestre ou mais tarde, o efeito da idade gestacional quando da morte e o risco de mortalidade no gêmeo sobrevivente estão menos definidos. Na análise realizada por Hillman e colaboradores (2011), as taxas de morte do outro gêmeo não foram afetadas independentemente de a primeira morte ter ocorrido entre 13 e 27 semanas ou entre 28 e 34 semanas. Contudo, nos casos com morte de um dos gêmeos após o primeiro trimestre, houve aumento na probabilidade de nascimento prematuro, espontâneo ou iatrogênico, do gêmeo sobrevivente (Hillman, 2011). O parto prematuro foi cinco vezes mais provável nas gestações de gêmeos monocoriônicos complicadas por morte de um dos gêmeos entre 28 e 33 semanas de gestação. Quando o feto morreu após 34 semanas, as taxas de nascimento prematuro foram semelhantes.

O prognóstico neurológico para o gêmeo sobrevivente depende quase exclusivamente da corionicidade. Na revisão abrangente que fizeram, Ong e colaboradores (2006) observaram taxa de anormalidades neurológicas de 18% nos casos com placentação monocoriônica em comparação com apenas 1% para a placentação dicoriônica. Em outra revisão, nas gestações de gêmeos complicadas com a morte de um dos fetos antes de 34 semanas, houve aumento de cinco vezes na morbidade no desenvolvimento neurológico nos gêmeos monocoriônicos em comparação com os dicoriônicos. Quando um dos fetos morreu após 34 semanas, a probabilidade de déficit neurológico foi essencialmente a mesma entre gêmeos monocoriônicos e dicoriônicos (Hillman, 2011).

Quando ocorre mais tarde na gestação, a morte de um dos gêmeos em uma gestação múltipla teoricamente pode desencadear problemas de coagulação na mãe. Poucos casos de coagulopatia materna após a morte de um dos fetos em gestação de gêmeos foram publicados. Isso provavelmente pode ser explicado pelo fato de o gêmeo sobrevivente geralmente nascer poucas semanas após a ocorrência do óbito (Eddib, 2006). Temos observado coagulopatias de consumo transitórias e espontaneamente corrigidas em gestações múltiplas nas quais um dos fetos tenha morrido e ficado retido no útero junto com o gêmeo sobrevivente. A concentração plasmática de fibrinogênio inicialmente sofre uma queda para, em seguida, aumentar

de forma espontânea, e o nível sérico de produtos da degradação do fibrinogênio em fibrina aumenta inicialmente para, em seguida, voltar ao normal. No momento do parto, as partes da placenta que nutriam o feto vivo têm aparência normal. Por outro lado, a parte que antes nutria o feto morto se transforma em massa de depósito de fibrina. Essa questão foi discutida em detalhes no [Capítulo 41](#).

### Condução

As decisões quanto à conduta devem ter como base a idade gestacional, a causa da morte e o risco para o feto sobrevivente. Como já mencionado, se a perda tiver ocorrido precocemente no primeiro trimestre, o gêmeo desaparecido (*vanishing twin*) é considerado inofensivo para o sobrevivente. Se a perda ocorrer após o primeiro trimestre, o risco de morte ou de dano ao sobrevivente é em grande parte limitado às gestações de gêmeos monocoriônicos. A morbidade no gêmeo monocoriônico sobrevivente é quase sempre causada por anastomoses vasculares, que com frequência causam a morte de um dos gêmeos, seguida por hipotensão aguda no outro. Se um feto gemelar monocoriônico morre após o primeiro trimestre, mas antes da viabilidade, pode-se considerar a interrupção da gestação (Blickstein, 2013). Ocasionalmente, a morte de um dos fetos de uma gestação múltipla resulta de alguma complicação materna, como cetoacidose diabética ou pré-eclâmpsia grave com descolamento de placenta. A condução da gestação deve ter como base o diagnóstico, bem como o estado da mãe e do feto sobrevivente. Se a morte de um gêmeo dicoriônico tiver sido causada por anomalia congênita discordante, ela não deverá afetar o gêmeo sobrevivente.

A morte de um dos fetos no final do segundo e no início do terceiro trimestre está relacionada com o risco mais alto para o gêmeo sobrevivente. Embora os riscos de morte ou dano neurológico subsequente sejam comparativamente maiores nos gemelares monocoriônicos nessa idade gestacional, o risco de nascimento pré-termo é igualmente aumentado nos gêmeos mono ou dicoriônicos (Ong, 2006). O parto em geral ocorre nas três semanas seguintes à morte fetal diagnosticada e, portanto, deve-se considerar a administração antenatal de corticosteróide para aceleração da maturidade pulmonar do sobrevivente (Blickstein, 2013). Não obstante, a menos que o ambiente intrauterino seja hostil, a meta deve ser prolongar a gestação.

O momento de realizar parto eletivo após tratamento conservador de morte de um dos fetos no final do segundo ou no início do terceiro trimestre de gestação é motivo de debate. Os gêmeos dicoriônicos provavelmente podem nascer com segurança a termo. As gestações monocoriônicas são mais difíceis de conduzir e em geral são interrompidas entre 34 e 37 semanas de gestação (Blickstein, 2013). Nos casos com morte de um dos fetos a termo, em especial quando a etiologia não tiver sido evidenciada, a maioria opta por abreviar a gestação em detrimento da conduta expectante.

### Morte iminente de um dos fetos

A identificação de resultados anormais anteparto para um dos gêmeos nos testes para avaliar o estado de saúde fetal, mas não para o outro, nos coloca em um dilema especial. O parto prematuro pode ser a melhor opção para o feto já comprometido, mas pode representar a morte por imaturidade do segundo feto. Se houver confirmação de maturidade pulmonar, será possível o salvamento tanto do feto saudável quanto do ameaçado. Infelizmente, sendo os gêmeos ainda imaturos, não há uma conduta



ideal, mas as decisões devem ser tomadas com base nas chances de sobrevida sem sequelas de ambos os fetos. Com frequência, o feto comprometido apresenta-se com restrição grave do crescimento ou com anomalias importantes. Assim, considera-se vantajoso proceder à amniocentese para cariotipagem fetal nas gestantes com idade gestacional avançada, mesmo nas que tenham decidido manter a gestação independentemente do diagnóstico. A identificação de aneuploidia em um dos fetos permite tomar decisões racionais acerca das possíveis intervenções.

## CUIDADOS PRÉ-NATAIS E CONDUÇÃO ANTEPARTO

Os principais objetivos do acompanhamento pré-natal das gestações multifetais são manter a gestante e seus fetos sob observação estrita a fim de prevenir as complicações ou intervir nelas à medida que ocorram. É fundamental prevenir nascimento pré-termo de neonatos muito imaturos. No Parkland Hospital, as mulheres com gestação multifetal são consultadas a cada duas semanas a partir de 22 semanas de gestação, com exame do colo uterino a cada consulta. A identificação de qualquer uma das complicações específicas já descritas determina intervenções como parto antecipado. Realizamos exames ultrassonográficos para avaliar o crescimento fetal e o volume de líquido amniótico rotineiramente a cada quatro semanas nos gêmeos monócóricos, ou a cada seis semanas nos pares dicóricos.

### Dieta

Além de consultas pré-natais mais frequentes, é necessário assegurar que a dieta materna forneça calorias, proteínas, sais minerais, vitaminas e ácidos graxos essenciais adicionais necessários. Recomenda-se a prescrição de dietas que garantam as metas de ganho ponderal específicas para o IMC de cada gestante, além de suplementarem os macro e micronutrientes em quantidade suficiente para as necessidades amplificadas pela gestação de gemelares, mantendo controle sobre os carboidratos (Goodnight, 2009). As diretrizes do Institute of Medicine para gestações de gemelares recomendam ganho ponderal entre 16,5 e 24,5 kg para as mulheres com IMC normal. Em sua revisão extensa sobre o tema, Goodnight e Newman (2009) recomendam suplementação de micronutrientes como cálcio, magnésio, zinco e vitaminas C, D e E com base nos níveis mais altos de ingestão segundo o Food and Nutrition Board do Institute of Medicine. A recomendação para o consumo diário adicional de calorias para gestantes de gêmeos é de 40 a 45 kcal/kg/dia, com a seguinte composição: 20% de proteínas, 40% de carboidratos e 40% de gorduras, divididos em três refeições principais e três lanches diários.

### Vigilância do crescimento e da saúde fetal

Como a base da avaliação fetal na gestação de gêmeos é a identificação de crescimento fetal anormal ou discordante, em geral são realizados exames ultrassonográficos seriados ao longo do terceiro trimestre. Contudo, a avaliação do volume de líquido amniótico também é importante. A presença de oligodrômio indica patologia uteroplacentária e necessidade de avaliação complementar do bem-estar fetal. Contudo, a quantificação do volume de líquido amniótico nas gestações múltiplas é um tanto difícil. Alguns medem o maior bolsão vertical

de cada saco amniótico ou avaliam subjetivamente o líquido amniótico. A medida do índice de líquido amniótico (ILA) também pode ser útil. Utilizando dados de 488 gêmeos diamnióticos com peso ao nascer entre o 10º e o 90º percentil, Hill e colaboradores (2000) descreveram um protocolo para medir o ILA em gestações de gêmeos. Cada saco amniótico foi dividido em quadrantes nos eixos vertical, horizontal e oblíquo. O maior bolsão vertical e livre do cordão umbilical de cada quadrante foi medido. Os autores encontraram um valor de mediana ligeiramente menor nos gemelares em comparação com os fetos únicos. O ILA foi máximo entre 26 e 28 semanas de gestação e, a partir de então, decaiu até o nascimento. Magann e colaboradores (2000) compararam as avaliações subjetivas e diversos métodos objetivos de avaliação do líquido amniótico em 23 conjuntos de gêmeos. Os autores concluíram que todos os métodos eram igualmente insuficientes para a predição de volumes anormais em gêmeos diamnióticos. No Parkland Hospital, medimos o maior bolsão vertical de cada saco amniótico. Consideramos as medições menores que 2 cm como indicativas de oligodrômio e as acima de 8 cm como indicativas de polidrômio (Hernandez, 2012).

### Testes para avaliar o bem-estar fetal

Conforme descrito ao longo do [Capítulo 17](#), há vários métodos para avaliar a saúde fetal nas gestações únicas. A cardiocotografia (CTG) basal ou o perfil biofísico costuma ser usado na condução das gestações de gêmeos ou de maior ordem. Em razão da complexidade das complicações associadas às gestações multifetais e do potencial de dificuldades técnicas para a diferenciação dos fetos durante os testes anteparto, a utilidade de tais métodos parece limitada. De acordo com DeVoe (2008), os poucos trabalhos realizados exclusivamente para avaliar a CTG basal em gêmeos sugerem que o método tem os mesmos resultados observados em gestações únicas. Elliott e Finberg (1995) utilizaram o perfil biofísico como método primário para o monitoramento de gestações multifetais de maior ordem. Esses autores relataram que 4 das 24 gestações monitoradas tiveram evolução desfavorável a despeito dos escores de perfil biofísico tranquilizadores. Embora os testes biofísicos sejam comumente realizados em gestações multifetais, os dados disponíveis são insuficientes para determinar sua eficácia (DeVoe, 2008).

No estudo inicial com 272 conjuntos de gêmeos, Giles e colaboradores (1990) relataram que a disponibilidade de velocimetria da artéria umbilical com Doppler havia reduzido a taxa de mortalidade perinatal. Em um ensaio posterior randomizado com 526 gestações múltiplas pelo mesmo grupo, o acréscimo da velocimetria da artéria umbilical com Doppler ao monitoramento fetal em comparação com o uso isolado dos parâmetros de crescimento fetal resultou em melhora nos resultados perinatais (Giles, 2003). Hack e colaboradores (2008) investigaram a utilidade da velocimetria da artéria umbilical com Doppler em 67 gestações de gêmeos monócóricos não complicadas. Os autores encontraram taxas de mortalidade semelhantes naqueles com índices anormais de pulsatilidade da artéria umbilical comparados àqueles em que os índices foram normais. As diferenças na morbidade neonatal foram explicadas pela idade gestacional no momento do nascimento.

Todos os esquemas de testes tiveram alta taxa de falso-positivos, e os dados sugerem que, nas gestações multifetais, o desempenho dos testes não é melhor. Nos casos de testes anormais em um gemelar e resultados normais em outro, o parto pré-termo iatrogênico é a principal preocupação.



## Maturação pulmonar

De acordo com Robinson e colaboradores (2012), além da estratégia de parto planejado de gemelares monócóricos não complicados a partir de 38 semanas, uma estratégia secundária seria a realização de amniocentese para verificar se há maturidade pulmonar antes de antecipar o parto entre 36 e 38 semanas. A partir da mensuração feita com a determinação da razão lecitina-esfingomielina, a maturação pulmonar em geral é sincrônica entre os gêmeos (Leveno, 1984). Além disso, ainda que tal razão geralmente não exceda 2 antes de 36 semanas nas gestações únicas, esse valor é atingido, com frequência, por volta de 32 semanas nas gestações multifetais. McElrath e colaboradores (2000) relataram aumento similar nos valores do surfactante nos gêmeos após 31 semanas de gestação. Na comparação que fizeram da morbidade respiratória em 100 gemelares e 241 fetos únicos nascidos com cesariana antes da entrada em trabalho de parto, Ghi e colaboradores (2013) observaram menos morbidade respiratória neonatal, em especial naqueles nascidos com gestação igual ou inferior a 37 semanas. Entretanto, em alguns casos, a função pulmonar pode ser muito diferente, sendo o feto menor e sob maior estresse o mais maduro.

## NASCIMENTO PRÉ-TERMO

O parto prematuro é comum nas gestações múltiplas, complicando até 50% das de gêmeos duplos, 75% das de trigêmeos e 90% das de quadrigêmeos (Elliott, 2007). Entretanto, a proporção de nascimentos pré-termo nas gestações multifetais varia amplamente. Por exemplo, a taxa de nascimentos pré-termo é de 42% na Irlanda, mas chega a 68% na Áustria (Giuffre, 2012). Tais diferenças provavelmente refletem abordagens clínicas distintas. Foram aplicadas diversas técnicas para tentar prolongar essas gestações múltiplas. Entre elas, encontram-se repouso no leito – em especial com hospitalização –, administração profilática de agentes betamiméticos ou progestinas, cerclagem profilática do colo uterino e uso de pessário.

### Predição de nascimento pré-termo

Um dos principais objetivos do cuidado pré-natal nas gestações multifetais é a predição acurada, seguida por medidas de prevenção nas gestantes com maior probabilidade de evoluir com nascimento pré-termo. Esse objetivo tem sido difícil de alcançar, mas alguns avanços foram feitos. Goldenberg e colaboradores (1996) rastreamos prospectivamente 147 gestações de gemelares para mais de 50 possíveis fatores de risco de nascimento pré-termo. Esses pesquisadores observaram que o comprimento do colo uterino e a concentração de fibronectina fetal no canal cervical foram indicadores preditivos de nascimento pré-termo (**Capítulo 42**). Com 24 semanas de gestação, o comprimento do colo igual ou inferior a 25 mm foi o melhor preditor de nascimento antes de 32 semanas. Com 28 semanas, a elevação no nível de fibronectina fetal foi o melhor preditor. De forma semelhante, To e colaboradores (2006) mediram o comprimento do colo com ultrassonografia de 1.163 gestantes de gêmeos com 22 a 24 semanas de gestação. As taxas de parto prematuro antes de 32 semanas foram de 66% entre aquelas com colo medindo 10 mm; 24% entre as com colo de 20 mm; 12% entre as com colo de 25 mm; e apenas 1% entre as com colo de 40 mm. McMahon e colaboradores (2002) observaram que as mulheres com 24 semanas de gestação multifetal que

mantinham o orifício interno do colo fechado ao exame de toque, comprimento normal do colo ao exame ultrassonográfico e teste de fibronectina fetal negativo apresentaram risco *baixo* de dar à luz com 32 semanas de gestação. É interessante observar que a detecção de orifício interno do colo fechado ao exame de toque vaginal foi tão preditiva como a combinação de comprimento normal do colo uterino medido por ultrassonografia e teste negativo para fibronectina fetal.

Em sua revisão sistemática com metanálise do uso de comprimento do colo transvaginal para predição de nascimento pré-termo, Conde-Agudelo e colaboradores (2010) concluíram que o comprimento do colo entre 20 e 24 semanas foi um bom preditor de parto espontâneo pré-termo em mulheres assintomáticas gestando gêmeos. Esses autores observaram que comprimentos do colo iguais ou inferiores a 20 mm foram mais acurados para a predição de nascimento com menos de 34 semanas, com especificidade de 97% e razão de probabilidade positiva de 9,0.

### Prevenção de nascimento pré-termo

Vários esquemas para prevenção de trabalho de parto e parto pré-termo foram avaliados. Nos últimos anos, alguns desses esquemas se mostraram capazes de reduzir o risco de nascimento pré-termo em pequenos subgrupos de gestações de feto único. Infelizmente, a maioria se mostrou ineficaz.

### Repouso no leito

A maior parte das evidências sugere que a hospitalização como rotina não é benéfica para prolongar as gestações múltiplas. Na metanálise que fizeram de sete ensaios avaliando hospitalização com repouso no leito, Crowther e Han (2010) concluíram que essa prática não reduziu o risco de nascimento pré-termo ou a mortalidade perinatal. No Parkland Hospital, comparou-se hospitalização eletiva com acompanhamento ambulatorial, sem que fosse observada qualquer vantagem (Andrews, 1991). Contudo, é importante ressaltar que quase 50% das mulheres necessitaram de admissão hospitalar por indicações específicas, como hipertensão arterial ou ameaça de parto prematuro.

Restrição da atividade física, licença do trabalho precoce, consultas pré-natais e exames ultrassonográficos mais frequentes, bem como programas educacionais voltados para a mãe sobre os riscos relacionados com o nascimento prematuro, foram defendidos como capazes de reduzir os partos prematuros nas gestantes com fetos múltiplos. Infelizmente, há poucas evidências de que tais medidas possam alterar de maneira substancial a evolução.

### Tocólise profilática

A terapia tocolítica nas gestações multifetais não foi extensivamente estudada. Em uma revisão Cochrane de cinco ensaios randomizados sobre o uso profilático de terapia com  $\beta$ -miméticos por via oral nos quais foram incluídas 374 gestações de gemelares, Yamasmit e colaboradores (2012) concluíram que o tratamento não reduziu a taxa de gêmeos nascidos antes de 37 semanas ou antes de 34 semanas. Especialmente conforme a recente advertência da Food and Drug Administration contra o uso de terbutalina, o uso profilático de  $\beta$ -miméticos nas gestações multifetais parece injustificável.

### Tratamento intramuscular com progesterona

Embora tenha tido alguma efetividade na redução de nascimento pré-termo recorrente em mulheres com gestação de feto único, as injeções semanais de caproato de  $17\alpha$ -hidroxiprogeste-



rona (17-OHPC) não são efetivas nas gestações multifetais (Caritis, 2009; Rouse, 2007). Esses resultados foram corroborados em um ensaio randomizado recente com 240 gestações de gêmeos (Combs, 2011). Além disso, as gestantes de gêmeos com comprimento do colo uterino inferior a 36 mm (25º percentil) não foram beneficiadas apesar do risco aumentado de nascimento pré-termo (Durnwald, 2010). Senat e colaboradores (2013) distribuíram aleatoriamente 165 mulheres assintomáticas gestando gêmeos e com comprimento do colo inferior a 25 mm para serem tratadas com 17-OHPC e também não observaram redução no número de nascimentos antes de 37 semanas.

Caritis e colaboradores (2012) avaliaram a concentração plasmática do medicamento em um ensaio da Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network, e relataram que concentrações maiores de 17-OHPC estiveram associadas a menor idade gestacional ao nascimento. Os autores concluíram que o 17-OHPC pode reduzir adversamente a idade gestacional ao nascimento nas mulheres com gestação de gêmeos. A administração intramuscular de 17-OHPC a gestantes de gêmeos, mesmo àquelas com encurtamento do colo, não reduz o risco de nascimento pré-termo.

### Tratamento com progesterona vaginal

A administração de progesterona micronizada por via vaginal às mulheres gestando gêmeos tem benefício incerto. Cetingoz e colaboradores (2011) administraram 100 mg de progesterona micronizada por via intravaginal diariamente entre 24 e 34 semanas. Os autores relataram que essa prática reduziu as taxas de nascimento antes de 37 semanas de 79 para 51% em 67 mulheres gestando gêmeos. Por outro lado, diversos estudos não demonstraram qualquer redução na taxa de nascimentos pré-termo nas mulheres recebendo diversas formulações de progesterona por via vaginal. Norman e colaboradores (2009) distribuíram randomicamente 494 gestantes de gêmeos para 10 semanas de tratamento diário com 90 mg de progesterona por via intravaginal e não observaram redução na taxa de nascimentos antes de 34 semanas. No ensaio multicêntrico Prevention of Preterm Delivery in Twin Gestations (PREDICT), Rode e colaboradores (2011) distribuíram randomicamente 677 gestantes de gêmeos para serem tratadas com pessário com 200 mg de progesterona ou com pessário com placebo. Esses pesquisadores também não demonstraram redução nas taxas de nascimento antes de 34 semanas. Em uma análise de subgrupo desse ensaio na qual foram incluídas apenas aquelas gestantes com colo curto ou história prévia de nascimento pré-termo, Klein e colaboradores (2011) também não demonstraram ter havido benefício. No Parkland Hospital, o tratamento de mulheres com gestação multifetal normalmente não inclui o uso de qualquer formulação de progesterona.

### Cerclagem do colo uterino

Não se demonstrou que a cerclagem profilática seja capaz de melhorar os resultados perinatais das gestações múltiplas. Nos trabalhos realizados, foram incluídas mulheres sem indicação específica, assim como aquelas com indicação em razão de colo uterino encurtado segundo avaliação feita com exame ultrassonográfico (Dor, 1982; Elimian, 1999; Newman, 2002; Rebarber, 2005). No último grupo, a cerclagem pode, inclusive, piorar os resultados (Berghella, 2005).

### Pessário

Propôs-se o uso de pessário vaginal que envolva e teoricamente comprima o colo uterino, altere a inclinação do canal cervical

e alivie a pressão direta sobre o orifício interno do colo como alternativa à cerclagem. O mais popular é o pessário de silicone Arabin. Em um estudo sobre o uso de pessário em gestantes com colo uterino curto entre 18 e 22 semanas de gestação, a análise do subgrupo das 23 gestantes de gêmeos revelou redução significativa na taxa de nascimentos antes de 32 semanas em comparação com a taxa em 23 gestantes usadas como controle (Arabin, 2003). Liem e colaboradores (2013) recentemente publicaram os resultados do ensaio aberto Pessaries in Multiple Pregnancy as a Prevention of Preterm Birth (ProTWIN) realizado em 40 centros distribuídos em toda a Holanda. Esses pesquisadores randomizaram 813 gestantes de gêmeos não selecionadas para serem tratadas com pessário Arabin entre 12 e 20 semanas ou nenhum tratamento. O pessário não reduziu os nascimentos pré-termo globais, mas reduziu as taxas de nascimento antes de 32 semanas em um subgrupo de mulheres com comprimento do colo inferior a 38 mm – 29 contra 14%. No momento, antes que se possa recomendar esse tratamento, é necessário confirmar os efeitos benéficos do uso de pessário nas gestantes com colo curto.

### Tratamento do trabalho de parto pré-termo

Embora muitos defendam seu uso, o tratamento com tocolíticos para interromper o trabalho de parto pré-termo de gestações multifetais não resultou em melhora mensurável nos resultados neonatais (Chauhan, 2010; Gyetvai, 1999). Esses tratamentos também não se mostraram efetivos nas gestações de feto único, conforme discutido em detalhes no [Capítulo 42](#). Outro problema é que a terapia com tocolíticos em mulheres com gestação multifetal implica aumento do risco em comparação com seu uso em gestações únicas. Isso, em parte, ocorre em razão do aumento da hipervolemia induzida pela gravidez, com aumento da demanda cardíaca e maior suscetibilidade a edema pulmonar iatrogênico. Gabriel e colaboradores (1994) compararam os resultados de 26 gestações de gêmeos e seis de trigêmeos com os de 51 gestações de feto único – todas com parto prematuro tratado com  $\beta$ -mimético. As mulheres com gestação multifetal apresentaram incidência significativamente maior de complicações cardiovasculares – 43 contra 4% –, incluindo três casos de edema pulmonar. Em uma análise retrospectiva recente, Derbent e colaboradores (2011) avaliaram a tocolise com nifedipina em 58 gestações de feto único e 32 de gemelares. Os autores relataram aumento na incidência de efeitos colaterais como taquicardia materna nas gestantes de gêmeos – 19 contra 9%.

### Glicocorticoides para maturação pulmonar

A administração de corticosteroides para estimular a maturação pulmonar fetal não foi bem estudada para gestações multifetais. Entretanto, esses medicamentos logicamente devem ser benéficos para fetos múltiplos, assim como são para fetos únicos (Roberts, 2006). Battista e colaboradores (2008) compararam a eficácia da terapia com betametasona em 60 gestações de gemelares pré-termo contra 60 gestações únicas pré-termo. Os pesquisadores concluíram que não houve diferenças na morbidade neonatal, incluindo desconforto respiratório. Além disso, Gyamfi e colaboradores (2010) avaliaram as concentrações de betametasona no sangue do cordão umbilical de 30 gestações de feto único e de 15 gestações de gemelares recebendo corticosteroides semanais antes do nascimento. Os autores não encontraram diferenças nos níveis comparando gemelares e fe-



tos únicos. Esses tratamentos foram discutidos em detalhes no [Capítulo 42](#). Atualmente, as diretrizes para o uso de corticosteroides não diferem daquelas preconizadas às gestações de feto único (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010).

### ■ Ruptura prematura de membranas pré-termo

A frequência de ruptura prematura de membranas pré-termo aumenta em função do aumento no número de fetos. Em um estudo retrospectivo de coorte de base populacional com mais de 290.000 nascidos vivos em Ohio, Pakrashi e colaboradores (2013) relataram que a proporção de nascimentos pré-termo complicados por ruptura prematura foi de 13,2% em gestações de feto único. Essa taxa foi comparada com 17, 20, 20 e 100% em gêmeos duplos, trigêmeos, quadrigêmeos e gestações múltiplas de maior ordem, respectivamente. As gestações multifetais com ruptura prematura de membranas pré-termo são tratadas com conduta expectante, assim como as gestações de feto único ([Capítulo 42](#)). Ehsanipoor e colaboradores (2012) compararam os resultados de 41 gestações de gêmeos com os de 82 gestações de fetos únicos, todas com ruptura de membranas entre 24 e 32 semanas. Os autores observaram que a mediana de latências foi menor para gêmeos – 3,6 dias contra 6,2 dias para fetos únicos. Essa diferença foi significativa nas gestações após 30 semanas – 1,7 dia e 6,9 dias. É importante ressaltar que a latência além de sete dias se aproximou de 40% em ambos os grupos.

### ■ Atraso no nascimento do segundo gêmeo

Raramente, após o nascimento prematuro do primeiro feto, pode ser vantajoso para o(s) feto(s) não nascido(s) permanecer(em) no útero. Trivedi e Gillett (1998) revisaram a literatura na língua inglesa, encontrando 45 relatos de casos de nascimento assíncrono em gestações multifetais. Conquanto provavelmente haja problemas de vieses, tais gestações com um feto sobrevivente de gestação de gêmeos ou trigêmeos retidos se mantiveram em média por 49 dias. Não houve vantagem com tratamento usando tocolíticos, cerclagem ou antibioticoterapia profilática. Em sua experiência de 10 anos, Roman e colaboradores (2010) relataram mediana de latência de 16 dias em 13 gêmeos e cinco trigêmeos com nascimento do primeiro feto entre 20 e 25 semanas. A taxa de sobrevivência do primeiro neonato foi de 16%. Embora 54% dos fetos retidos tenham sobrevivido, apenas 37% dos sobreviventes não tiveram morbidade maior. Livingston e colaboradores (2004) descreveram 14 gestações nas quais foi feita tentativa ativa de atrasar o nascimento de 19 fetos após o nascimento do primeiro neonato. Apenas um feto sobreviveu sem sequelas maiores, e uma mãe evoluiu com sepse e choque. Arabin e van Eyck (2009) relataram evoluções melhores, porém em poucos dos 93 gêmeos e 34 trigêmeos qualificados para nascimento postergado em seus serviços ao longo de um período de 17 anos.

Se for feita tentativa de nascimentos assíncronos, há indicação de investigação metódica para infecção, descolamento prematuro da placenta e anomalias congênitas. A mãe deve ser informada, em particular acerca do potencial de infecção grave e potencialmente letal. A faixa de idade gestacional na qual os benefícios ultrapassam os riscos relacionados com atraso do nascimento provavelmente é muito estreita. Parece que os maiores benefícios ocorrem quando se evita o nascimento entre 23 e 26 semanas. Em nossa experiência, são raros os casos considerados bons candidatos a atraso do nascimento.

## TRABALHO DE PARTO E PARTO

Há uma infinidade de complicações possíveis durante o trabalho de parto e o parto de fetos múltiplos. Além do trabalho de parto e do nascimento pré-termo já discutidos, há aumento nas taxas de disfunção contrátil do útero, apresentação fetal anormal, prolapso de cordão umbilical, placenta prévia, descolamento de placenta, parto operatório emergencial e hemorragia pós-parto por atonia uterina. Todas essas complicações devem ser antecipadas e, portanto, algumas precauções e medidas especiais são prudentes. São elas:

1. Permanência de um atendente obstétrico apropriadamente treinado ao lado da mãe durante todo o trabalho de parto. Deve-se empregar monitoramento eletrônico externo contínuo. Se houver ruptura de membranas e o colo estiver dilatado, o feto que estiver se apresentando deve ser monitorado internamente.
2. Estabelecimento de acesso venoso com capacidade para infusão rápida de volume. Não havendo hemorragia, infunde-se Ringer lactato ou solução de dextrose aquosa na velocidade de 60 a 125 mL/h.
3. Disponibilidade imediata de sangue para transfusão em caso de necessidade.
4. Presença de obstetra capacitado para identificar a apresentação fetal e proceder à manipulação intrauterina do feto.
5. Disponibilidade imediata de aparelho de ultrassonografia para avaliar a apresentação e a situação dos fetos durante o trabalho de parto e para obter imagem dos fetos remanescentes após o nascimento do primeiro.
6. Disponibilidade imediata de equipe de anestesia na eventualidade de ser necessária cesariana de emergência, ou de manipulação intrauterina para parto vaginal.
7. Disponibilidade imediata de pelo menos um atendente para cada feto, habilitado em manobras de reanimação e cuidado de neonatos e apropriadamente informado sobre o caso.
8. A sala de parto deve ser ampla o suficiente para que os membros da equipe de enfermagem, obstetrícia, anestesia e pediatria possam trabalhar de forma efetiva. Os equipamentos necessários para anestesia de emergência, intervenção operatória e reanimação materna e neonatal devem estar disponíveis na sala.

### ■ Avaliação quando da admissão

#### Apresentação fetal

Além das medidas-padrão de preparo para trabalho de parto e parto discutidas no [Capítulo 22](#), há algumas considerações específicas para as mulheres com gestação multifetal. Primeira, as posições e as apresentações fetais são mais bem confirmadas por ultrassonografia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). Embora seja possível encontrar qualquer combinação de apresentações, as mais comuns quando da admissão em trabalho de parto são cefálico-cefálica, cefálico-pélvica e cefálico-córmica. No Parkland Hospital, entre 2008 e 2013, em 71% das gestações de gêmeos a apresentação do primeiro feto na admissão em trabalho de parto foi cefálica. É importante ressaltar que tais apresentações, talvez com exceção da cefálico-cefálica, são instáveis antes do trabalho de parto e durante o trabalho de parto e o nascimento. Apresentações compostas de face, supercílio e pé são relativamente comuns, em especial se os



fetos forem pequenos, houver excesso de líquido amniótico ou em mães com paridade elevada. O prolapso de cordão umbilical também é comum nessas circunstâncias.

Após essa avaliação inicial, se for confirmado o trabalho de parto ativo, deve-se decidir se será tentada a via vaginal ou se há indicação de cesariana. A indicação de cesariana é feita em muitos casos em razão da apresentação dos fetos. A apresentação cefálica do primeiro feto em gestante em trabalho de parto de gêmeos pode ser acompanhada com conduta expectante. Das 547 mulheres com tal apresentação no Parkland Hospital ao longo de cinco anos, 32% tiveram parto espontâneo. Não obstante, a taxa global de cesariana nas gestações de gêmeos nesse mesmo período foi de 77%. Observe-se que 5% das cesarianas foram realizadas para parto emergencial do segundo gemelar após parto vaginal do primeiro. O desejo de evitar esse dilema obstétrico contribuiu para o aumento da taxa de cesariana nas gestações de gêmeos nos EUA (Antsaklis, 2013; Lee, 2011).

### Indução ou estimulação do trabalho de parto

A partir da comparação de 891 gestações de gêmeos com mais de 100.000 gestações de feto único no *Consortium of Safe Labor*, Leftwich e colaboradores (2013) concluíram que tanto nulíparas quanto múltiparas com gêmeos apresentaram progressão mais lenta da fase ativa do trabalho de parto. As gestantes de gêmeos necessitaram de entre 1 e 3 horas adicionais para completar o primeiro estágio do trabalho de parto. Isso ocorreu apesar de taxas equivalentes de indução ou de aceleração do trabalho de parto. Desde que as gestantes de gêmeos reúnam todos os critérios para administração de ocitocina, esse medicamento pode ser usado conforme descrito no [Capítulo 26](#). Wolfe e colaboradores (2013) avaliaram o sucesso com indução do trabalho de parto em 40 conjuntos de gêmeos comparados com 80 fetos únicos e concluíram que os protocolos utilizando apenas ocitocina ou combinados com maturação do colo podem ser usados com segurança nas gestantes de gêmeos. Taylor e colaboradores (2012) relataram que 100 gestantes de gêmeos submetidas à indução do trabalho de parto tiveram duração do parto e taxa de cesariana semelhantes às de 100 gestantes comparáveis com fetos únicos. Ainda assim, na análise que fizeram dos nascimentos de gêmeos nos EUA entre 1995 e 2008, Lee e colaboradores (2011) relataram que as taxas de indução nas gestações de gêmeos foram reduzidas do valor máximo de 13,8% em 1999 para 9,9% em 2008.

### ■ Analgesia e anestesia

Durante o trabalho de parto de fetos múltiplos, as decisões acerca de analgesia e anestesia podem ser dificultadas pelos problemas impostos por trabalho de parto prematuro, pré-eclâmpsia, trabalho de parto desordenado, necessidade de manipulação intrauterina, bem como atonia e hemorragia uterinas pós-parto.

A analgesia peridural é ideal por proporcionar excelente alívio da dor e poder ser rapidamente estendida no sentido cefálico caso haja necessidade de versão podálica interna ou de cesariana. Há questões específicas nas mulheres com pré-eclâmpsia grave ou com hemorragia, conforme discutido nos respectivos capítulos. Em razão dessas eventualidades, a maioria dos autores recomenda que a analgesia peridural contínua seja realizada por equipe de anestesia com especialidade em obstetrícia.

Se houver necessidade de anestesia geral para manipulação intrauterina, é possível obter relaxamento rápido do útero com um dos agentes halogenados de inalação discutidos no [Capítulo 25](#). Alguns obstetras utilizam nitroglicerina intravenosa ou

sublingual para obter relaxamento uterino, bem como para evitar os riscos de aspiração e hipoxia associados à anestesia geral.

### ■ Via do parto

Independentemente da apresentação fetal durante o trabalho de parto, a equipe deve estar pronta para lidar com qualquer alteração na posição fetal durante o parto e particularmente após o nascimento do primeiro gemelar. Se o primeiro feto não estiver em apresentação fletida, em geral indica-se cesariana, enquanto os gêmeos com apresentação cefálico-cefálica costumam ser cogitados para parto vaginal (Peaceman, 2009; Rossi, 2011). É importante ressaltar que, quando se comparam os resultados neonatais entre todas essas opções, os segundos gemelares considerados como grupo apresentam piores resultados neonatais compostos do que os de seus irmãos, independentemente do método de parto (Smith, 2007; Thorngren-Jerneck, 2001).

### Apresentação cefálico-cefálica

Se o primeiro gêmeo tiver apresentação cefálica, o parto em geral poderá ser feito espontaneamente ou com fórceps. De acordo com D'Alton (2010), há consenso geral de que se justifica uma tentativa de parto normal nas gestantes de gêmeos com apresentação cefálico-cefálica. Hogle e colaboradores (2003) realizaram extensa revisão na literatura, concluindo que a cesariana planejada não melhora os resultados neonatais quando ambos os gêmeos estão em apresentação cefálica. O ensaio randomizado recente conduzido por Barrett e colaboradores (2013) confirma essa conclusão. Muleba e colaboradores (2005) identificaram maiores taxas de desconforto respiratório no segundo gêmeo de pares prematuros independentemente do tipo de parto e do uso de corticosteroide.

### Apresentação cefálica-não cefálica

A via ideal de parto para pares de gêmeos com apresentação cefálica-não cefálica continua sendo motivo de controvérsia (D'Alton, 2010). A seleção das pacientes é essencial, e as opções são cesariana de ambos os gêmeos ou, mais raramente, parto vaginal com versão cefálica externa intraparto do segundo gêmeo. Alguns trabalhos revelaram associação entre aumento no intervalo de nascimento entre gêmeos e piores resultados na evolução do segundo gemelar (Edris, 2006; Stein, 2008). Assim, a extração de nádegas talvez seja preferível à versão. A opção menos desejada, parto vaginal do primeiro com cesariana do segundo gemelar, pode ser necessária em razão de complicações intraparto, como prolapso de cordão, descolamento de placenta, contração do colo e sofrimento fetal. A maioria, ainda que não a totalidade, dos estudos revela que esse cenário está associado aos piores resultados compostos fetais (Alexander, 2008; Rossi, 2011; Wen, 2004).

Vários trabalhos publicados atestam a segurança do parto vaginal do segundo gemelar não cefálico pesando mais de 1.500 g. Recentemente, Fox e colaboradores (2014) relataram os resultados de 287 gestações de gêmeos diamnióticos entre 2005 e 2009. Foi indicada cesariana rotineiramente em todas as gestantes com feto gemelar com apresentação não cefálica, segundo feto não cefálico pesando menos de 1.500 g, ou segundo feto com estimativa de ser 20% maior que o primeiro. A todas as demais sem contraindicações para trabalho de parto foi indicado parto vaginal com protocolo estrito para condução do segundo estágio do trabalho de parto. Esse protocolo incluía parto vaginal de segundo gemelar com apresentação cefálica, extração de nádegas de segundo gemelar não cefálico, e versão



podálica interna de segundo gemelar cefálico não encaixado seguida por extração de nádega. Das 130 gestantes com parto vaginal planejado, apenas 15% foram submetidas a cesariana. Não houve diferença nos índices de Apgar de 5 minutos abaixo de 7 ou de pH arterial umbilical abaixo de 7,20 nos segundos gemelares. Isto posto, foram relatados resultados comparáveis ou melhores dos fetos menores nascidos de parto vaginal em comparação com aqueles pesando mais de 1.500 g (Caukwell, 2002; Davidson, 1992; Rydhström, 1990).

Outros pesquisadores defendem a indicação de cesariana para ambos os fetos de pares de gêmeos com apresentação cefálica-não cefálica (Armson, 2006; Hoffmann, 2012). Yang e colaboradores (2005a,b) estudaram 15.185 pares de gêmeos cefálicos-não cefálicos. O risco de mortes e de morbidades relacionadas com asfixia neonatal foi maior no grupo em que ambos os gêmeos nasceram por via vaginal em comparação com o grupo em que ambos os gêmeos nasceram com cesariana.

**Ensaio randomizado de cesariana planejada versus parto vaginal.** Para maior esclarecimento sobre os problemas clínicos discutidos anteriormente, foi feito um ensaio clínico randomizado pelo Twin Birth Study Collaborative Group do Canadá. Os resultados do ensaio, descritos por Barrett e colaboradores (2013), incluíram 2.804 gestantes de gêmeos presumivelmente diamnióticos com o primeiro gemelar em apresentação cefálica. As gestantes foram randomicamente agrupadas entre 32 e 38 semanas de gestação para cesariana planejada ou parto vaginal. O período entre randomização e nascimento (12,4 contra 13,3 dias), a média de idade gestacional quando do nascimento (36,7 contra 36,8 semanas) e o uso de analgesia regional (92 contra 87%) foram semelhantes em ambos os grupos. A **Tabela 45-4** revela os resultados maternos e perinatais. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de gestantes. Embora não tenha havido aumento nos riscos para gestantes ou fetos com parto vaginal planejado nessas circunstâncias, nós concordamos com Greene (2013) que esse ensaio afetará apenas moderadamente a taxa de cesarianas das gestantes de gêmeos.

**Apresentação pélvica do primeiro gêmeo**

Os problemas com a apresentação pélvica do primeiro gêmeo são semelhantes aos encontrados nos fetos únicos com apresentação pélvica. Assim, problemas maiores podem ocorrer se:

- 1. O feto for extraordinariamente grande, e a cabeça derradeira for maior do que o canal do parto.
- 2. O corpo do feto for pequeno, e o desprendimento dos membros e do tronco por um colo inadequadamente apagado e dilatado deixar a cabeça relativamente maior presa acima do colo. Isso é mais provável de ocorrer quando há desproporção entre pelve ou tronco fetais e cabeça fetal, o que pode ocorrer em fetos prematuros ou com restrição do crescimento ou, ainda, em macrocefálicos em razão de hidrocefalia.
- 3. Houver prolapso do cordão umbilical.

Se tais problemas forem antecipados ou identificados, frequentemente dá-se preferência à cesariana com feto de tamanho viável. Contudo, mesmo na ausência desses problemas, muitos obstetras optam por indicar cesariana se o primeiro feto tiver apresentação pélvica. Isso ocorre apesar dos dados que corroboram a segurança do parto vaginal. Especificamente, Blickstein e colaboradores (2000) relataram as experiências de 13 centros europeus com 613 pares de gêmeos, com o primeiro em apresen-

**TABELA 45-4** Resultados maternos e perinatais de gestantes de gêmeos randomizadas para cesariana planejada ou parto vaginal

Resultado	Cesariana planejada	Parto vaginal planejado	Valor p
<b>Gestantes (nº)</b>	1.393	1.393	
Parto cesariano	89,9%	39,6%	
Antes do trabalho de parto	53,8%	14,1%	
Morbidade grave	7,3%	8,5%	0,29
Número de mortes	1	1	
Hemorragia	6,0%	7,8%	
Transfusão de sangue	4,7%	5,4%	
Tromboembolismo	0,4%	0,1%	
<b>Perinatal (nº)</b>	2.783	2.782	
Resultados primários compostos	2,2%	1,9%	0,49
Mortalidade perinatal	(9 por 1.000)	(6 por 1.000)	
Morbidade grave	1,3%	1,3%	
Possível encefalopatia <sup>a</sup>	0,5%	0,4%	
Intubação	1,0%	0,6%	

<sup>a</sup>Inclui coma; estupor; estado hiperalerta, sonolento ou letárgico; ou ≥ duas crises convulsivas.  
Dados de Barrett, 2013.

tação pélvica. Em 373 desses casos foi feita tentativa de parto vaginal, tendo havido sucesso em 64%. Foi realizada cesariana do segundo gemelar em 2,4% dos casos. Não houve diferença na taxa de índices de Apgar de 5 minutos abaixo de 7 ou de mortalidade entre os primeiros gêmeos com apresentação pélvica pesando no mínimo 1.500 g. Os detalhes das técnicas para parto de feto com apresentação pélvica foram descritos no **Capítulo 28**.

**Colisão de gêmeos.** Para que haja colisão de gêmeos durante o nascimento, o primeiro deve estar em apresentação pélvica e o segundo em cefálica. À medida que a apresentação pélvica do primeiro desce pelo canal do parto, seu mento fica preso entre o pescoço e o mento da apresentação cefálica do segundo. Esse fenômeno é raro, e Cohen e colaboradores (1965) descreveram-no apenas uma vez em 817 gestações. Recomenda-se cesariana quando for identificada a possibilidade de haver colisão.

**Parto vaginal do segundo gêmeo**

Após o nascimento do primeiro gêmeo, a apresentação do segundo, seu tamanho e a relação com o canal do parto devem ser rápida e meticulosamente avaliados combinando os exames abdominal, vaginal e, algumas vezes, intrauterino. A ultrassonografia pode ser uma aliada valiosa. Se cabeça ou pelve fetais estiverem presas no canal do parto, deverá ser aplicada pressão moderada sobre o fundo uterino associada à amniorrexe. A seguir, procede-se ao toque vaginal para afastar a ocorrência de prolapso do cordão. O trabalho de parto deve ser retomado. Se as contrações não retornarem no prazo aproximado de 10 minutos, poderá ser utilizada solução diluída de ocitocina para estimular as contrações.

No passado, o intervalo máximo considerado seguro entre o nascimento de dois gêmeos era de menos de 30 minutos. Rayburn e colaboradores (1984), entre outros autores, demonstra-



ram que, quando se mantém o feto sob monitoramento contínuo, pode-se obter um bom resultado mesmo com intervalos superiores. Diversos pesquisadores demonstraram correlação direta entre piora nos valores da gasometria do cordão umbilical e aumento no tempo entre o nascimento do primeiro e o do segundo gêmeo (Leung, 2002; Stein, 2008). Gourheux e colaboradores (2007) revisaram retrospectivamente os intervalos entre nascimento de 239 gemelares na França e concluíram que o pH arterial umbilical médio foi significativamente menor quando o intervalo foi maior que 15 minutos. Assim, é necessário manter o feto sob monitoramento contínuo para a detecção de padrão de batimentos cardíacos não tranquilizador ou de sangramento. A hemorragia pode indicar descolamento de placenta clinicamente relevante.

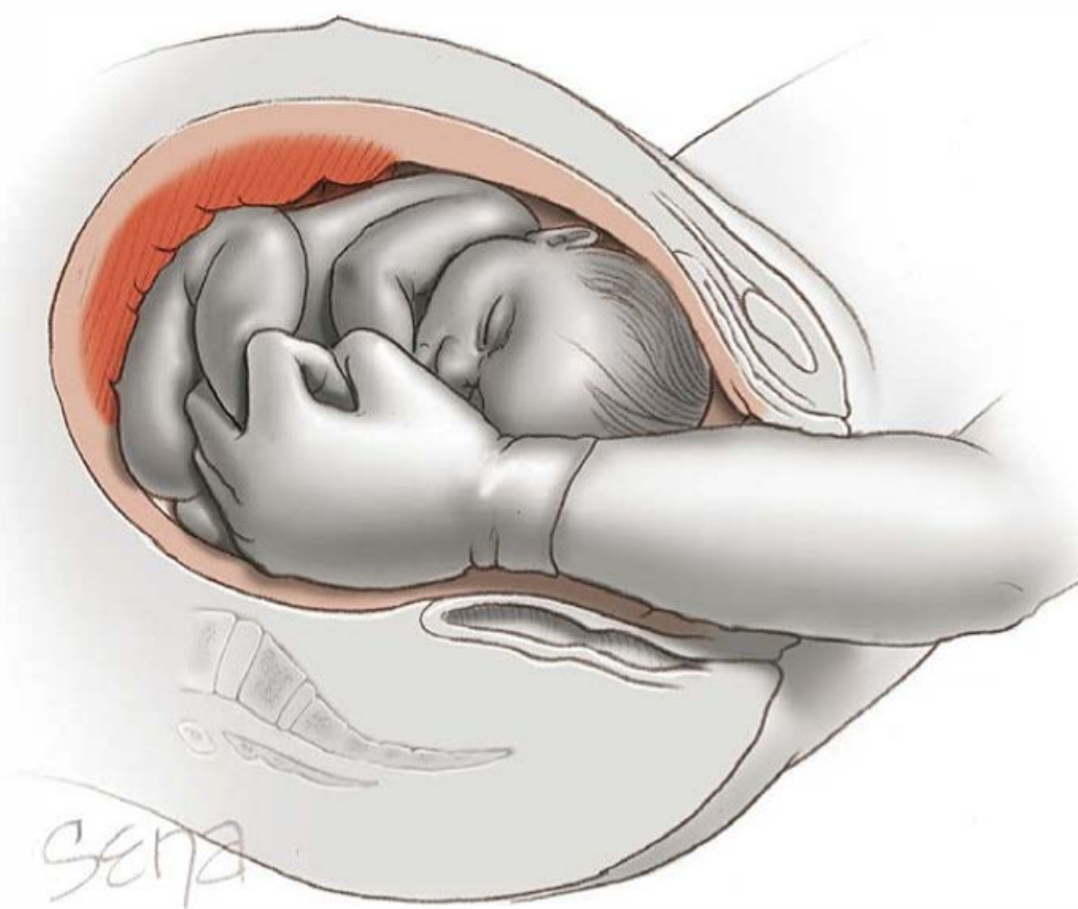
Se o occípito ou a nádega se apresentarem imediatamente acima do estreito superior da pelve, mas não estiverem presos no canal do parto, a apresentação com frequência poderá ser direcionada para dentro da pelve com uma mão dentro da vagina, enquanto a outra exerce pressão moderada sobre o fundo do útero no sentido caudal. Alternativamente, com manipulação abdominal, um assistente pode direcionar a apresentação para que entre na pelve. A ultrassonografia pode auxiliar no direcionamento e permitir o monitoramento dos batimentos cardíacos fetais. Também foi descrita a versão externa intraparto de um segundo gemelar não cefálico.

Uma apresentação córmica pode ser suavemente convertida em cefálica. Se o occípito ou a nádega não estiverem sobre o estreito superior da pelve nem puderem ser posicionados por pressão suave, ou nos casos em que houver considerável sangramento uterino, o nascimento do segundo gêmeo poderá se tornar problemático.

Para obter um resultado favorável, é essencial haver um obstetra capacitado a realizar a manipulação fetal intrauterina e uma equipe de anestesiologia com a competência necessária para aplicar anestesia a fim de produzir relaxamento efetivo do útero para possibilitar o parto por via vaginal de um segundo gêmeo com apresentação não cefálica (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010). Para tirar o máximo proveito do colo dilatado antes que o útero se contraia e o colo sofra retração, deve-se tentar evitar atrasos. Dá-se preferência à cesariana se nenhum dos presentes tiver a capacitação necessária para proceder à versão podálica interna ou se não houver disponibilidade de anestesiologista capaz de proporcionar relaxamento uterino efetivo.

### Versão podálica interna

Com essa manobra, o feto é girado para a apresentação pélvica com a mão do obstetra posicionada dentro do útero (**Figura 45-27**). O obstetra segura os pés do feto para, em seguida, proceder à retirada por extração pélvica. Como já mencionado, Fox e colaboradores (2010) publicaram um protocolo estrito para condução do parto do segundo gemelar, que inclui versão podálica interna. Esses autores relataram que nenhuma das 110 gestantes que pariram o primeiro gêmeo por via vaginal teve que ser submetida a cesariana para o nascimento do segundo. Chauhan e colaboradores (1995) compararam os resultados de 23 segundos fetos retirados com extração pélvica, após manobra de versão podálica, com os obtidos em 21 casos submetidos à versão cefálica externa. A extração pélvica foi considerada superior à versão externa porque houve menos sofrimento fetal. A técnica de extração pélvica foi descrita no **Capítulo 28**.



**FIGURA 45-27** Versão podálica interna. Aplica-se pressão na cabeça com a mão sobre o abdome ao mesmo tempo em que os pés do feto são tracionados para baixo.

### Parto vaginal após cesariana anterior

Qualquer tentativa de parto vaginal de gêmeos em gestante com uma ou mais cesarianas prévias deve ser cuidadosamente avaliada. Como discutido no **Capítulo 31**, alguns trabalhos publicados atestam a segurança da prova de parto vaginal após cesariana (VBAC, de *vaginal birth after cesarean delivery*) para gestantes de gêmeos selecionadas (Cahill, 2005; Ford, 2006; Varner, 2005). De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b), até o momento não há evidências de aumento do risco de ruptura uterina, e as gestantes de gemelares com uma cesariana anterior com incisão transversal baixa podem ser consideradas candidatas à prova de trabalho de parto. No Parkland Hospital, costuma ser indicada nova cesariana a essas gestantes.

### Cesariana para gestação multifetal

Há diversos problemas intraoperatórios incomuns que podem surgir durante cesariana de gêmeos ou de fetos múltiplos de maior ordem. A hipotensão supina é comum e, assim, essas gestantes devem ser posicionadas em decúbito lateral esquerdo para desviar o peso do útero da aorta (**Capítulo 4**). Dá-se preferência à histerotomia transversal baixa se a incisão puder ser ampla o suficiente para permitir a retirada atraumática de ambos os fetos. Pode-se usar fórceps Piper se o segundo gemelar estiver em apresentação pélvica (**Figura 28-13**). Em alguns casos, pode ser vantajosa a incisão vertical com início tão inferior quanto possível no segmento inferior do útero. Por exemplo, se um feto estiver em situação transversa com o dorso para baixo, e os braços forem, inadvertidamente, retirados primeiro, será mais fácil e seguro estender para cima uma incisão uterina vertical do que ampliar uma incisão transversal lateralmente ou realizar uma incisão em “T” verticalmente.

### Cesariana do segundo gêmeo

Não é raro que seja necessária cesariana para o segundo gemelar após parto vaginal do primeiro. Como já descrito, isso ocorreu em 32 de 770 gestantes de gêmeos no Parkland Hospital entre 2008 e 2013. Nesses casos, há necessidade de cesariana imediata, frequentemente com indicação de emergência. As indicações mais citadas são segundo feto muito maior que o primeiro e com apresentação pélvica ou situação transversa. Em outros casos, o colo contrai-se e sofre espessamento rapidamente após a saída



do primeiro gemelar. Isso pode ser seguido por estado fetal não tranquilizador ou por colo que não sofre dilatação total novamente apesar de haver contrações uterinas adequadas.

## GESTÃO DE TRIGÊMEOS OU DE MAIOR ORDEM

O monitoramento dos batimentos cardíacos fetais é difícil de ser feito durante o trabalho de parto de trigêmeos. É possível instalar um eletrodo de escalpo no primeiro feto, mas é difícil saber se os dois outros gêmeos estão sendo monitorados em separado. Com o parto vaginal, o primeiro neonato costuma nascer de maneira espontânea ou com pouca manipulação. Contudo, o parto dos fetos subsequentes é conduzido de acordo com a apresentação. Com frequência, há necessidade de manobras obstétricas, como extração pélvica total com ou sem versão podálica interna ou mesmo cesariana. Em associação ao posicionamento inadequado dos fetos, verifica-se maior incidência de prolapso de cordão umbilical. Além disso, há maior probabilidade de evolução com redução da perfusão placentária e hemorragia causada pelo descolamento das placentas durante o período expulsivo.

Por todos esses motivos, muitos obstetras consideram que há indicação de cesariana para as gestações complicadas por três ou mais fetos. Reserva-se o parto vaginal para as situações em que não se espera haver sobreviventes porque os fetos são muito imaturos ou nos casos com complicações maternas que tornem a cesariana arriscada para a gestante. Outros obstetras acreditam que o parto vaginal seja seguro sob certas condições. Por exemplo, Alamia e colaboradores (1998) avaliaram um protocolo para parto vaginal de trigêmeos no qual o primeiro gêmeo estaria em apresentação cefálica. Foram analisados 23 conjuntos de trigêmeos, tendo 66% deles nascido por via vaginal. Os resultados neonatais foram os mesmos nos grupos tratados com cesariana e com parto vaginal, sem morbidades e com 100% de sobrevivência. Grobman e colaboradores (1998), bem como Alran e colaboradores (2004), relataram taxas de partos vaginais completos, respectivamente, de 88 e 84% em gestantes de trigêmeos submetidas à prova de trabalho de parto. As evoluções dos neonatos não foram diferentes das observadas em um grupo-controle de gestantes de trigêmeos com parto realizado por cesariana eletiva. Por outro lado, Vintzeleos e colaboradores (2005) revisaram mais de 7.000 gestações de trigêmeos e observaram que os partos vaginais estiveram associados a aumento na taxa de mortalidade perinatal. É importante ressaltar que a taxa global de cesarianas entre trigêmeos foi de 95%. No Parkland Hospital, as gestações de trigêmeos são rotineiramente conduzidas com cesariana.

## REDUÇÃO OU INTERRUPTÃO SELETIVAS

Em alguns casos com gestações multifetais de maior ordem, a redução do número de fetos para dois ou três aumenta a chance de sobrevivência dos remanescentes. A *redução seletiva* implica intervenção precoce na gestação, enquanto a *interrupção seletiva* é realizada mais tarde.

### ■ Redução seletiva

A redução com eliminação de feto ou fetos selecionados em gestações multifetais multicoriônicas é uma opção de intervenção terapêutica para aumentar a chance de sobrevivência dos demais fetos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Não há ensaios randomizados controlados sobre

os efeitos desse tipo de redução. Contudo, uma metanálise dos ensaios prospectivos não randomizados indicou que a redução nas gestações de gêmeos esteve associada a taxas menores de complicações maternas, nascimentos pré-termo e morte neonatal em comparação com conduta expectante (Dodd, 2004, 2012). A redução da gestação pode ser realizada pelas vias transcervical, transvaginal ou transabdominal, porém a via transabdominal costuma ser a mais fácil.

A redução fetal transabdominal normalmente é realizada entre 10 e 13 semanas de gestação. Essa é a idade gestacional escolhida porque a maioria dos abortos espontâneos já terá ocorrido, os fetos remanescentes estarão grandes o suficiente para serem avaliados por ultrassonografia, a quantidade de tecido fetal desvitalizado remanescente após o procedimento será pequena, e o risco de abortamento de toda a gravidez, como consequência do procedimento, será baixo. Para a redução, devem ser escolhidos os fetos menores e portadores de anomalias. Injeta-se cloreto de potássio sob direcionamento ultrassonográfico no coração ou no tórax de todos os fetos selecionados. Deve-se ter cuidado para não penetrar ou atravessar os sacos gestacionais dos fetos escolhidos para que sejam preservados. Na maioria dos casos, as gestações são reduzidas para dois gêmeos a fim de aumentar a chance de haver ao menos um feto viável.

Evans e colaboradores (2005) relataram melhora contínua nos resultados fetais com esse procedimento. Os autores analisaram mais de 1.000 gestações conduzidas em 11 centros entre 1995 e 1998. As taxas de perda de gestação variaram a partir de 4,5% para trigêmeos reduzidos a gêmeos. A taxa de perda aumentou a cada gemelar adicional, tendo chegado ao máximo de 15% para seis ou mais fetos (Evans, 2001). Supôs-se que a habilidade e a experiência do operador seriam responsáveis pelas taxas baixas e declinantes de perda de gestações.

### ■ Interrupção seletiva

Com a identificação de fetos múltiplos discordantes quanto a anormalidades estruturais ou genéticas, há três opções disponíveis: abortamento de todos os fetos, interrupção seletiva dos fetos anormais, ou manutenção da gravidez. Considerando que as anomalias em geral não são descobertas antes do segundo trimestre, a interrupção seletiva costuma ser realizada mais tarde na gestação e implica maiores riscos do que a redução seletiva. Esse procedimento, portanto, não é realizado a não ser que a anomalia seja grave, mas não letal. Assim, uma gestação de trigêmeos em que um dos fetos seja portador da síndrome de Down pode ser candidata à interrupção seletiva, o que não ocorre nos casos de gêmeos em que um deles é portador da trissomia do 18. Em alguns casos, deve-se considerar a possibilidade de interrupção porque o gêmeo anormal pode representar uma ameaça ao feto normal. Por exemplo, o polidrâmnio patológico em um gêmeo com atresia do esôfago pode levar ao nascimento prematuro de seu irmão.

Entre os pré-requisitos à interrupção seletiva, estão diagnóstico preciso da anomalia fetal e certeza absoluta sobre o posicionamento do feto. Assim, se for realizada amniocentese para exame genético em uma gestação múltipla, deverá ser realizado o mapeamento do útero com a localização de todos os fetos marcada no momento do procedimento diagnóstico. A interrupção seletiva deve ser realizada apenas em gestações multifetais multicoriônicas, a não ser que seja usado algum procedimento especial, como a interrupção de cordão umbilical, para evitar que haja danos aos fetos sobreviventes (Lewi,



2006). Roman e colaboradores (2010) compararam 40 casos de coagulação bipolar de cordão umbilical com 20 casos de ablação por radiofrequência para tratamento de gestações multifetais monócôricas complicadas no meio da gravidez. Os autores encontraram taxas semelhantes de sobrevivência de 87 e 88%, e idade gestacional média ao nascimento acima de 36 semanas para ambos os procedimentos. Prefumo e colaboradores (2013) relataram preliminarmente sua experiência com ablação por micro-ondas do cordão umbilical para interrupção seletiva em duas gestações de gêmeos monócôricos. Uma gravidez sofreu aborto em sete dias e a outra resultou em nascimento a termo de feto único com 39 semanas de gestação.

Evans e colaboradores (1999) realizaram a revisão mais abrangente dos resultados obtidos até então com interrupção seletiva no segundo trimestre indicada por anormalidades fetais. Foram analisados 402 casos de oito centros em todo o mundo. Nesses casos, havia 345 gêmeos, 39 trigêmeos e 18 quadrigêmeos. A interrupção seletiva, usando cloreto de potássio, resultou no nascimento de um ou mais neonatos viáveis em 90% dos casos, com idade gestacional média de 35,7 semanas. Houve perda total da gravidez em 7,1% das reduzidas a feto único e em 13% das reduzidas a gêmeos. A idade gestacional no momento do procedimento não pareceu afetar a taxa de gestações perdidas. Várias perdas ocorreram porque a gravidez era de fato monócôrica, e o cloreto de potássio determinou também a morte do feto normal em razão de anastomoses vasculares placentárias.

### ■ Questões éticas

As questões éticas associadas a estas técnicas são praticamente infinitas. Há justificativa com base no conceito de beneficência para oferecer interrupção seletiva nos casos em que a continuação desta gestação signifique uma ameaça à vida dos outros fetos. A decisão final de continuar com a gestação sem intervenção, interromper toda a gravidez ou optar por interrupção seletiva deve ser tomada unicamente pela paciente (Chervenak, 2013). O leitor interessado no tema é instado a procurar as excelentes revisões feitas por Evans e colaboradores (1996, 2004) e Simpson e Carson (1996).

### ■ Consentimento informado

Antes de proceder ao término ou à redução seletivos, a discussão deve incluir as taxas de morbidade e mortalidade esperadas caso a gravidez prossiga normalmente; as taxas de morbidade e mortalidade esperadas para os gêmeos ou trigêmeos sobreviventes, e os riscos relacionados com o próprio procedimento.

Com os casais fazendo tratamento para infertilidade, o ideal é que a questão da redução seletiva seja discutida *antes* da concepção. Grobman e colaboradores (2001) relataram que esses casais em geral não conheciam os riscos associados à gestação múltipla e que se mostraram menos desejosos de terem gravidez múltipla após terem sido informados sobre os riscos.

Os riscos compartilhados pelos procedimentos de redução e interrupção seletivas são:

1. Aborto dos fetos remanescentes;
2. Aborto do(s) feto(s) errado(s) (normal ou normais);
3. Retenção de fetos estrutural ou geneticamente anormais após redução no número de fetos;
4. Lesão sem morte do feto;
5. Trabalho de parto pré-termo;
6. Fetos discordantes ou com restrição do crescimento;

7. Infecção, hemorragia ou coagulopatia intravascular disseminada materna em razão de retenção de produtos da concepção.

O procedimento deve ser realizado por profissional com habilidade e experiência em procedimentos guiados por ultrassonografia.

### ■ Reações psicológicas

Os casais que optam pelos procedimentos de redução ou interrupção seletivas consideram essa decisão altamente angustiante. Schreiner-Engel e colaboradores (1995) estudaram retrospectivamente as reações emocionais de 100 mulheres após redução seletiva. Conquanto 70% delas tenham sofrido com o luto de seus fetos mortos, na maioria dos casos o sofrimento perdurou apenas um mês. Os sintomas depressivos persistentes foram leves, ainda que tristeza e culpa moderadamente intensas tenham persistido em muitas delas. Felizmente, a maioria pode se consolar com a ideia de perder alguns fetos para preservar a vida dos remanescentes. De fato, 93% das mulheres manifestaram que tomariam a mesma decisão novamente.

## REFERÊNCIAS

- Abel EL, Kruger ML: Maternal and paternal age and twinning in the United States, 2004–2008. *J Perinat Med* 40:237, 2012
- Alamia V Jr, Royek AB, Jaekle RK, et al: Preliminary experience with a prospective protocol for planned vaginal delivery of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 179:1133, 1998
- Alexander JM, Leveno KJ, Rouse D, et al: Cesarean delivery for the second twin. *Obstet Gynecol* 112(4):748, 2008
- Allen VM, Windrim R, Barrett J, et al: Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *BJOG* 108:931, 2001
- Alran S, Sibony O, Luton D, et al: Maternal and neonatal outcome of 93 consecutive triplet pregnancies with 71% vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:554, 2004
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. Practice Bulletin No. 56, October 2004, Reaffirmed 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasonography in pregnancy. Practice Bulletin No. 101, February 2009, Reaffirmed 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Multifetal pregnancy reduction. Committee Opinion No. 553, February 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin No. 115, August 2010, Reaffirmed 2013b
- American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology: Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril* 99(1):44, 2013
- Ananth CV, Chauhan SP: Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol* 36:156, 2012
- Andrews WW, Leveno KJ, Sherman ML, et al: Elective hospitalization in the management of twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 77:826, 1991
- Antsaklis A, Fotodotis M, Sindos M, et al: Trends in twin pregnancies and mode of delivery during the last 30 years: inconsistency between guidelines and clinical practice. *J Perinat Med* 41(4):355, 2013
- Arabin B, Halbesma JR, Vork F, et al: Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 31:122, 2003
- Arabin B, van Eyck J: Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):154.e1, 2009
- Armson BA, O'Connell C, Persad V, et al: Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin. *Obstet Gynecol* 108(3 Pt 1):556, 2006
- Aston K, Peterson C, Carrell D: Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction* 136(4):377, 2008
- Bagchi S, Salihu HM: Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes. *J Obstet Gynaecol* 26(4):291, 2006



- Barrett JFR, Hannah ME, Hutton EK, et al: A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 369:1295, 2013
- Baschat AA, Barber J, Pedersen N, et al: Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 209:1.e1, 2013
- Battista L, Winovitch KC, Rumney PJ, et al: A case-control comparison of the effectiveness of betamethasone to prevent neonatal morbidity and mortality in preterm twin and singleton pregnancies. *Am J Perinatol* 25(7):449, 2008
- Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, et al: Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 198:438.e1, 2008
- Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, et al: The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 21:1531, 2006
- Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, et al: Antenatal origin of neurological damage in newborn infants. 2. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 162:1230, 1990
- Bekiesinka-Figatowska M, Herman-Sucharska I, Romaniuk-Doroszewska A, et al: Diagnostic problems in case of twin pregnancies: US vs MRI study. *J Perinat Med* 41(5):535, 2013
- Benirschke K, Kim CK: Multiple pregnancy. *N Engl J Med* 288:1276, 1973
- Bennett D, Dunn LC: Genetical and embryological comparisons of semilethal t-alleles from wild mouse populations. *Genetics* 61:411, 1969
- Berghella V, Odibo AO, To MS, et al: Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 106(1):181, 2005
- Blickstein I, Goldman RD, Kupferminc M: Delivery of breech first twins: a multicenter retrospective study. *Obstet Gynecol* 95:37, 2000
- Blickstein I, Perlman S: Single fetal death in twin gestations. *J Perinat Med* 41:65, 2013
- Boyle B, McConkey R, Garne E, et al: Trends in the prevalence, risk and pregnancy outcome of multiple births with congenital anomaly: a registry-based study in 14 European countries 1984–2007. *BJOG* 120:707, 2013
- Brady PC, Correia KF, Missmer SA, et al: Early  $\beta$ -human chorionic gonadotropin trends in vanishing twin pregnancies. *Fertil Steril* 100(1):116, 2013
- Bulmer MG: The effect of parental age, parity, and duration of marriage on the twinning rate. *Hum Genet* 23:454, 1959
- Cahill A, Stamilio DM, Paré E, et al: Vaginal birth after cesarean (VBAC) attempt in twin pregnancies: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 193:1050, 2005
- Campbell DM: Maternal adaptation in twin pregnancy. *Semin Perinatol* 10:14, 1986
- Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, et al: Prevention of preterm birth in triplets using 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 1):285, 2009
- Caritis SN, Simhan H, Zhao Y, et al: Relationship between 17-hydroxyprogesterone caproate concentrations and gestational age at delivery in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 207:396.e1, 2012
- Caukwell S, Murphy DJ: The effect of mode of delivery and gestational age on neonatal outcome of the non-cephalic-presenting second twin. *Am J Obstet Gynecol* 187:1356, 2002
- Cetingoz E, Cam C, Sakalh M, et al: Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 283:423, 2011
- Challis D, Gratacos E, Deprest JA: Cord occlusion techniques for selective termination in monochorionic twins. *J Perinat Med* 27:327, 1999
- Chang E, Park M, Kim Y, et al: A case of successful selective abortion using radio-frequency ablation in twin pregnancy suffering from severe twin to twin transfusion syndrome. *J Korean Med Sci* 24:513, 2009
- Chasen ST, Luo G, Perni SC, et al: Are in vitro fertilization pregnancies with early spontaneous reduction high risk? *Am J Obstet Gynecol* 195:814, 2006
- Chauhan SP, Roberts WE, McLaren RA, et al: Delivery of the nonvertex second twin: breech extraction versus external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol* 173:1015, 1995
- Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, et al: Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):305, 2010
- Chervenak FA, McCullough LB: Ethical challenges in the management of multiple pregnancies: the professional responsibility model of perinatal ethics. *J Perinat Med* 41:61, 2013
- Choi Y, Bishai D, Minkovitz CS: Multiple births are a risk factor for postpartum maternal depressive symptoms. *Pediatrics* 123(4):1147, 2009
- Christensen K, Petersen I, Skytthe A, et al: Comparison of academic performance of twins and singletons in adolescence: follow-up study. *BMJ* 333:1095, 2006
- Cohen M, Kohl SG, Rosenthal AH: Fetal interlocking complicating twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 91:407, 1965
- Combs CA, Garite T, Maurel K, et al: 17-Hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):221.e1, 2011
- Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, et al: Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 203:128.e1, 2010
- Corsello G, Piro E: The world of twins: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23(S3):59, 2010
- Crombleholme TM, Shera D, Lee H, et al: A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 197:396.e1, 2007
- Crowther CA, Han S: Hospitalization and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD000110, 2010
- D'Alton ME: Delivery of the second twin. *Obstet Gynecol* 115(2):221, 2010
- Davidson L, Easterling TR, Jackson JC, et al: Breech extraction of low-birth-weight second twins. *Am J Obstet Gynecol* 166:497, 1992
- De Paepe ME, DeKoninck P, Friedman RM: Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta* 26(6):471, 2005
- Derbent A, Simavli S, Gumus I, et al: Nifedipine for the treatment of preterm labor in twin and singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 284:821, 2011
- DeVoe LD: Antenatal fetal assessment: multifetal gestation—an overview. *Semin Perinatol* 32:281, 2008
- Diamond MP, Mitwally M, Casper R, et al: Estimating rates of multiple gestation pregnancies: sample size calculation from the assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial. *Contemp Clin Trials* 32:902, 2011
- Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, et al: Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 186:77, 2002
- Dodd J, Crowther C: Multifetal pregnancy reduction of triplet and higher-order multiple pregnancies to twins. *Fertil Steril* 81(5):1420, 2004
- Dodd JM, Crowther CA: Reduction of the number of fetuses for women with a multiple pregnancy. *Cochran Database Syst Rev* 10:CD003932, 2012
- Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi S, et al: Twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and co-existent live fetus: two case reports and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 279:431, 2009
- Donner C, Shahabi S, Thomas D, et al: Selective feticide by embolization in twin-twin transfusion syndrome. A report of two cases. *J Reprod Med* 42:747, 1997
- Dor J, Shalev J, Mashlach S, et al: Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest* 13:55, 1982
- Durnwald CP, Momirova V, Rouse DJ, et al: Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17- $\alpha$  hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23(12):1360, 2010
- Eddib A, Rodgers B, Lawler J, et al: Monochorionic pseudomonoamniotic twin pregnancy with fetal demise of one twin and development of maternal consumptive coagulopathy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28:735, 2006
- Edris F, Oppenheimer L, Yang Q, et al: Relationship between intertwin delivery interval and metabolic acidosis in the second twin. *Am J Perinatol* 23(8):481, 2006
- Ehsanipoor R, Arora N, Lagrew DC, et al: Twin versus singleton pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(6):658, 2012
- Ekelund CK, Skibsted L, Sogaard K, et al: Dizygotic monochorionic twin pregnancy conceived following intracytoplasmic sperm injection treatment and complicated by twin-twin transfusion syndrome and blood chimerism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:282, 2008
- Elimian A, Figueroa R, Nigam S, et al: Perinatal outcome of triplet gestation: does prophylactic cerclage make a difference? *J Matern Fetal Neonatal Med* 8:119, 1999
- Elliott JP: Preterm labor in twins and high-order multiples. *Clin Perinatol* 34:599, 2007
- Elliott JP, Finberg HJ: Biophysical profile testing as an indicator of fetal well-being in high-order multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 172:508, 1995
- Ericson A, Källén B, Aberg A: Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 4(2):63, 2001
- Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, et al: Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* 184:97, 2001
- Evans MI, Ciorica D, Britt DW, et al: Update on selective reduction. *Prenat Diagn* 25:807, 2005
- Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, et al: Elective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 181:893, 1999



- Evans MI, Johnson MP, Quintero RA, et al: Ethical issues surrounding multifetal pregnancy reduction and selective termination. *Clin Perinatol* 23:437, 1996
- Evans MI, Kaufman MI, Urban AJ, et al: Fetal reduction from twins to a singleton: a reasonable consideration? *Obstet Gynecol* 104:1423, 2004
- Faye-Petersen OM, Heller DS, Joshi VV: *Handbook of Placental Pathology*, 2nd ed, London, Taylor & Francis, 2006
- Fellman J, Eriksson AW: Secondary sex ratio in multiple births. *Twin Res Hum Genet* 13(1):101, 2010
- Ford AA, Bateman BT, Simpson LL: Vaginal birth after cesarean delivery in twin gestations: a large, nationwide sample of deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 195:1138, 2006
- Fox H, Sebire NJ: *Pathology of the Placenta*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007
- Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, et al: Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol* 31(2):163, 2014
- Fox NS, Silverstein M, Bender S, et al: Active second-stage management in twin pregnancies undergoing planned vaginal delivery in a U.S. population. *Obstet Gynecol* 115:229, 2010
- Francois K, Ortiz J, Harris C, et al: Is peripartum hysterectomy more common in multiple gestations? *Obstet Gynecol* 105:1369, 2005
- Fusi L, Gordon H: Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *BJOG* 97:511, 1990
- Fusi L, McParland P, Fisk N, et al: Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 78:517, 1991
- Gabriel R, Harika G, Saniez D, et al: Prolonged intravenous ritodrine therapy: a comparison between multiple and singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 57:65, 1994
- Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, et al: The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 85:553, 1995
- Ghi T, Nanni M, Pierantoni L, et al: Neonatal respiratory morbidity in twins versus singletons after elective prelabor cesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 166:156, 2013
- Giles W, Bisits A, O'Callaghan S, et al: The Doppler assessment in multiple pregnancy randomized controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG* 110:593, 2003
- Giles WB, Trudinger BJ, Cook CM, et al: Doppler umbilical artery studies in the twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 76(6):1097, 1990
- Giuffre M, Piro E, Corsello G: Prematurity and twinning. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(53):6, 2012
- Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, et al: The effect of a "vanishing twin" on biochemical and ultrasound first trimester screening markers for Down's syndrome in pregnancies conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 24(1):55, 2009
- Glinianaia SV, Rankin J, Wright C: Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 23:1306, 2008
- Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al: The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 175:1047, 1996
- Gonzalez NL, Goya M, Bellart J, et al: Obstetric and perinatal outcome in women with twin pregnancy and gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(7):1084, 2012
- Goodnight W, Newman R: Optimal nutrition for improved twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 114:1121, 2009
- Gourheux N, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, et al: Twin-to-twin delivery interval: is a time limit justified? *Gynecol Obstet Fertil* 35(10):982, 2007
- Greene MF: Comment on: A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 369(14):1365, 2013
- Grobman WA, Milad MP, Stout J, et al: Patient perceptions of multiple gestations: an assessment of knowledge and risk aversion. *Am J Obstet Gynecol* 185:920, 2001
- Grobman WA, Peaceman AM, Haney EI, et al: Neonatal outcomes in triplet gestations after a trial of labor. *Am J Obstet Gynecol* 179:942, 1998
- Gyamfi C, Mele L, Wapner R, et al: The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 203:219.e1, 2010
- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al: Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 94:869, 1999
- Hack KE, Derks JB, Elias SG, et al: Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 115:58, 2008
- Hack KE, Derks JB, Schaap AH: Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 1):353, 2009
- Haggarty P, McCallum H, McBain H, et al: Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilization: prospective cohort study. *Lancet* 367(9521):1513, 2006
- Hall JG: Twinning. *Lancet* 362:735, 2003
- Harris DW: Superfecundation: letter. *J Reprod Med* 27:39, 1982
- Hasbargen U, Lohse P, Thaler CJ: The number of dichorionic twin pregnancies is reduced by the common MTHFR 677C→T mutation. *Hum Reprod* 15(12):2659, 2000
- Hernandez JS, Twickler DM, McIntire DD, et al: Hydramnios in twin gestations. *Obstet Gynecol* 120(4):759, 2012
- Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, et al: Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 192(1):96, 2005
- Hibbeln JF, Shors SM, Byrd Se: MRI: is there a role in obstetrics? *Clin Obstet Gynecol* 55(1):352, 2012
- Hill LM, Krohn M, Lazebnik N, et al: The amniotic fluid index in normal twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 182(4):950, 2000
- Hillman SC, Morris RK, Kilby MD: Co-twin prognosis after single fetal death. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 118(4):928, 2011
- Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, et al: Dizygotic twinning. *Hum Reprod Update* 14:37, 2008
- Hoffmann E, Oldenburg A, Rode L, et al: Twin births: cesarean section or vaginal delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(4):463, 2012
- Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, et al: Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 188:220, 2003
- Hollier LM, McIntire DD, Leveno KJ: Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. *Obstet Gynecol* 94:1006, 1999
- Hu LS, Caire J, Twickler DM: MR findings of complicated multifetal gestations. *Pediatr Radiol* 36:76, 2006
- Huber A, Diehl W, Zikulnig L, et al: Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:45, 2006
- Joo JG, Csaba A, Szigeti Z, et al: Spontaneous abortion in multiple pregnancy: focus on fetal pathology. *Pathol Res Pract* 208:458, 2012
- Joseph KS, Allen AC, Dodds L, et al: Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins. *Obstet Gynecol* 98:57, 2001
- Kahn B, Lumey LH, Zybert PA, et al: Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. *Obstet Gynecol* 102:685, 2003
- Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, et al: Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:806, 2003
- Kaufman D, Du L, Velcek F, et al: Fetus-in-fetu. *J Am Coll Surg* 205(2):378, 2007
- Kawaguchi H, Ishii K, Yamamoto R, et al: Perinatal death of triplet pregnancies by chorionicity. *Am J Obstet Gynecol* 209(1):36.e1, 2013
- Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE, et al: Placental pathology, birthweight discordance, and growth restriction in twin pregnancy: results of the ESPRIT Study. *Am J Obstet* 207(3):220.e1, 2012
- Kilpatrick SJ, Jackson R, Croughan-Minihane MS: Perinatal mortality in twins and singletons matched for gestational age at delivery at > or = 30 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 174:66, 1996
- Kim JH, Park SW, Lee JJ: Birth weight reference for triples in Korea. *J Korean Med Sci* 25:900, 2010
- Klein K, Mailath-Pokorny M, Elhenicky M, et al: Mean, lowest, and highest pulsatility index of the uterine artery and adverse pregnancy outcome in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 205:549.e1, 2011
- Knox G, Morley D: Twinning in Yoruba women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 67:981, 1960
- Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuck M: Trends in twin birth outcomes and prenatal care utilization in the United States, 1981–1997. *JAMA* 283:335, 2000
- Kuleva M, Youssef A, Maroni E, et al: Maternal cardiac function in normal twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38:575, 2011
- Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW Jr, et al: Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med* 369(23):2218, 2013
- Langer B, Boudier E, Gasser B, et al: Antenatal diagnosis of brain damage in the survivor after the second trimester death of a monochorionic monoamniotic co-twin: case report and literature review. *Fetal Diagn Ther* 12:286, 1997
- Lanna MM, Rustico MA, Dell'Avanzo M, et al: Bipolar cord coagulation for selective deicide in complicated monochorionic twin pregnancies: 118 consecutive cases at a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39:407, 2012
- Lantieri T, Revelli A, Gaglioti P, et al: Superfetation after ovulation induction and intrauterine insemination performed during an unknown ectopic pregnancy. *Reprod Biomed Online* 20(5):664, 2010
- Lee H, Wagner AJ, Sy E, et al: Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 196:459.e1, 2007
- Lee HC, Gould JB, Boscardin WJ, et al: Trends in cesarean delivery for twin births in the United State 1995–2008. *Obstet Gynecol* 118(5):1095, 2011
- Lee YM, Wylie BJ, Simpson LL, et al: Twin chorionicity and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 111:301, 2008



- Leftwich HK, Zaki MN, Wilkins I, et al: Labor patterns in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 209(3):254.e1, 2013
- Legro RS, Kunselman AR, Brzyski RG, et al: The pregnancy in polycystic ovary syndrome II (PPCOS II) trial: rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Contemp Clin Trials* 33:470, 2012
- Leung TY, Tam WH, Leung TN, et al: Effect of twin-to-twin delivery interval on umbilical cord blood gas in the second twins. *BJOG* 109(1):63, 2002
- Leveno KJ, Quirk JG, Whalley PJ, et al: Fetal lung maturation in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 148:405, 1984
- Lewi L, Deprest J, Hecher K: The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):19, 2013
- Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, et al: Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 194(3):782, 2006
- Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, et al: The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 293(3):213.e1, 2010
- Liem S, Schuit E, Hegerman M, et al: Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicenter, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 382(9901):1341, 2013
- Livingston JC, Lim FY, Polzin W, et al: Intrafetal radiofrequency ablation for twin reversed arterial perfusion (TRAP): a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 197:399.e1, 2007
- Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, et al: Second-trimester asynchronous multifetal delivery results in poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 103:77, 2004
- Lopriore E, Oepkes D: Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome. *Early Hum Dev* 87:595, 2011
- Lorenz JM: Neurodevelopmental outcomes of twins. *Semin Perinatol* 36(3):201, 2012
- Luke B: The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 84:101, 1994
- Luke B, Brown MB: Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 198:401.e1, 2008
- MacDonald-Wallis C, Lawlor DA, Fraser A, et al: Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, preeclamptic, and essential hypertensive pregnancies. *Hypertension* 59:1241, 2012
- MacGillivray I: Epidemiology of twin pregnancy. *Semin Perinatol* 10:4, 1986
- Magann EF, Chauhan SP, Whitworth NS, et al: Determination of amniotic fluid volume in twin pregnancies: ultrasonographic evaluation versus operator estimation. *Am J Obstet Gynecol* 182:1606, 2000
- Mahone PR, Sherer DM, Abramowicz JS, et al: Twin-twin transfusion syndrome: rapid development of severe hydrops of the donor following selective fetocide of the hydropic recipient. *Am J Obstet Gynecol* 169:166, 1993
- Mahony BS, Mulcahy C, McCauliffe F, et al: Fetal death in twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90(11):1274, 2011
- Manning FA (ed): Fetal biophysical profile scoring. In *Fetal Medicine: Principles and Practices*. Norwalk, Appleton & Lange, 1995, p 288
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1, 2012
- Mathews TH, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 61(8):1, 2013
- Maynard SE, Moore Simas TA, Solitro MJ, et al: Circulating angiogenic factors in singleton vs multiple gestation pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 198:200.e1, 2008
- McClamrock HD, Jones HW, Adashi EY: Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril* 97(4):802, 2012
- McElrath TF, Norwitz ER, Robinson JN, et al: Differences in TDx fetal lung maturity assay values between twin and singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 182:1110, 2000
- McHugh K, Kiely EM, Spitz L: Imaging of conjoined twins. *Pediatr Radiol* 36:899, 2006
- McMahon KS, Neerhof MG, Haney EI, et al: Prematurity in multiple gestations: identification of patients who are at low risk. *Am J Obstet Gynecol* 186:1137, 2002
- McPherson JA, Odibo o, Shanks AL, et al: Impact of chorionicity on risk and timing of intrauterine fetal demise in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 207:190.e1, 2012
- Mhyre JM: Maternal mortality. *Curr Opin Anesthesiol* 25:277, 2012
- Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, et al: Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:965, 2007
- Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ: Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):10, 2012
- Moise KJ, Dorman K, Lamvu G, et al: A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 193:701, 2005
- Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al: Prospective risk of stillbirth: monochorionic diamniotic twins vs dichorionic twins. *J Perinat Med* 40:245, 2012
- Muggli EE, Halliday JL: Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *MJA* 186(5):243, 2007
- Muleba N, Dashe N, Yost D, et al: Respiratory morbidity among second-born twins. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal Fetal Medicine, Reno, Nevada, February 7–12, 2005
- Mutchinick OM, Luna-Munoz L, Amar E, et al: Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the international clearinghouse for birth defects surveillance and research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 15:157C(4):274, 2011
- Newman RB, Krombach S, Myers MC, et al: Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 186:634, 2002
- Niemann I, Sunde L, Petersen LK: Evaluation of the risk of persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with diploid hydatidiform mole and coexisting normal fetus. *Am J Obstet Gynecol* 197:45.e1, 2007
- Norman JE, Mackenzie F, Owen P, et al: Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 373:2034, 2009
- Nylander PP: Biosocial aspects of multiple births. *J Biosoc Sci* 3:29, 1971
- Nylander PP: Serum levels of gonadotropins in relation to multiple pregnancy in Nigeria. *BJOG* 80:651, 1973
- Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, et al: Customized growth charts for twin gestations to optimize identification of small-for-gestational age fetuses at risk of intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:637, 2013
- O'Donoghue KO, Barlgie O, Pasquini L: Interstitial laser therapy for fetal reduction in monochorionic multiple pregnancy: loss rate and association with aplasia cutis congenita. *Prenat Diagn* 28:535, 2008
- Olusanya BO, Solanke OA: Perinatal correlates of delayed childbearing in a developing country. *Arch Gynecol Obstet* 285(4):951, 2012
- Ong SS, Zamora J, Khan KS, et al: Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 113:992, 2006
- Painter JN, Willemsen G, Nyholt D, et al: A genome wide linkage scan for dizygotic twinning in 525 families of mothers of dizygotic twins. *Human Reprod* 25(6):1569, 2010
- Pakrashi T, Defranco EA: The relative proportion of preterm births complicated by premature rupture of membranes in multifetal gestations: a population-based study. *Am J Perinatol* 30:69, 2013
- Peaceman AM, Kuo L, Feinglass J: Infant morbidity and mortality associated with vaginal delivery in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 200(4):462.e1, 2009
- Pettit KE, Merchant M, Machin GA, et al: Congenital heart defects in a large, unselected cohort of monochorionic twins. *J Perinatol* 33:467, 2013
- Prefumo F, Cabassa P, Fichera A, et al: Preliminary experience with microwave ablation for selective fetocide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:469, 2013
- Pritchard JA: Changes in blood volume during pregnancy. *Anesthesiology* 26:393, 1965
- Quarello E, Molho M, Ville Y: Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20:589, 2007
- Quigley MM, Cruikshank DP: Polyhydramnios and acute renal failure. *J Reprod Med* 19:92, 1977
- Quinn KH, Cao CT, Lacoursiere Y, et al: Monoamniotic twin pregnancy: continuous inpatient electronic fetal monitoring—an impossible goal? *Am J Obstet Gynecol* 204:161, 2011
- Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, et al: Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 194:982, 2006
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 19:550, 1999
- Quintero RA, Reich H, Puder KS, et al: Brief report: umbilical-cord ligation in an acardiac twin by fetoscopy at 19 weeks gestation. *N Engl J Med* 330:469, 1994
- Rana S, Hacker MR, Modest AM, et al: Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia novelty and significance. *Hypertension* 60:451, 2012
- Ray B, Platt MP: Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks' gestation: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94(2):F140, 2009

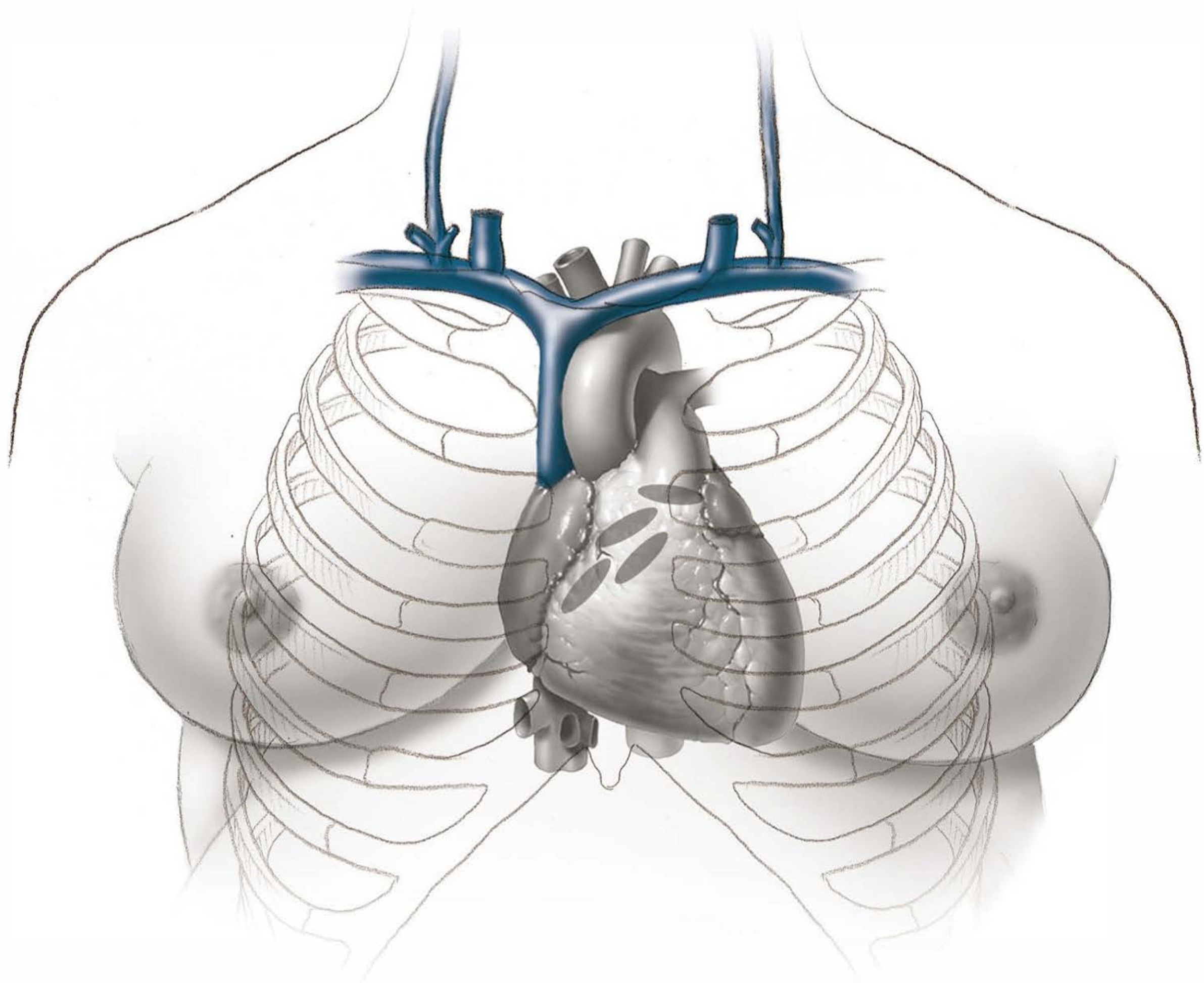


- Rayburn WF, Lavin JP Jr, Miodovnik M, et al: Multiple gestation: time interval between delivery of the first and second twins. *Obstet Gynecol* 63:502, 1984
- Rebarber A, Roman AS, Istwan N, et al: Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 193:1193, 2005
- Record RG, McKeown T, Edwards JH: An investigation of the difference in measured intelligence between twins and single births. *Ann Hum Genet* 34(1):11, 1970
- Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004454, 2006
- Roberts D, Gates S, Kilby M, et al: Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:701, 2008
- Robinson BK, Miller RS, D'Alton ME, et al: Effectiveness of timing strategies for delivery of monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 207:53, 2012
- Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, et al: Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 194:796, 2006
- Rode L, Klein K, Nicolaides KH, et al: Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38:272, 2011
- Roman A, Papanna R, Johnson A, et al: Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs bipolar cord coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:37, 2010
- Ronalds GA, De Stavola BL, Leon DA: The cognitive cost of being a twin: evidence from comparisons within families in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *BMJ* 331(7528):1306, 2005
- Rossi AC, D'Addario V: Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 198:147, 2008
- Rossi AC, D'Addario V: Umbilical cord occlusion for selective fetocide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):123, 2009
- Rossi AC, Mullin PM, Chmait RH: Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 118(5):523, 2011
- Rothman KJ: Fetal loss, twinning and birthweight after oral contraceptive use. *N Engl J Med* 297:468, 1977
- Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al: A trial of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 357:454, 2007
- Rouse DJ, Skopec GS, Zlatnik FJ: Fundal height as a predictor of preterm twin delivery. *Obstet Gynecol* 81:211, 1993
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Management of monochorionic twin pregnancy. Green-Top Guideline No. 51, December 2008
- Rydström H: Prognosis for twins with birthweight < 1,500 g: the impact of cesarean section in relation to fetal presentation. *Am J Obstet Gynecol* 163:528, 1990
- Salomon LJ, Örtqvist L, Aegerter P, et al: Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 203(5):444.e1, 2010
- Scheier M, Molina F: Outcome of twin reversed arterial perfusion sequence following treatment with interstitial laser: a retrospective study. *Fetal Diagn Ther* 31:35, 2012
- Schreiner-Engel P, Walther VN, Mindes J, et al: First-trimester multifetal pregnancy reduction: acute and persistent psychologic reactions. *Am J Obstet Gynecol* 172:544, 1995
- Sebire NJ, Foscett M, Paradinas FJ, et al: Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 359:2165, 2002
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 351:136, 2004
- Senat MV, Porcher R, Winer N, et al: Prevention of preterm delivery by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 208(3):194.e1, 2013
- Simpson JL, Carson SA: Multifetal reduction in high-order gestations: a nonselective procedure? *J Soc Gynecol Invest* 3:1, 1996
- Simpson LL: Ultrasound in twins: dichorionic and monochorionic. *Semin Perinatol* 37(5):348, 2013
- Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al: Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 27(4):181, 2010
- Smith GC, Fleming KM, White IR: Birth order of twins and risk of perinatal death related to delivery in England, Northern Ireland, and Wales, 1994–2003: retrospective cohort study. *BMJ* 334(7593):576, 2007
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL: Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):3, 2013
- Spencer R: Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: part I: embryogenesis. *Clin Anat* 13:36, 2000
- Spencer R: Parasitic conjoined twins: external, internal (fetuses in fetu and teratomas), and detached (acardiacs). *Clin Anat* 14:428, 2001
- Sperling L, Kiil C, Larsen LU, et al: Naturally conceived twins with monochorionic placentation have the highest risk of fetal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28:644, 2006
- Spitz L, Kiely EM: Conjoined twins. *JAMA* 289:1307, 2003
- Stein W, Misselwitz B, Schmidt S: Twin-to-twin delivery time interval: influencing factors and effect on short term outcome of the second twin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(3):346, 2008
- Strandskov HH, Edelen EW, Siemens GJ: Analysis of the sex ratios among single and plural births in the total white and colored U.S. populations. *Am J Phys Anthropol* 4:491, 1946
- Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Bomba-Opon D, et al: IVG versus spontaneous twin pregnancies—which are at higher risk of complications? *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(12):2725, 2012
- Talauliker VS, Arulkumaran S: Reproductive outcomes after assisted conception. *Obstet Gynecol Surv* 67(9):566, 2012
- Tan KL, Goon SM, Salmon Y, et al: Conjoined twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 50:373, 1971
- Tannuri A, Batatinha J, Velhote M, et al: Conjoined twins—twenty years' experience at a reference center in Brazil. *Clinics* 68(3):371, 2013
- Taylor M, Rebarber A, Saltzman DH, et al: Induction of labor in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol* 120(2):297, 2012
- Thorngren-Jerneck K, Herbst A: Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 98(1):65, 2001
- Thorson HL, Ramaeker DM, Emery ST: Optimal interval for ultrasound surveillance in monochorionic twin gestations. *Obstet Gynecol* 117(1):131, 2011
- To MS, Fonseca EB, Molina FS, et al: Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 194(5):1360, 2006
- Trivedi AN, Gillett WR: The retained twin/triplet following a preterm delivery—an analysis of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 38:461, 1998
- Varner MW, Leindecker S, Spong CY, et al: The Maternal-Fetal Medicine Unit Cesarean Registry: trial of labor with a twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 193:135, 2005
- Vintzileos AM, Ananth CV, Kontopoulos E, et al: Mode of delivery and risk of stillbirth and infant mortality in triplet gestations: United States, 1995 through 1998. *Am J Obstet Gynecol* 192:464, 2005
- Vora NL, Ruthazer R, House M, et al: Triplet ultrasound growth parameters. *Obstet Gynecol* 107:694, 2006
- Wada H, Nunogami K, Wada T, et al: Diffuse brain damage caused by acute twin-twin transfusion during late pregnancy. *Acta Paediatr Jpn* 40:370, 1998
- Walker MC, Murphy KE, Pan S, et al: Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 111:1294, 2004
- Waller DK, Tita TN, Annegers JF: Rates of twinning before and after fortification of foods in the U.S. with folic acid, Texas, 1996 to 1998. *Paediatr Perinat Epidemiol* 17(4):378, 2003
- Wen SW, Demissie K, Yang Q, et al: Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 191:254, 2004
- Wenstrom KD, Syrop CH, Hammitt DG, et al: Increased risk of monochorionic twinning associated with assisted reproduction. *Fertil Steril* 60:510, 1993
- White C, Wyshak G: Inheritance in human dizygotic twinning. *N Engl J Med* 271:1003, 1964
- Wright VC, Chang J, Jeng G, et al: Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2005. *MMWR* 57(5):1, 2008
- Wolfe MD, de la Torre L, Moore LE, et al: Is the protocol for induction of labor in singletons applicable to twin gestations? *J Reprod Med* 58(304):137, 2013
- Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, et al: Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004733, 2005
- Yang Q, Wen SW, Chen Y, et al: Occurrence and clinical predictors of operative delivery for the vertex second twin after normal vaginal delivery of the first twin. *Am J Obstet Gynecol* 192(1):178, 2005a
- Yang Q, Wen SW, Chen Y, et al: Neonatal death and morbidity in vertex-nonvertex second twins according to mode of delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 192(3):840, 2005b
- Zech NH, Wisser J, Natalucci G, et al: Monochorionic-diamniotic twins discordant in gender form a naturally conceived pregnancy through postzygotic sex chromosome loss in a 47,XXY zygote. *Prenat Diagn* 28:759, 2008
- Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, et al: Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta* 34:589, 2013



SEÇÃO 12

# COMPLICAÇÕES CLÍNICAS E CIRÚRGICAS





# Considerações Gerais e Avaliação Materna

PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS DURANTE A GRAVIDEZ . . .	927
CIRURGIA LAPAROSCÓPICA DURANTE A GRAVIDEZ . . . . .	927
TÉCNICAS DE IMAGEM . . . . .	929
RADIAÇÃO IONIZANTE . . . . .	930
RADIOTERAPIA. . . . .	932
RADIODIAGNÓSTICO. . . . .	932
ULTRASSONOGRAFIA (US) . . . . .	934
IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. . . . .	934
DIRETRIZES PARA AS IMAGENS DIAGNÓSTICAS DURANTE A GRAVIDEZ . . . . .	937

*Nunca penalize uma mulher por ela estar grávida.* As gestantes são suscetíveis a qualquer dos distúrbios clínicos e cirúrgicos que podem afetar mulheres em idade fértil. Alguns desses, especialmente aqueles crônicos, com frequência precedem a gravidez, mas também podem complicar agudamente uma gestação que de outra forma seria normal. É difícil quantificar de forma precisa os distúrbios não obstétricos capazes de complicar a gravidez, embora possam ser feitas algumas estimativas. Por exemplo, em uma população atendida em sistema privado de atenção primária observou-se uma taxa de hospitalização antenatal de 10,1 por 100 nascimentos (Gazmararian, 2002). Dessas hospitalizações, cerca de um terço foi por quadros não obstétricos que incluíram doenças renais, pulmonares e infecciosas. Em outro estudo de 2002, conduzido pelo Nationwide Inpatient Sample, a taxa de lesão hospitalar foi de 4,1 gestantes a cada 1.000 nascimentos (Kuo, 2007). Aproximadamente 1 em cada 635 gestantes sofrerão um procedimento cirúrgico não obstétrico (Corneille, 2010; Kizer, 2011).

Muitos desses quadros não obstétricos estão dentro do alcance do obstetra. Contudo, alguns implicarão encaminhamento e, outros, avaliação por equipe multidisciplinar. Essa equipe pode incluir especialistas em medicina materno-infantil, internista e subespecialidades clínicas, cirurgiões, anesthesiologistas e diversas outras disciplinas (American College of Obstetricians

and Gynecologists, 2013). Nessas situações, o obstetra deve conhecer a ampla variedade de distúrbios clínicos comuns às mulheres em idade fértil. Ao mesmo tempo, médicos não obstetras que auxiliam na atenção a essas mulheres e a seus fetos devem estar familiarizados com as alterações fisiológicas determinadas pela gravidez e com os aspectos específicos dos fetos. Muitas dessas perturbações normais da gravidez produzem efeitos clínicos significativos sobre várias doenças e causam alterações aparentemente aberrantes nos valores dos exames laboratoriais rotineiros.

É incontestável que uma mulher não deveria ser penalizada por estar grávida. Para assegurar que isso não ocorra, algumas questões devem ser abordadas:

- Que plano de cuidado lhe seria recomendado caso a paciente não estivesse grávida?
- Caso a atenção proposta seja diferente em razão da paciente estar grávida, essa diferença pode ser justificada?
- Quais são os riscos e os benefícios para a gestante e para o feto, e esses riscos e benefícios se opõem uns aos outros?
- Há algum plano de cuidado individualizado que equilibre os benefícios e os riscos de qualquer alteração?

Esse tipo de abordagem deve permitir a individualização da assistência para a maioria dos distúrbios clínicos e cirúrgicos que podem complicar a gravidez. Além disso, pode ser particularmente útil para atendentes não obstétricos.

FISIOLOGIA MATERNA E VALORES LABORATORIAIS

A gravidez induz alterações fisiológicas em quase todos os sistemas orgânicos. Algumas delas são profundas, podendo ampliar ou obscurecer a avaliação de condições coexistentes.

Ao mesmo tempo, os resultados de inúmeros exames de laboratório são alterados, e alguns desses valores seriam considerados anormais na mulher não grávida. Por outro lado, alguns podem estar dentro da variação normal, mas serem definitivamente anormais em uma gestante. Os amplos efeitos da gravidez sobre a fisiologia e sobre os valores laboratoriais foram discutidos no [Capítulo 4](#) e subsequentes e no Apêndice.



MEDICAÇÕES DURANTE A GRAVIDEZ

Felizmente, a maioria dos medicamentos necessários ao tratamento dos quadros mais encontrados como complicação da gravidez pode ser utilizada com relativa segurança. Entretanto, há expressivas exceções que foram consideradas no Capítulo 12.

PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS DURANTE A GRAVIDEZ

O risco de resultados adversos na gravidez não aumenta significativamente nas mulheres submetidas a um procedimento cirúrgico não complicado. No entanto, se houver complicações, o risco provavelmente será maior. Por exemplo, uma apendicite perfurada com peritonite fecal implica taxas de morbidade e mortalidade maternas e perinatais significativas, mesmo quando são utilizadas técnicas cirúrgicas e anestésicas eficazes. Por outro lado, as complicações relacionadas ao procedimento podem afetar negativamente os resultados. Por exemplo, uma mulher cujo apêndice inflamado tenha sido removido sem qualquer complicação pode sofrer aspiração do conteúdo gástrico ácido no momento da intubação ou da extubação traqueal. Ainda assim, em comparação com as não grávidas submetidas a procedimentos semelhantes, as gestantes não parecem evoluir com mais complicações (Silvestri, 2011).

Os efeitos da cirurgia e da anestesia sobre o resultado da gravidez

Os dados mais abrangentes acerca dos riscos anestésicos e cirúrgicos para a gravidez são os do Registro de Nascimento da Suécia (Swedish Birth Registry), descritos por Mazze e Källén (1989). Foram analisados os efeitos sobre os resultados da gravidez de 5.405 procedimentos cirúrgicos não obstétricos realizados em 720.000 gestantes entre 1973 e 1981. Em torno de metade desses procedimentos foi usada anestesia geral, comumente com óxido nitroso suplementado por outro agente inalatório ou por medicação intravenosa. Entre as gestantes submetidas aos procedimentos, 41% estavam no primeiro, 35% no segundo e 24% no terceiro trimestre. A distribuição por tipo de procedimento é apresentada na Figura 46-1. Em geral, 25% foram cirurgias abdominais e 20% foram procedimentos ginecológicos ou urológicos. A operação mais frequente foi a laparoscopia, e a apendicectomia foi o procedimento mais realizado no terceiro trimestre.

Resultados perinatais

A morbidade perinatal excessiva associada às cirurgias não obstétricas em muitos casos pode ser atribuída à própria doença, e não aos efeitos adversos da cirurgia e da anestesia. O Swedish Birth Registry novamente fornece dados valiosos, como mostra a Tabela 46-1 (Mazze, 1989). A incidência de neonatos com malformação congênita ou de natimortalidade não foi significativamente diferente em comparação aos neonatos não expostos usados como controle.

No entanto, houve incidências muito maiores de baixo peso ao nascer, parto pré-termo e morte neonatal nos lactentes nascidos de mulheres submetidas à cirurgia. O aumento no número de mortes neonatais foi em grande parte causado por nascimento pré-termo. Os pesquisadores concluíram que esses

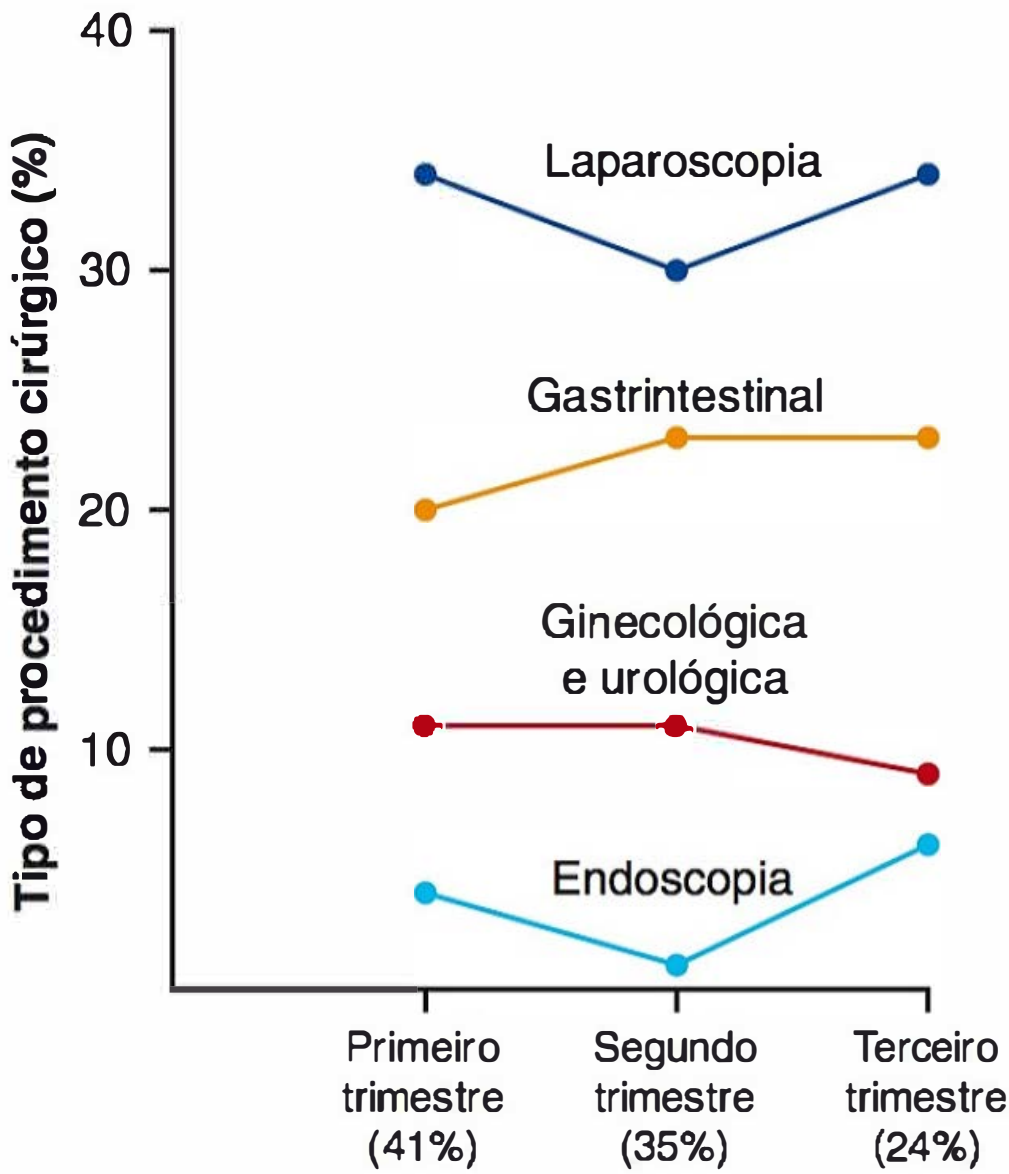


FIGURA 46-1 Proporção de procedimento cirúrgico por trimestre em 3.615 mulheres. (Dados de Mazze, 1989.)

resultados adversos provavelmente eram decorrentes de um efeito sinérgico entre enfermidade e procedimentos cirúrgicos. Em outro trabalho publicado, observou-se aumento na taxa de parto pré-termo em 235 gestantes submetidas à cirurgia para retirada de tumor em anexos (Hong, 2006).

Em um estudo de seguimento com base no banco de dados sueco, Källén e Mazze (1990) examinaram 572 operações realizadas entre 4 e 5 semanas de gestação e relataram uma relação não significativa com o aumento na taxa de defeitos do tubo neural. Em um estudo semelhante a partir do banco de dados húngaro, Czeizel e colaboradores (1998) não encontraram evidências de que os agentes anestésicos teriam efeitos teratogênicos. Em sua revisão, Kuczkowski (2006) concluiu não haver evidências robustas de que agentes anestésicos sejam danosos ao feto.

CIRURGIA LAPAROSCÓPICA DURANTE A GRAVIDEZ

A laparoscopia se tornou o procedimento mais usado do primeiro trimestre de gestação para diagnóstico e tratamento de diversos quadros cirúrgicos (Kuczkowski, 2007). Além da

TABELA 46-1 Resultados neonatais em 5.405 mulheres grávidas submetidas à cirurgia não obstétrica

Resultados	Frequência	Valor p <sup>a</sup>
Malformação maior	1,9%	NS
Natimorto	7 por 1.000	NS
Morte neonatal até o 7º dia	10,5 por 1.000	< 0,05
Pré-termo < 37 semanas	7,5%	< 0,05
Peso ao nascer < 1.500 g	1,2%	< 0,05
Peso ao nascer < 2.500 g	6,6%	< 0,05

<sup>a</sup>Comparação com 720.000 gestações em mulheres sem cirurgia. NS, não significativo. Dados de Mazze, 1989.



abordagem à gravidez ectópica (**Capítulo 19**), a laparoscopia é usada preferencialmente para exploração e tratamento de tumores anexiais (**Capítulo 63**), apendicectomia (**Capítulo 54**), e para colecistectomia (**Capítulo 55**) durante a gestação. Em 2011, o Comitê de Diretrizes da Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) publicou suas recomendações acerca da utilização da laparoscopia em mulheres grávidas. Algumas dessas diretrizes encontram-se na **Tabela 46-2**.

As informações acerca da escolha da abordagem cirúrgica em gestantes têm origem no banco de dados do American College of Surgeons (Silvestri, 2011). Ao longo do período de cinco anos terminado em 2009, foram estudadas quase 1.300 gestantes submetidas à apendicectomia ou colecistectomia. Foi realizada apendicectomia aberta em 36% das 857 gestantes contra apenas 17% das não grávidas. Entre aquelas submetidas à colecistectomia, utilizou-se procedimento aberto em 10% das 436 gestantes contra apenas 5% das mulheres não grávidas.

Não há ensaios randomizados que comparem as técnicas laparoscópica e aberta, embora a maioria das revisões relatem resultados igualmente satisfatórios (Bunyavejchevin, 2013; Fatum, 2001; Lachman, 1999). Os procedimentos mais frequentemente realizados foram colecistectomia, cirurgia em anexos e apendicectomia. Nos casos de massas anexiais, dá-se preferência à laparoscopia, cuja segurança relativa foi atestada por vários pesquisadores (Biscette, 2011; Hoover, 2011; Koo, 2011, 2012). Inicialmente, 26 a 28 semanas foi o limite de idade gestacional recomendado, mas, à medida que mais casos surgiram, muitos autores descreveram o uso de cirurgia laparoscópica no terceiro trimestre (Donkervoort, 2011; Kizer, 2011). Em um trabalho publicado sobre 59 gestantes submetidas à colecistectomia ou à apendicectomia laparoscópica, 33% tinham mais que 26 semanas de gestação (Rollins, 2004). Não houve sequelas adversas graves para tais procedimentos. Atualmente, há relatos de esplenectomia, adrenalectomia e nefrectomia realizadas por laparoscopia em gestantes (Aubrey-

**TABELA 46-2** Algumas diretrizes para a realização de cirurgia laparoscópica em gestantes

<b>Indicações</b> – as mesmas para as não grávidas
Excisão de massa anexial
Investigação de quadros abdominais agudos
Apendicectomia, colecistectomia, nefrectomia, adrenalectomia, esplenectomia
<b>Quando</b> – em todos os trimestres
<b>Técnica</b>
Posição: Decúbito lateral esquerdo
Acesso: técnica aberta, agulha de Veress com cuidado, ou trocarite óptico; a altura do fundo do útero pode alterar o local escolhido para inserção
Trocarter: visualização direta para inserção; a altura do fundo uterino pode alterar o local escolhido para inserção
CO <sub>2</sub> pressão de insuflação: 10 a 15 mmHg
Monitoramento: capnografia intraoperatória, avaliação pré e pós-operatória dos FCF
Uso perioperatório de dispositivos pneumáticos de compressão e deambulação precoce pós-operatória

CO<sub>2</sub>, dióxido de carbono; FCF, frequência cardíaca fetal.  
Resumidas por Pearl, 2011.

-Bassier, 2012; Gernsheimer, 2007; Kosaka, 2006; Miller, 2012; Stroup, 2007).

Efeitos hemodinâmicos

A insuflação abdominal para laparoscopia produz alterações hemodinâmicas semelhantes em grávidas e não grávidas, e tais alterações estão resumidos na **Tabela 46-3**. Reedy e colaboradores (1995) estudaram babuíno no que seria o equivalente a 22 a 26 semanas da gestação humana. Não foram observadas alterações fisiológicas substanciais com pressão de insuflação de 10 mmHg, mas com 20 mmHg houve alterações cardiovasculares e respiratórias significativas nas gestantes. Entre essas, destacam-se aumento da frequência respiratória, acidose respiratória, redução do débito cardíaco e aumento nas pressões arterial pulmonar e capilar pulmonar (em cunha).

Nas mulheres, as alterações cardiorrespiratórias geralmente não são significativas quando as pressões de insuflação são mantidas abaixo de 20 mmHg. Com monitoramento hemodinâmico não invasivo em mulheres na metade da gravidez, o índice cardíaco sofreu redução de 26% aos 5 minutos de insuflação e de 21% aos 15 minutos (Steinbrook, 2001). Apesar disso, não houve modificação significativa nas pressões arteriais médias, resistência vascular sistêmica e frequência cardíaca.

Resultados perinatais

Considerando que não se conhecem os efeitos exatos da laparoscopia no feto humano, os estudos animais são informativos. Nos primeiros estudos realizados em ovelhas prenhas, diversos pesquisadores relataram que o fluxo sanguíneo uteroplacentário havia sido reduzido quando a pressão de insuflação intraperitoneal ultrapassava 15 mmHg (Barnard, 1995; Hunter, 1995). Isso seria resultado da queda na pressão de perfusão e do aumento da resistência vascular placentária (ver **Tabela 46-3**). Os estudos em babuíno, previamente citados e realizados por Reedy e colaboradores (1995), produziram resultados semelhantes. Desde então, outros estudos realizados em ovelhas corroboraram essas observações (O'Rourke, 2006; Reynolds, 2003).

Os resultados na gravidez humana limitam-se às observações clínicas. Reedy e colaboradores (1997) utilizaram o banco de dados atualizado do Swedish Birth Registry para analisar um período de 20 anos e mais de 2 milhões de nascimentos. Houve 2.181 procedimentos laparoscópicos, a maioria dos quais realizados durante o primeiro trimestre. Os resultados perinatais dessas gestantes foram comparados aos de todas as mulheres do banco de dados, assim como aos daquelas submetidas a procedimentos abertos. Os pesquisadores confirmaram os achados iniciais de aumento no risco de baixo peso ao nascer, parto pré-termo e restrição do crescimento intrauterino nas gestantes de ambos os grupos operatórios em comparação ao grupo-controle. Entretanto, não houve diferenças quando os resultados foram comparados entre mulheres submetidas à laparoscopia versus laparotomia. Em um estudo observacional de 262 gestantes submetidas à cirurgia para retirada de massa anexial, os resultados foram semelhantes (Koo, 2012).

Técnica

O preparo para laparoscopia difere pouco do usado para laparotomia. A limpeza intestinal esvazia o intestino grosso, podendo facilitar a visualização. A descompressão nasogástrica ou orogástrica reduz o risco de punção do estômago pelo trocarite e de



TABELA 46-3 Efeitos fisiológicos da insuflação de CO<sub>2</sub> na cavidade peritoneal

Sistema	Efeitos <sup>a</sup>	Mecanismos	Possíveis efeitos materno-fetais
Respiratório	Aumento da PCO <sub>2</sub> , redução do pH	Absorção de CO <sub>2</sub>	Hipercardia, acidose
Cardiovasculares	Aumento da: frequência cardíaca; resistência vascular sistêmica; pressões pulmonar, venosa central e arterial média	Hipercardia e aumento da pressão intra-abdominal	Hipoperfusão uteroplacentária – possível hipoxia fetal, acidose e hipoperfusão <sup>b</sup>
	Redução do débito cardíaco	Redução do retorno venoso	
Fluxo sanguíneo	Redução do fluxo esplâncnico com hipoperfusão de fígado, rins e órgãos gastrintestinais	Aumento da pressão intra-abdominal	Como acima
	Redução do retorno venoso a partir dos membros inferiores	Aumento da pressão intra-abdominal	Como acima
	Aumento do fluxo sanguíneo cerebral	Hipercardia possivelmente em razão de <i>shunt</i> decorrente do tamponamento esplâncnico	Maior pressão do LCS <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Efeitos intensificados quando a pressão de insuflação é maior que 20 mmHg em babuínos (Reedy, 1995).

<sup>b</sup>Dados obtidos principalmente em estudos com animais.

CO<sub>2</sub>, dióxido de carbono; LCS, líquido cefalorraquidiano; PCO<sub>2</sub>, pressão parcial de CO<sub>2</sub>.  
Dados de O'Rourke, 2006; Reynolds, 2003.

aspiração. A compressão aortocava é evitada posicionando-se a paciente em decúbito lateral esquerdo. O posicionamento dos membros inferiores em estribos tipo bota mantém o acesso à vagina para avaliação ultrassonográfica fetal ou para deslocamento uterino *manual*. Durante a gravidez não devem ser usados instrumentos que penetrem o colo ou o útero para manipulação uterina.

A maioria dos relatos descreve o uso de anestesia geral após intubação traqueal com monitoramento do dióxido de carbono expirado (EtCO<sub>2</sub>) (Hong, 2006; Ribic-Pucelj, 2007). Com a ventilação controlada, o EtCO<sub>2</sub> é mantido em 30 a 35 mmHg.

Depois do primeiro trimestre, são necessárias modificações técnicas da entrada laparoscópica pélvica padronizada com a finalidade de evitar punção ou laceração uterinas. Muitos autores recomendam as técnicas de *entrada aberta* para evitar perfurações do útero, dos vasos pélvicos e dos anexos (Kizer, 2011; Koo, 2012). O abdome é incisado ao nível ou acima da cicatriz umbilical, sendo a cavidade peritoneal penetrada sob visualização direta. Nesse ponto, a cânula deve ser conectada ao sistema de insuflação, sendo criado um pneumoperitônio de 12 mmHg. A insuflação inicial deve ser realizada lentamente para permitir a avaliação imediata e reversão de quaisquer efeitos indesejados relacionados à pressão. O vazamento de gás ao redor da cânula pode ser controlado pressionando-se a pele circundante com uma pinça para campo cirúrgico. A introdução dos trocartes secundários é realizada com maior segurança sob visão laparoscópica direta através do portal primário. Também foi descrita a cirurgia usando um único portal (Dursun, 2013).

Nas gestações mais avançadas, foi descrita a entrada direta através de um portal no quadrante superior esquerdo na linha claviclar média, 2 cm abaixo da margem costal (Donkervoort, 2011; Stepp, 2004). Conhecido como ponto de Palmer, esse local de entrada é usado na laparoscopia ginecológica, uma vez que neste local é rara a formação de adesões visceroparietais (Vilos, 2007).

Laparoscopia sem gás

Trata-se da alternativa menos usada, na qual utiliza-se uma haste com retratores intra-abdominais com lâminas em forma de leque. Quando aberto, o instrumento permite elevar a parede do abdome. Com esta técnica evita-se as alterações cardiovasculares típicas, uma vez que o pneumoperitônio é criado por retração, e não por insuflação (Phupong, 2007).

Complicações

Os riscos inerentes a qualquer endoscopia abdominal provavelmente são um pouco maiores durante a gravidez. A complicação peculiar óbvia é a perfuração do útero gravídico por trocarer ou agulha Veress (Azevedo, 2009; Kizer, 2011). No entanto, é raro o relato de complicações (Fatum, 2001; Joumblat, 2012; Koo, 2012). Após uma revisão do banco de dados Cochrane, concluiu-se que seriam necessários ensaios randomizados para deduzir os riscos e os benefícios relativos da laparoscopia *versus* laparotomia durante a gravidez (Bunyavejchevin, 2013). Contudo, do ponto de vista pragmático, esses ensaios parecem impraticáveis, cabendo ao bom senso determinar a abordagem a ser utilizada.

TÉCNICAS DE IMAGEM

Entre as modalidades de imageamento usadas como meio adjunto para diagnóstico e tratamento durante a gestação estão a ultrassonografia, a radiografia e a ressonância magnética (RM). Dessas, a radiografia é a mais problemática. Inevitavelmente, alguns procedimentos radiográficos são realizados antes que se tenha conhecimento de uma gravidez inicial, geralmente em razão de traumatismo ou de alguma doença grave. Felizmente, a maioria dos procedimentos diagnósticos radiográficos está associada a riscos fetais mínimos. Porém, à semelhança do que ocorre com drogas e medicações, esses procedimentos poderão dar origem a processo legal se houver resultado adverso da gravidez. E a exposição aos raios X pode ocasionar um aborto terapêutico desnecessário em razão de ansiedade da paciente ou do médico.

Desde 2007, o American College of Radiology (ACR) vem manifestando preocupação crescente com a dose de radiação em todos os campos da medicina. Alguns dos objetivos são limitar a exposição com práticas seguras de irradiação e estimular a produção de registros de exposição acumulada de cada paciente (Amis, 2007). Entre as recomendações do grupo de trabalho estão algumas considerações sobre populações especialmente radiosensíveis, como crianças, gestantes e mulheres potencialmente gestantes. O grupo de trabalho também sugeriu que o College deveria estimular os radiologistas a registrarem todos os períodos e intensidades da exposição à radiação ionizante, compará-los às referências e avaliar aqueles que se mantiverem



fora do padrão como parte dos programas contínuos para garantia da qualidade. Atualmente, no Parkland Hospital, há recomendações especiais para gestantes. O grau de exposição à radiação, assim como sua duração, são registrados nos serviços de maior exposição, assim como tomografia computadorizada (TC) e fluoroscopia. Além disso, há mecanismos de garantia da qualidade em funcionamento para monitorar esses parâmetros.

Após o recente desastre na usina nuclear de Fukushima, no Japão, foi feita uma excelente revisão sobre exposição à radiação ionizante durante a gravidez. Essa revisão reforçou algumas considerações sobre a gravidez que serão discutidas a seguir.

■ **Radiação ionizante**

O termo *radiação* é mal compreendido. Literalmente, refere-se à transmissão de energia e, assim, com frequência é usado não apenas para raios X, mas também para micro-ondas, ultrassom, diatermia e ondas de rádio. Desses, os raios X e gama possuem comprimentos de ondas curtos com nível muito alto de energia, sendo formas de radiação ionizante. As outras quatro formas de transmissão de energia possuem comprimentos de onda bastante longos e baixa energia (Brent, 1999b, 2009).

Os efeitos biológicos dos raios X são causados por uma reação eletroquímica que pode acarretar dano tecidual. De acordo com Brent (1999a, 2009), a radiação X e a gama em altas doses podem gerar dois tipos de efeitos biológicos e riscos reprodutivos no feto:

- 1. *Efeitos determinísticos* – capazes de causar malformações congênitas, restrição do crescimento fetal, deficiência intelectual e aborto. Embora controverso, o assim chamado NOAEL – nível sem efeitos adversos observados (No Observed Adverse Effect Level) – sugere a existência de uma dose limítrofe (0,05 gray ou 5 rad) abaixo da qual não há risco. Também sugere que o limiar para malformações fetais evidentes provavelmente seja 0,2 gray (20 rad).
- 2. *Efeitos estocásticos* – o termo refere-se a probabilidades determinadas aleatoriamente de causar doenças genéticas e carcinogênese. Nesse caso, é maior o risco de câncer e, hipoteticamente, mesmo com doses muito baixas.

Nesse sentido, a radiação ionizante refere-se a ondas ou partículas – fótons – de energia significativa que podem modificar a estrutura das moléculas, como as existentes no DNA, ou que podem criar radicais livres ou íons capazes de acarretar dano tecidual (Hall, 1991; National Research Council, 1990). Os métodos para medição dos efeitos dos raios X estão resumidos na **Tabela 46-4**. Os termos-padrão usados são *exposição* (no ar), *dose* (no tecido) e *dose efetiva relativa* (no tecido). Dentro dos limites de utilização diagnóstica dos raios X, a dose atualmente é expressa em gray (Gy) e a dose efetiva relativa atualmente é expressa em sieverts (Sv). Esses termos podem ser usados como sinônimos. Para fins de consistência, todas as doses neste texto serão expressas nas unidades atualmente usadas: gray (1 Gy = 100 rad) ou sievert (1 Sv = 100 rem). Para conversão, 1 Sv = 100 rem = 100 rad.

■ **Dosimetria dos raios X**

Quando se calcula a dose de radiação ionizante, como a relacionada aos raios X, diversos fatores devem ser considerados, como: (1) tipo de exame, (2) tipo e idade do equipamento, (3) distância entre órgão-alvo e fonte da radiação, (4) espessura da região corporal a ser penetrada e (5) método ou técnica usada para o exame (Wagner, 1997).

**TABELA 46-4** Alguns parâmetros da radiação ionizante

Exposição	Número de íons produzidos pelos raios X por kg de ar Unidade: roentgen (R)
Dose	Quantidade de energia depositada por kg de tecido Unidade moderna: gray (Gy) (1 Gy = 100 rads) Unidade tradicional: rad
Dose efetiva relativa	Quantidade de energia depositada por kg de tecido normalizado por efetividade biológica Unidade moderna: sievert (Sv) (1 sv = 100 rem) Unidade tradicional: rem

A **Tabela 46-5** apresenta estimativas de dose em útero e embrião para diversos exames radiográficos frequentemente usados. Os exames de regiões do corpo da gestante mais distantes do útero, como a cabeça, resultam em dose muito baixa de radiação disseminada ao embrião ou feto. Dimensões da gestante, técnica radiográfica e desempenho do equipamento são fatores variáveis. Assim, os dados na tabela servem apenas como diretrizes. Quando há necessidade de uma dose de radiação para um dado indivíduo, deve-se consultar um biofísico que atue na área médica. Brent (2009) recomenda consultar a página da Health Physics Society ([www.hps.org](http://www.hps.org)) para consultar alguns exemplos de perguntas formuladas por pacientes expostos à radiação e as respostas.

■ **Efeitos determinísticos da radiação ionizante**

Um efeito potencialmente deletério da exposição à radiação é de natureza determinística, e pode resultar em aborto, restrição do crescimento, malformação congênita, microcefalia e deficiência intelectual. Esses efeitos determinísticos são limiares, e o nível abaixo do qual não há risco é conhecido como NOAEL (Brent, 2009).

Os efeitos determinísticos deletérios da radiação ionizante foram extensivamente estudados no que se refere a dano celular com resultante disfunção da embriogênese. Esses efeitos foram avaliados em modelos animais, assim como em sobreviventes das bombas atômicas lançadas no Japão, e no Oxford Survey of Childhood Cancers (Sorahan, 1995). Fontes adicionais confirmaram as observações anteriores e forneceram outras informações (Groen, 2012). Uma dessas fontes é a publicação de 2003 da International Commission on Radiological Protection (ICRP) sobre os efeitos biológicos induzidos em fetos pela irradiação pré-natal. A outra é o relatório da Fase 2 do estudo Biological Effects of Ionizing Radiation – BEIR VII do National Research Council (2006), no qual são discutidos os riscos para a saúde da exposição a níveis baixos de radiação ionizante.

**Estudos em animais**

Nos modelos animais com camundongos, o risco de letalidade foi máximo no período da pré-implantação – até 10 dias após a fecundação. A morte provavelmente é causada por destruição do blastômero por dano cromossomal (Hall, 1991). O NOAEL para letalidade é de 0,15 a 0,2 Gy. Em alguns modelos murinos foi possível induzir instabilidade genômica com níveis de 0,5 Gy (50 rads), muito superiores aos utilizados nos estudos diagnósticos (International Commission on Radiological Protection, 2003).



TABELA 46-5 Dose recebida pelo útero para procedimentos radiológicos comuns

Exame	Incidência	Dose <sup>a</sup> por incidência (mGy)	Nº filmes <sup>b</sup>	Dosimetria (mGy)
Crânio	AP, PA, Lat	< 0,0001	4,1	< 0,0005
Tórax	AP, PA <sup>c</sup> , Lat <sup>d</sup>	< 0,0001-0,0008	1,5	0,0002-0,0007
Mamografia <sup>d</sup>	CC, Lat	< 0,0003-0,0005	4,0	0,0007-0,0002
Coluna lombossacra <sup>e</sup>	AP, Lat	1,14-2,2	3,4	1,76-3,6
Abdome <sup>e</sup>	AP		1,0	0,8-1,63
Pielografia intravenosa <sup>e</sup>	Três incidências		5,5	6,9-14
Quadril <sup>b</sup> (único)	AP	0,7-1,4		
	Lat	0,18-0,51	2,0	1-2

<sup>a</sup>Calculada para feixes de raios X com camadas da metade do valor, variando entre 2 e 4 mm, equivalente de alumínio, utilizando a metodologia de Rosenstein (1988).  
<sup>b</sup>Com base em dados e métodos relatados por Laws (1978).  
<sup>c</sup>Dados de exposição da entrada por Conway (1989).  
<sup>d</sup>Estimativas baseadas na compilação dos dados anteriores.  
<sup>e</sup>Com base nos dados NEXT relatados pelo National Council on Radiation Protection and Measurements (1989).  
AP, anteroposterior; CC, cranial-caudal; Lat, lateral; PA, posteroanterior.

Durante a organogênese, a radiação em altas doses – 1 gray ou 100 rads – implica maior probabilidade de malformações e restrição do crescimento, e menor probabilidade de produzir efeitos letais no camundongo. Doses baixas agudas de radiação ionizante não parecem produzir efeitos deletérios (Howell, 2013). Estudos sobre o desenvolvimento cerebral sugerem que há efeitos sobre o desenvolvimento neuronal e uma janela de sensibilidade cortical nos períodos inicial e entre 15 e 20 semanas de gestação. Nesses períodos o limiar varia entre 0,1 e 0,3 Gy ou 10 a 30 rad (International Commission on Radiological Protection, 2003).

Dados em humanos

Os dados sobre os efeitos adversos de altas doses de radiação ionizante em humanos derivam quase todos dos estudos com sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki (Greskovich, 2000; Otake, 1987). A International Commission on Radiological Protection (2003) confirmou os estudos iniciais, mostrando que o aumento no risco de deficiência intelectual significativa foi máximo entre 8 e 15 semanas (Figura 46-2). É possível que haja uma dose limiar mais baixa, de 0,3 Gy – 30 rads –, um valor semelhante ao da “janela de sensibilidade cortical”, no modelo murino abordado anteriormente. A redução média dos escores do quociente de inteligência (QI) foi de 25 pontos por Gy ou 100 rads. Parece haver uma função dose-resposta linear, mas ainda não foi evidenciado se há uma dose limiar. A maioria das estimativas erra pelo lado conservador ao admitir uma hipótese não limiar linear. Strzelczyk e colaboradores (2007) concluíram que as limitações dos estudos epidemiológicos com exposições de baixo nível, juntamente com os achados radiobiológicos recentes, contestam a hipótese segundo a qual qualquer quantidade de radiação causaria efeitos adversos. Em um dos trabalhos em que foram descritos fetos expostos a baixas doses de radiação, Choi e colaboradores (2012) não observaram aumento no risco de anomalias congênitas.

Finalmente, não há aumento documentado do risco de deficiência intelectual em seres humanos com gestações inferiores a oito semanas ou superiores a 25 semanas, mesmo com doses superiores a 0,5 Gy ou 50 rads (Committee ou Biological

Effects, BEIR V, 1990; International Commission on Radiological Protection, 2003).

Há trabalhos que descreveram o uso de radiação em altas doses para tratamento de mulheres com câncer, menorrágia e miomas uterinos. Dekaban (1968) descreveu 22 lactentes com microcefalia, deficiência intelectual, ou ambas, após exposição na primeira metade da gestação a uma dose estimada de 2,5 Gy ou 250 rads. Não foram observadas malformações em outros órgãos, a não ser quando acompanhadas por microcefalia, anormalidades oculares ou restrição do crescimento (Brent, 1999b).

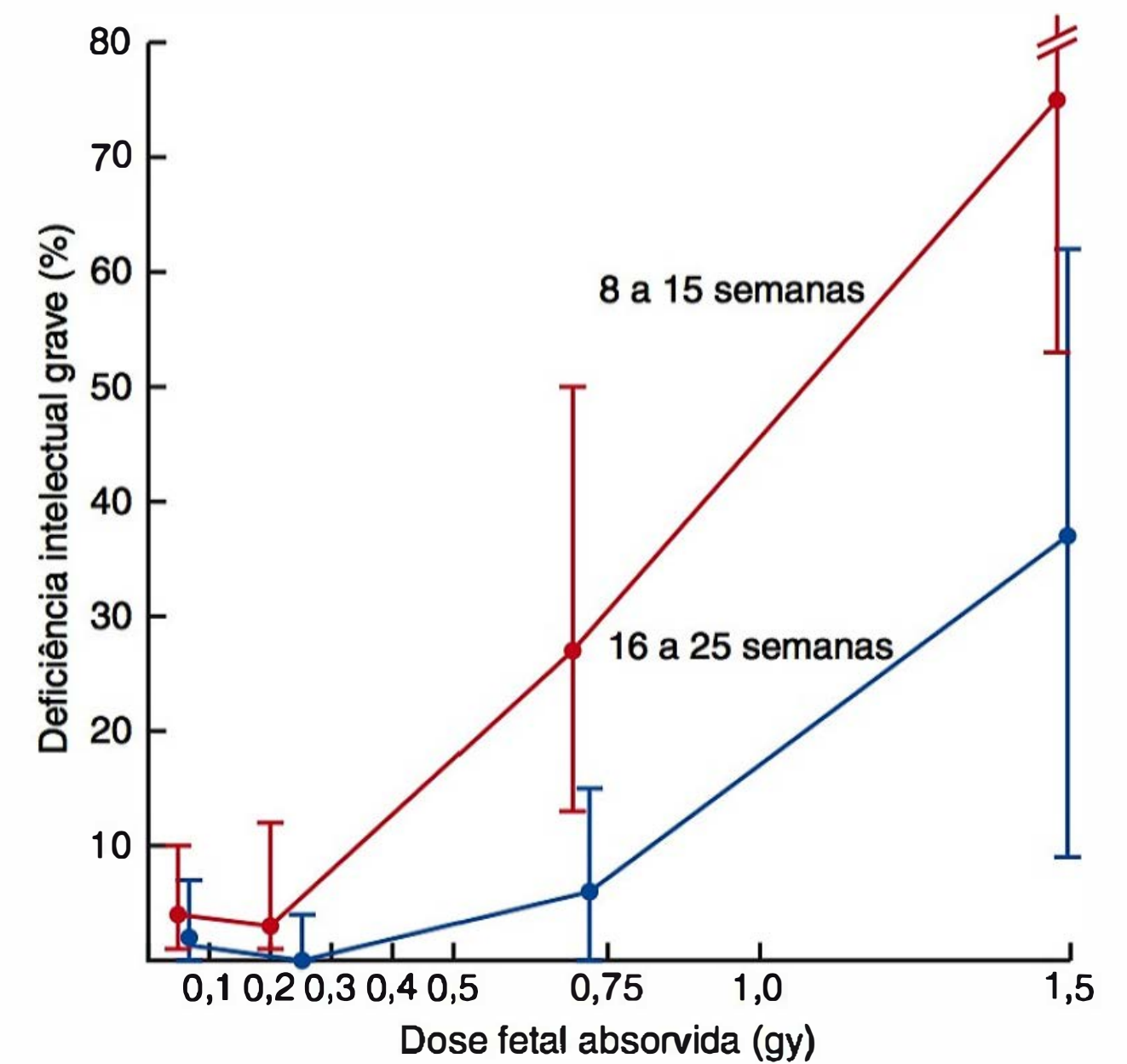


FIGURA 46-2 Acompanhamento de indivíduos de Hiroshima e Nagasaki sobreviventes das explosões de bombas atômicas em 1945. Subsequente deficiência intelectual grave causada por exposição à radiação ionizante *in utero*, em dois períodos da gestação, com 1 Gy (ou 100 rads). Os valores médios e níveis de confiança de 90% são estimados pela dosimetria calculada por dois métodos – T65DR e D586 –, usados pela Radiation Effects Research Foundation, do Ministério da Saúde japonês, e pela National Academy on Sciences dos EUA. (Dados de Otake, 1987, com permissão.)



As implicações desses achados parecem ser extremamente evidentes. Entre 8 e 15 semanas, o embrião é muito suscetível à deficiência intelectual induzida por radiação. Entretanto, ainda não foi esclarecida se a distribuição corresponde a uma função linear com ou sem dose limiar. O Committee on Biological Effects (1990) estima o risco de deficiência intelectual significativa em apenas 4% para 0,1 Gy (10 rads) e de até 60% para 1,5 Gy (150 rads). No entanto, convém lembrar que essas doses são 2 a 100 vezes mais altas que as consideradas máximas para radiação diagnóstica. É importante ressaltar que as doses acumuladas em múltiplos procedimentos podem alcançar o valor prejudicial, especialmente com 8 a 15 semanas. Com 16 a 25 semanas, o risco é menor. E, novamente, não há risco comprovado antes de oito semanas ou após 25 semanas.

Os riscos para o embrião ou para o feto das pequenas doses de radiação diagnóstica parecem ser mínimos. A evidência atual sugere que não existe aumento de risco para malformações, restrição do crescimento ou aborto em razão de dose de radiação inferior a 0,05 Gy (5 rads). De fato, Brent (2009) concluiu que não ocorrem malformações congênitas macroscópicas nos casos com exposição inferior a 0,2 Gy (20 rads). Considerando que os raios X diagnósticos raramente ultrapassam 0,1 Gy (10 rads), Strzelczyk e colaboradores (2007) concluíram que esses procedimentos dificilmente produzem efeitos determinísticos. Como enfatizado por Groen e colaboradores (2012), 0,1 Gy equivale à radiação produzida por 1.000 radiografias do tórax.

### ■ Efeitos estocásticos da radiação ionizante

A expressão refere-se a efeitos oncogênicos ou mutagênicos aleatórios, presumivelmente imprevisíveis de exposição à radiação. Eles se referem às associações entre exposição fetal à radiação diagnóstica e aumento no risco de câncer ou de doenças genéticas nas crianças. De acordo com Doll e Wakeford (1997), e com o relatório do National Research Council (2006) BEIR VII fase 2, é possível haver aumento do número de cânceres a partir da exposição *in utero* a doses de apenas 0,01 Sv ou 1 rad. Em outras palavras, Hurwitz e colaboradores (2006) afirmaram que o risco de câncer na infância dobra de 1 em 600 para 2 em 600, após exposição do feto à radiação de 0,03 Gy ou 3 rad.

Em um trabalho publicado, houve exposição *in utero* à radiação em 10 cânceres sólidos em adultos com idade entre 17 e 45 anos. Conforme assinalado anteriormente, observou-se relação dose-resposta no limiar de 0,1 Sv ou 10 rem. É curioso que 9 dos 10 cânceres foram encontrados em pacientes do sexo feminino (National Research Council, 2006). Esses casos provavelmente estão associados a uma complexa série de interações entre DNA e radiação ionizante. Também dificultam a predição do risco de câncer para doses inferiores a 0,1 Sv ou 10 rem. É importante ressaltar que não há evidências convincentes de efeito carcinogênico com doses inferiores a 0,1 Sv ou 0,2 Sv (Brent, 2009; Preston, 2008; Strzelczyk, 2007).

### ■ Radioterapia

Em um relato precedente, o Radiation Therapy Committee Task Group da American Association of Physicists in Medicine constatou que cerca de 4.000 mulheres grávidas são submetidas anualmente à terapia para câncer nos EUA (Stoval, 1995). Não obstante, suas recomendações continuam válidas atualmente.

O grupo de trabalho enfatiza a necessidade de individualização minuciosa da radioterapia para a gestante (**Capítulo 63**). Por exemplo, em alguns casos, pode-se empregar blindagem do feto e outras formas de proteção (Fenig, 2001; Nuyttens, 2002). Em outros casos, o feto será exposto a doses perigosas de radiação, devendo ser improvisado um plano minuciosamente elaborado (Prado, 2000). Um exemplo é o modelo que permite estimar a dose fetal em caso de radioterapia cerebral materna, e outro é o modelo para calcular a dose fetal com irradiação tangencial da mama, desenvolvido por Mazonakis (1999,2003). O impacto da radioterapia sobre os futuros resultados em termos de fertilidade e gravidez foi revisado recentemente por Wo e Viswanathan (2009), e será discutido em detalhes no **Capítulo 63**.

### ■ Radiodiagnóstico

Para estimar o risco fetal, deve-se conhecer a dosimetria aproximada de raios X. De acordo com o American College of Radiology, nenhum procedimento diagnóstico isolado resulta em dose de radiação suficientemente alta para ameaçar o bem-estar de embrião ou feto (Hall, 1991).

#### Radiografias

A **Tabela 46-5** apresenta a dosimetria para as radiografias padronizadas. Na gestação, o exame radiográfico do tórax antero-posterior (AP) é o mais comumente usado, e a exposição do feto é excepcionalmente baixa – 0,0007 Gy ou 0,07 mrad. Com uma única radiografia do abdome, como embrião ou feto encontram-se diretamente no feixe de raios X, a dose é mais alta – 0,001 Gy ou 100 mrad. A pielografia intravenosa padronizada pode ultrapassar a dose de 0,005 Gy ou 500 mrad em razão da necessidade de obter várias radiografias. A pielografia com descarga única, descrita no **Capítulo 53**, é útil quando há suspeita de urolitíase ou outras causas de obstrução, porém sem terem sido comprovadas por ultrassonografia. A maioria das “seriografias traumáticas”, como as radiografias de membro, crânio ou as seriografias para gradil costal, submetem o feto ou o embrião a doses baixas em virtude da distância para a área almejada.

As indicações fetais para exames radiográficos são limitadas. Em alguns países indica-se pelvimetria radiográfica em caso de apresentação pélvica (**Capítulo 28**).

#### Fluoroscopia e angiografia

A dosimetria desses procedimentos é muito mais difícil em razão de variações no número de filmes realizados, tempo total de fluoroscopia e período da fluoroscopia em que o feto se encontra no campo de radiação.

Como mostrado na **Tabela 46-6**, a extensão é variável. A Food and Drug Administration (FDA) limita a taxa de exposição em exames fluoroscópicos convencionais, como os exames baritados, porém, os sistemas com finalidades específicas, como as unidades de angiografia, têm potencial de exposição muito mais alto.

A endoscopia é o método preferencial de avaliação do trato gastrointestinal na gravidez (**Capítulo 54**). Por vezes, pode-se realizar seriografia gastrointestinal alta ou enema baritado antes da identificação da gravidez. Nesses casos, é provável que a maioria seja realizada nas fases de pré-nidação ou de organogênese.



TABELA 46-6 Doses de raios X, estimadas para o útero/embrião, nos procedimentos fluoroscópicos comuns

Procedimento	Dose para o útero (mGy)	Exposição fluoroscópica em segundos (DP)
Angiografia cerebral <sup>a</sup>	< 0,1	–
Angiografia cardíaca <sup>b,c</sup>	0,65	223 (± 118)
PTCA de vaso único <sup>b,c</sup>	0,60	1.023 (± 952)
PTCA de dois vasos <sup>b,c</sup>	0,90	1.186 (± 593)
Seriografia gastrointestinal alta <sup>d</sup>	0,56	136
Deglutição com bário <sup>b,e</sup>	0,06	192
Enema baritado <sup>b,f,g</sup>	20-40	289-311

<sup>a</sup>Wagner, 1997.  
<sup>b</sup>Cálculos baseados em dados de Gorson (1984).  
<sup>c</sup>Finci, 1987.  
<sup>d</sup>Suleiman, 1991.  
<sup>e</sup>Com base em dados de Rowley sobre mulheres (1987).  
<sup>f</sup>Admitindo que o embrião esteja no campo de irradiação durante todo o exame.  
<sup>g</sup>Bednarek, 1983.  
DP, desvio-padrão; PTCA, angioplastia coronariana transluminal percutânea.

Pode haver necessidade de angiografia e embolização vascular em caso de quadros maternos graves, especialmente doença renal e traumatismo (Wortman, 2013). Novamente, quanto maior a distância do embrião ou feto, menores a exposição e o risco.

Tomografia computadorizada

Geralmente, o exame é feito com imagens em espiral de 360 graus que são pós-processadas em múltiplos planos. As imagens no plano axial são as mais comumente obtidas. As imagens de TC com múltiplos detectores (TCMD) atualmente são consideradas padrão de exame para as indicações clínicas comuns. Os detectores mais recentes têm 16 ou 64 canais, e os protocolos de TCMD podem resultar em maior dosimetria em comparação com as imagens tradicionais de TC. Diversos parâmetros de imageamento afetam a exposição (Brenner, 2007). Entre esses estão *pitch*, kilovoltagem, corrente do tubo, colimação, número de cortes e tempo total de aquisição. Se o exame for realizado com e sem contraste, a dose será duplicada, uma vez que será obtido o dobro de imagens. A exposição fetal depende também de fatores como dimensões da gestante e dimensão e posição fetais. E, assim como ocorre na radiografia simples, quanto mais próxima do feto for a área-alvo, maior será a dose aplicada.

A TC do crânio é o estudo mais solicitado para mulheres grávidas. Sua utilização em mulheres com distúrbios neurológicos será abordada no Capítulo 60 e, com eclâmpsia, no Capítulo 40. A TC sem contraste costuma ser usada para detectar hemorragia aguda nos espaços peridural, subdural ou subaracnóideo. Em razão da distância para o feto, a dose de radiação é desprezível (Goldberg-Stein, 2012).

Os procedimentos abdominais são mais problemáticos. Hurwitz e colaboradores (2006) utilizaram TCMD com 16 canais para calcular a exposição fetal entre 0 e 3 meses de gestação, utilizando o modelo fantasma (Tabela 46-7). Os cálculos foram feitos para três procedimentos comumente solicitados em mulheres grávidas. O protocolo para embolia pulmonar comporta a mesma exposição dosimétrica da cintilografia pul-

TABELA 46-7 Estimativa de dosimetria de radiação com protocolos de imagem obtida com múltiplos detectores de 16 canais

Protocolo	Dosimetria (mGy)	
	Pré-implantação	Três meses de gestação
Embolia pulmonar	0,20-0,47	0,61-0,66
Cálculo renal	8-12	4-7
Apêndice	15-17	20-40

Dados de Hurwitz, 2006.

monar de ventilação-perfusão (V/Q) abordada adiante. Em razão do *pitch* usado, o protocolo para apendicite implica na maior exposição actínica, porém o exame tem grande utilidade clínica (Figura 46-3). Utilizando um protocolo semelhante em 67 mulheres com suspeita de apendicite, Lazarus e colaboradores (2007) relataram sensibilidade de 92%, especificidade de 99% e valor preditivo negativo de 99%. Aqui, a dosimetria é acentuadamente menor, em comparação com as imagens apendiculares clássicas, por ter sido usado um *pitch* diferente. Nos casos em que houver suspeita de urolitíase, o protocolo para exame de TCMD apresentado na Figura 46-4 deve ser usado se a ultrassonografia não for diagnóstica. Usando um protocolo semelhante, White e colaboradores (2007) identificaram urolitíase em 13 de 20 mulheres com idade gestacional média de 26,5 semanas. Finalmente, como discutido no Capítulo 47, a tomografia do abdome deve ser realizada quando houver indicação em gestantes com traumatismo grave.

A maior parte da experiência com a TC de tórax foi acumulada em casos com suspeita de embolia pulmonar. As recomendações mais recentes dos pesquisadores da Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis – PIOPED – II para seu uso em gestantes foram resumidas por Stein e colaboradores (2007). Eles observaram que a cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão – cintilografia V/Q – foi recomendada por 70% dos radiologistas, e a angiotomografia computadorizada do tórax por 30%. A cintilografia ainda é recomendada pela

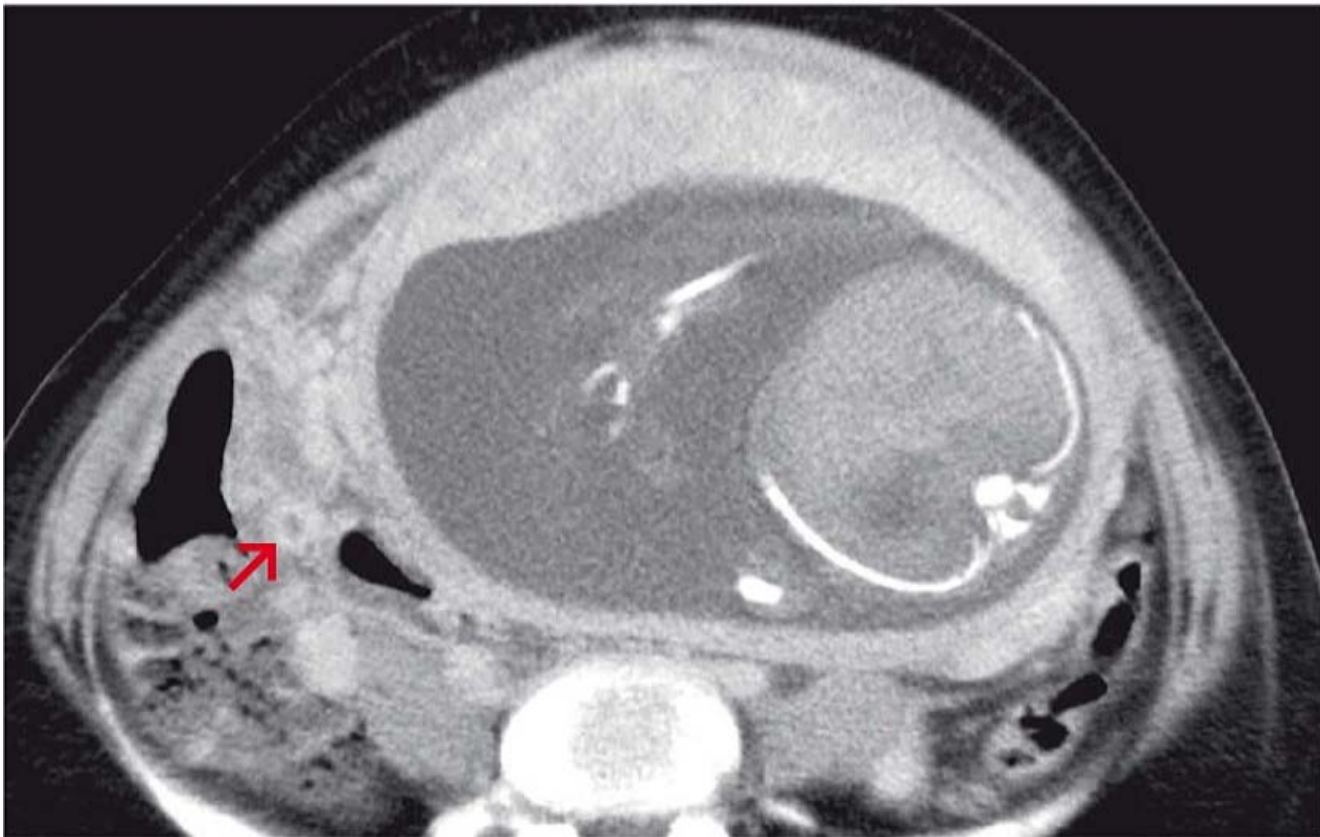
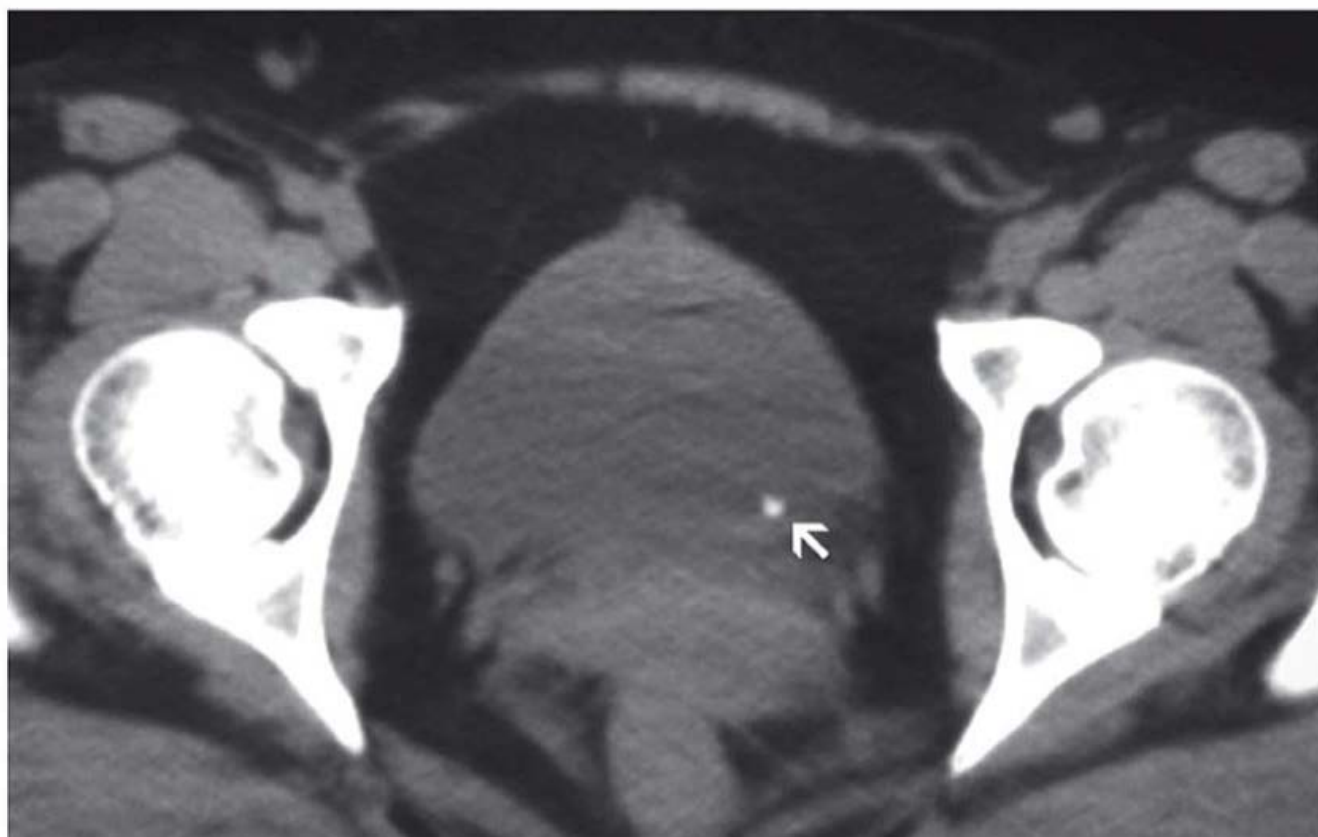


FIGURA 46-3 O protocolo de tomografia computadorizada para apendicite mostra apêndice aumentado e realçado, consequentemente inflamado (seta), em gestante com cerca de 25 semanas de gestação. (Imagem cedida pelo Dr. Jeffrey H. Pruitt.)





**FIGURA 46-4** Imagem com protocolo de tomografia computadorizada para urolitíase evidencia cálculo renal no segmento distal do ureter (*seta*), na sua junção com a bexiga. (Imagem cedida pelo Dr. Jeffrey H. Pruitt.)

American Thoracic Society para as gestantes com radiografia de tórax normal (Leung, 2012). Porém, a maioria concorda que a angiografia por TCMD tem maior acurácia em razão de períodos de aquisição crescentemente menores. Outros autores relataram taxas mais altas de uso de angiotomografia e enfatizaram que sua dosimetria é semelhante à da cintilografia V/Q (Brenner, 2007; Hurwitz, 2006; Matthews, 2006). Em caso de suspeita de embolia pulmonar, preferimos, no Parkland Hospital e no Southwestern University Hospital, o exame inicial com TCMD ([Capítulo 52](#)).

A pelvimetria por TC é usada por alguns antes da tentativa de parto vaginal em caso de apresentação pélvica ([Capítulo 28](#)). A dose fetal aproxima-se de 0,015 Gy ou 1,5 rad, porém a utilização de uma técnica com baixa exposição pode reduzi-la a 0,0025 Gy ou 0,25 rad.

### Exames de medicina nuclear

Esses exames são realizados “marcando” um elemento radioativo a um carreador que pode ser injetado, inalado ou deglutido. Por exemplo, o radioisótopo tecnécio-99 pode ser acrescentado a hemácias, enxofre coloidal ou pertecnetato. O método usado para acrescentar o agente determina a exposição fetal à radiação. A quantidade transferida pela placenta é obviamente importante, assim como a depuração renal, em razão da proximidade entre feto e bexiga materna. A mensuração do tecnécio radioativo baseia-se em sua decomposição, e as unidades usadas são o curie (Ci) ou becquerel (Bq). Geralmente, a dosimetria é enunciada em milicuries (mCi). Como mostrado na [Tabela 46-4](#), a dose tecidual efetiva é enunciada em unidades sievert (Sv) e a conversão é feita na forma já descrita: 1 Sv = 100 rem = 100 rad.

Dependendo das propriedades físicas e bioquímicas de um radioisótopo, é possível calcular a exposição fetal média (Wagner, 1997; Zanzonico, 2000). Os radiofármacos mais usados e suas doses fetais estimadas são apresentados na [Tabela 46-8](#). A dose de radionuclídeo deve ser mantida tão baixa quanto possível (Adelstein, 1999). A exposição varia em função da idade gestacional, sendo maior no início da gravidez para a maioria dos radiofármacos. Uma exceção é o efeito tardio do iodo-131 sobre a tireoide fetal (Wagner, 1997). A International Commission on Radiological Protection (2001) compilou os coeficientes poso-

lógicos para os radionuclídeos. Stather e colaboradores (2002) apresentaram com detalhes os modelos biocinéticos e dosimétricos usados pela Commission para estimar as doses fetais de radiação a partir de exposição materna ao radionuclídeo.

Como discutido anteriormente, a TCMD-angiografia tem sido usada preferencialmente em caso de suspeita de embolia pulmonar durante a gravidez. Até recentemente, a modalidade de imageamento era a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão. Atualmente, é usada quando a angioTC não é diagnóstica ([Capítulo 52](#)). A perfusão é medida com a injeção de microagregados de albumina marcados com  $Tc^{99}$ , e a ventilação é medida com a inalação de xenônio-127 ou de xenônio-133. A exposição fetal de ambos os marcadores é desprezível (Chan, 2002; Mountford, 1997).

A cintilografia da tireoide com iodo-123 ou iodo-131 raramente é indicada na gravidez. Com as doses usadas extremamente baixas, o risco fetal é mínimo. Ainda mais importante, o iodo radioativo terapêutico, em doses necessárias para tratar a doença de Graves ou o câncer de tireoide, pode causar ablação da tireoide fetal e cretinismo.

A linfocintilografia sentinela, que utiliza coloide de enxofre marcado com  $Tc^{99m}$  para detectar o linfonodo axilar com maior probabilidade de apresentar metástase de câncer de mama, é um exame pré-operatório comumente usado em mulheres não grávidas (Newman, 2007; Spanheimer, 2009; Wang, 2007). Como mostra a [Tabela 46-8](#), a dose calculada é de aproximadamente 0,014 mSv ou 1,4 mrad, o que não deve impedir sua utilização durante a gravidez.

## ULTRASSONOGRAFIA (US)

Entre os principais avanços havidos na obstetrícia, o desenvolvimento da ultrassonografia para o estudo do feto e da mãe certamente foi uma das maiores conquistas. A técnica tornou-se praticamente indispensável na prática cotidiana. A ampla variedade de indicações clínicas da ultrassonografia na gravidez foi abordada com mais detalhes no [Capítulo 10](#) e na maioria das outras seções deste livro.

## IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A tecnologia da ressonância magnética nuclear não utiliza radiação ionizante, e sua aplicação é citada em todo este livro. Entre suas vantagens estão intenso contraste dos tecidos moles, capacidade de caracterizar o tecido e aquisição de imagens em qualquer plano – particularmente axial, sagital e coronal. No [Capítulo 10](#) há toda uma seção destinada aos mecanismos envolvidos na geração das imagens de RM.

### Segurança

A atualização mais recente do Blue Ribbon Panel sobre a segurança da RM do American College of Radiology foi resumida por Kanal e colaboradores (2007). O Panel concluiu que não havia relatos de efeitos deletérios em humanos em decorrência da RM. Chew e colaboradores (2001) não observaram diferenças na formação do blastocisto após exposição de embriões murinos em fase inicial à RM com intensidade de 1,5 T. Vadeyar e colaboradores (2000) não observaram modificações demons-



TABELA 46-8 Radiofármacos usados nos exames de medicina nuclear

Exame	Estimativa de atividade administrada por exame (mCi) <sup>a</sup>	Semanas de gestação <sup>b</sup>	Dose para útero/embrião (mSv) <sup>c</sup>
Cérebro	20 mCi com Tc <sup>99m</sup>	< 12 12	8,8 7 <sup>c</sup>
Hepatobiliar	5 mCi coloide de enxofre com Tc <sup>99m</sup> 5 mCi de HIDA com Tc <sup>99m</sup>	12	0,45 1,5
Ossos	20 mCi fosfato de Tc <sup>99m</sup>	< 12	4,6
Pulmonares			
Perfusão	3 mCi de macroagregado de albumina com Tc <sup>99m</sup>	Qualquer	0,45-0,57 (combinada)
Ventilação	10 mCi gás Xe <sup>133</sup>		
Renal	20 mCi DTPA com Tc <sup>99m</sup>	< 12	8,8
Abscesso ou tumor	3 mCi citrato de Ga <sup>67</sup>	< 12	7,5
Cardiovasculares	20 mCi Tc <sup>99m</sup> -hemácias marcadas 3 mCi cloro com Tl <sup>210</sup>	< 12 < 12 12 24 36	5 11 6,4 5,2 3
Tireoide	5 mCi TcO <sub>4</sub> Tc <sup>99m</sup> 0,3 mCi I <sup>123</sup> (Corpo inteiro) <sup>d</sup> 0,1 mCi de iodo <sup>131</sup> Corpo inteiro Corpo inteiro Corpo inteiro Corpo inteiro Tireoide fetal Tireoide fetal Tireoide fetal	< 8 1,5-6  2-6 7-9 12-13 20 11 12-13 20	2,4 0,10  0,15 0,88 1,6 3 720 1.300 5.900
Linfocintilografia sentinela	5 mCi Tc <sup>99m</sup> coloide de enxofre com (1-3 mCi)		5

<sup>a</sup>mCi, millicuries. Para transformar em mrad, multiplicar por 100.  
<sup>b</sup>Em geral, as exposições são maiores antes de 12 semanas em comparação com idades gestacionais mais avançadas.  
<sup>c</sup>Algumas mensurações levam em conta a transferência placentária.  
<sup>d</sup>A captação e exposição do iodo-131 aumentam de acordo com a idade gestacional.  
DTPA, ácido dietilentriaminopenta-acético; Ga, gálio; HIDA, ácido iminodiacético hepatobiliar; I, iodo; mCi, millicurie; mSv, milisievert; Tc, tecnécio; TcO<sub>4</sub>, pertecnato; Tl, tálio.  
Dados de Adelstein, 1999; Schwartz, 2003; Stather, 2002; Wagner, 1997; Zanzonico, 2000.

tráveis no padrão da frequência cardíaca fetal durante RM em gestantes. Chung (2002) revisou as questões de segurança. As contraindicações para RM são o uso de marca-passo cardíaco interno, neuroestimuladores, desfibriladores e bombas de infusão implantados, implantes cocleares, estilhaços de balas ou outro metal em áreas biologicamente sensíveis, alguns grampos para aneurismas intracranianos ou qualquer corpo estranho metálico no olho. Das mais de 51.000 pacientes não grávidas agendadas para RM, Dewey e colaboradores (2007) constataram que apenas 0,4% apresentavam contraindicação absoluta para o procedimento.

Agentes de contraste

Diversos quelatos de gadolínio são usados para produzir contraste paramagnético. Como exemplos, temos gadopentetato, gadodiamida, gadoteridol e gadoterato. Eles atravessam a placenta e são encontrados no líquido amniótico. Em doses aproximadamente 10 vezes acima da posologia usada em humanos, o gadopentetato produziu ligeiro retardo no desenvolvimento dos fetos de coelho. Há pouca experiência com o uso de gado-

línio em humanos (Wang, 2012). De Santis e colaboradores (2007) descreveram 26 mulheres que haviam recebido um derivado do gadolínio no primeiro trimestre sem efeitos fetais adversos. De acordo com Briggs e colaboradores (2011), em conformidade com o Painel, atualmente esses agentes de contraste não são recomendados, a não ser quando os benefícios sejam incontestáveis.

Indicações maternas

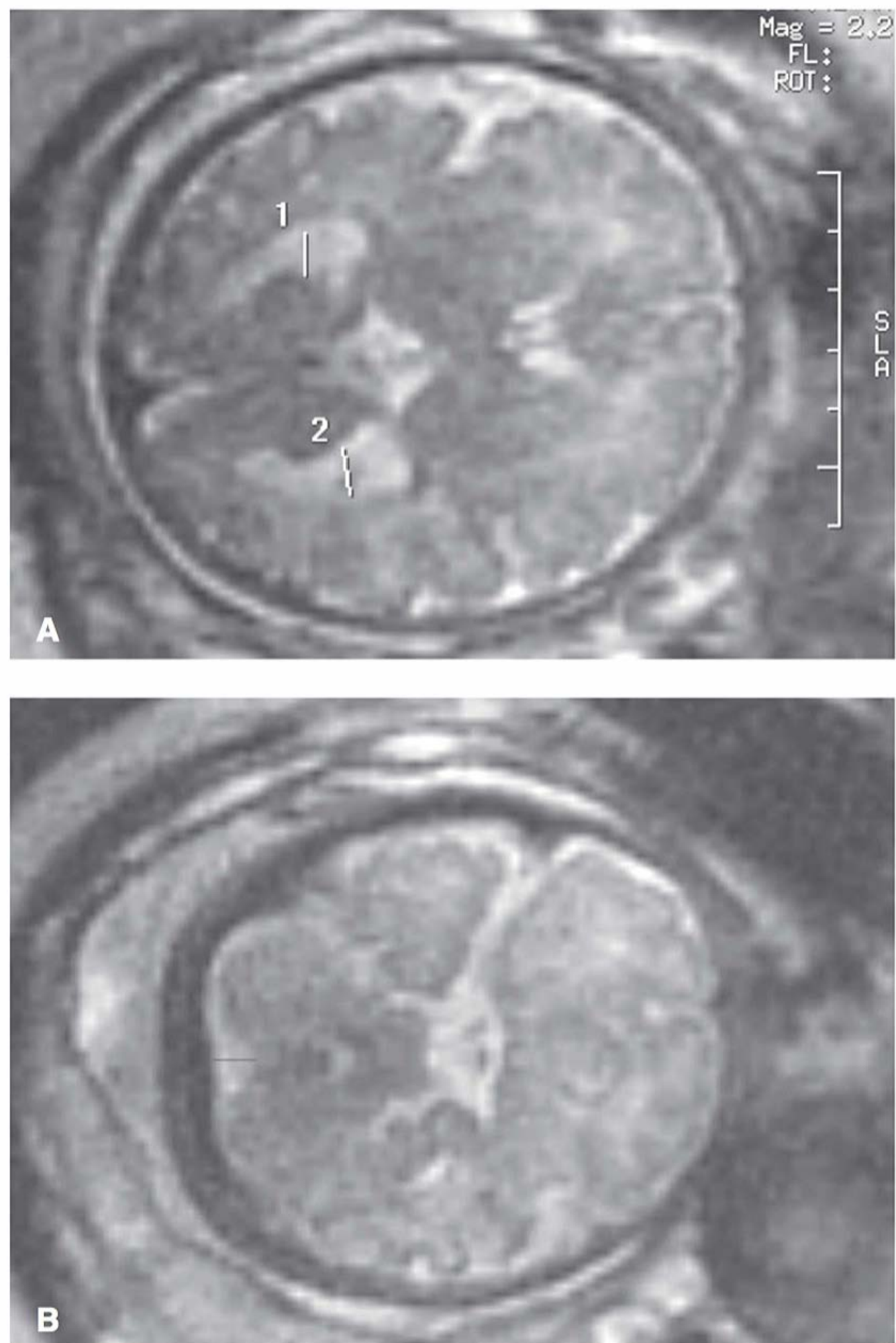
Em alguns casos, o imageamento com RM é complementar e, em outros, a RM é o exame preferencial. As anormalidades do sistema nervoso central materno, como tumores ou traumatismos medulares, são mais bem visualizadas com RM. Como abordado no Capítulo 40, a RM proporcionou *insights* valiosos acerca da fisiopatologia da eclâmpsia e permite calcular o fluxo sanguíneo vascular encefálico na pré-eclâmpsia (Twickler 2007; Zeeman, 2003, 2004a,b, 2009). É inestimável no diagnóstico de emergências neurológicas (Edlow, 2013). A RM é uma excelente técnica que permite avaliar o abdome e o espaço retroperitoneal maternos. É o exame preferencial de muitos para determinar o



grau e a extensão da placenta acreta e suas variações em gestantes que tenham tido cesariana anterior (**Capítulo 41**). Tem sido utilizada para identificar e localizar tumores suprarrenais, lesões renais, lesões gastrintestinais e massas pélvicas durante a gravidez. O exame é particularmente útil na avaliação de neoplasias do tórax, abdome e pelve durante a gravidez (Boyd, 2012; Oto, 2007; Tica, 2013). A urografia por RM tem sido usada com sucesso na urolitíase (Mullins, 2012). A RM pode ser usada para confirmar as trombozes pélvica e da veia cava, uma fonte comum de embolia pulmonar em gestantes (**Figura 46-5**). Como abordado no **Capítulo 37**, a TC e a RM são úteis à avaliação das infecções puerperais, porém a RM proporciona melhor visualização da área de retalho vesical após cesariana (Brown, 1999; Twickler, 1997). Atualmente, o imageamento com RM inclui a investigação de dor no quadrante inferior direito durante a gestação, especificamente em caso de suspeita de apendicite (Baron, 2012; Dewhurst, 2013; Pedrosa, 2007, 2009). Alguns pesquisadores observaram que outros distúrbios do trato gastrintestinal seriam facilmente diagnosticados com imageamento por RM (**Capítulo 54**).

### Indicações fetais

As imagens do feto por RM são complementares à ultrassonografia (De Wilde, 2005; Laifer-Narin, 2007; Sandrasegaran, 2006). De acordo com Zaretsky e colaboradores (2003a), a RM pode ser usada para obter imagens de quase todos os elementos no levantamento anatômico fetal padronizado. A indicação mais comum para exame do feto é avaliação de anormalidades complexas de cérebro, tórax e sistema geniturinário. Bauer (2009), Reichel (2003), Twickler (2002), Weisz (2009) e seus colaboradores validaram a sua utilização para anomalias do sistema nervoso central fetal e biometria (**Figura 46-6**). Caire e colaboradores (2003) descreveram seus méritos para investigação e anomalias geniturinárias fetais. Hawkins e colaboradores (2008) relataram o uso da RM em 21 fetos com anomalias renais e oligoidramnia. Zaretsky e colaboradores (2003b) relataram que a estimativa do peso fetal foi mais precisa com a



**FIGURA 46-6** Imagens de ressonância magnética do cérebro de um feto com 35 semanas. **A.** Imagem no plano axial revelando cornos frontais, *cavum* do septo pelúcido e cerebelo normais. **B.** Imagens no plano sagital revelam corpo caloso, tronco encefálico e *vermis* normais.



**FIGURA 46-5** Imagem de ressonância magnética de paciente grávida de 15 semanas com trombose de veia pélvica que se apresentou com dor na perna esquerda, mas sem sintomas de embolia pulmonar. **A.** Reconstrução de imagem de fleborressonância magnética revelando obstrução parcial crônica da veia ilíaca comum esquerda (*seta maior*), trombose e obstrução total da veia ilíaca interna esquerda (*setas menores*). **B.** As imagens no plano axial revelam fluxo normal à direita (*seta*) e ausência de fluxo na veia ilíaca interna esquerda (*seta curva*). (Cortesia do Dr. R. Douglas Sims.)



**TABELA 46-9** Diretrizes para a obtenção de imagens diagnósticas durante a gravidez

1. As mulheres devem ser informadas de que a exposição aos raios X em um único procedimento diagnóstico não resulta em efeitos deletérios ao feto. Mais especificamente, uma exposição inferior a 5 rads não está associada a aumento nas anomalias fetais nem à interrupção da gravidez.
2. A preocupação acerca dos possíveis efeitos da exposição às altas doses de radiação ionizante não deve impedir a realização de procedimentos radiográficos diagnósticos corretamente indicados em gestantes. Durante a gravidez, devem ser considerados outros procedimentos de imagem não associados à radiação ionizante (p. ex., US, RM), em vez de raios X, quando apropriado.
3. A US e a RM não estão associadas a efeitos adversos conhecidos nos fetos.
4. O parecer de um perito no cálculo da dosimetria pode ser útil para determinar a dose fetal estimada quando houve indicação de múltiplos exames radiográficos diagnósticos em paciente grávida.
5. O uso terapêutico de isótopos radiativos do iodo é contraindicado durante a gravidez.
6. É improvável que agentes radiopacos e paramagnéticos de contraste causem dano e eles podem ser benéficos para o diagnóstico, mas tais agentes apenas devem ser usados durante a gravidez se os possíveis benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

Resumida do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009.  
RM, ressonância magnética; US, ultrassonografia.

RM em comparação com a ultrassonografia. A aquisição rápida das sequências solucionou os problemas com a qualidade das imagens relacionadas com a movimentação fetal. A técnica é denominada HASTE – *Half-Fourier Acquisition Single slow Turbo spin Echo*-, ou SSFSE – *Single Shot Fast Spin Echo*. No [Capítulo 10](#) e ao longo de todo o livro é possível encontrar análises mais extensas das indicações fetais, assim como os achados à RM.

### DIRETRIZES PARA AS IMAGENS DIAGNÓSTICAS DURANTE A GRAVIDEZ

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) revisou os efeitos da exposição radiográfica, ultrassonográfica e da ressonância magnética durante a gravidez. As diretrizes sugeridas são apresentadas na [Tabela 46-9](#).

### REFERÊNCIAS

Adelstein SJ: Administered radionuclides in pregnancy. *Teratology* 59:236, 1999

American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Committee Opinion No. 299, September 2004, Reaffirmed 2009

American College of Obstetricians and Gynecologists: Nonobstetric surgery in pregnancy. Committee Opinion No. 474, February 2011, Reaffirmed 2013

Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, et al: American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol* 4(5):272, 2007

Aubrey-Bassler FK, Sowers N: 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: A systematic review. *EMC Emerg Med* 12(1):11, 2012

Azevedo JL, Azevedo OC, Miyahira SA, et al: Injuries caused by Veress needle insertion for creation of pneumoperitoneum: a systematic literature review. *Surg Endosc* 23(7):1428, 2009

Barnard JM, Chaffin D, Droste S, et al: Fetal response to carbon dioxide pneumoperitoneum in the pregnant ewe. *Obstet Gynecol* 85:669, 1995

Baron KT, Arleo EK, Robinson C, et al: Comparing the diagnostic performance of MRI versus CT in the evaluation of acute nontraumatic abdominal pain during pregnancy. *Emerg Radiol* 19(6):519, 2012

Bauer S, Mirza F, Pri-Paz S, et al: Dandy-Walker malformations: a comparison of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging. Abstract No. 396 Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. 26–31 January 2009

Bednarek DR, Rudin S, Wong, et al: Reduction of fluoroscopic exposure for the air-contrast barium enema. *Br J Radiol* 56:823, 1983

Biscette S, Yoost J, Hertweck P, et al: Laparoscopy in pregnancy and the pediatric patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 38(4):757, 2011

Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Kilic G, et al: Pancreatic neoplasms in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *J Gastrointest Surg* 16(5):1064, 2012

Brenner DJ, Hall JH, Phil D: Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 357:2277, 2007

Brent RL: Developmental and reproductive risks of radiological procedures utilizing ionizing radiation during pregnancy. Proceedings No. 21 in Radiation Protection in Medicine: Contemporary Issues. Proceedings of the Thirty-Fifth Annual Meeting of the National Council on Radiation Protection and Measurements. Arlington, VA, 7–8 April, 1999a

Brent RL: Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning risk of diagnostic radiation exposure during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 200(1):4, 2009

Brent RL: Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 59:182, 1999b

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011

Brown CE, Stettler RW, Twickler D, et al: Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 181:143, 1999

Bunyavejchevin S, Phupong V: Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005459, 2013

Caire JT, Ramus RM, Magee KP, et al: MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 181:1381, 2003

Chan WS, Ray JG, Murray S, et al: Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 152:1170, 2002

Chew S, Ahmadi A, Goh PS, et al: The effects of 1.5T magnetic resonance imaging on early murine in-vitro embryo development. *J Magn Reson Imaging* 13:417, 2001

Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al: Fetal and neonatal outcomes in first-trimester pregnant women exposed to abdominal or lumbar radiodiagnostic procedures without administration of radionuclides. *Intern Med J* 43(5):513, 2013

Chung SM: Safety issues in magnetic resonance imaging. *J Neuroophthalmol* 22:35, 2002

Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation, National Research Council: Other somatic and fetal effects. In BEIR V: Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Washington, National Academy Press, 1990

Conway BJ: Nationwide evaluation of x-ray trends: tabulation and graphical summary of surveys 1984 through 1987. Frankfort, Conference of Radiation Control Program Directors, 1989

Cornille MG, Gallup TM, Bening T, et al: The use of laparoscopic surgery in pregnancy: evaluation of safety and efficacy. *Am J Surg* 200:363, 2010

Czeizel AE, Pataki T, Rockenbauer M: Reproductive outcome after exposure to surgery under anesthesia during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 261:193, 1998

Dekaban AS: Abnormalities in children exposed to x-irradiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. *J Nucl Med* 9:471, 1968



- De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, et al: Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:99, 2007
- Dewey M, Schink T, Dewey CF: Frequency of referral of patients with safety-related contraindications to magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 63(1):124, 2007
- Dewhurst C, Beddy P, Pedrosa I: MRI evaluation of acute appendicitis in pregnancy. *J Magn Reson Imaging* 37(3):566, 2013
- De Wilde JP, Rivers AW, Price DL: A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 87:335, 2005
- Doll R, Wakeford R: Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 70:130, 1997
- Donkervoort SC, Boerma D: Suspicion of acute appendicitis in the third trimester of pregnancy: pros and cons of a laparoscopic procedure. *JSLs* 15(3):379, 2011
- Dursun P, Gülümser C, Çağlar M, et al: Laparoendoscopic single-site surgery for acute adnexal pathology during pregnancy: preliminary experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(13):1282, 2013
- Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, et al: Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and postpartum women. *Lancet Neurol* 12(2):175, 2013
- Fatum M, Rojansky N: Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 56:50, 2001
- Fenig E, Mishaali M, Kalish Y, et al: Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 27:1, 2001
- Finci L, Meier B, Steffenino G, et al: Radiation exposure during diagnostic catheterization and single- and double-vessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 60:1401, 1987
- Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, et al: Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 100:94, 2002
- Gernsheimer T, McCrae KR: Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 14:574, 2007
- Goldberg-Stein SA, Liu B, Hahn PF, et al: Radiation dose management: part 2, estimating fetal radiation risk from CT during pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 198(4):W352, 2012
- Gorson RO, Lassen M, Rosenstein M: Patient dosimetry in diagnostic radiology. In Waggener RG, Kereiakes JG, Shalek R (eds): *Handbook of Medical Physics*, Vol II. Boca Raton, CRC Press, 1984
- Greskovich JF, Macklis RM: Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 27:633, 2000
- Groen RS, Bae JY, Lim KJ: Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):456, 2012
- Hall EJ: Scientific view of low-level radiation risks. *RadioGraphics* 11:509, 1991
- Hawkins JS, Dashe JS, Twickler DM: Magnetic resonance imaging diagnosis of severe fetal renal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 198:328.e1, 2008
- Hong JY: Adnexal mass surgery and anesthesia during pregnancy: a 10-year retrospective review. *Intl J Obstet Anesth* 15:212, 2006
- Hoover K, Jenkins TR: Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 205(2):97, 2011
- Howell EK, Gaschak SP, Griffith KD: Radioadaptive response following in utero low-dose irradiation. *Radiat Res* 179(1):29, 2013
- Hunter JG, Swanstrom L, Thornburg K: Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. *Surg Endosc* 9:272, 1995
- Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, et al: Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *Am J Roentgenol* 186:871, 2006
- International Commission on Radiological Protection: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. Ann ICRP: September/December 2003
- International Commission on Radiological Protection: Doses to the embryo and fetus from intakes of radionuclides by the mother. Ann ICRP 31:19, 2001
- Joumblat N, Grubbs B, Chmait RH: Incidental fetoscopy during laparoscopy in pregnancy: management of perforation of the gravid uterus. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 22(2):e76, 2012
- Källén B, Mazze RI: Neural tube defects and first trimester operations. *Teratology* 41:717, 1990
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al: ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *Am J Roentgenol* 188:1, 2007
- Kizer NT, Powell MA: Surgery in the pregnant patient. *Clin Obstet Gynecol* 54(4):2011
- Koo YJ, Kim HJ, Lim KT, et al: Laparotomy versus laparoscopy for the treatment of adnexal masses during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 52(1):34, 2012
- Koo YJ, Lee JE, Lim KT, et al: A 10-year experience of laparoscopic surgery for adnexal masses during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 113(1):36, 2011
- Kosaka K, Onoda N, Ishikawa T, et al: Laparoscopic adrenalectomy on a patient with primary aldosteronism during pregnancy. *Endo J* 53:461, 2006
- Kuczkowski KM: Laparoscopic procedures during pregnancy and the risks of anesthesia: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet* March 13, 2007
- Kuczkowski KM: The safety of anaesthetics in pregnant women. *Expert Opin Surg Saf* 5:251, 2006
- Kuo C, Jamieson DJ, McPheeters ML, et al: Injury hospitalizations of pregnant women in the United States, 2002. *Am J Obstet Gynecol* 196:161, 2007
- Lachman E, Schienfeld A, Voss E, et al: Pregnancy and laparoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 6:347, 1999
- Laifer-Narin S, Budorick NE, Simpson LL, et al: Fetal magnetic resonance imaging: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:151, 2007
- Laws PW, Rosenstein M: A somatic index for diagnostic radiology. *Health Phys* 35:629, 1978
- Lazarus E, Mayo-Smith WW, Mainiero MB, et al: CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women. *Radiology* 244:784, 2007
- Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al: American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guidelines—Evaluation of suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology* 262(2):635, 2012
- Matthews S: Imaging pulmonary embolism in pregnancy: What is the most appropriate imaging protocol? *B J Radiol* 79(941):441, 2006
- Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, et al: A method of estimating fetal dose during brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:455, 1999
- Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, et al: Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:386, 2003
- Mazze RI, Källén B: Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 161:1178, 1989
- Miller MA, Mazzaglia PJ, Larson L, et al: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a twin gestation. *J Obstet Gynaecol* 32(2):186, 2012
- Mountford PJ: Risk assessment of the nuclear medicine patient. *Br J Radiol* 100:671, 1997
- Mullins JK, Semins MJ, Hayams ES, et al: Half Fourier single-shot turbo-echo magnetic resonance urography for the evaluation of suspected renal colic in pregnancy. *Urology* 79(6):1252, 2012
- National Council on Radiation Protection and Measurements: Medical X-ray, electron beam and gamma-ray protection for energies up to 50 MeV. Report No. 102, Bethesda, 1989
- National Research Council: Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation BEIR V. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences. National Academy Press, Washington, 1990
- National Research Council: Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation BEIR VII Phase 2. Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Board on Radiation Effects Research Division on Earth and Life Studies. National Academies Press, Washington, 2006
- Newman EA, Newman LA: Lymphatic mapping techniques and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Surg Clin North Am* 87:353, 2007
- Nuytens JJ, Prado KL, Jenrette JM, et al: Fetal dose during radiotherapy: clinical implementation and review of the literature. *Cancer Radiother* 6:352, 2002
- O'Rourke N, Kodali BS: Laparoscopic surgery during pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:254, 2006
- Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ: Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: a comparison of the old and new dosimetry systems. Radiation Effects Research Foundation, Technical Report No. 16-87, 1987
- Oto A, Ernst R, Jesse MK, et al: Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am J Perinatol* 24:243, 2007
- Pearl J, Price R, Richardson W, et al: Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 25(11):3479, 2011
- Pedrosa I, Lafornera M, Pandharipande PV, et al: Pregnant patients suspected of having acute appendicitis: effect of MR imaging on negative laparotomy rate and appendiceal rate. *Radiology* 250(3):749, 2009



- Pedrosa I, Zeikus EA, Deborah L, et al: MR imaging of acute right lower quadrant pain in pregnant and nonpregnant patients. *RadioGraphics* 27:721, 2007
- Phupong V, Bunyavejchewin S: Gasless laparoscopic surgery for ovarian cyst in a second trimester pregnant patient with a ventricular septal defect. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 17:565, 2007
- Prado KL, Nelson SJ, Nuyttens JJ, et al: Clinical implementation of the AAPM Task Group 36 recommendations on fetal dose from radiotherapy with photon beams: a head and neck irradiation case report. *J Appl Clin Med Phys* 1:1–7, 2000
- Preston DL, Cullings H, Suyama A, et al: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 100:428, 2008
- Reedy MB, Galan HL, Bean-Lijewski JD, et al: Maternal and fetal effects of laparoscopic insufflation in the gravid baboon. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2:399, 1995
- Reedy MB, Källén B, Kuehl TJ: Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *Am J Obstet Gynecol* 177:673, 1997
- Reichel TF, Ramus RM, Caire JT, et al: Fetal central nervous system biometry on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 180:1155, 2003
- Reynolds JD, Booth JV, de la Fuente S, et al: A review of laparoscopy for non-obstetric-related surgery during pregnancy. *Curr Surg* 60:164, 2003
- Ribic-Pucelj M, Kobal B, Peternej-Marinek S: Surgical treatment of adnexal masses in pregnancy: indications, surgical approach and pregnancy outcome. *J Reprod Med* 52:273, 2007
- Rollins MD, Chan KJ, Price RR: Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. *Surg Endosc* 18:237, 2004
- Rosenstein M: Handbook of selected tissue doses for projections common in diagnostic radiology. Rockville, MD, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. DHHS Pub No. (FDA) 89:8031, 1988
- Rowley KA, Hill SJ, Watkins RA, et al: An investigation into the levels of radiation exposure in diagnostic examinations involving fluoroscopy. *Br J Radiol* 60:167, 1987
- Sandrasegaran K, Lall CG, Aisen AA: Fetal magnetic resonance imaging. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:605, 2006
- Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM: Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer* 97:2130, 2003
- Silvestri MT, Pettker CM, Brousseau EC, et al: Morbidity of appendectomy and cholecystectomy in pregnant and nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 118(6):1261, 2011
- Sorahan T, Lancashire RJ, Temperton DH, et al: Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: a second report from the Oxford Survey of Childhood Cancers. *Am J Ind Med* 28(1):71, 1995
- Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, et al: Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 16(5):1143, 2009
- Stather JW, Phipps AW, Harrison JD, et al: Dose coefficients for the embryo and fetus following intakes of radionuclides by the mother. *J Radiol Prot* 22:1, 2002
- Stein, PD, Woodard PK, Weg JG, et al: Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Radiology* 242(1):15, 2007
- Steinbrook RA, Bhavani-Shankar K: Hemodynamics during laparoscopic surgery in pregnancy. *Anesth Analg* 93:1570, 2001
- Stepp K, Falcone T: Laparoscopy in the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:485, 2004
- Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, et al: Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys* 22:63, 1995
- Stroup SP, Altamar HO, L'Esperance JO, et al: Retroperitoneoscopic radical nephrectomy for renal-cell carcinoma during twin pregnancy. *J Endourol* 21:735, 2007
- Strzelczyk, J, Damilakis J, Marx MV, et al: Facts and controversies about radiation exposure, part 2: low-level exposures and cancer risk. *J Am Coll Radiol* 4:32, 2007
- Suleiman OH, Anderson J, Jones B, et al: Tissue doses in the upper gastrointestinal examination. *Radiology* 178(3):653, 1991
- Tica AA, Tica OS, Saftoiu A, et al: Large pancreatic mucinous cystic neoplasm during pregnancy: what should be done? *Gynecol Obstet Invest* 75(2):132, 2013
- Twickler DM, Cunningham FG: Central nervous system findings in preeclampsia and eclampsia. In Lyall F, Belfort M (eds): *Preeclampsia—Etiology, and Clinical Practice*. Cambridge, Cambridge University Press, 2007, p 424
- Twickler DM, Reichel T, McIntire DD, et al: Fetal central nervous system ventricle and cisterna magna measurements by magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 187:927, 2002
- Twickler DM, Setiawan AT, Evans R, et al: Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: a prospective comparison of MR imaging, CT, and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 169:1039, 1997
- Vadegar SH, Moore RJ, Strachan BK, et al: Effect of fetal magnetic resonance imaging on fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 182:666, 2000
- Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, et al: Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. *J Obstet Gynaecol Can* 29:433, 2007
- Wagner LK, Lester RG, Saldana LR: *Exposure of the Pregnant Patient to Diagnostic Radiation*. Philadelphia, Medical Physics Publishing, 1997
- Wang L, Yu JM, Wang YS, et al: Preoperative lymphoscintigraphy predicts the successful identification but is not necessary in sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 14(8):2215, 2007
- Wang PI, Chong ST, Kieler AZ, et al: Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol* 198 (4):778, 2012
- Weisz B, Hoffman C, Chayenn B, et al: Diffusion MRI findings in monozygotic twin pregnancies after intrauterine fetal death. Abstract No. 399 Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. 26–31 January 2009
- White WM, Zite NB, Gash J, et al: Low-dose computer tomography for the evaluation of flank pain in the pregnant population. *J Endourol* 21:1255, 2007
- Wo JY, Viswanathan AN: Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(5):1304, 2009
- Wortman A, Miller DL, Donahue TF, et al: Embolization of renal hemorrhage in pregnancy. *Obstet Gynecol* 121(Pt 2 Suppl 1):480, 2013
- Zanzonico PB: Internal radionuclide radiation dosimetry: a review of basic concepts and recent developments. *J Nucl Med* 41:297, 2000
- Zaretsky M, McIntire D, Twickler DM: Feasibility of the fetal anatomic and maternal pelvic survey by magnetic resonance imaging at term. *Am J Obstet Gynecol* 189:997, 2003a
- Zaretsky M, Reichel TF, McIntire DD, et al: Comparison of magnetic resonance imaging to ultrasound in the estimation of birth weight at term. *Am J Obstet Gynecol* 189:1017, 2003b
- Zeeman GG, Cipolla MJ, Cunningham FG: Cerebrovascular (patho)physiology in preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, 2009, p 229
- Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, et al: Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 190:714, 2004a
- Zeeman G, Hatab M, Twickler D: Increased large vessel cerebral blood flow in severe preeclampsia by magnetic resonance evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 191:2148, 2004b
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler D: Maternal cerebral blood flow changes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 189:968, 2003



# Medicina Intensiva e Traumatismos

**TRATAMENTO INTENSIVO EM OBSTETRÍCIA** . . . . . 940

**EDEMA AGUDO DE PULMÃO** . . . . . 942

**SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO** . . . 943

**SÍNDROME SÉPTICA** . . . . . 946

**TRAUMATISMO** . . . . . 950

**LESÃO TÉRMICA** . . . . . 955

**REANIMAÇÃO CARDIOPULMONAR** . . . . . 956

Um número infindável de complicações clínicas, cirúrgicas e obstétricas pode ser encontrado durante a gravidez e no puerpério. Aquelas mais complexas e potencialmente letais são particularmente desafiadoras, em especial quando há necessidade de equipe multidisciplinar para uma atenção ideal. É imperativo que os obstetras e outros membros da equipe de assistência à saúde tenham um bom conhecimento acerca das questões específicas relacionadas às gestantes. Entre essas, discutidas no [Capítulo 46](#), estão alterações fisiológicas induzidas pela gravidez, alterações nos valores laboratoriais normais e, por fim e extremamente importante, considerações acerca do segundo paciente: o feto. Como geralmente essas mulheres em estado grave eram jovens até então saudáveis, seu prognóstico costuma ser melhor do que o de muitas outras pacientes internadas em unidade de tratamento intensivo.

**TRATAMENTO INTENSIVO EM OBSTETRÍCIA**

Nos Estados Unidos, a cada ano, 1 a 3% das gestantes necessitam de serviços de cuidados intensivos, e o risco de morte durante essas internações varia entre 2 e 11% (American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Aquelas com complicações associadas à gravidez – especialmente hemorragia e hipertensão arterial – são as que mais necessitam de cuidados intensivos (Baskett, 2009; Kuklina, 2009; Madan, 2008). Dessa forma, muitas das internações anteparto são por motivos não obstétricos e, em nossa experiência no Parkland Hospital, as principais indicações são

diabetes melito, pneumonia ou asma, cardiopatia, hipertensão arterial crônica, pielonefrite e tireotoxicose (Zeeman, 2006). Além de tratamento antenatal, muitas gestantes requerem atendimento médico intensivo intraparto e pós-parto em razão de distúrbios hipertensivos, hemorragia, sepse ou complicações cardiopulmonares. Com hemorragia potencialmente fatal, talvez haja necessidade de procedimentos cirúrgicos, o que torna vantajoso o atendimento nas proximidades de uma sala equipada para cirurgia. Para as gestantes, o bem-estar fetal estará mais bem garantido se houver essa proximidade.

**Organização da medicina intensiva**

O conceito e a evolução da medicina intensiva em todos os seus aspectos clínicos e cirúrgicos datam dos anos 1960. Os National Institutes of Health patrocinaram uma Conferência de Consenso (1983) e a Society of Critical Care Medicine (1988, 1999) subsequentemente definiu diretrizes para a formação de unidades de terapia intensiva (UTIs). Especificamente para o ramo da obstetrícia, o custo das UTIs determinou a evolução para a formação de uma *unidade intermediária* de menor complexidade. Essas unidades foram criadas para pacientes que não necessitassem de tratamento intensivo, mas, sim, de um nível mais alto de assistência que o proporcionado por uma enfermaria geral. O American College of Critical Care Medicine e a Society of Critical Care Medicine publicaram diretrizes para essas unidades ([Tabela 47-1](#)).

**Medicina intensiva em obstetrícia**

Embora a evolução da medicina intensiva para pacientes obstétricas geralmente tenha acompanhado o desenvolvimento descrito, não foram descritas diretrizes específicas. A maioria dos hospitais emprega uma mescla desses conceitos e, em geral, as unidades podem ser divididas em três tipos:

1. UTI clínica ou cirúrgica – na maioria dos hospitais, as mulheres gravemente enfermas são transferidas para uma unidade operada por “intensivistas” clínicos e cirúrgicos. As admissões nessas unidades, ou a transferência para essas unidades, dependem do quadro específico e as decisões são tomadas com base na intensidade do cuidado requerido e



TABELA 47-1 Diretrizes para os quadros com indicação para tratamento em unidade intermediária

<b>Cardíacas:</b> investigação em caso de suspeita de infarto, infarto estável, arritmias estáveis, insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, urgência hipertensiva sem lesão de órgão-alvo
<b>Pulmonares:</b> pacientes estáveis para o desmame e ventilação crônica, pacientes com potencial para insuficiência respiratória que de outra forma estejam estáveis
<b>Neurológicas:</b> quadros estáveis do sistema nervoso central, neuromusculares ou neurocirúrgicos que exijam monitoramento estrito
<b>Overdose:</b> hemodinamicamente estável
<b>Gastrintestinais:</b> sangramento estável, insuficiência hepática com sinais vitais estáveis
<b>Endócrinas:</b> cetoacidose diabética, tireotoxicose que requeira monitoramento frequente
<b>Cirúrgicas:</b> pós-operatório de procedimentos de grande porte ou complicações que exijam monitoramento estrito
<b>Outras:</b> sepse inicial, pacientes que necessitem de reposição de volume intravenoso com titulação minuciosa, gestantes com pré-eclâmpsia ou outros problemas clínicos

De Nasraway, 1998.

na capacidade da instituição de prover esse nível de atenção. Por exemplo, na maioria das unidades obstétricas, as gestantes que necessitem de suporte ventilatório, monitoramento invasivo ou suporte circulatório farmacológico são transferidas para uma UTI. Outro exemplo seria o da UTI neurológica (Sheth, 2012). Em uma revisão em mais de 25 instituições de referência para atendimento terciário, constatou-se que cerca de 0,5% das pacientes obstétricas são transferidas para esse tipo de UTI (Zeeman, 2006).

2. Unidade intermediária de tratamento em obstetrícia – algumas vezes referida como Unidade de Alta Dependência de Cuidados (HDU) – um exemplo desse tipo de unidade é a existente no Parkland Hospital. Localizada dentro da unidade de trabalho de parto e parto, a unidade é formada por leitos específicos com equipe especializada. O sistema em dois planos incorpora as diretrizes para os tratamentos intermediário e intensivo. A assistência é proporcionada por especialistas em medicina materno-fetal e por enfermeiros com experiência na atenção intensiva às gestantes. Se necessário, essa equipe é expandida para incluir outros obstetras e anesthesiologistas, ginecologista oncoлогista, pneumologista, cardiologista, cirurgião e outras subespecialidades clínicas ou cirúrgicas. Em muitos centros de cuidados terciários foram criadas unidades intermediárias semelhantes a essa e utilizam sistemas de triagem para admissão em UTI. As diretrizes para a transferência dos EUA seguem as normas federais reunidas no Emergency Medical Treatment and Labor Act (EMTALA). De acordo com a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), o monitoramento mínimo necessário ao transporte de paciente em estado crítico inclui oximetria de pulso contínua, eletrocardiograma e avaliação regular dos sinais vitais. Todos os pacientes em estado crítico devem ter acesso venoso assegurado antes de sua transferência. Aqueles com ventilação mecânica devem ter a posição do tubo endotraqueal confirmada e fixada. Nas

TABELA 47-2 Comparação em percentual das indicações de uma mescla de pacientes obstétricas para internação em unidade de medicina intensiva

Fator	Unidade intermediária (n = 483) <sup>a</sup>	UTI clínico-cirúrgica (n = 564) <sup>b</sup>
<b>Estado</b>		
Anteparto	20	30
Pós-parto	80	70
<b>Indicação<sup>c</sup></b>		
Hipertensão	45	40
Hemorragia	18	19
Cardiopulmonar	12	18
Sepse	5	9
<b>Mortalidade relacionada à gestação</b>	0,2	7

<sup>a</sup>Dados de Zeeman, 2003.  
<sup>b</sup>Dados de Baskett, 2009; Keizer, 2006; Small, 2012; Stevens, 2006; Vasquez, 2007.  
<sup>c</sup>Colunas de indicações não totalizam 100% porque alguns diagnósticos não foram listados.  
UTI, unidade de terapia intensiva.

- gestantes, o transporte deve ser feito rotineiramente com a paciente em decúbito lateral esquerdo e recebendo oxigênio suplementar. Não está comprovada a utilidade de monitoramento contínuo da frequência cardíaca fetal ou tocodinâmico e, assim, seu uso deve ser decidido conforme o caso.
3. Unidade obstétrica de tratamento intensivo: essas unidades são UTIs plenamente equipadas, conforme descrito anteriormente, mas operadas por equipe de obstetrícia e anestesia na unidade de trabalho de parto e parto. Pouquíssimas unidades possuem essas capacidades (Zeeman, 2003, 2006).

Em hospitais menores, é preferível a transferência para uma UTI clínica ou cirúrgica, sendo às vezes necessária a transferência para outro hospital. Como discutido, as indicações para admissão nos diversos tipos de unidades de terapia intensiva são altamente variáveis. A Tabela 47-2 mostra alguns exemplos. Recentemente, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) resumiu os critérios para implementação de tratamento intensivo em obstetrícia de acordo com o tamanho do hospital e suas instalações técnicas. De certa forma relacionado, o mesmo conceito foi explorado para a criação de uma *equipe médica de emergência* (MET, de *medical emergency team*) para dar resposta rápida a situações de emergência na clínica obstétrica (Gosman, 2008).

Cateter de artéria pulmonar

Os dados obtidos via cateter de artéria pulmonar (CAP) durante a gravidez contribuíram imensamente para o conhecimento acerca da hemodinâmica normal da gestação e sobre a fisiopatologia dos quadros obstétricos mais comuns. Aqui incluem-se pré-eclâmpsia/eclâmpsia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e embolia de líquido amniótico (Clark, 1988, 1995, 1997; Cunningham, 1986, 1987; Hankins, 1984, 1985). Em razão desses estudos, a maioria dos autores concluiu que esse monitoramento raramente é necessário (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Dennis, 2012).



Em pacientes não obstétricas, os ensaios randomizados incluindo quase 5.000 participantes não demonstraram benefícios com o monitoramento feito com cateter em artéria pulmonar (Harvey, 2005; Richard, 2003; Sandham, 2003). Em um ensaio randomizado realizado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (2006b), avaliou-se o tratamento orientado por cateter em 1.000 pacientes com SDRA. O monitoramento invasivo não melhorou os resultados e houve mais complicações. De acordo com uma revisão recente do banco de dados Cochrane, não foram publicados ensaios randomizados usando esse tipo de monitoramento em caso de pré-eclâmpsia (Li, 2012). Os mecanismos, benefícios e riscos gerais do procedimento foram revisados por Vincent (2011).

■ Alterações hemodinâmicas na gravidez

As fórmulas para cálculo de alguns dos parâmetros hemodinâmicos são apresentadas na Tabela 47-3. Esses valores podem ser corrigidos para dimensões do corpo com sua divisão pela área de superfície corporal (ASC) a fim de obter índices. Os valores normais para adultas não grávidas podem ser usados, mas com a advertência de que não necessariamente reflitam as alterações induzidas pela perfusão uteroplacentária mais “passiva” (Van Hook, 1997).

Em uma pesquisa referencial, Clark e colaboradores (1989) utilizaram cateterismo de artéria pulmonar para obter valores referenciais cardiovasculares nas gestantes saudáveis. Esses valores foram apresentados no Capítulo 4 (Tabela 4-4) e também foram plotados em uma curva de função ventricular (Figura 4-9). Como o aumento do volume sanguíneo e do débito cardíaco é compensado por redução na resistência vascular e aumento da frequência de pulso, o desempenho ventricular se mantém dentro dos limites normais até o final da gravidez. O conhecimento dessas alterações é fundamental para compreender a fisiopatologia das complicações da gravidez abordadas adiante neste capítulo e em toda esta obra.

EDEMA AGUDO DE PULMÃO

A incidência do edema pulmonar em gestação chega a 1 em 500 ou a 1.000 partos nos centros de encaminhamento terciário. As duas causas gerais são: (1) *cardiogênica* – edema hidrostáti-

TABELA 47-3 Fórmulas para obter vários parâmetros cardiopulmonares

Pressão arterial média (PAM) (mmHg) = [PAS + 2 (PAD)] ÷ 3
Débito cardíaco (DC) (L/min) = frequência cardíaca × volume sistólico
Volume sistólico (VS) (mL/batimentos) = DC/FC
Índice sistólico (IS) (mL/batimentos/m <sup>2</sup> ) = volume sistólico/ASC
Índice cardíaco (IC) (L/min/m <sup>2</sup> ) = DC/ASC
Resistência vascular sistêmica (RVS) (dinas × s × cm <sup>-5</sup> ) = [(PAM – PVC)/DC] × 80
Resistência vascular pulmonar (RVP) (dinas × s × cm <sup>-5</sup> ) = [(PMAP – PCCP)/DC] × 80

ASC, área de superfície corporal (m<sup>2</sup>); DC, débito cardíaco (L/min); PVC, pressão venosa central (mmHg); PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca (batimentos/min); PAM, pressão arterial média (mmHg); PMAP, pressão média na artéria pulmonar (mmHg); PCCP, pressão em cunha nos capilares pulmonares (mmHg); PAS, pressão arterial sistólica.

co causado por aumento das pressões hidráulicas nos capilares pulmonares; e (2) *não cardiogênica* – edema por aumento da permeabilidade causado por dano ao endotélio capilar e epitélio alveolar. Na gravidez, o edema não cardiogênico é mais comum. Considerados conjuntamente, os estudos em mulheres grávidas indicam que mais de metade daquelas que evoluíram com edema pulmonar sofreram algum grau de síndrome séptica em conjunto com tocólise, pré-eclâmpsia ou hemorragia obstétrica combinadas com reposição vigorosa de volume. Para categorizar essas diferenças, Dennis e Solnordal (2012) propuseram um sistema de classificação contrapondo as gestantes normotensas ou hipotensas e aquelas hipertensas.

Embora o edema pulmonar cardiogênico seja menos frequente, entre as causas desencadeantes estão reanimação em caso de hemorragia e tratamento vigoroso de trabalho de parto pré-termo. As causas, em 51 gestantes com edema pulmonar, foram insuficiência cardíaca, terapia tocolítica, sobrecarga de volume iatrogênico ou pré-eclâmpsia, sendo aproximadamente 25% para cada (Sciscione, 2003). Nos 25 casos descritos por Hough e Katz (2007), mais de metade esteve associada à pré-eclâmpsia, com distribuição igual entre as outras três causas. Embora menos usada atualmente, a terapia tocolítica com medicamentos β-miméticos chegou a ser a causa de até 40% dos casos de edema pulmonar em gestantes (DiFederico, 1998; Jenkins, 2003).

■ Edema não cardiogênico por aumento da permeabilidade

A ativação do endotélio é o denominador comum dos casos de pré-eclâmpsia, síndrome séptica e hemorragia aguda – ou das frequentes combinações entre elas – sendo esses quadros os fatores predisponentes mais comuns para a ocorrência de edema pulmonar (Tabela 47-4). Como já discutido, esses cenários clínicos frequentemente estão associados ao uso de corticosteroides para acelerar a maturação pulmonar fetal, junto com a reposição vigorosa de volume e a terapia tocolítica (Thornton, 2011). Embora o uso parenteral de β-agonistas esteja indiscutivelmente ligado à edema pulmonar, a acusação feita ao sulfato de magnésio é menos convincente. Em um trabalho publicado, observou-se edema pulmonar em 8% de 800 mulheres que ha-

TABELA 47-4 Algumas causas e fatores associados à edema pulmonar na gravidez

<b>Edema não cardiogênico por aumento da permeabilidade</b> – ativação endotelial com vazamento capilar-alveolar: <ul style="list-style-type: none"><li>Pré-eclâmpsia</li><li>Hemorragia aguda</li><li>Síndrome séptica</li><li>Terapia tocolítica – betamiméticos, MgSO4</li><li>Pneumonite por aspiração</li><li>Reposição intravenosa de volume vigorosa</li></ul>
<b>Edema pulmonar cardiogênico</b> – insuficiência miocárdica com edema hidrostático por pressão pulmonar excessiva: <ul style="list-style-type: none"><li>Miocardiopatia hipertensiva</li><li>Obesidade – <i>adipositas cordis</i></li><li>Doença valvar do lado esquerdo</li><li>Reposição vigorosa intravenosa de volume</li></ul>



viam recebido sulfato de magnésio para trabalho de parto prematuro, mas metade delas também havia recebido terbutalina (Samol, 2005). A partir da extensa experiência acumulada no Parkland Hospital com o uso do sulfato de magnésio para tratamento de pré-eclâmpsia grave, duvidamos que o magnésio por si só cause edema pulmonar. Martin e Foley chegaram a conclusões semelhantes após a revisão que fizeram (2006).

### ■ Edema hidrostático cardiogênico

A insuficiência ventricular que causa edema pulmonar na gravidez geralmente está associada a alguma forma de hipertensão gestacional. Embora possa ser causada por defeitos anatômicos congênitos ou adquiridos, a disfunção diastólica frequentemente tem origem em hipertensão arterial, obesidade ou em ambas (Jessup, 2003; Kenchaiah, 2002). Nessas mulheres, a hipertensão sistólica aguda agrava a disfunção diastólica e causa edema pulmonar (Dennis, 2012; Gandhi, 2001). É importante ressaltar que a hipertrofia concêntrica e excêntrica é 2 a 3 vezes mais frequente em mulheres negras comparadas a mulheres brancas (Drazner, 2005).

A despeito de miocardiopatia subjacente, a insuficiência cardíaca é comumente desencadeada por pré-eclâmpsia, hipertensão, hemorragia e anemia, e sepse puerperal (Cunningham, 1986; Sibai, 1987). Em muitos desses casos, quando se realiza ecocardiograma posteriormente, a função sistólica medida pela fração de ejeção mostra-se normal, mas é frequente encontrar evidências de disfunção diastólica (Aurigemma, 2004). A dosagem do peptídeo natriurético cerebral (BNP) na gravidez não foi extensivamente avaliada (**Capítulo 4** e Apêndice). Esse neuro-hormônio é secretado por miócitos e fibroblastos ventriculares com a distensão observada na insuficiência cardíaca. Em pacientes não grávidas, os valores menores que 100, e os valores maiores que 500 pg/mL têm um excelente valor preditivo positivo. Contudo, o problema é que os valores frequentemente se encontram entre 100 e 500 pg/mL e, portanto, não têm valor diagnóstico (Ware, 2005). Os valores do BNP N-terminal e do peptídeo natriurético atrial (ANP) estão elevados na pré-eclâmpsia (Tihonen, 2007).

### ■ Manejo

O edema agudo de pulmão é um quadro que requer tratamento de emergência. Administra-se furosemida, 20 a 40 mg por via intravenosa, além de terapia para controlar a hipertensão. Tratamentos complementares serão usados dependendo do estado da paciente – se anteparto ou pós-parto – e de seu feto estar vivo ou não. O feto vivo impede o uso de medicamentos cardioativos que reduziram a resistência periférica, mas também reduziram drasticamente a circulação uteroplacentária. A causa da insuficiência cardiogênica deve ser determinada por ecocardiograma, que ajudará a orientar o tratamento complementar. O edema agudo de pulmão não é, por si só, indicação para cesariana de emergência. De fato, na maioria dos casos, essas pacientes evoluem melhor com parto vaginal.

## SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

A lesão pulmonar aguda capaz de causar uma forma de edema pulmonar grave por aumento da permeabilidade e in-

suficiência respiratória é denominada síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Trata-se de um *continuum* fisiopatológico que se inicia com insuficiência pulmonar leve e evolui para dependência de alta concentração de oxigênio inspirado e ventilação mecânica. Como não há critérios uniformes para seu diagnóstico, as incidências publicadas variam muito. Em uma das revisões publicadas, a incidência relatada foi de 1 a cada 3.000 a 6.000 nascimentos e esse dado concorda com nossa experiência no Parkland Hospital (Catanzarite, 2001). Na sua forma mais extrema, com necessidade de suporte ventilatório, a taxa de mortalidade associada é 45%. Essa taxa pode chegar a 90% se o quadro for causado ou complicado por sepse (Phua, 2009). Embora mais jovens e mais saudáveis que a população geral, as gestantes ainda apresentam taxas de mortalidade que variam entre 25 e 40% (Catanzarite, 2001; Cole, 2005). Finalmente, se a SDRA ocorre antes do parto, a taxa de mortalidade perinatal é correspondentemente alta.

### ■ Definições

Os critérios fisiológicos necessários ao diagnóstico da SDRA dependem de exames. Em geral, são usados termos menos precisos na prática clínica. A maioria dos pesquisadores define a SDRA a partir da presença de infiltrados pulmonares documentados radiograficamente, com relação entre pressão arterial de oxigênio e fração de oxigênio inspirado ( $Pao_2:Fio_2$ ) menor que 200, sem que haja evidências de insuficiência cardíaca (Mallampalli, 2010). Recentemente, a revisão consensual internacional da Definição de Berlim foi relatada pelo Grupo de Trabalho para Definição de SDRA (ARDS Definition Task Force) (2012). Nela, foram descritas as categorias leve ( $200 \text{ mmHg} < Pao_2/Fio_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ), moderada ( $100 \text{ mmHg} < Pao_2/Fio_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ ), e grave ( $Pao_2/Fio_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ ). Entretanto, atualmente, para os exames mais invasivos o diagnóstico de *lesão pulmonar aguda* é feito quando a relação  $Pao_2:Fio_2$  é menor que 300 e acompanhada por dispneia, taquipneia, dessaturação de oxigênio e infiltrados pulmonares à radiografia do tórax (Wheeler, 2007).

### ■ Etiopatogênese

A SDRA é uma descrição fisiopatológica que se inicia com lesão aguda do pulmão por diversas causas. Várias doenças foram implicadas como causas de lesão pulmonar aguda e edema pulmonar causado por aumento da permeabilidade durante a gestação (**Tabela 47-5**). Embora muitas possam ser coincidentes, algumas são mais comuns em gestantes. Por exemplo, nas pacientes não grávidas, sepse e pneumonia infecciosa difusa são as duas causas isoladamente mais comuns e, juntas, são responsáveis por 60% dos casos. Entretanto, durante a gravidez, pielonefrite, corioamnionite e infecção pélvica puerperal são as causas mais frequentes de sepse. Como discutido anteriormente, pré-eclâmpsia grave e hemorragia obstétrica costumam estar associadas a edema por aumento da permeabilidade. É importante ressaltar que mais de metade das gestantes com síndrome do desconforto respiratório agudo apresentam alguma combinação de sepse, choque, trauma e sobrecarga de volume. Nos casos com hemorragia aguda, a participação da *lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)* nas pacientes obstétricas não foi definida (Kopko, 2002). Esse quadro foi discutido em detalhes no **Capítulo 41**.



**TABELA 47-5** Algumas causas de lesão pulmonar aguda e de insuficiência respiratória em gestantes

Pneumonia – bacteriana, viral, por aspiração
Síndrome séptica – corioamnionite, pielonefrite, infecção puerperal, aborto séptico
Hemorragia – choque, transfusão massiva, lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)
Pré-eclâmpsia
Terapia tocolítica
Embolia – líquido amniótico, doença trofoblástica, gasosa, gordurosa
Doença do tecido conectivo
Abuso de substâncias
Inalação de irritantes e queimaduras
Pancreatite
Overdose de medicamentos
Cirurgia fetal
Trauma
Doença falciforme
Tuberculose miliar

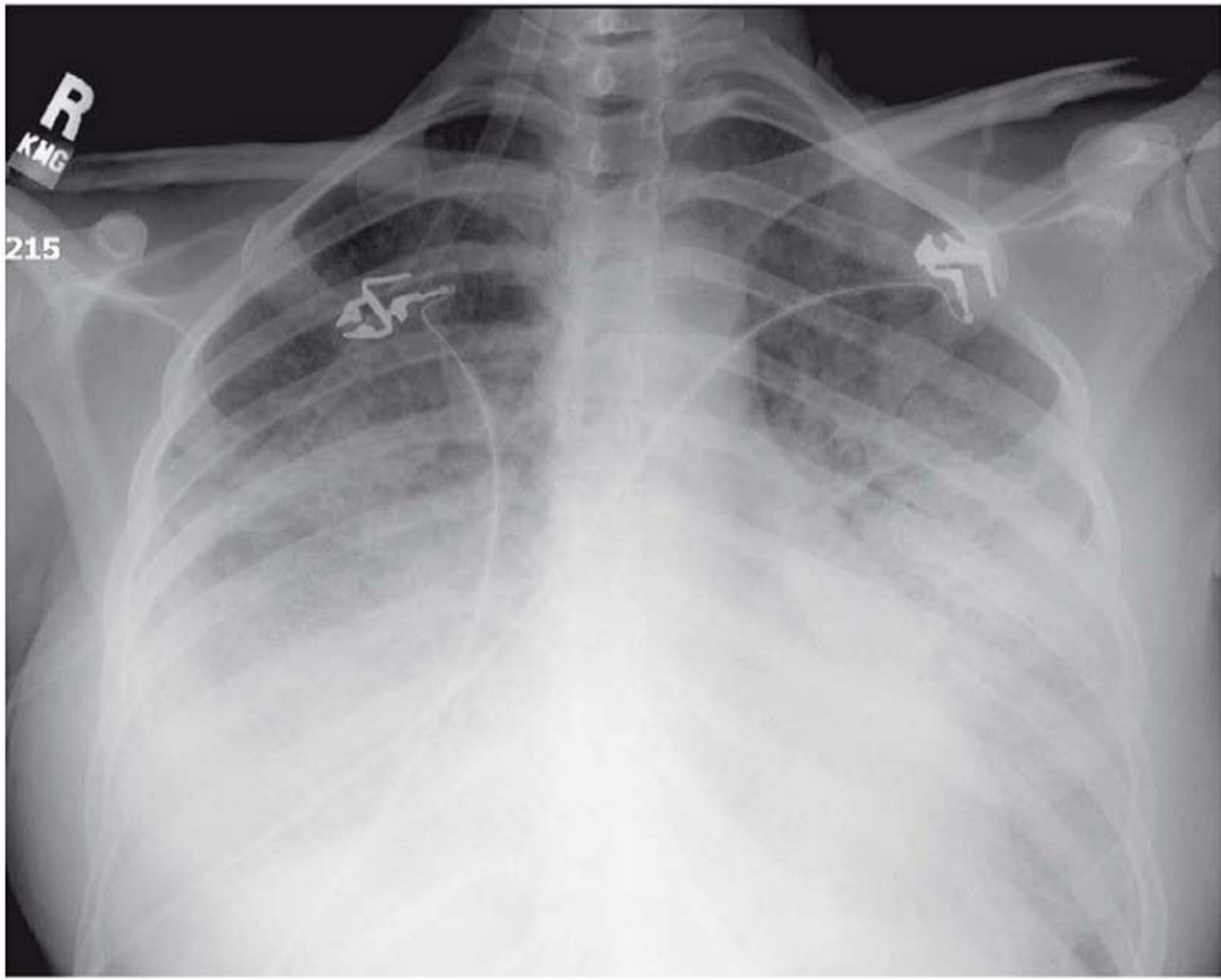
De Catanzarite, 2001; Cole, 2005; Golombeck, 2006; Jenkins, 2003; Lapinsky, 2005; Martin, 2006; Oram, 2007; Sheffield, 2005; Sibai, 2014; Zeeman, 2003, 2006.

A lesão endotelial nos capilares pulmonares libera citocinas que recrutam neutrófilos ao local da inflamação. Aqui, elas elaboram mais citocinas que agravam a lesão tecidual. Há três estágios no desenvolvimento da SDRA. Primeiro, a fase exsudativa, que segue a lesão disseminada do endotélio microvascular, incluindo a vasculatura pulmonar acompanhada por lesão do epitélio alveolar. Com isso, há aumento da permeabilidade capilar, perda ou inativação de surfactante, redução do volume pulmonar e *shunting* vascular que resulta em hipoxemia arterial. A seguir, inicia-se a fase fibroproliferativa, 3 a 4 dias mais tarde, com duração de até 21 dias. Por fim, a fase fibrótica resultante da cicatrização. Apesar disso, o prognóstico em longo prazo é surpreendentemente bom (Herridge, 2003; Levy, 2012).

**Evolução clínica**

Quando há lesão pulmonar, a condição clínica depende, em grande parte, do grau de agressão, da capacidade de compensação e do estágio da doença. Por exemplo, logo após a lesão inicial, geralmente não há sinais físicos, exceto, talvez, hiperventilação. E inicialmente, a oxigenação arterial em geral é adequada. A alcalose metabólica leve induzida pela gravidez pode ser acentuada pela hiperventilação. Com o agravamento, tornam-se evidentes sinais clínicos e radiológicos de edema pulmonar, redução da complacência pulmonar e aumento do *shunting* sanguíneo intrapulmonar. Ocorre edema pulmonar e intersticial progressivo com o extravasamento de células inflamatórias e eritrócitos.

Em condições ideais, a lesão pulmonar é identificada nesse período inicial, devendo a terapia específica ser dirigida à agressão, quando possível. A evolução progressiva para insuficiência respiratória aguda caracteriza-se por dispneia acentuada, taquipneia e hipoxemia. A perda adicional de volume pulmonar resulta em redução da complacência pulmonar e aumento de *shunting*. Nesse momento, é possível identificar



**FIGURA 47-1** Radiografia de tórax anteroposterior de gestante no segundo trimestre com acentuada opacificação parenquimatosa e pleural bilateral secundária à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

alterações difusas na ausculta, e a radiografia de tórax revela caracteristicamente acometimento pulmonar bilateral (**Figura 47-1**). Nessa fase, geralmente a lesão seria letal sem o tratamento com altas concentrações de oxigênio inspirado e pressão positiva nas vias aéreas com utilização de máscara ou intubação. Quando o *shunting* ultrapassa 30%, ocorre hipoxemia refratária grave juntamente com acidoses metabólica e respiratória, que podem resultar em irritabilidade e disfunção miocárdicas, e parada cardíaca.

**Conduta**

Nos casos com lesão pulmonar aguda e grave devem ser realizados esforços para prover oxigenação adequada aos tecidos periféricos ao mesmo tempo em que se procura não agravar a lesão pulmonar com manobras terapêuticas. Ao menos intuitivamente, a administração de mais oxigênio deveria produzir aumento correspondente na captação tecidual, mas essa possibilidade é difícil de mensurar (Evans, 1999). O suporte da perfusão sistêmica com cristaloides intravenosos e sangue é essencial. Como discutido anteriormente, em ensaio randomizado realizado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (2006b), demonstrou-se que a cateterização da artéria pulmonar não melhorou os resultados. Como sepse é lugar-comum na lesão pulmonar, há indicação para antibioticoterapia agressiva para tratamento de infecção, além de desbridamento de tecidos necróticos. A oferta de oxigênio pode ser acentuadamente melhorada com a correção da anemia – cada grama de hemoglobina transporta 1,25 mL de oxigênio quando saturada em 90%. Em comparação, o aumento da  $P_{O_2}$  arterial de 100 para 200 mmHg resulta no transporte de apenas 0,1 mL de oxigênio adicional para cada 100 mL de sangue.

Como metas factíveis na atenção à mulher com lesão pulmonar grave temos de manter a  $PaO_2$  em 60 mmHg ou a saturação de oxigênio em 90% com oxigênio inspirado menor que 50% e com pressão positiva ao final da expiração abaixo de 15 mmHg. No que se refere à gestação, permanece controverso se o nascimento do feto melhora a oxigenação materna (Cole, 2005; Mallampalli, 2010).



## Ventilação mecânica

Em algumas pacientes nos períodos iniciais da insuficiência pulmonar, a ventilação com pressão positiva usando máscara facial pode ser efetiva (Roy, 2007). Na tentativa de maximizar o ambiente fetal, dá-se preferência à intubação precoce na gestante nos casos em que se considera provável a evolução para insuficiência respiratória e, especialmente, quando parece iminente. Há muitas fórmulas bem-sucedidas para a condução da ventilação mecânica (Levy, 2012). A ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV) não se mostrou efetiva na SDRA (Ferguson, 2013; Slutsky, 2013; Young, 2013). A ventilação deve ser ajustada de forma a obter  $Pao_2$  superior a 60 mmHg ou saturação de hemoglobina maior ou igual a 90% e  $Paco_2$  de 35 a 45 mmHg. Devem-se evitar níveis mais baixos de  $Pao_2$ , porque a perfusão placentária poderia ser prejudicada (Levinson, 1974).

Para as gestantes que necessitam de ventilação por qualquer período, a taxa de mortalidade materna se aproxima de 20%. Em um trabalho publicado em que foram estudadas 51 dessas gestantes – das quais quase a metade evoluiu com pré-eclâmpsia grave – a maioria necessitou de intubação pós-parto. Dessa, 11 deram luz sendo ventiladas e outras seis tiveram alta sem que tivesse ocorrido o parto (Jenkins, 2003). Houve duas mortes maternas, incluindo a de uma mulher que veio a óbito em razão de complicação com o tratamento tocolítico. Em dois outros relatos, as taxas de mortalidade materna foram de 17 e 25% (Chen, 2003; Schneider, 2003). Nenhum desses pesquisadores concluiu que o delivramento tenha melhorado o resultado materno.

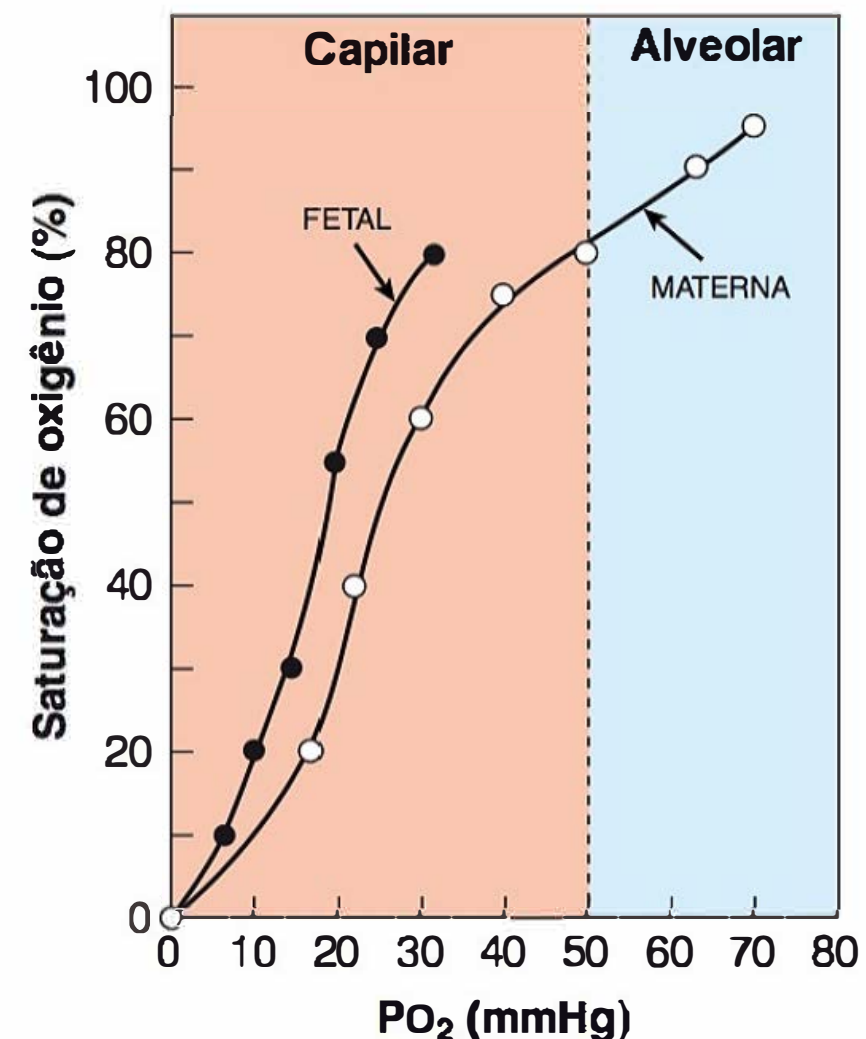
**Pressão expiratória final positiva.** Com lesão pulmonar grave e altas frações de *shunt* intrapulmonar, talvez não seja possível garantir oxigenação adequada com as pressões ventilatórias habituais, mesmo com oxigênio a 100%. A pressão expiratória final positiva em geral é bem-sucedida ao reduzir o *shunt* por recrutar alvéolos colapsados. Em níveis mais baixos, entre 5 e 15 mmHg, a pressão positiva normalmente pode ser usada com segurança. Com níveis mais altos, a redução do retorno venoso pode resultar em redução do débito cardíaco, diminuição da perfusão uteroplacentária, hiperdistensão alveolar, queda da complacência e barotrauma (Slutsky, 2013).

## Oxigenação por membrana extracorpórea

Como discutido no Capítulo 33, a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) tem sido usada com sucesso no tratamento da síndrome de aspiração de mecônio neonatal. As observações preliminares sugerem que o procedimento possa ser útil em adultos (Brodie, 2011; Levy, 2012; Peek, 2009). A ECMO foi usada em gestantes. Em um estudo, 12 mulheres com insuficiência respiratória causada por *influenza* foram tratadas com ECMO e, das quatro mortes maternas, três foram motivadas por hemorragia relacionada à anticoagulação (Nair, 2011). Em outros trabalhos publicados, a ECMO foi usada para ganhar tempo para a recuperação dos pulmões em cinco gestantes, e a duração do suporte nas quatro sobreviventes variou entre 2 e 28 dias (Cunningham, 2006). Os aspectos técnicos da ECMO foram revisados recentemente por Brodie e Bacchetta (2011).

## Oxigenação fetal

A propensão da molécula de hemoglobina a liberar o oxigênio é descrita pela *curva de dissociação da oxiemoglobina* (Figura 47-2). Para as finalidades clínicas, a curva pode ser dividida em



**FIGURA 47-2** Curva de dissociação da oxiemoglobina. Com aumento da tensão parcial de oxigênio ( $PaO_2$ ) nos alvéolos pulmonares, a hemoglobina adulta é maximamente saturada em comparação com a tensão mais baixa de oxigênio nos capilares teciduais. Observe que, para qualquer dada tensão de oxigênio, a hemoglobina fetal transporta mais oxigênio que a hemoglobina adulta, conforme indicado pela saturação percentual.

uma curva superior de associação do oxigênio, que representa o ambiente alvéolo-capilar, e uma porção inferior de dissociação do oxigênio que representa o ambiente tecidual-capilar. Os desvios da curva têm maior impacto na porção mais íngreme porque implicam alteração no aporte de oxigênio. O desvio para a direita está associado a menor afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e, conseqüentemente, a maior troca de oxigênio entre capilares e tecidos. Os desvios para a direita são produzidos por hipercapnia, acidose metabólica, febre e níveis aumentados de 2,3-difosfoglicerato. Durante a gravidez, a concentração de 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos aumenta cerca de 30%. Isso favorece o aporte de oxigênio tanto para o feto quanto para os tecidos periféricos da gestante (Rorth, 1971).

A hemoglobina fetal possui maior afinidade por oxigênio que a hemoglobina adulta. Conforme observado na Figura 47-2, a curva fica posicionada à esquerda da curva adulta. Para obter saturação de 50% da hemoglobina na mãe, a  $PaO_2$  deve ser de 27 mmHg em comparação com apenas 19 mmHg no feto. Em condições fisiológicas normais, o feto encontra-se constantemente na porção de dissociação, ou tecidual, da curva. Mesmo nos casos em que a gestante apresenta doença pulmonar e níveis muito baixos de  $PaO_2$ , há favorecimento do deslocamento do oxigênio para os tecidos fetais. Outro exemplo vem de gestantes que vivem em altitudes elevadas, onde, apesar da  $PaO_2$  materna ser de apenas 60 mmHg, a  $PaO_2$  fetal é equivalente à encontrada nos fetos ao nível do mar (Subrevilla, 1971).

## Líquidos intravenosos

Embora a mortalidade seja semelhante, a condução conservadora *versus* liberal da reposição de volume foi associada a menos dias de ventilação mecânica (Wiedemann, 2006). Há algumas alterações fisiológicas induzidas pela gravidez capazes de predispor a maior risco de edema em razão do aumento da permeabilidade causado pela reposição de volume. Por exemplo, a pressão coloidosmótica (PCO) é determinada pela concentração sérica de albumina 1 g/dL que exerce pressão de aproximadamente 6



mmHg. Como discutido no [Capítulo 4](#), a concentração sérica de albumina geralmente se reduz na gravidez. Consequentemente, há redução na pressão oncótica que passa dos 28 mmHg na mulher não grávida para 23 mmHg nas gestantes a termo, e 17 mmHg no puerpério (Benedetti, 1979; Dennis, 2012). Com a pré-eclâmpsia, ocorre ativação endotelial com aumento da permeabilidade e extravasamento, o que causa perda de albumina para o espaço extravascular e redução na sua concentração sérica. Consequentemente, nesses casos, a pressão oncótica média fica em apenas 16 mmHg anteparto e 14 mmHg no pós-parto (Zinaman, 1985). Essas modificações têm impacto clínico significativo sobre a *pressão coloidosmótica/gradiente de pressão em cunha*. Normalmente, esse gradiente é superior a 8 mmHg; no entanto, quando é igual ou inferior a 4 mmHg, há aumento no risco de edema pulmonar. Essas associações foram recentemente revisadas por Dennis e Solnordal (2012).

### ■ Outras formas de tratamento

Não houve benefícios com a *terapia com surfactante artificial ou de reposição* em 725 pacientes não grávidas com insuficiência pulmonar induzida por sepse (Anzueto, 1996). Embora a inalação de óxido nítrico tenha produzido uma melhora inicial, as taxas de mortalidade não se modificaram em dois estudos (Taylor, 2004; Wheeler, 2007). Em um ensaio conduzido pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (2006a), a terapia prolongada com metilprednisolona não reduziu as taxas de mortalidade.

### ■ Complicações em longo prazo

Não há estudos de seguimento em longo prazo em gestantes que se recuperaram da síndrome do desconforto respiratório. Nas não grávidas há risco significativo de prejuízo global na função cognitiva aos três e 12 meses (Pandharipande, 2013). Os dados de pacientes não grávidas indicam um hiato de 1 a 2 anos antes da volta à atividade básica normal em todas. Em

um estudo de seguimento de 5 anos, Herridge e colaboradores (2011) relataram função pulmonar normal, mas com limitação significativa para exercícios e sequelas físicas e psicológicas, redução na qualidade de vida e aumento nos gastos e na utilização de serviços de atenção à saúde.

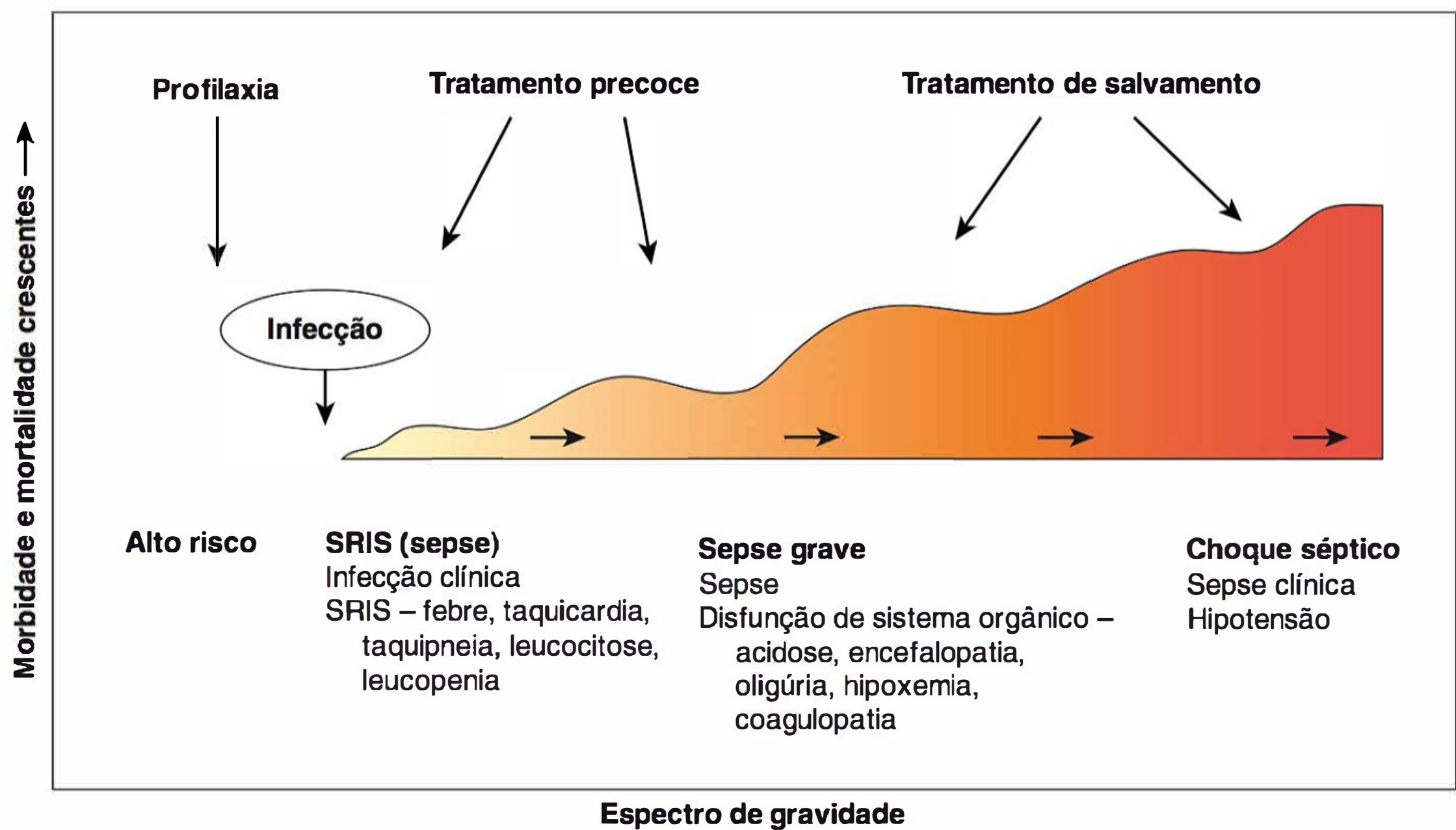
## SÍNDROME SÉPTICA

A palavra sepse deriva do grego *sepein*, que significa “apodrecer”. Essa síndrome é induzida por resposta inflamatória sistêmica às bactérias ou a seus coprodutos, como endo ou exotoxinas. A gravidade da síndrome forma um *continuum* ou espectro ([Figura 47-3](#)). As infecções que mais comumente causam a síndrome séptica em obstetrícia são a pielonefrite ([Capítulo 53](#)), a corioamnionite e a sepse puerperal ([Capítulo 37](#)), o aborto séptico ([Capítulo 18](#)) e a fascíte necrosante ([Capítulo 37](#)). A taxa de mortalidade em pacientes não grávidas varia entre 25 e 30% nos casos de sepse grave, e entre 40 e 60% nos casos com choque séptico (Angus, 2013; Munford, 2012). Mabie e colaboradores (1997) relataram taxa de mortalidade de 28% em 18 mulheres grávidas com sepse e choque. Dessa forma, o risco de mortalidade materna por sepse está significativamente subestimado (Acosta, 2013).

### ■ Etiopatogênese

Muito do que se sabe sobre a patogênese da sepse vem do estudo do lipopolissacarídeo (LPS) ou endotoxina (Mundford, 2012). A porção lipídica A é aprisionada por monócitos, internalizada e estimula a liberação de mediadores e de uma sequência de distúrbios complexos a jusante. Os sinais clínicos da síndrome séptica se manifestam quando são liberadas citocinas com efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos (Angus, 2013).

Embora, em obstetrícia, a síndrome séptica possa ser causada por diversos patógenos, na maioria dos casos ela é formada por um pequeno grupo. Por exemplo, a pielonefrite que



**FIGURA 47-3** A síndrome séptica se inicia com uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) em resposta à infecção que pode evoluir para choque séptico.



complica a gravidez, causada por *Escherichia coli* e por espécies de *Klebsiella*, frequentemente é associada à bacteremia e à síndrome séptica (Cunningham, 1987; Mabie, 1997). Embora as infecções pélvicas costumam ser polimicrobianas, as bactérias que causam síndrome séptica grave em geral são enterobactérias produtoras de endotoxinas, na maioria dos casos *E. coli*. Outros possíveis patógenos são estreptococos anaeróbios, espécies de bacteroides e espécies de *clostridium*. Algumas cepas de estreptococos  $\beta$ -hemolíticos do grupo A e de estafilococos aureus, incluindo cepas resistentes à meticilina adquiridas na comunidade (MRSA-AC), produzem um superantígeno que ativa células T que rapidamente desencadeiam todos os componentes da síndrome séptica – síndrome do choque séptico (Moellering, 2011; Soper, 2011). No **Capítulo 37** é possível encontrar uma discussão mais detalhada sobre o tema.

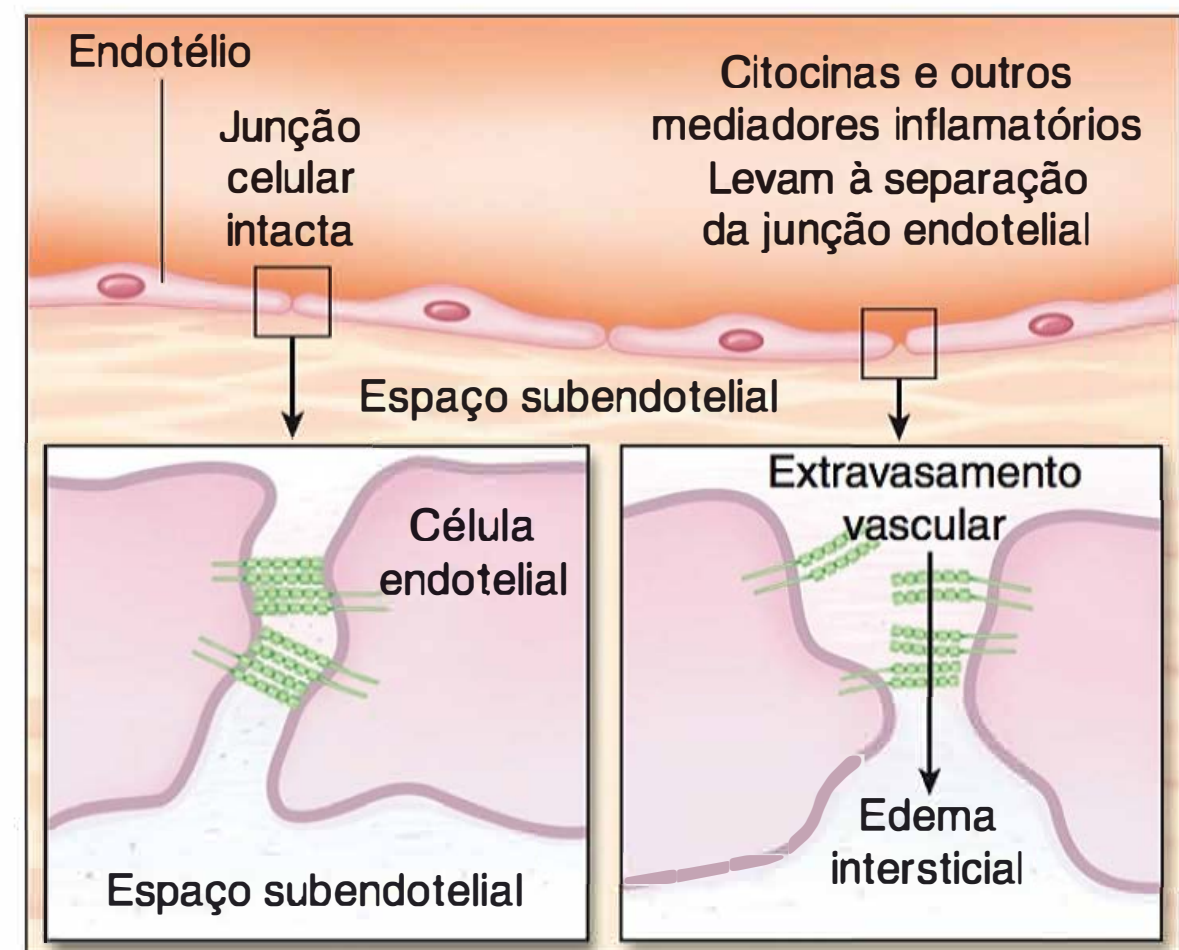
Há também *exotoxinas* potentes capazes de causar síndrome séptica grave. Exemplos incluem as exotoxinas do *Clostridium perfringens*, a toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1) do *S. aureus*, e a exotoxina do choque tóxico do estreptococos  $\beta$ -hemolítico do grupo A (Daif, 2009; Soper, 2011). Essas últimas exotoxinas causam necrose rápida e extensa, e gangrena, especialmente no útero após o parto e ainda podem causar colapso cardiovascular e morte materna (Nathan, 1993; Sugiyama, 2010). Em uma revisão que será discutida adiante, a taxa de mortalidade materna por essas infecções foi de 58% (Yamada, 2010).

Assim, a síndrome séptica se inicia com a resposta inflamatória dirigida contra as endotoxinas ou as exotoxinas microbianas (Angus, 2013). As células T CD4 são estimuladas a produzir compostos pró-inflamatórios, entre os quais, fator- $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), diversas interleucinas (IL), outras citocinas, proteases, oxidantes e bradicinina que resultam em uma “tempestade de citocinas” (Que, 2005; Russell, 2006). Muitas outras reações celulares ocorrem, incluindo estimulação de compostos pró e anti-inflamatórios, atividade pró-coagulante, ativação de genes, regulação de receptores e imunossupressão (Filbin, 2009; Moellering, 2011). Também é provável que a IL-6 participe na mediação da supressão miocárdica (Pathan, 2004).

A resposta fisiopatológica a essa cascata é a vasodilatação seletiva com distribuição inadequada do fluxo sanguíneo. A agregação de leucócitos e plaquetas causa obstrução de capilares. A intensificação da lesão endotelial produz aumento da permeabilidade capilar com extravasamento e acúmulo de líquido no interstício (**Figura 47-4**). Dependendo do grau de lesão e da resposta inflamatória, ocorre o *continuum* fisiopatológico e clínico representado na **Figura 47-3**. A síndrome clínica se inicia com sinais sutis de sepse causados pela infecção e termina no *choque séptico*, definido por hipotensão que não responde à hidratação venosa. Nos seus estágios iniciais, o choque clínico é primariamente causado por redução na resistência vascular sistêmica que não é inteiramente compensada por aumento no débito cardíaco. A hipoperfusão resulta em acidose láctica, redução na oxigenação tecidual e disfunção de órgãos-alvo, o que inclui lesão pulmonar e renal aguda.

## ■ Manifestações clínicas

A síndrome séptica tem muitas manifestações clínicas que, ao menos parcialmente, são dependentes de determinados microrganismos invasores e suas endotoxinas ou exotoxinas específicas. A seguir, alguns dos efeitos gerais da endotoxina LPS:



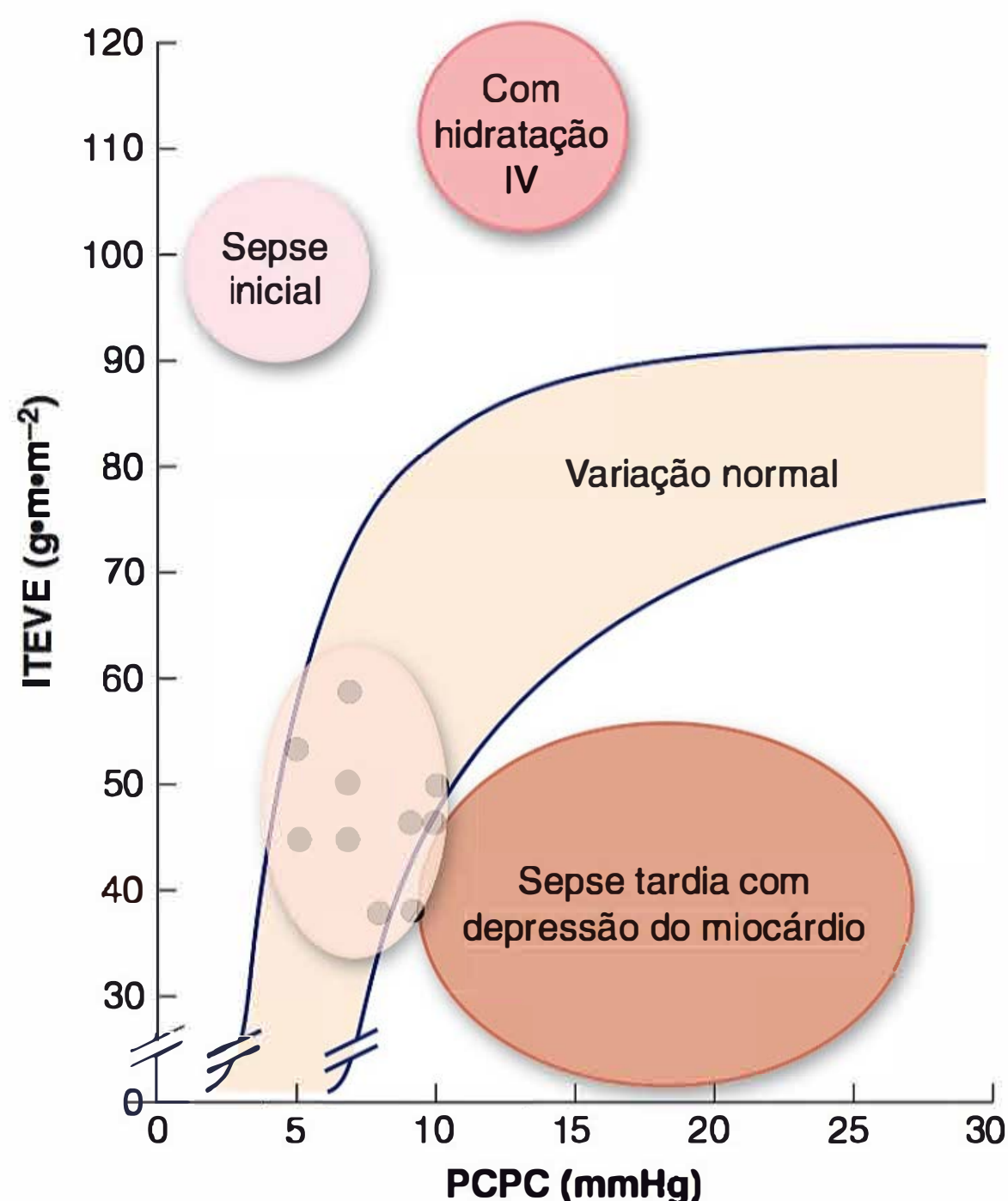
**FIGURA 47-4** Permeabilidade endotelial. A interface interendotelial normal é representada à esquerda. Citocinas e outros mediadores inflamatórios desmontam as junções celulares, resultando em extravasamentos microvasculares (à direita) (Adaptada de Lee, 2010)

1. Sistema nervoso central: confusão, sonolência, coma, agressividade, febre ou hipoxemia
2. Cardiovasculares: taquicardia, hipotensão
3. Pulmonares: taquipneia, *shunting* arteriovenoso com disoxia e hipoxemia, infiltrado exsudativo por lesão do endotélio alveolar, hipertensão pulmonar
4. Gastrointestinais: gastroenterite – náusea, vômitos, e diarreia; necrose hepatocelular – icterícia, hiperglicemia
5. Renais: oligúria pré-renal, lesão renal aguda
6. Hematológicos: leucocitose ou leucopenia; trombocitopenia, ativação da coagulação com coagulação intravascular disseminada
7. Cutâneos: acrocianose, eritrodermia, bolhas, gangrena de dedos.

Assim, embora o extravasamento capilar inicialmente cause hipovolemia, quando se administra solução cristaloide intravenosa nessa fase, a sepse pode ser descrita hemodinamicamente como um quadro de alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica (**Figura 47-5**). Concomitantemente, ocorre hipertensão pulmonar e, a despeito do alto débito cardíaco, a sepse grave provavelmente causa depressão do miocárdio (Ognibene, 1988). Essa etapa com frequência é referida como *fase quente* do choque séptico. Esses achados formam as manifestações cardiovasculares mais comuns do quadro inicial de sepse, mas podem ser acompanhadas por algumas das alterações clínicas ou laboratoriais listadas anteriormente.

A resposta à hidratação venosa inicial tem valor prognóstico. A maioria das gestantes com sepse em fase inicial apresentam resposta salutar ao tratamento com solução cristaloide e antibióticos e, quando indicado, desbridamento de tecidos infectados. Por outro lado, se a hipotensão não for corrigida após reposição agressiva de volume, o prognóstico será mais reservado. Em tal conjuntura, a ausência de resposta aos agentes inotrópicos  $\beta$ -adrenérgicos indica extravasamento extracelular significativo e refratário de líquidos com insuficiência vascular, depressão miocárdica fulminante ou ambas. Oligúria e vasoconstrição periférica contínua caracterizam a fase secundária *fria* do choque séptico, a partir da qual a sobrevivência é incomum. Outro sinal prognóstico ruim é a ocorrência de disfunção renal, pulmonar e cerebral per-





**FIGURA 47-5** Efeitos hemodinâmicos da síndrome séptica. Os valores normais para gestantes a termo estão assinalados por pontos. Com a sepsis inicial, há aumento do débito cardíaco e baixa resistência vascular. Com a reposição de volume, o débito cardíaco aumenta ainda mais, assim como a pressão hidráulica capilar. Com a persistência da sepsis, é possível haver depressão do miocárdio o que aumenta adicionalmente a pressão hidráulica capilar. A redução na pressão oncótica do plasma (albumina sérica  $[g] \times 6$  mmHg) contribui para a passagem de líquido para o interstício pulmonar e o extravasamento endo-epitelial causa inundação alveolar. (ITEVE, índice de trabalho de ejeção do ventrículo esquerdo; IV, intravenosa; PCPC, pressão capilar pulmonar em cunha.)

sistente após ter sido corrigida a hipotensão. O risco médio de morte aumenta em 15 a 20% com a insuficiência de cada sistema orgânico. Com a falência dos três sistemas, as taxas de mortalidade chegam a 70% (Martin, 2003; Wheeler, 1999).

### Condução

Em 2004, deu-se início a um esforço internacional de consenso com o título *Surviving Sepsis Campaign* (Dellinger, 2008). A base do tratamento é a abordagem precoce direcionada às metas, com ênfase da identificação imediata de infecção bacteriana grave e monitoramento estrito dos sinais vitais e do fluxo urinário. A instituição desse protocolo melhorou as taxas de sobrevivência (Angus, 2013; Barochia, 2010).

A Figura 47-6 apresenta um algoritmo para o tratamento da síndrome séptica. As três etapas básicas devem ser realizadas tão simultaneamente quanto seja possível e incluem investigação da origem da sepsis e suas sequelas, avaliação da função cardiopulmonar e abordagem imediata. A etapa mais importante na condução dos casos com sepsis é a infusão rápida de 2 L, algumas vezes até 4 L a 6 L de solução cristalóide para restaurar a perfusão renal nas mulheres gravemente afetadas (Vincent, 2013). Ao mesmo tempo, deve-se iniciar antibioticoterapia de amplo espectro apropriadamente escolhida. Há hemoconcentração em razão do extravasamento dos capilares. Assim, se houver anemia com sepsis grave há indicação para ad-

ministrar sangue junto com a solução cristalóide a fim de manter o hematócrito em cerca de 30% (Munford, 2012; Rivers, 2001). O uso de solução coloidal, como o *hetastarch*, é controverso, e nós, assim como outros autores, não o recomendamos (Angus, 2013; Ware, 2000). De fato, em um ensaio randomizado escandinavo recentemente publicado comparou-se o hidroxietilamido com o acetato de Ringer e concluiu-se ter havido maior taxa de mortalidade com a solução de amido (Perner, 2012). Em outro ensaio recente foram encontrados resultados semelhantes comparando-se hidroxietilamido a 6% com soro fisiológico (Myburgh, 2012). Em caso de choque dependente de vasopressor, alguns autores recomendam infusão de albumina (Angus, 2013; Vincent, 2013).

Idealmente, a reposição agressiva de volume deve ser seguida por débito urinário de no mínimo 30 e preferencialmente 50 mL/h, assim como por outros indicadores de melhora na perfusão. Caso contrário, deve-se considerar a possibilidade de iniciar a administração de agentes vasoativos. A taxa de mortalidade aumenta quando a sepsis é complicada por insuficiência respiratória ou renal. Nos casos de sepsis grave, o dano ao endotélio capilar pulmonar e ao epitélio alveolar causa inundação alveolar e edema de pulmão. Isso pode ocorrer até mesmo com pressão capilar pulmonar em cunha normal, assim como com a síndrome do desconforto respiratório agudo discutida anteriormente e representada na Figura 47-1.

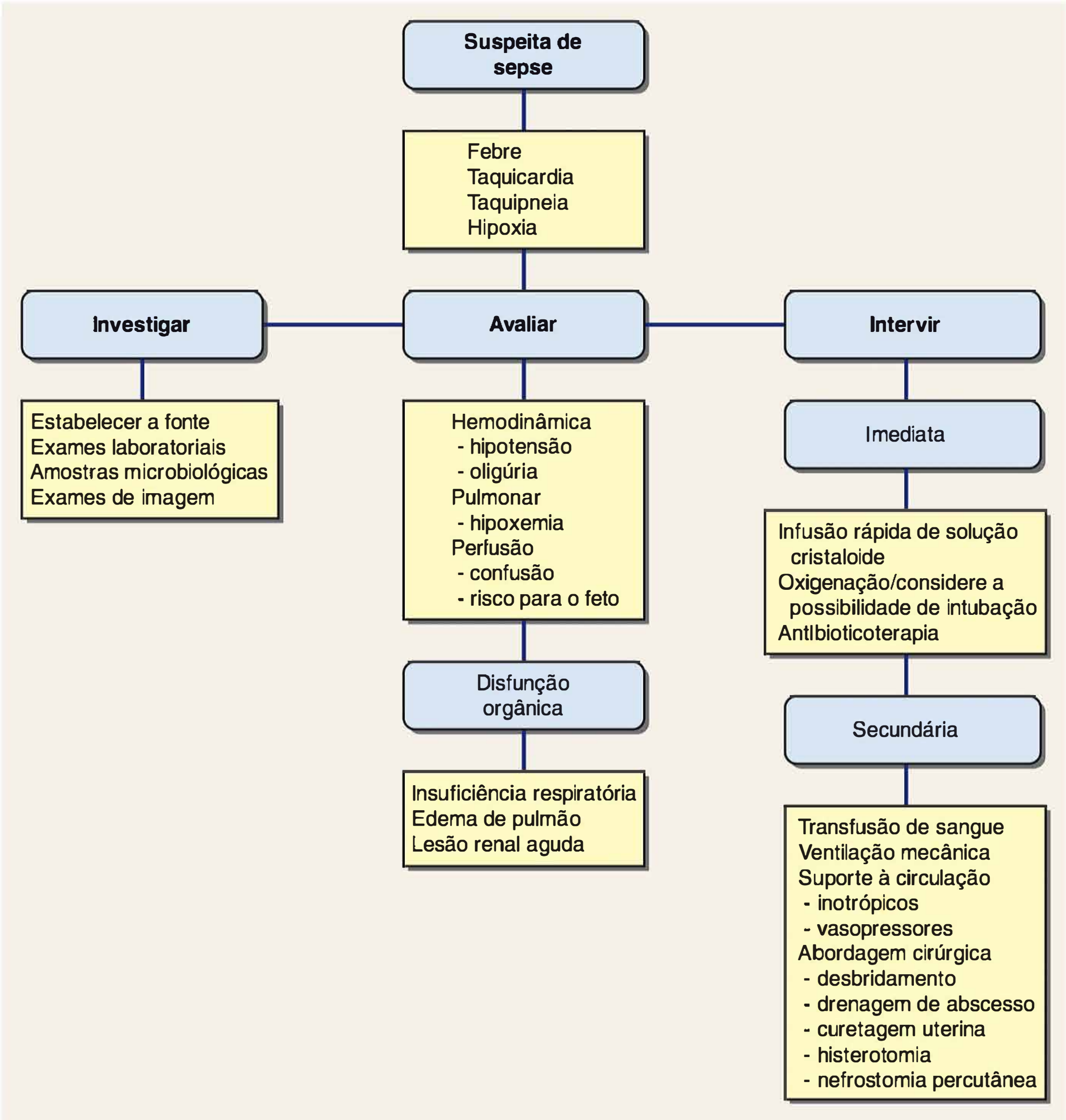
Os antibióticos de amplo espectro são escolhidos empiricamente com base na fonte de infecção. Eles devem ser administrados em doses máximas após terem sido obtidas amostras para hemocultura, cultura de urina ou exsudatos não contaminados pela flora normal. Na sepsis grave, a cobertura empírica apropriada resulta em melhores taxas de sobrevivência (Barochia, 2010; MacArthur, 2004). A pielonefrite aguda geralmente é causada por enterobactérias, conforme será discutido no Capítulo 53. Para infecções pélvicas, a cobertura empírica com esquemas como ampicilina mais gentamicina mais clindamicina geralmente é suficiente (Capítulo 37). A probabilidade das infecções em incisões ou outras associadas a tecidos moles serem causadas por *S. aureus* resistente à metilicina tem crescido e, conseqüentemente, nesses casos há indicação de associar à vancomicina (Klevens, 2007; Rotas, 2007). Em caso de aborto séptico, o esfregaço corado por Gram pode ajudar a identificar o *Clostridium perfringens* ou um estreptococo do grupo A. Isso também é verdade para as infecções fasciais profundas.

### Tratamento cirúrgico

A sepsis persistente pode revelar-se fatal, razão pela qual o desbridamento do tecido necrótico ou a drenagem do material purulento são cruciais. Em obstetrícia, as principais causas de sepsis são aborto infectado, pielonefrite e infecção pélvica puerperal, o que inclui infecção de lacerações perineais, de histerotomia ou de laparotomia. Em caso de aborto infectado, o conteúdo uterino deve ser imediatamente removido por curetagem, conforme descrito no Capítulo 18. A histerotomia raramente é indicada exceto se houver evolução com gangrena.

Nas pacientes com pielonefrite, a persistência da sepsis implica investigação para detectar uma possível obstrução causada por cálculo ou por fleimão, ou abscesso perinéfrico ou intrarrenal. A ultrassonografia renal ou a pielografia "one-shot" podem ser usadas para diagnosticar obstrução e cálculos. A tomografia computadorizada (TC) pode ser útil na identificação





**FIGURA 47-6** Algoritmo para a avaliação e tratamento da síndrome séptica. A rápida e agressiva implementação é essencial para o sucesso. As três etapas – investigação, avaliação e intervenção imediata – devem ser realizadas tão simultaneamente quanto possível.

de fleimão ou abscesso. Se houver obstrução, a cateterização ureteral, nefrostomia percutânea ou exploração do flanco são medidas capazes de salvar a vida (Capítulo 53).

Em sua maioria, os casos de sepse pélvica puerperal manifestam-se nos primeiros dias de pós-parto, e a antibioticoterapia intravenosa sem desbridamento de tecido costuma ser curativa. Há várias exceções: a primeira é a mionecrose massiva do útero causada por infecção por estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A ou por *clostridium* (Soper, 2011; Sugiyama, 2010; Yamada, 2010). Aquelas com quadro de instalação precoce têm seus sinais de apresentação listados na Tabela 47-6. A taxa de mortalidade nessas mulheres com gangrena é alta, como mostra a Figura 47-7, e a histerotomia imediata é uma medida salvadora (Mabie, 1997; Nathan, 1993). A colonização ou a infecção por estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A ou por *clostridium* também pode causar choque tóxico sem gangrena evidente, conforme a revisão de Mason e Aronoff (2012). Esses casos são causados por uma toxina estreptocócica da síndrome do choque tóxico ou por exotoxina de *clostridium* que

evoluiu a partir do *S. aureus* (Capítulo 37). Em muitos outros casos há bacteremia e invasão ampla de tecidos, mas com útero e incisões abdominais intactos. Se for possível excluir a possibilidade de necrose uterina – geralmente via TC – então, em nossa experiência, assim como na de outros autores, talvez não haja necessidade de histerotomia (Soper, 2011). Ainda assim, essas infecções têm alta letalidade (Yamada, 2010).

A segunda exceção é a fascíte necrosante do local da episiotomia ou da incisão cirúrgica abdominal. Como descrito por Gallup e colaboradores (2002), essas infecções representam uma emergência cirúrgica e devem ser abordadas agressivamente, conforme discutido no Capítulo 37.

A terceira, infecção uterina persistente ou agressiva com necrose, deiscência da incisão uterina e peritonite grave pode causar sepse (Capítulo 37). Assim, todas as pacientes submetidas à cesariana com quadro suspeito de peritonite devem ser investigadas cuidadosamente quanto às possibilidades de necrose da incisão uterina ou de perfuração intestinal. Tais infecções tendem a ser menos agressivas do que as necrosantes causadas



**TABELA 47-6** Achados clínicos em 55 mulheres com infecção por  $\beta$ -hemolítico do grupo A manifestada nas 12 primeiras horas após o parto

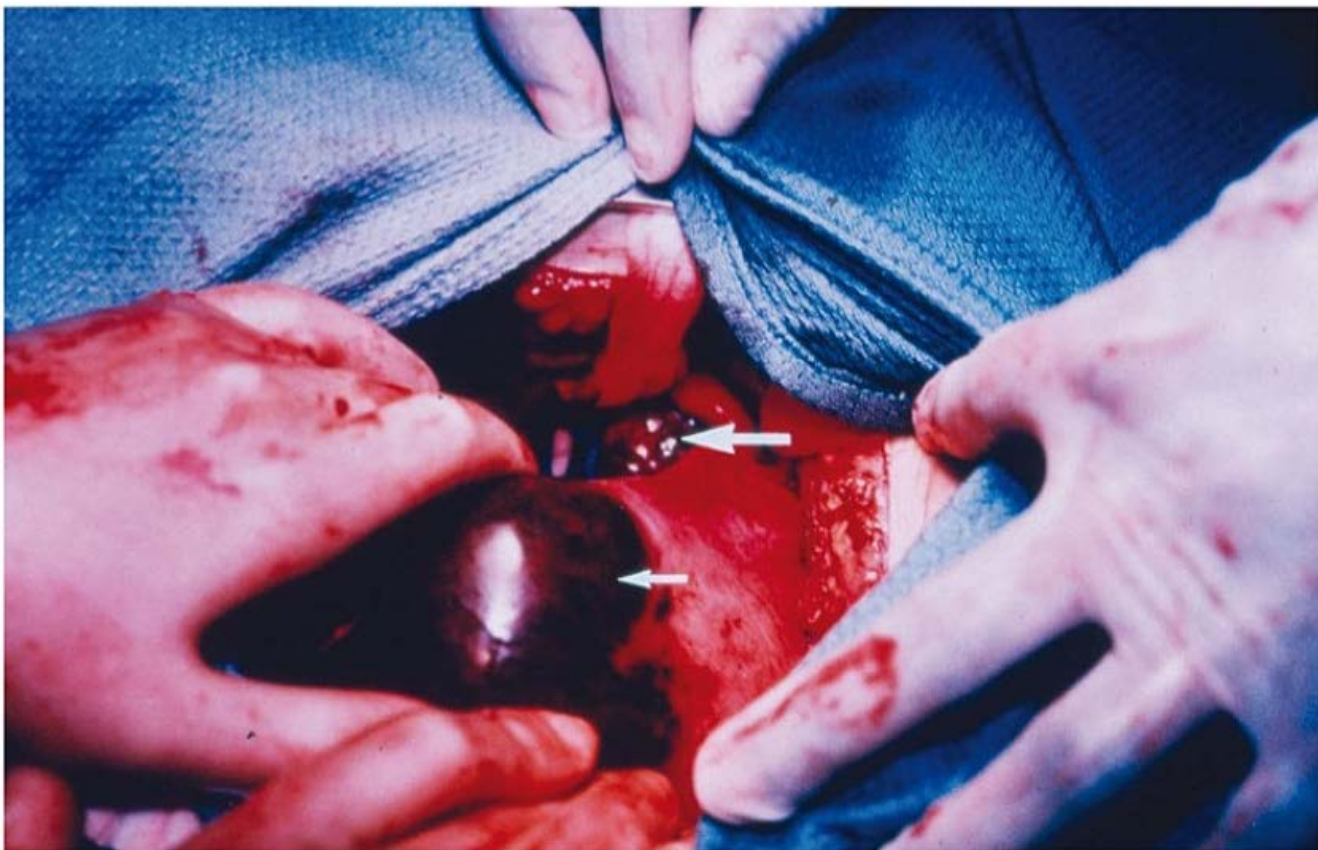
Achado	Frequência (%)
Múltiparas	83
Terceiro trimestre	90
Sintomas de gripe	
Febre alta	94
Via aéreas superiores	40
Gastrintestinais	49
Hipertonia uterina	73
Choque de instalação precoce	91
Mortalidade	
Materna	58
Perinatal	66

Dados de Yamada, 2010.

por estreptococos do grupo A e a ocorrer mais tardiamente no pós-parto. Os exames de TC do abdome e da pelve costumam ser capazes de determinar se há ocorrência de qualquer uma dessas. Se a suspeita persistir, indica-se a exploração cirúrgica imediata. Se houver necrose incisional, geralmente há necessidade de histerotomia (Figura 37-4). Por fim, peritonite e sepse muito mais raramente podem resultar de ruptura de abscesso parametrial, intra-abdominal ou ovariano (Capítulo 37).

Terapia adjuvante

**Agentes vasoativos e corticosteroides.** Cono mostra a Figura 47-6, a paciente séptica é mantida com infusão contínua de solução cristaloide, transfusão de sangue e ventilação. Em alguns casos, outras medidas podem ser necessárias. Entre as opções, não se recomenda a administração de agentes vasoativos, exceto quando o tratamento agressivo com reposição de volume não tenha sido capaz de corrigir a hipotensão e a insuficiência de perfusão. Os vasopressores de primeira linha são a norepinefrina, a epinefrina, a dopamina, a dobutamina ou a fenilefrina (Vincent, 2013). Com o uso de vasopressina em dose



**FIGURA 47-7** Um caso fatal de infecção puerperal por *Streptococcus pyogenes*  $\beta$ -hemolítico do grupo A após parto vaginal a termo sem complicações. A infecção produziu gangrena uterina e síndrome séptica impressionante. As setas apontam áreas negras de gangrena evidentemente abauladas no útero pós-parto no momento da laparotomia para histerotomia.

baixa associada à infusão de norepinefrina não se obteve melhora na sobrevida (Russell, 2008).

O uso de corticosteroides é controverso. Os níveis séricos de cortisol aumentam na sepse, e níveis mais altos foram associados a aumento nas taxas de mortalidade (Sam, 2004). Alguns trabalhos, mas não todos, demonstram o efeito salutar da administração de corticosteroides. Supõe-se que a *insuficiência suprarrenal relacionada à doença grave* (CIRCI) tenha participação na hipotensão recalcitrante. Assim, pode-se considerar a administração de corticosteroides nas pacientes dependentes de vasopressores (Angus, 2013; Dellinger, 2008).

**Coagulopatia.** A endotoxina estimula as células endoteliais para a suprarregulação do fator tecidual e consequentemente para a produção do pró-coagulante. (Capítulo 41). Ao mesmo tempo, ela reduz a ação anticoagulante da proteína C ativada. Entretanto, diversos agentes desenvolvidos para bloquear a coagulação não foram capazes de melhorar a evolução – incluindo *antitrombina III*, *antagonista do fator ativador de plaquetas* e *inibidor da via do fator tissular* (Abraham, 2003; Suffredini, 2011; Warren, 2001). Houve 10 anos de entusiasmo com o uso da proteína C ativada recombinante – *drotrecogina*  $\alpha$  – após os resultados promissores em um ensaio inicial. Entretanto, os ensaios randomizados subsequentes não demonstraram benefícios na sobrevida (Ranieri, 2012; Wenzel, 2012). A experiência com seu uso na gestação limita-se a relatos de casos (Eppert, 2011; Gupta, 2011; Medve, 2005).

**Outras terapias.** Diversas outras terapias não se mostraram efetivas. São exemplos os *anticorpos antiendotoxina* e *imunoglobulina M (IgM) monoclonal murino antiendotoxina*; *anticorpos anticitocina para IL-1, TNF- $\alpha$  e bradicinina*; e *inibidor da óxido nítrico sintase* (Munford, 2012; Russell, 2006).

TRAUMATISMO

As lesões traumáticas, como homicídio e outros episódios de violência contra as mulheres, representam uma das principais causas de morte em jovens do sexo feminino. Dependendo das definições usadas, até 20% das gestantes sofrem trauma físico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010; Romero, 2012). As mortes relacionadas à agressão representam a causa não obstétrica de morte materna mais comumente identificada (Brown, 2009; Horon, 2001). Em um estudo realizado na Califórnia com 4,8 milhões de gestações, quase 1 em cada 350 mulheres foram hospitalizadas por lesões causadas por agressão (El Kady, 2005). Em uma auditoria realizada no Parkland Hospital, acidentes automobilísticos e quedas responderam por 85% das lesões havidas em 1.682 gestantes (Hawkins, 2007). Homicídios e suicídios também são causas importantes de morte associada à gestação (Lin, 2011; Shadigian, 2005). Pesquisando o National Violent Death Reporting System, Palladino e colaboradores (2011) observaram ter havido 2,0 suicídios relacionados à gestação para cada 100.000 nascidos vivos. A taxa de homicídios por 100.000 gestações foi de 2,9. É possível que haja ligação entre violência conjugal e esses suicídios (Martin, 2007).

Traumatismo contuso

**Abuso físico: violência praticada por parceiro íntimo**  
De acordo com o Departamento de Justiça dos Estados Unidos (2013), as mulheres entre 16 e 24 anos são as que têm as maio-



res taxas *per capita* de violência conjugal: 19,4 por 1.000. Todos os anos mais de 10 milhões de mulheres são fisicamente agredidas, sofrem violência sexual ou são perseguidas por parceiro íntimo (Centers for Disease Control and Prevention, 2013a). No programa Health People de 2010, uma das metas na prevenção da violência seria a redução da agressão física praticada pelo parceiro masculino contra a mulher. O relatório dos sistemas de monitoramento e avaliação dos riscos da gravidez (PRAMS – Pregnancy Risk Assessment Monitoring Systems) demonstrou alguns avanços nessa área (Suellentrop, 2006).

Ainda mais aterrador é o fato da violência física contra a mulher persistir durante a gravidez. A maior parte dos dados tem origem em instituições públicas, e as taxas de agressão durante a gravidez variam entre 1 e 20% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011b). Em Phoenix, nos EUA, mais de 13% das gestantes admitidas em serviços de atenção pré-natal tinham história de agressão física ou sexual (Coonrod, 2007). O abuso foi relacionado à pobreza, à educação precária e ao uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas (Centers for Disease Control and Prevention, 2008). Infelizmente, as mulheres vítimas de abuso tendem a permanecer com seus agressores, e o principal fator de risco para homicídio de parceiro íntimo é a violência doméstica prévia (Campbell, 2007). Por fim, as mulheres que buscam interrupção da gravidez têm maior incidência de violência do parceiro íntimo (Bourassa, 2007).

A mulher vítima de agressão física tende a apresentar-se tardiamente, ou nunca, para a assistência pré-natal. No estudo citado anteriormente, as gestantes hospitalizadas na Califórnia, em razão de agressão, apresentaram taxas significativamente maiores de morbidade perinatal (El Kady, 2005). Entre as sequelas imediatas estão ruptura uterina, parto prematuro e mortes materna e perinatal. Entre os resultados posteriores estão aumento nas taxas de descolamento de placenta, fetos prematuros e com baixo peso ao nascer, além de outras consequências adversas. Silverman e colaboradores (2006) estudaram os dados dos PRAMS, nos quais foram incluídas mais de 118.000 gestações em 26 estados norte-americanos, e relataram resultados semelhantes. Outros autores citaram um aumento de nascimentos pré-termo e de quadros de depressão (Rodriguez, 2008).

Como prevenção, a American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam rastreamento universal para violência de parceiro íntimo na primeira consulta de pré-natal, a cada trimestre e novamente na consulta pós-parto (**Capítulo 9**). Outros recomendam abordagem com busca ativa de casos com base em suspeita clínica (Robertson-Blackmore, 2013; Wathen, 2003).

## Abuso sexual

De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (2012), 20% das mulheres adultas serão sexualmente agredidas em algum momento da vida. Mais de 90% das quase 200.000 vítimas de estupro nos EUA em 2006 eram mulheres; 80% com menos de 30 anos de idade; e 44% menores de 18 anos. Satin e colaboradores (1992) revisaram os casos de mais de 5.700 vítimas femininas de agressão sexual no Condado de Dallas e relataram que 2% delas estavam grávidas. É comum haver trauma físico associado (Sugar, 2004). Desde o ponto de vista pericial, o protocolo para coleta de evidência não é diferente (Linden, 2011).

Além de atenção às lesões físicas e psicológicas, deve-se considerar a possibilidade de exposição às doenças sexualmente transmissíveis. O Centers for Disease Control and Prevention

(2010) recomenda antibioticoterapia profilática contra gonorreia, infecção por clamídia e tricomoniase (**Tabela 47-7**). Se a mulher não estiver grávida, outro aspecto muito importante é a contracepção emergencial, conforme recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2005b) e abordada com mais detalhes no **Capítulo 38**.

É indispensável enfatizar a importância do aconselhamento psicológico à vítima de estupro e à sua família. Considerando todo o período de vida, há risco de 30 a 35% de transtorno de estresse pós-traumático, depressão maior e ideação suicida (Linden, 2011).

## Acidentes automobilísticos

A cada ano, no mínimo 3% das gestantes envolvem-se em acidentes com veículos motorizados nos EUA. Utilizando dados do relatório PRAMS, Sirin e colaboradores (2007) estimaram que 92.500 gestantes sofrem lesão a cada ano. As colisões de automóveis representam a causa mais comum de traumatismos contusos graves, potencialmente letais ou fatais durante a gravidez (Brown, 2009; Luley, 2013; Patteson, 2007; Vladutiu, 2013). Mattox e Goetzl (2005) concluíram que esses acidentes também seriam a principal causa de morte fetal traumática, o que também se mostrou verdadeiro no levantamento feito no Parkland Hospital (Hawkins, 2007). Assim como ocorre com todas as colisões de veículos, o uso de bebidas alcoólicas costuma estar associado. Lamentavelmente, até metade dos acidentes ocorre sem que os indivíduos estejam usando cinto de segurança e provavelmente muitas dessas mortes teriam sido evitadas pelo uso do cinto de três pontas representado na **Figura 47-8** (Klinich, 2008; Luley, 2013; Metz, 2006). O cinto de segurança evita o contato com o volante e reduz a pressão de impacto sobre o abdome (Motozawa, 2010).

As preocupações iniciais acerca de possíveis lesões causadas pela insuflação do *airbag* foram de certa forma amenizadas (Matsushita, 2014). Metz (2006) descreveu os casos de 30 gestantes, com 20 a 37 semanas de gravidez, envolvidas em acidentes automobilísticos com velocidade média de 35 km/h em que houve acionamento do *airbag*. Cerca de 33% delas não estavam utilizando cinto de segurança, e houve uma morte fetal causada pelo único caso de descolamento de placenta. Quase 75% tiveram contrações, 50% dor abdominal, e, em 20% dos casos, houve traçados anormais da frequência cardíaca fetal. Em um estudo retrospectivo de coorte com 2.207 gestantes envolvidas em colisão com acionamento do *airbag*, os resultados perinatais não foram clinicamente diferentes dos observados em 1.141 casos sem acionamento do *airbag* usados para controle (Schiff, 2010). É importante ressaltar que, em ambos os grupos, 96% usavam cinto de segurança.

## Outros traumatismos contusos

Algumas das outras causas comuns de traumatismo contuso são quedas e assaltos qualificados. Na revisão dos dados da Califórnia por El Kady e colaboradores (2004, 2005), as lesões infligidas intencionalmente estiveram presentes em cerca de 33% das mulheres grávidas hospitalizadas em razão de traumatismo. São menos comuns as lesões por explosão ou por esmagamento (Sela, 2008). Com o traumatismo contuso, podem ocorrer lesões intra-abdominais graves. Não obstante, as lesões intestinais são menos frequentes em razão do efeito protetor do útero volumoso. Ainda assim, podem ocorrer lesões diafragmáticas, esplênicas, hepáticas e renais. É particularmente preocupante o



**TABELA 47-7** Diretrizes para profilaxia contra doença sexualmente transmitida nas vítimas de violência sexual

Profilaxia contra	Regime	Alternativa
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona 125 mg IM dose única <b>mais</b> Azitromicina 1 g por via oral em dose única	Cefixima 400 mg por via oral em dose única <b>mais</b> Azitromicina 1 g por via oral em dose única <b>ou</b> Ciprofloxacino, 2 g VO em dose única
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina 1 g por via oral em dose única <sup>a</sup> <b>ou</b> Amoxicilina 500 mg por via oral três vezes ao dia durante sete dias	Eritromicina base, 500 mg VO quatro vezes/dia por sete dias <b>ou</b> Levofloxacino 500 mg por via oral uma vez ao dia durante sete dias <b>ou</b> Ofloxacino, 300 mg VO duas vezes ao dia durante sete dias
Vaginose bacteriana	Metronidazol 2 g VO em dose única <b>ou</b> Metronidazol 500 mg VO duas vezes ao dia por sete dias	Gel de metronidazol a 0,75%, 5 g por via intravaginal durante cinco dias <b>ou</b> Creme de clindamicina a 2%, 5 g por via intravaginal durante sete dias
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 2 g VO em dose única <b>ou</b> Tinidazol 2 g VO dose única <sup>b</sup>	Metronidazol 500 mg VO duas vezes ao dia por sete dias
Hepatite B (HBV)	Se não tiver sido vacinada, administrar a primeira dose da vacina contra o HBV, repetir com 1 a 2 meses e com 4 a 6 meses	
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Considerar profilaxia retroviral se o risco de exposição for alto	

<sup>a</sup>Para não grávidas, pode-se recorrer à doxiciclina, 100 mg VO, duas vezes ao dia, durante sete dias.  
<sup>b</sup>Categoria C para uso na gravidez.  
Do Center for Disease Control and Prevention, 2010, 2012.  
IM, intramuscular; VO, via oral.



**FIGURA 47-8** Ilustração que mostra o uso correto do cinto de segurança de três pontos em automóvel. A parte superior do cinto deve ficar *acima* do útero, e a parte inferior deve ficar perfeitamente ajustada cruzando a região superior das coxas e bem *abaixo* do útero.

risco de embolia por líquido amniótico, relatada inclusive com traumatismos leves (Ellingsen, 2007; Pluymakers, 2007). A hemorragia retroperitoneal possivelmente é mais comum do que nas mulheres não grávidas (Takehana, 2011).

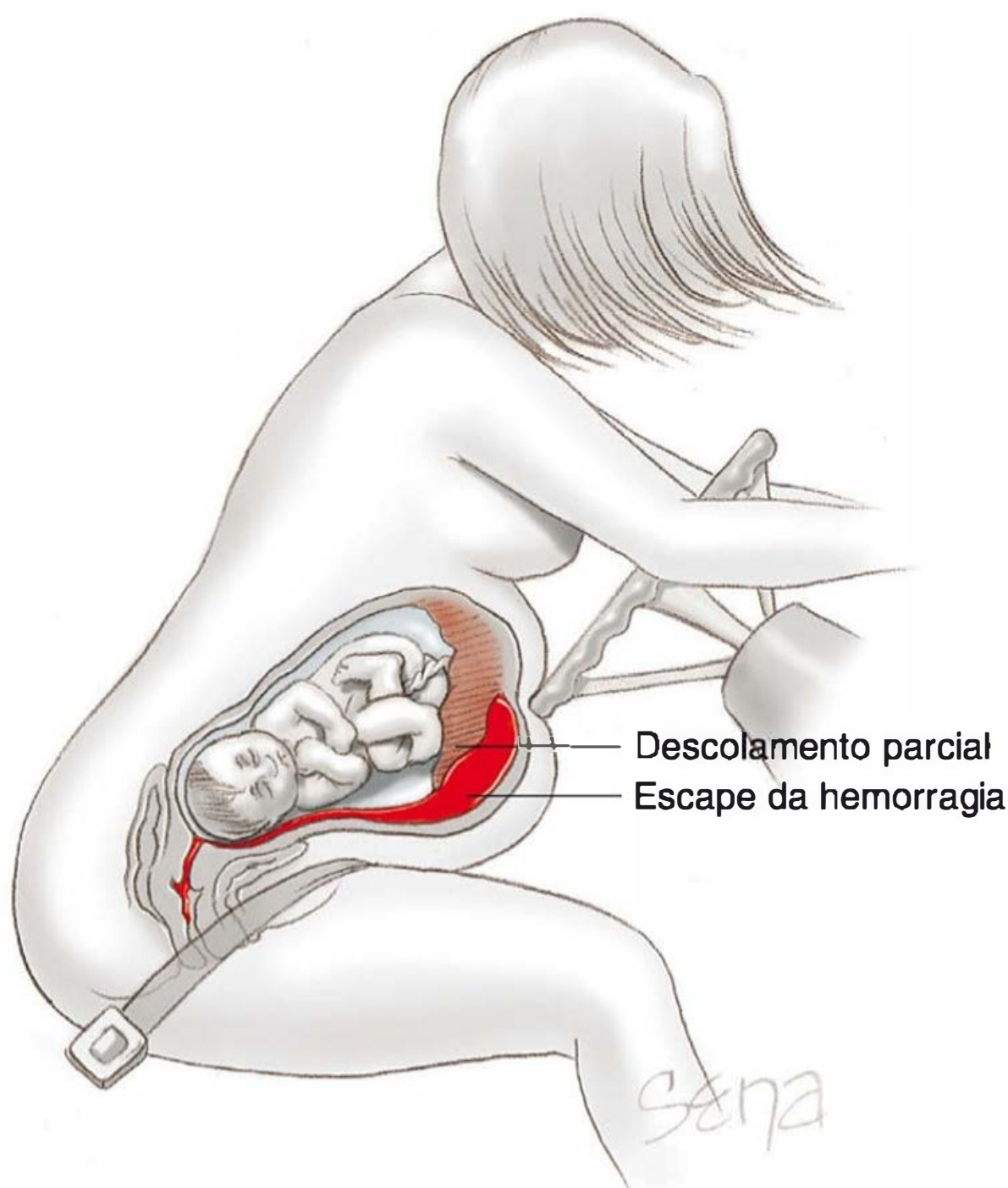
As lesões ortopédicas também são observadas com alguma regularidade (Desai, 2007). Na casuística da unidade de traumatologia do Parkland Hospital, 6% das 1.682 mulheres grávidas avaliadas tinham lesões ortopédicas. Esse subgrupo também apresentou risco aumentado de descolamento de placenta, parto prematuro e mortalidade perinatal (Cannada, 2008). Em uma revisão de 101 fraturas pélvicas ocorridas durante a gravidez, observou-se taxa de mortalidade materna de 9% e fetal de 35% (Leggon, 2002). Em outro estudo sobre fraturas pélvicas e do acetábulo em 15 gestações, houve uma morte materna e 4 dos 16 fetos vieram a óbito (Almog, 2007). Por fim, os traumatismos cranianos e a neurocirurgia causam problemas específicos (Kaiser, 2007).

**Lesão e morte fetais**

As taxas de morte perinatal aumentam com a gravidade das lesões maternas. A morte fetal é mais provável quando há lesão fetoplacentária direta, choque da gestante, fratura pélvica, traumatismo craniano materno ou hipoxia (Ikossi, 2005; Pearlman, 2008). Os acidentes com veículos motorizados causaram 82% das mortes fetais por traumatismo. Em metade dos casos a morte foi causada por lesão placentária e em 4% por ruptura uterina (Weiss, 2001). Patteson e colaboradores (2007) relataram achados semelhantes.

Apesar de incomuns, as lesões cranianas e cerebrais fetais são mais prováveis quando a cabeça está insinuada e a pelve





**FIGURA 47-9** A lesão por desaceleração aguda ocorre quando o útero elástico colide com o volante. Enquanto o útero sofre estiramento, a placenta inelástica sofre cisalhamento da decídua basal. A pressão gerada dentro do útero chega a 550 mmHg.

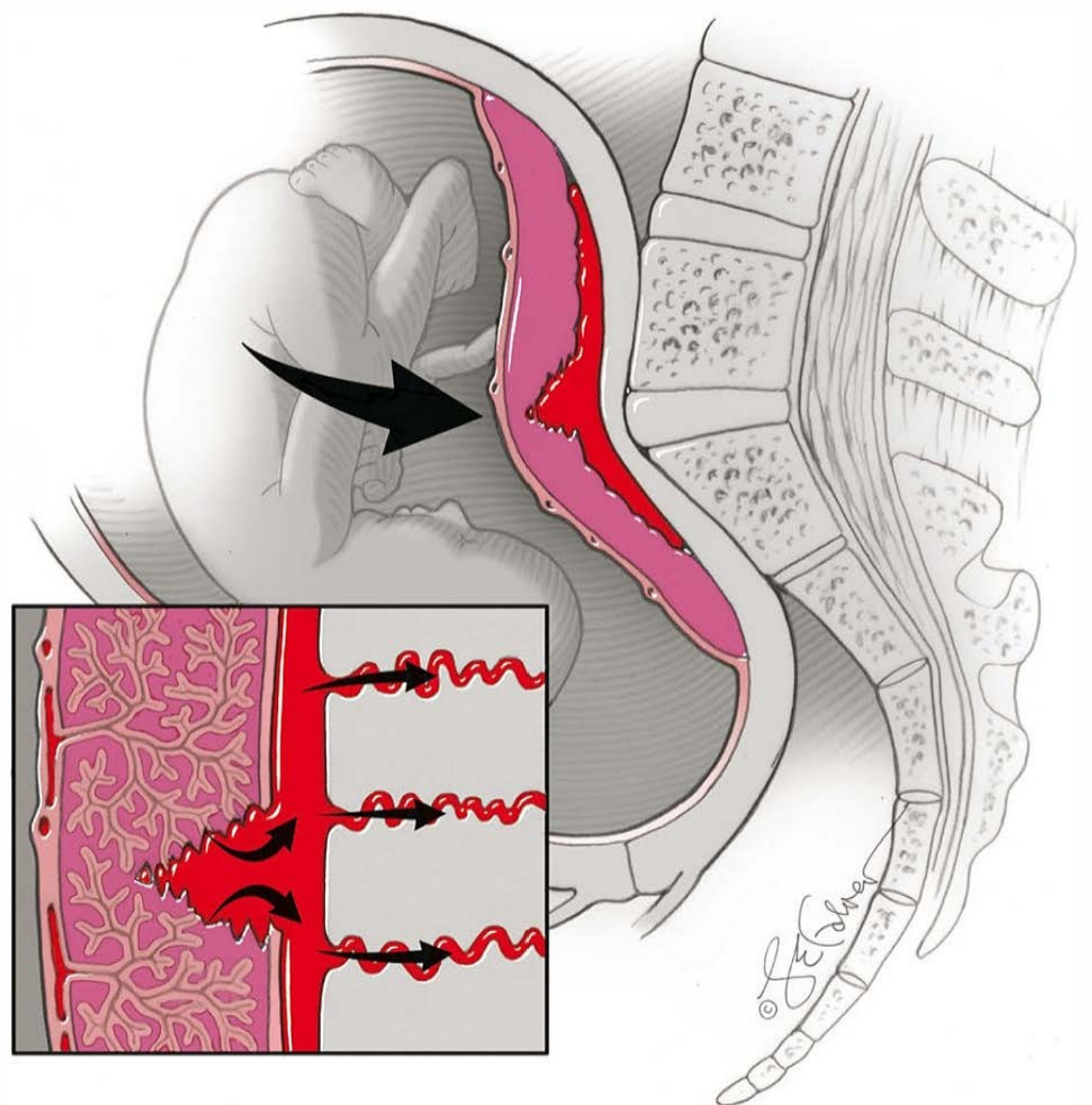
materna sofre fratura (Palmer, 1994). Por outro lado, as lesões cranioencefálicas fetais, presumivelmente produzidas por efeito de contragolpe, podem ocorrer na apresentação cefálica sem insinuação ou na apresentação não cefálica. As fraturas fetais de crânio são raras e serão mais bem identificadas com imagens de TC (Sadro, 2012). Entre as possíveis sequelas está a hemorragia intracraniana (Green-Thompson, 2005). Weyerts e colaboradores (1992) descreveram o caso de um recém-nascido com paraplegia e contraturas associadas a acidente de veículo motorizado ocorrido vários meses antes do parto. Outras lesões descritas foram decapitação ou transecção abdominal parcial no segundo trimestre da gestação (Rowe, 1996; Weir, 2008).

### Lesões placentárias: descolamento ou laceração

Entre os eventos catastróficos que podem ocorrer com traumatismo contuso estão as lesões placentárias – descolamento ou laceração –, ou “fratura” de placenta – e ruptura uterina (Figuras 47-9 e 47-10). O descolamento da placenta por traumatismo provavelmente é causado por deformação do miométrio elástico ao redor da placenta relativamente inelástica (Crosby, 1968). Isso pode ocorrer por lesão de desaceleração quando o útero volumoso encontra o volante imóvel ou o cinto de segurança. Algum grau de descolamento complica 1 a 6% das lesões “menores” e até 50% das lesões “maiores” (Pearlman, 1990; Schiff, 2002). Verificou-se que o descolamento de placenta é mais provável quando a velocidade do veículo excede aproximadamente 50 km/h (Reis, 2000).

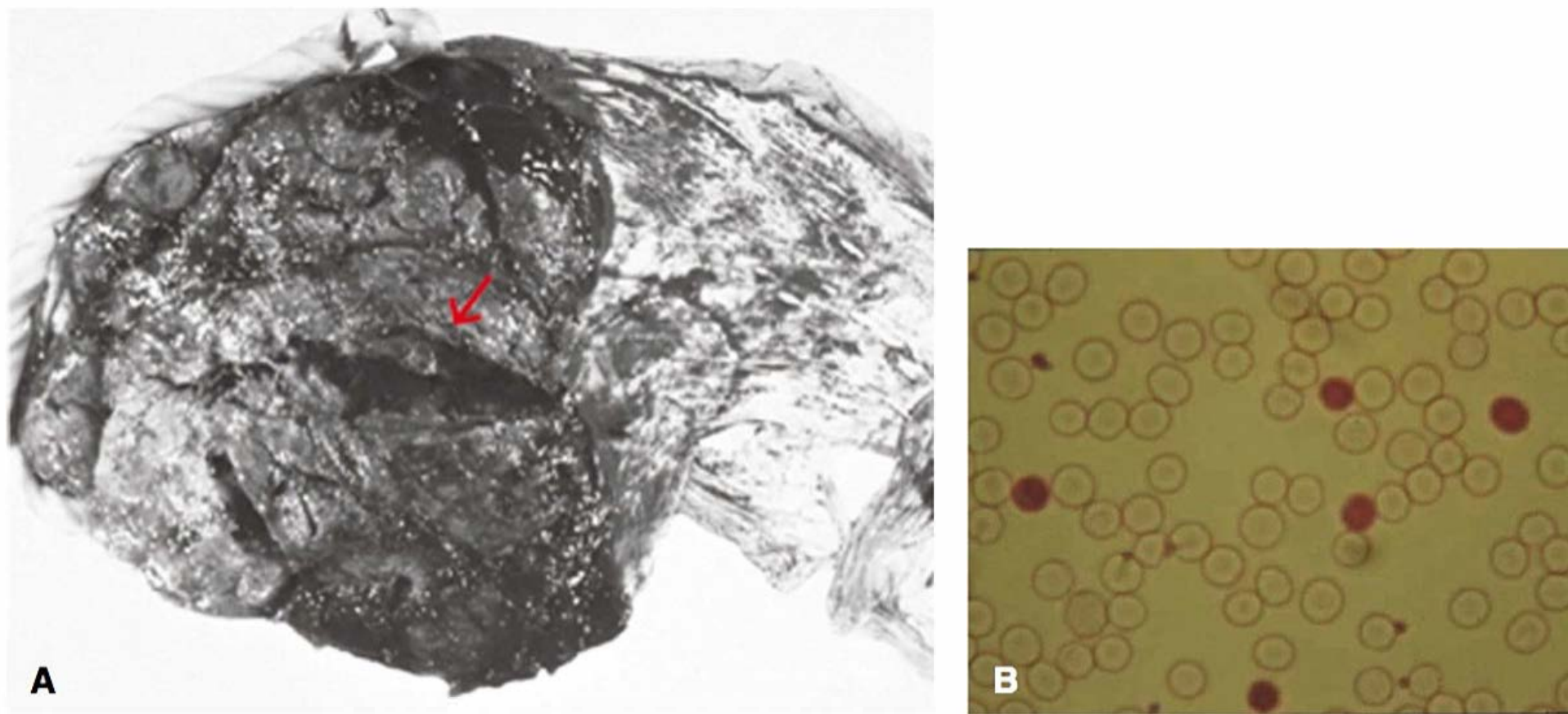
Os achados clínicos observados com o descolamento traumático podem ser semelhantes aos do descolamento espontâneo de placenta (Capítulo 41). Kettel e colaboradores (1988) enfatizaram que o descolamento traumático pode ser oculto e não acompanhado por dor uterina, sensibilidade dolorosa à palpação ou sangramento. Stettler e colaboradores (1992) revisaram nossa casuística com 13 pacientes no Parkland Hospital. Dessas, 11 apresentaram sensibilidade dolorosa à palpação do útero, mas apenas cinco tiveram sangramento vaginal. Considerando que o descolamento traumático tem maior probabilidade de ser oculto e produz aumento da pressão, é mais provável haver coagulopatia nesses casos do que com o descolamento não traumático. O descolamento parcial também gera atividade uterina, conforme será descrito de forma mais completa adiante. Outros sinais são evidências de comprometimento fetal como taquicardia fetal, desacelerações tardias e acidose e morte fetais.

Se for transmitida uma quantidade considerável de energia ao abdome, a placenta poderá ser lacerada ou “fraturada” (Figura 47-10). Se for dessa maneira, pode-se encontrar hemorragia fetal potencialmente letal, seja para o interior do saco amniótico ou feto-materna (Pritchard, 1991). A laceração pode ser linear ou estrelada, como mostra a Figura 47-11, e é causada por deformação e reformação rápidas. Especialmente quando há compatibilidade ABO, a hemorragia feto-materna pode ser quantificada usando o teste de Kleihauer-Betke do sangue materno (ver Figura 47-11). Em até um terço dos casos traumáticos foi descrito sangramento feto-materno de pequeno volume, e em 90% destes o volume foi inferior a 15 mL (Goodwin, 1990;



**FIGURA 47-10** Mecanismo de laceração ou “fratura” de placenta causada por lesão com deformação-reformação. O descolamento de placenta é identificado na forma de coleção de sangue no espaço retroplacentário. **Em destaque.** A partir daí o sangue pode ser forçado ao leito venoso placentário e penetrar na circulação materna. Essa hemorragia materno-fetal pode ser identificada com o teste de Kleihauer-Betke.





**FIGURA 47-11 A.** Descolamento parcial da placenta, tendo sido removidos os coágulos de sangue aderidos. Observe a laceração da placenta (*seta*) que causou a morte do feto por hemorragia fetomaterna massiva. **B.** Teste de Kleihauer-Betke em esfregaço de sangue periférico da gestante. As células escuras que representam 4,5% dos glóbulos vermelhos têm origem fetal, enquanto as células sem corante são maternas.

Pearlman, 1990). O descolamento não traumático de placenta raramente é acompanhado por hemorragia feto-materna, uma vez que o sangramento fetal para o espaço intervilo costuma ser mínimo. Contudo, no descolamento traumático é possível haver hemorragia feto-materna massiva (Stettler, 1992). Muench (2004) relata risco 20 vezes maior de uma associação entre as contrações uterinas e o parto prematuro nos casos com evidência de sangramento feto-materno.

### Ruptura uterina

O traumatismo contuso resulta em ruptura uterina em menos de 1% dos casos graves (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010). A ruptura é mais provável em útero anteriormente fibrosado, e em geral está associada a impacto direto de força substancial. As forças de desaceleração após uma colisão a 25 km/h podem gerar até 500 mmHg de pressão intrauterina em gestante apropriadamente protegida por cinto de segurança (Crosby, 1968). Os achados podem ser idênticos aos do descolamento de placenta com útero intacto, e a deterioração materna e fetal torna-se rapidamente inevitável. Pearlman e Cunningham (1996) descreveram a “explosão” do fundo uterino com decapitação fetal em gestação de 20 semanas após colisão de alta velocidade. De maneira semelhante, Weir e colaboradores (2008) descreveram avulsão uterina supracervical e transecção fetal com 22 semanas de gestação. O exame de TC pode ser útil para o diagnóstico de ruptura uterina com morte fetal ou descolamento da placenta (Kopelman, 2013; Manriquez, 2010; Sadro, 2012; Takehana, 2011).

### Traumatismo penetrante

Em um estudo de 321 gestantes com traumatismo abdominal, Petrone (2011) relatou incidência de 9% de lesões penetrantes, 77% feridas de projétil de arma de fogo e 23% de facadas. A incidência de lesão visceral materna com traumatismo penetrante é de apenas 15 a 40% em comparação com 80 a 90% nas mulheres não grávidas (Stone, 1999). Quando o útero sofre traumatismo penetrante, o feto tem maior probabilidade de ser gravemente ferido que sua mãe. De fato, o feto sofre lesão em 66% desses casos e observam-se lesões viscerais maternas em apenas 20% dos casos. Ainda assim, a gravidade deve ser destacada, uma vez que as taxas de mortalidade materno-fetal

são significativamente mais altas do que aquelas encontradas nas lesões contusas de abdome durante a gravidez. Especificamente, a mortalidade materna foi de 7 contra 2% e a fetal foi de 73 contra 10%, respectivamente.

### Tratamento dos traumatismos

As consequências maternas e fetais estão diretamente relacionadas à gravidade da lesão. No entanto, os métodos mais usados para avaliação quantitativa da gravidade não consideram as taxas de morbidade e mortalidade significativas relacionadas ao descolamento de placenta e, consequentemente, aos resulta-

dos da gravidez. Em um estudo com 582 gestantes hospitalizadas para tratamento de lesões, a avaliação da gravidade não foi capaz de prever com exatidão os resultados adversos da gravidez (Schiff, 2005). É importante ressaltar que lesões relativamente menores estiveram associadas a parto pré-termo e a descolamento de placenta. Outros autores chegaram a conclusões semelhantes (Biester, 1997; Ikossi, 2005). Em um estudo com 317 grávidas com 24 semanas ou mais de gestação que sofreram “trauma menor”, 14% tiveram contrações uterinas clinicamente significativas requerendo avaliação fetal que se estendeu por mais de 4 horas (Cahill, 2008).

Com poucas exceções, as prioridades do tratamento de gestantes traumatizadas não são diferentes daquelas observadas em mulheres não grávidas (Barraco, 2010; Mirza, 2010). Os objetivos principais são a avaliação e a estabilização das lesões maternas. O foco no exame fetal na fase aguda da avaliação poderia desviar a atenção de lesões maternas potencialmente fatais (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010; Brown, 2009). As normas básicas para a reanimação são ventilação, interrupção de hemorragia e tratamento de hipovolemia com soluções cristaloides e hemoderivados. É importante ressaltar que o útero aumentado de tamanho deve ser afastado dos grandes vasos para reduzir a compressão e minimizar a queda do débito cardíaco.

Após a reanimação emergencial, a avaliação deve prosseguir para eventuais fraturas, lesões internas, locais de sangramento e lesões placentárias, uterinas e fetais. Não há contraindicação absoluta para exames radiográficos, mas as indicações devem ser precisas. Em um trabalho publicado, observou-se que as gestantes vítimas de traumatismo tiveram menor exposição à radiação do que as controles não grávidas (Ylagan, 2008). Brown e colaboradores (2005) sugerem a ultrassonografia abdominal como exame de triagem, seguida por TC em caso de achados positivos. Entre os procedimentos usados estão o exame ultrassonográfico com protocolo FAST (*focused assessment with sonography for trauma*). Trata-se de um exame realizado em 5 minutos incluindo 4 a 6 planos para avaliação peri-hepática, periesplênica, pélvica e pericárdica (Rose, 2004). De forma geral, a presença de líquido identificável em qualquer um desses planos implica volume superior a 500 mL. Contudo, esse volume não foi confirmado em gestantes. Em alguns casos, a lavagem peritoneal aberta pode proporcionar informações valiosas (Tsuei, 2006).



Na maioria dos casos, as lesões penetrantes devem ser avaliadas com radiografia. Considerando que a resposta clínica à irritação peritoneal encontra-se embotada durante a gravidez, deve ser adotada uma abordagem agressiva para laparotomia exploradora. A exploração é mandatória nos casos com ferida abdominal por arma de fogo, e alguns médicos aconselham a observação estrita em casos selecionados com ferida por arma branca. Há relatos de uso de laparoscopia diagnóstica ([Capítulo 46](#)).

### Cesariana

A indicação de cesariana de feto vivo depende de vários fatores. A laparotomia em si não é uma indicação absoluta para a histerotomia. Entre os fatores a serem considerados estão a idade gestacional, a condição fetal, a extensão da lesão uterina e se o útero volumoso dificulta o tratamento adequado ou a avaliação de outras lesões intra-abdominais (Tsuei, 2006).

### Monitoramento eletrônico

Assim como para muitos outros quadros maternos agudos ou crônicos, o bem-estar fetal pode refletir o estado da gestante. Assim, o monitoramento fetal é mais um “sinal vital” que ajuda a avaliar a extensão das lesões maternas. Mesmo com a gestante estável, o monitoramento eletrônico pode sugerir a presença de descolamento da placenta. No estudo realizado por Pearlman e colaboradores (1990), nenhuma gestante que apresentou contrações uterinas com frequência inferior a uma a cada 10 minutos nas 4 horas seguintes ao traumatismo teve descolamento de placenta. Quase 20% das gestantes que tiveram contrações com frequência superior a uma a cada 10 minutos nas primeiras 4 horas tiveram descolamento de placenta associado. Nesses casos, foram comuns traçados anormais, incluindo taquicardia e desacelerações tardias fetais. Por outro lado, não foram relatados resultados adversos nas gestantes com monitoramento com traçados normais (Conolly, 1997). O uso de tocolíticos para essas contrações pode prejudicar os resultados do monitoramento, razão pela qual não o recomendamos.

Considerando que o descolamento de placenta costuma ocorrer precocemente após o traumatismo, o monitoramento fetal deve ser iniciado logo que a mãe tenha sido estabilizada. A duração ideal do monitoramento pós-traumatismo não foi definida com precisão. Com base nos dados citados anteriormente, considera-se razoável o período de observação de 4 horas em caso de traçado normal e nenhum outro achado-sentinela, como contrações, sensibilidade dolorosa à palpação do útero ou sangramento. Certamente, o monitoramento deverá ser mantido enquanto houver contrações uterinas, frequência fetal de padrão não tranquilizador, sangramento vaginal, hipersensibilidade ou irritabilidade uterina, lesão materna grave ou rotura de membranas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010). Raramente houve descolamento de placenta alguns dias após o traumatismo (Higgins, 1984).

### Hemorragia feto-materna

Não está evidente se o uso rotineiro do teste de Kleihauer-Betke, ou outro equivalente, nas gestantes vítimas de traumatismo seria capaz de modificar os resultados adversos associados à anemia fetal, arritmias cardíacas e morte (Pak, 1998). Contudo, em uma revisão retrospectiva de 125 gestantes com traumatismo, o teste de Kleihauer-Betke apresentou sensibilidade de 56%, especificidade de 71% e acurácia de 27% (Towery, 1993).

Esses pesquisadores concluíram que esse teste teria pouco valor na condução da fase aguda de traumatismos. Também concluíram que o monitoramento eletrônico fetal, a ultrassonografia ou ambos foram mais úteis na detecção de complicações fetais ou gestacionais em comparação com o teste de Kleihauer-Betke. Outros autores chegaram a conclusões semelhantes, embora o teste positivo com 0,1% de células fetais tenha sido preditivo de contrações uterinas ou trabalho de parto pré-termo (Connolly, 1997; Muench, 2003, 2004).

Para a gestante D-negativo há indicação de administração de imunoglobulina anti-D. A administração pode não ser feita se o teste para sangramento fetal for negativo. Mesmo com o uso de imunoglobulina anti-D, é possível haver aloimunização se a hemorragia fetomaterna ultrapassar 15 mL de células fetais ([Capítulo 15](#)).

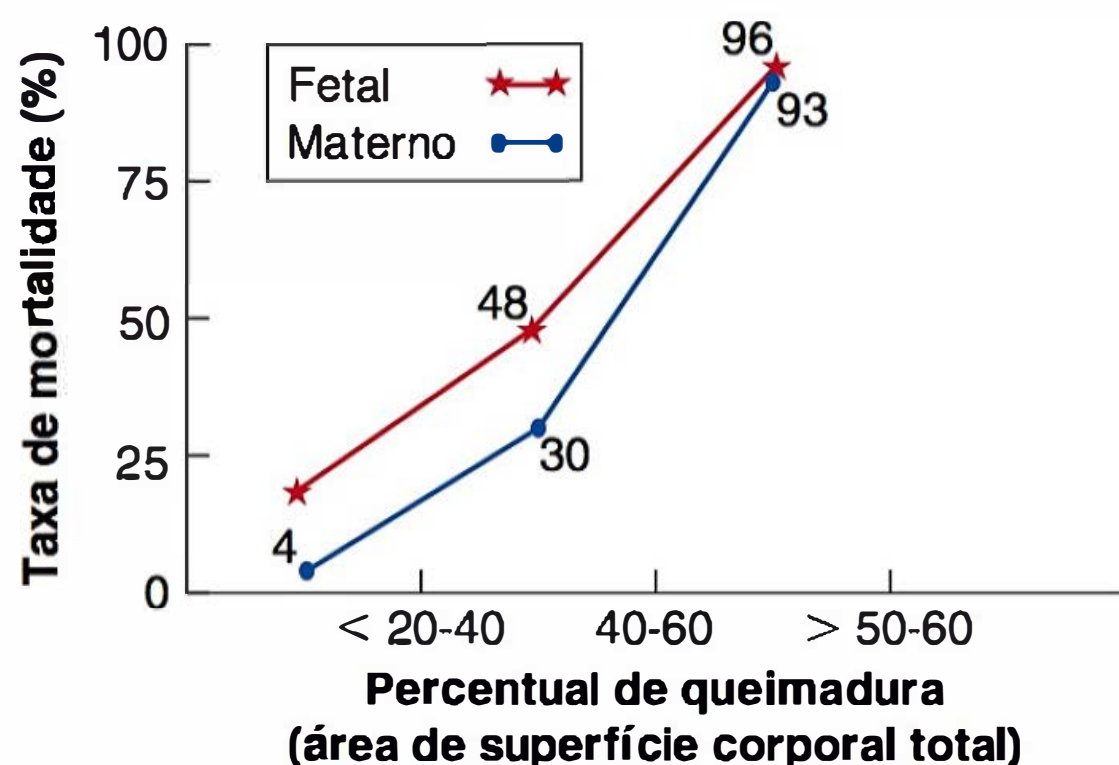
Outro aspecto importante da assistência às gestantes traumatizadas é garantir a atualização da imunização tetânica. Quando indicada, deve-se dar preferência a uma dose de toxoide tetânico e diftérico reduzido e vacina acelular para pertussis, em razão dos benefícios da imunidade neonatal contra coqueluche descritos no [Capítulo 9](#) (Centers for Disease Control and Prevention, 2013b). Se não houver disponibilidade, os toxoides tetânico (TT) e diftérico (Td) são alternativas adequadas.

## LESÃO TÉRMICA

O tratamento de gestantes que sofreram queimaduras é semelhante ao das pacientes não gestantes (Pacheco, 2005). Há concordância geral de que a gravidez não altera a evolução materna em caso de lesão térmica tratada, quando comparada a de mulheres não grávidas com idade semelhante. Como esperado, as sobrevidas materna e fetal variam proporcionalmente em função da área do corpo queimada. Karimi e colaboradores (2009) relataram taxas mais altas tanto para as tentativas de suicídio quanto para as lesões por inalação. A taxa de mortalidade composta em mais de 200 gestantes em seis estudos aumenta de forma linear conforme aumenta a superfície queimada do corpo ([Figura 47-12](#)). Para 20, 40 e 60% de área queimada, as taxas de mortalidade foram respectiva e aproximadamente 4, 30 e 93%. As taxas de mortalidade fetal correspondentes foram 20, 48 e 96%, respectivamente. Nos casos com queimaduras graves, a gestante geralmente entra em trabalho de parto em poucos dias a uma semana e, com frequência, dá à luz um natimorto. Entre os fatores contribuintes estão a hipovolemia, a lesão pulmonar, a septicemia e o estado de catabolismo intenso associado a essas queimaduras (Radosevich, 2013).

Após queimaduras abdominais graves, a evolução com contraturas cutâneas pode causar dor em gravidez subsequente e determinar, inclusive, a indicação de descompressão cirúrgica e aplicação de autoenxertos de pele de espessura parcial (Matthews, 1982; Widgerow, 1991). Em um estudo de seguimento com sete mulheres com queimaduras graves na circunferência do tronco, ocorridas quando tinham a idade média de 7,7 anos, todas as 14 gestações subsequentes tiveram parto normal a termo sem complicações maiores (McCauley, 1991). A perda ou a distorção dos mamilos pode causar problemas na amamentação ([Figura 47-13](#)). Curiosamente, a expansão normal do tecido abdominal durante a gravidez parece ser uma excelente fonte para enxerto cutâneo após o parto visando a corrigir deformidades cicatriciais em outros locais do corpo (Del Frari, 2004).





**FIGURA 47-12** Morbidades materna e fetal em função da gravidade das queimaduras em 211 mulheres. (Dados de Akhtar, 1994; Amy, 1985; Mabrouk, 1977; Maghsoudi, 2006; Rayburn, 1984; Rode, 1990.)

### Lesões elétricas e por relâmpagos

Os primeiros relatos de casos sugeriam alta taxa de mortalidade relacionada a choques elétricos (Fatovich, 1993). Contudo, em um estudo prospectivo de coorte, Einarson e colaboradores (1997) demonstraram resultados perinatais semelhantes em 31 mulheres vitimadas, comparadas com as não lesionadas usadas como controle. Os autores concluíram que a corrente elétrica de 110 V, convencionalmente usada nos EUA, é menos perigosa do que a corrente de 220 V, utilizada na Europa. Foi descrito o caso de uma gestante, com 29 semanas de gestação, que apresentou trombose iliofemoral que *talvez* estivesse relacionada a um pequeno choque elétrico sofrido quando estava com 22 semanas (Sozen, 2004). As queimaduras térmicas podem ser extensas e exigir cuidados especializados das feridas.

Os efeitos fisiopatológicos das lesões produzidas por relâmpagos podem ser devastadores. García Gutiérrez e colabo-



**FIGURA 47-13** Esta nulípara de 22 anos sofreu queimaduras graves aos 12 anos, seguidas por fibrose massiva. Ambas as mamas foram substituídas por tecido fibroso (cicatricial). Após o parto, umas poucas gotas de colostro foram espremidas do mamilo esquerdo, porém não se detectou qualquer ingurgitamento da mama. (Fotografia cedida pelos Drs. A. R. Mahale e A. P. Sahkare, Maharashtra, Índia.)

radores (2005) revisaram 12 relatos de caso de lesões durante a gravidez e agregaram sua própria casuística.

### REANIMAÇÃO CARDIOPULMONAR

A parada cardíaca é rara durante a gravidez. Os tópicos gerais sobre planejamento e equipamento foram revisados pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2011a). Há considerações específicas acerca da reanimação cardiopulmonar (RCP) realizada na segunda metade da gestação e que estão descritas nas diretrizes de 2010 da American Heart Association (Vanden Hoek, 2010). O comitê reconhece as seguintes medidas como padrão de atenção às gestantes em estado crítico: (1) descompressão da veia cava com deslocamento uterino para o lado esquerdo; (2) administração de oxigênio a 100%; (3) estabelecimento de acesso venoso acima do diafragma; (4) avaliação hipotensão que indique tratamento, assim definida como pressão sistólica superior a 100 mmHg ou superior a 80% da pressão normal de base; e (5) revisão das possíveis causas do quadro crítico, tratando-as assim que possível.

Em não grávidas, as compressões torácicas resultam em débito cardíaco que representa aproximadamente 30% do valor normal. No final da gestação, é possível que a efetividade seja ainda menor em razão da compressão da aorta e cava (Clark, 1977). Assim, é essencial que os demais esforços de reanimação sejam acompanhados por manobras para deslocamento do útero. O deslocamento do útero pode ser obtido inclinando-se lateralmente a mesa de cirurgia, posicionando-se uma cunha sob o quadril direito, como a cunha de reanimação de Cardiff, ou empurrando manualmente o útero para o lado esquerdo (Rees, 1988). Quando não se dispõe de nenhum equipamento, como nos casos de parada cardíaca ocorridos fora do hospital, uma pessoa deve se ajoelhar no chão com as costas da mulher sobre as coxas a fim de formar uma “cunha humana” (Whitty, 2002).

### Cesariana

Durante a reanimação de gestante, considerando os obstáculos à RCP induzidos pela gravidez, é possível que haja necessidade de cesariana de emergência *perimortem* para salvamento do feto e para melhorar as condições de reanimação da gestante (Vanden Hoek, 2010). Alguns autores afirmam que a cesariana está indicada com 4 a 5 minutos após o início da RCP, caso o feto seja viável (Moise, 1997). Há correlação inversa incontestável entre sobrevivência neonatal sem problemas neurológicos e intervalo entre parada cardíaca e retirada do feto nas pacientes com cesariana *perimortem* (Katz, 2012). Especificamente, dos neonatos retirados nos 5 minutos seguintes à parada cardíaca, 98% se mantiveram com função neurológica preservada; entre 6 e 15 minutos, 83% foram preservados; entre 16 e 25 minutos, 33%; e entre 26 e 35 minutos, apenas 25% se mantiveram neurologicamente preservados (Clark, 1997). Esses dados, associados a algumas evidências de que a retirada do bebê *talvez* ajude na reanimação materna, levaram o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011a) a recomendar, nesses casos, *considerar* a possibilidade de cesariana no período de até 4 minutos desde o início da parada cardíaca.

Essa questão séria e algumas vezes motivo de controvérsias está longe de ter base em evidências. Katz e colaboradores (2005) revisaram 38 casos de cesariana *perimortem* com “grande viés de seleção”. Os autores concluíram que os relatos corro-



boravam – mas “estiveram longe de provar” – que a cesariana *perimortem* no prazo de 4 minutos tenha melhorado os resultados maternos e fetais. Ainda assim, como enfatizado por Clark e colaboradores (1997) e corroborado por nossa casuística, esses objetivos raramente são alcançados na prática. Por exemplo, a maioria dos casos de parada cardíaca ocorre em circunstâncias incontroladas e, assim, o período até o início da RCP provavelmente já terá excedido 5 minutos. Assim, a cesariana “drástica” teria que ocorrer no lugar das tentativas de reanimação, sem anestesia ou equipamento cirúrgico adequados, e provavelmente levaria a gestante à morte. Além disso, é imperativo que se faça distinção entre cesariana *perimortem* e *postmortem* (Katz, 2012). Por fim, qualquer opção pode favorecer a sobrevivência da gestante em detrimento do feto, ou vice-versa, e, assim, há problemas éticos imediatos sem rápida solução. Katz (2012) recentemente publicou uma revisão especializada sobre cesariana *perimortem*.

### ■ Morte encefálica materna

Por vezes, uma gestante com feto supostamente intacto e saudável pode ser mantida com suporte somático aguardando a viabilidade ou a maturidade do feto. Esse tópico será abordado no **Capítulo 60**.

### ■ Acidentes com animais peçonhentos

De acordo com a revisão que fizeram, Brown e colaboradores (2013) relataram que os acidentes clinicamente significativos com animais peçonhentos em gestantes são causados por ofídios, aranhas, escorpiões, água-viva e himenópteros, como abelhas, vespas e formigas. As evoluções adversas estão relacionadas aos efeitos na gestante. Os autores concluíram que há algumas evidências a corroborar o uso de abordagens específicas à peçonha, incluindo tratamento sintomático, administração, quando apropriada, de soros específicos, tratamento para anafilaxia e avaliação fetal.

## REFERÊNCIAS

- Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:238, 2003
- Acosta CD, Knight M: Sepsis and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol* 25(2):109, 2013
- Akhtar MA, Mulawkar PM, Kulkarni HR: Burns in pregnancy: effect on maternal and fetal outcomes. *Burns* 20:351, 1994
- Almog G, Liebergall M, Tsafir A, et al: Management of pelvic fractures during pregnancy. *Am J Orthop* 36:E153, 2007
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Washington, 2012
- American College of Critical Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine: Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units. *Crit Care Med* 26:607, 1998
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric aspects of trauma management. Practice Bulletin No. 251, September 1998, Reaffirmed 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Critical care in pregnancy. Practice Bulletin No. 100, February 2009, Reaffirmed 2011a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Sexual assault. Committee Opinion No. 499, August 2011b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Access to emergency contraception. Committee Opinion No. 542, November 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. Executive summary. *Obstet Gynecol* 122:1122, 2013
- Amy BW, McManus WF, Goodwin CW, et al: Thermal injury in the pregnant patient. *Surg Gynecol Obstet* 161:209, 1985
- Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369:840, 2013
- Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al: Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 334:1417, 1996
- Aurigemma GP, Gaasch WH: Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351:1097, 2004
- Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38(2):668, 2010
- Barraco RD, Chiu WC, Clancy TV, et al: Practice management guidelines for the diagnosis and management of injury in the pregnant patient: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 69(1):211, 2010
- Baskett TF, O'Connell CM: Maternal critical care in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Can* 31(3):218, 2009
- Benedetti TJ, Carlson RW: Studies of colloid osmotic pressure in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 135:308, 1979
- Biester EM, Tomich PG, Esposito TJ, et al: Trauma in pregnancy: Normal Revised Trauma Score in relation to other markers of maternofetal status—preliminary study. *Am J Obstet Gynecol* 176:1206, 1997
- Bourassa D, Bérubé J: The prevalence of intimate partner violence among women and teenagers seeking abortion compared with those continuing pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 29:415, 2007
- Brodie D, Bacchetta M: Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 365(20):1905, 2011
- Brown HL: Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 114(1):147, 2009
- Brown MA, Sirlin CB, Farahmand N, et al: Screening sonography in pregnant patients with blunt abdominal trauma. *J Ultrasound Med* 24:175, 2005
- Brown SA, Seifert SA, Rayburn WF: Management of envenomations during pregnancy. *Clin Toxicol (Phila.)* 51:3, 2013
- Cahill AG, Bastek JA, Stamilio DM, et al: Minor trauma in pregnancy—is the evaluation unwarranted? *Am J Obstet Gynecol* 198:208.e1, 2008
- Campbell JC, Glass N, Sharps PW, et al: Intimate partner homicide: review and implications of research and policy. *Trauma Violence Abuse* 8:246, 2007
- Cannada LK, Hawkins JS, Casey BM, et al: Outcomes in pregnant trauma patients with orthopedic injuries. Submitted for Fall Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons; Dallas, TX, October 2008
- Catanzarite V, Willms D, Wong D, et al: Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet Gynecol* 97:760, 2001
- Centers for Disease Control and Prevention: Adverse health conditions and health risk behaviors associated with intimate partner violence—United States, 2005. *MMWR* 57(5):113, 2008
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 59(12):91, 2010
- Centers for Disease Control and Prevention: The National Intimate Partner and Sexual Violence Survey. 2013a. Available at: [cdc.gov/violenceprevention/nisvs](http://cdc.gov/violenceprevention/nisvs). Accessed July 28, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR* 61(31):590, 2012
- Centers for Disease Control and Prevention: Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 62(7):131, 2013b
- Chen CY, Chen CP, Wang KG, et al: Factors implicated in the outcome of pregnancies complicated by acute respiratory failure. *J Reprod Med* 48:641, 2003
- Clark SL, Cotton DB: Clinical indications for pulmonary artery catheterization in the patient with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 158:453, 1988
- Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, et al: Critical Care Obstetrics, 3rd ed. Boston, Blackwell Science, 1997
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1439, 1989
- Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, et al: Amniotic fluid embolism: analysis of a national registry. *Am J Obstet Gynecol* 172:1158, 1995
- Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, et al: Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med* 33:S269, 2005
- Connolly AM, Katz VL, Bash KL, et al: Trauma and pregnancy. *Am J Perinatol* 14:331, 1997
- Coonrod DV, Bay RC, Mills TE, et al: Asymptomatic bacteriuria and intimate partner violence in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 196:581.e1, 2007



- Crosby WM, Snyder RG, Snow CC, et al: Impact injuries in pregnancy, 1. Experimental studies. *Am J Obstet Gynecol* 101:100, 1968
- Cunningham FG, Lucas MJ, Hankins GD: Pulmonary injury complicating antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 156:797, 1987
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GDV, et al: Peripartum heart failure: a specific pregnancy-induced cardiomyopathy or the consequence of coincidental compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 67:157, 1986
- Cunningham JA, Devine PC, Jelic S: Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 108:792, 2006
- Daif JL, Levie M, Chudnoff S, et al: Group A *Streptococcus* causing necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 113:504, 2009
- Del Frari B, Pulzl P, Schoeller T, et al: Pregnancy as a tissue expander in the correction of a scar deformity. *Am J Obstet Gynecol* 190:579, 2004
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296, 2008
- Dennis AT, Solnordal CB: Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia* 67(6):646, 2012
- Desai P, Suk M: Orthopedic trauma in pregnancy. *Am J Orthop* 36:E160, 2007
- DiFederico EM, Burlingame JM, Kilpatrick SJ, et al: Pulmonary edema in obstetric patients is rapidly resolved except in the presence of infection or of nitroglycerine tocolysis after open fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 179:925, 1998
- Drazner MH, Dries DI, Peshock RM, et al: Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population. The Dallas Heart Study. *Hypertension* 45:124, 2005
- Einarson A, Bailey B, Inocencion G, et al: Accidental electric shock in pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 176:678, 1997
- El Kady D, Gilbert WM, Xing G, et al: Maternal and neonatal outcomes of assaults during pregnancy. *Obstet Gynecol* 105:357, 2005
- Ellingsen CL, Eggebo TM, Lexow K: Amniotic fluid embolism after blunt abdominal trauma. *Resuscitation* 75(1):180, 2007
- Eppert HD, Goddard KB, King CL: Successful treatment with drotrecogin alfa (activated) in a pregnant patient with severe sepsis. *Pharmacotherapy* 31(3):333, 2011
- Evans TW, Smithies M: ABC of intensive care. Organ dysfunction. *BMJ* 318:1606, 1999
- Fatovich DM: Electric shock in pregnancy. *J Emerg Med* 11:175, 1993
- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al: High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):795, 2013
- Filbin MR, Ring DC, Wessels MR, et al: Case 2–2009: a 25-year-old man with pain and swelling of the right hand and hypotension. *N Engl J Med* 360:281, 2009
- Gallup DG, Freedman MA, Meguiar RV, et al: Necrotizing fasciitis in gynecologic and obstetric patients: a surgical emergency. *Am J Obstet Gynecol* 187:305, 2002
- Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A-M, et al: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 344:17, 2001
- García Gutiérrez JJ, Meléndez J, Torrero JV, et al: Lightning injuries in a pregnant woman: a case report and review of the literature. *Burns* 31:1045, 2005
- Golombeck K, Ball RH, Lee H, et al: Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 194:834, 2006
- Goodwin TM, Breen MT: Pregnancy outcome and fetomaternal hemorrhage after noncatastrophic trauma. *Am J Obstet Gynecol* 162:665, 1990
- Gosman GG, Baldisseri MR, Stein KL, et al: Introduction of an obstetrics-specific medical emergency team for obstetric crises: implementation and experience. *Am J Obstet Gynecol* 198:367.e1, 2008
- GreenThompson R, Moodley J: In-utero intracranial haemorrhage probably secondary to domestic violence: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol* 25:816, 2005
- Gupta R, Strickland KM, Mertz HL: Successful treatment of severe sepsis with recombinant activated protein C during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 2):492, 2011
- Hankins GD, Wendel GD, Cunningham FG, et al: Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 150:506, 1984
- Hankins GD, Wendel GD, Leveno KJ, et al: Myocardial infarction during pregnancy. A review. *Obstet Gynecol* 65:139, 1985
- Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial. *Lancet* 366:472, 2005
- Hawkins JS, Casey BM, Minei J, et al: Outcomes after trauma in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 197:S92, 2007
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al: One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683, 2003
- Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al: Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364(14):1293, 2011
- Higgins SD, Garite TJ: Late abruptio placentae in trauma patients: implications for monitoring. *Obstet Gynecol* 63:10S, 1984
- Horon IL, Cheng D: Enhanced surveillance for pregnancy-associated mortality—Maryland, 1993–1998. *JAMA* 285:1455, 2001
- Hough ME, Katz V: Pulmonary edema a case series in a community hospital. *Obstet Gynecol* 109:115S, 2007
- Ikossi DG, Lazar AA, Morabito D, et al: Profile of mothers at risk: an analysis of injury and pregnancy loss in 1,195 trauma patients. *J Am Coll Surg* 200:49, 2005
- Jenkins TM, Troiano NH, Graves CR, et al: Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 188:439, 2003
- Jessup M, Brozena S: Heart failure. *N Engl J Med* 348:2007, 2003
- Karimi H, Momeni M, Momeni M, et al: Burn injuries during pregnancy in Iran. *Int J Gynaecol Obstet* 104(2):132, 2009
- Katz V, Balderston K, DeFreest M: Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* 192:1916, 2005
- Katz VL: Perimortem cesarean delivery: its role in maternal mortality. *Semin Perinatol* 36(1):68, 2012
- Keizer JL, Zwart JJ, Meerman RH, et al: Obstetric intensive care admission: a 12-year review in a tertiary care centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 128:152, 2006
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, et al: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347:305, 2002
- Kettel LM, Branch DW, Scott JR: Occult placental abruption after maternal trauma. *Obstet Gynecol* 71:449, 1988
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al: Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 298(15):1763, 2007
- Klinich KD, Flannagan CA, Rupp JD, et al: Fetal outcome in motor-vehicle crashes: effects of crash characteristics and maternal restraint. *Am J Obstet Gynecol* 198(4):450.e1, 2008
- Kopelman TR, Manriquez NE, Gridley M, et al: The ability of computed tomography to diagnose placental abruption in the trauma patient. *J Trauma Acute Care Surgery* 74(1):236, 2013
- Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al: Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 287:1968, 2002
- Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, et al: Severe obstetric morbidity in the United States: 1996–2006. *Obstet Gynecol* 113:293, 2009
- Lapinsky SE: Cardiopulmonary complications of pregnancy. *Crit Care Med* 33:1616, 2005
- Lee WL, Slutsky AS: Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 363(7):689, 2010
- Leggon RE, Wood GC, Indeck MC: Pelvic fractures in pregnancy: factors influencing maternal and fetal outcomes. *J Trauma* 53:796, 2002
- Levinson G, Shnider SM, DeLorimier AA, et al: Effects of maternal hyperventilation on uterine blood flow and fetal oxygenation and acid-base status. *Anesthesiology* 40:340, 1974
- Levy BD, Choi AMK: Acute respiratory distress syndrome. In Longo D, Fauci A, Kasper D, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw Hill, 2012, p 2205
- Li YH, Novikova N: Pulmonary artery flow catheters for directing management in pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD008882, 2012
- Lin P, Gill JR: Homicides of pregnant women. *Am J Forensic Med Pathol* 32(2):161, 2011
- Linden JA: Care of the adult patient after sexual assault. *N Engl J Med* 365(9):834, 2011
- Luley T, Fitzpatrick CB, Grotegut CA, et al: Perinatal implications of motor vehicle accident trauma during pregnancy: identifying populations at risk. *Am J Obstet Gynecol* 208:466.e1–5, 2013
- Mabie WC, Barton JR, Sibai BM: Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 90:553, 1997
- Mabrouk AR, el-Feky AEH: Burns during pregnancy: a gloomy outcome. *Burns* 23:596, 1997
- MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al: Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 38:284, 2004
- Madan I, Puri I, Jain NJ, et al: Intensive care unit admissions among pregnant patients. Presented at the 56th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists, New Orleans, LA, May 2008.
- Maghsoudi H, Samnia R, Garadaghi A, et al: Burns in pregnancy. *Burns* 32:246, 2006
- Mallampalli A, Hanania A, Guntupalli KK: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. In Belfort MA, Saade GR, Foley MR, et al (eds): *Critical Care Obstetrics*, 5th ed. Wiley-Blackwell, 2010, p 338



- Manriquez M, Srinivas G, Bollepalli S, et al: Is computed tomography a reliable diagnostic modality in detecting placental injuries in the setting of acute trauma? *Am J Obstet Gynecol* 202(6):611.e1, 2010
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546, 2003
- Martin SL, Macy RJ, Sullivan K, et al: Pregnancy-associated violent deaths: the role of intimate partner violence. *Trauma Violence Abuse* 8:135, 2007
- Martin SR, Foley MR: Intensive care in obstetrics: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 195:673, 2006
- Mason KL, Aronoff DM: Postpartum group A *Streptococcus* sepsis and maternal immunology. *Am J Reprod Immunol* 67(2):91, 2012
- Matsushita H, Harada A, Sato T, et al: Fetal intracranial injuries following motor vehicle accidents with airbag deployment. *J Obstet Gynaecol Res* 40(2):599, 2014
- Matthews RN: Old burns and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 89:610, 1982
- Mattox KL, Goetzel L: Trauma in pregnancy. *Crit Care Med* 33:S385, 2005
- McCauley RL, Stenberg BA, Phillips LG, et al: Long-term assessment of the effects of circumferential truncal burns in pediatric patients on subsequent pregnancies. *J Burn Care Rehabil* 12:51, 1991
- Medve L, Csitári IK, Molnár Z, et al: Recombinant human activated protein C treatment of septic shock syndrome in a patient at 18th week of gestation: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 193:864, 2005
- Metz TD, Abbott JT: Uterine trauma in pregnancy after motor vehicle crashes with airbag deployment: a 30-case series. *J Trauma* 61:658, 2006
- Mirza FG, Devine PC, Gaddipati S: Trauma in pregnancy: a systematic approach. *Am J Perinatol* 27(7):579, 2010
- Moellering RC Jr, Abbott GF, Ferraro MJ: Case 2–2011: a 30-year-old woman with shock after treatment for a furuncle. *N Engl J Med* 364(3):266, 2011
- Moise KJ Jr, Belfort MA: Damage control for the obstetric patient. *Surg Clin North Am* 77:835, 1997
- Motozawa Y, Hitosugi M, Abe T, et al: Effects of seat belts worn by pregnant drivers during low-impact collisions. *Am J Obstet Gynecol* 203(1):62.e1, 2010
- Muench M, Baschat A, Kush M, et al: Maternal fetal hemorrhage of greater than or equal to 0.1 percent predicts preterm labor in blunt maternal trauma. *Am J Obstet Gynecol* 189:S119, 2003
- Muench MV, Baschat AA, Reddy UM, et al: Kleihauer-Betke testing is important in all cases of maternal trauma. *J Trauma* 57:1094, 2004
- Munford RS: Severe sepsis and septic shock: introduction. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw Hill, 2012, p 2223
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367(20):1901, 2012
- Nair P, Davies AR, Beca J, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med* 37(4):648, 2011
- Nasraway SA, Cohen IL, Dennis RC, et al: Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units. *Crit Care Med* 26(3):607, 1998
- Nathan L, Peters MT, Ahmed AM, et al: The return of life-threatening puerperal sepsis caused by group A streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 169:571, 1993
- National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1671, 2006a
- National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2213, 2006b
- National Institutes of Health: Critical Care Medicine Consensus Conference. *JAMA* 250:798, 1983
- Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, et al: Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 93:903, 1988
- Oram MP, Seal P, McKinstry CE: Severe acute respiratory distress syndrome in pregnancy. Caesarean section in the second trimester to improve maternal ventilation. *Anaesth Intensive Care* 35(6):975, 2007
- Pacheco LD, Gei AF, VanHook JW, et al: Burns in pregnancy. *Obstet Gynecol* 106:1210, 2005
- Pak LL, Reece EA, Chan L: Is adverse pregnancy outcome predictable after blunt abdominal trauma? *Am J Obstet Gynecol* 179:1140, 1998
- Palladino CL, Singh V, Campbell J, et al: Homicide and suicide during the perinatal period. *Obstet Gynecol* 118(5):1056, 2011
- Palmer JD, Sparrow OC: Extradural haematoma following intrauterine trauma. *Injury* 25:671, 1994
- Pandharipande PP, Girad TD, Jackson A, et al: Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 369:1306, 2013
- Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al: Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 363:203, 2004
- Patteson SK, Snider CC, Meyer DS, et al: The consequences of high-risk behaviors: trauma during pregnancy. *J Trauma* 62:1015, 2007
- Pearlman MD, Cunningham FG: Trauma in pregnancy. In Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC (eds): *Williams Obstetrics*, 19th ed. Supplement No. 21, October/November 1996
- Pearlman MD, Klinch KD, Flannagan CAC: Fetal outcome in motor-vehicle crashes: effects of crash characteristics and maternal restraint. *Am J Obstet Gynecol* 198(4):450.e1, 2008
- Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP: A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:1502, 1990
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 374(9698):1351, 2009
- Perner A, Naase N, Guttormsen, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367(2):124, 2012
- Petrone P, Talving P, Browder T, et al: Abdominal injuries in pregnancy: a 155-month study at two level 1 trauma centers. *Injury* 42(1):47, 2011
- Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al: Has mortality from acute respiratory stress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 179(3):220, 2009
- Pluymakers C, De Weerd A, Jacquemyn Y, et al: Amniotic fluid embolism after surgical trauma: two case reports and review of the literature. *Resuscitation* 72(2):324, 2007
- Pritchard JA, Cunningham G, Pritchard SA, et al: On reducing the frequency of severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 165:1345, 1991
- Qaiser R, Black P: Neurosurgery in pregnancy. *Semin Neurol* 27:476, 2007
- Que YA, Haeffliger JA, Piroth L, et al: Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Experimental Med* 20:1627, 2005
- Radosevich MA, Finegold H, Goldfarb W, et al: Anesthetic management of the pregnant burn patient: excision and grafting to emergency cesarean section. *J Clin Anesth* 25:582, 2013
- Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366(22):2055, 2012
- Rayburn W, Smith B, Feller I, et al: Major burns during pregnancy: effects on fetal well being. *Surg Gynecol Obstet* 63:392, 1984
- Rees GA, Willis BA: Resuscitation in late pregnancy. *Anaesthesia* 43(5):347, 1988
- Reis PM, Sander CM, Pearlman MD: Abruptio placentae after auto accidents. A case control study. *J Reprod Med* 45:6, 2000
- Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 290:2713, 2003
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368, 2001
- Robertson-Blackmore E, Putnam FW, Rubinow DR, et al: Antecedent trauma exposure and risk of depression in the perinatal period. *J Clin Psychiatry* 74:e942, 2013
- Rode H, Millar AJ, Cywes S, et al: Thermal injury in pregnancy—the neglected tragedy. *S Afr Med J* 77:346, 1990
- Rodriguez MA, Heilemann MV, Fielder E, et al: Intimate partner violence, depression, and PTSD among pregnant Latina women. *Ann Fam Med* 6:44, 2008
- Romero VC, Pearlman M: Maternal mortality due to trauma. *Semin Perinatol* 36(1):60, 2012
- Rorth M, Bille-Brahe NE: 2,3-Diphosphoglycerate and creatine in the red cells during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 28:271, 1971
- Rose JS: Ultrasound in abdominal trauma. *Emerg Med Clin North Am* 22(3):581, 2004
- Rotas M, McCalla S, Liu C, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia arising from an infected episiotomy site. *Obstet Gynecol* 109:533, 2007
- Rowe TF, Lafayette S, Cox S: An unusual fetal complication of traumatic uterine rupture. *J Emerg Med* 14:173, 1996
- Roy B, Cordova FC, Travaline JM, et al: Full face mask for noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *JAOA* 107(4):148, 2007
- Russell JA: Management of sepsis. *N Engl J Med* 355:1699, 2006
- Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877, 2008
- Sadro CT, Zins AM, Debiec K, et al: Case report: lethal fetal head injury and placental abruption in a pregnant trauma patient. *Emerg Radiol* 19(2):175, 2012



- Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B: Cortisol levels and mortality in sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:29, 2004
- Samol JM, Lambers DS: Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol* 192:1430, 2005
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 348:5, 2003
- Satin AJ, Ramin JM, Paicurich J, et al: The prevalence of sexual assault: a survey of 2404 puerperal women. *Am J Obstet Gynecol* 167:973, 1992
- Schiff MA, Holt VL: Pregnancy outcomes following hospitalization for motor vehicle crashes in Washington State from 1989 to 2001. *Am J Epidemiol* 161:503, 2005
- Schiff MA, Holt VL, Daling JR: Maternal and infant outcomes after injury during pregnancy in Washington state from 1989 to 1997. *J Trauma* 53:939, 2002
- Schiff MA, Mack CD, Kaufman RP, et al: The effect of air bags on pregnancy outcomes in Washington state: 2002–2005. *Obstet Gynecol* 115(1):85, 2010
- Schneider MB, Ivester TS, Mabie WC, et al: Maternal and fetal outcomes in women requiring antepartum mechanical ventilation. *Obstet Gynecol* [abstract] 101:69S, 2003
- Sciscione A, Invester T, Largoza M, et al: Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:511, 2003
- Sela HY, Shveiky D, Laufer N, et al: Pregnant women injured in terror-related multiple casualty incidents: injuries and outcomes. *J Trauma* 64(3):727, 2008
- Shadigian EM, Bauer ST: Pregnancy-associated death: a qualitative systematic review of homicide and suicide. *Obstet Gynecol Surv* 60:183, 2005
- Sheffield JS, Cunningham FG: Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol* 106:1085, 2005
- Sheth SS, Sheth KN: Treatment of neurocritical care emergencies in pregnancy. *Curr Treat Options Neurol* 14:197, 2012
- Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, et al: Pulmonary edema in severe preeclampsia–eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 156:1174, 1987
- Sibai BM, Viteri OA: Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 123:167, 2014
- Silverman JG, Decker MR, Reed E, et al: Intimate partner violence victimization prior to and during pregnancy among women residing in 26 U.S. states: associations with maternal and neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 195:140, 2006
- Sirin H, Weiss HB, Sauber-Schatz EK, et al: Seat belt use, counseling and motor-vehicle injury during pregnancy: Results from a multi-state population-based survey. *Matern Child Health J* 11:505, 2007
- Slutsky AD, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369:2126, 2013
- Small MK, James AH, Kershaw T, et al: Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. *Obstet Gynecol* 119(2 pt 1):250, 2012
- Society of Critical Care Medicine: Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med* 27(3):633, 1999
- Society of Critical Care Medicine: Recommendations for intensive care unit admission and discharge criteria. *Crit Care Med* 16(8):807, 1988
- Soper DE, Lee SI, Kim JY, et al: Case 35–2011: a 33-year-old woman with postpartum leukocytosis and gram-positive bacteremia. *N Engl J Med* 365(20):1916, 2011
- Sozen I, Nesin N: Accidental electric shock in pregnancy and antenatal occurrence of maternal deep vein thrombosis. A case report. *J Reprod Med* 49:58, 2004
- Stettler RW, Lutich A, Pritchard JA, et al: Traumatic placental abruption: a separation from traditional thought. Presented at the annual clinical meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists, Las Vegas, May 1992
- Stevens TA, Carroll MA, Promecene PA, et al: Utility of acute physiology, age, and chronic health evaluation (APACHE III) score in maternal admissions to the intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 194:e13, 2006
- Stone IK: Trauma in the obstetric patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 26:459, 1999
- Subrevilla LA, Cassinelli MT, Carcelen A, et al: Human fetal and maternal oxygen tension and acid-base status during delivery at high altitude. *Am J Obstet Gynecol* 111:1111, 1971
- Suellentrop K, Morrow B, Williams L, et al: Monitoring progress toward achieving maternal and infant Healthy People 2010 objectives—19 states, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2000–2003. *MMWR* 55(9):1, 2006
- Suffredini AF, Munford RS: Novel therapies for septic shock over the past 4 decades. *JAMA* 306(2):194, 2011
- Sugar NF, Fine DN, Eckert LO: Physical injury after sexual assault: findings of a large case series. *Am J Obstet Gynecol* 190:71, 2004
- Sugiyama T, Kobayashi T, Nagao K, et al: Group A streptococcal toxic shock syndrome with extremely aggressive course in the third trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 36(4):852, 2010
- Takehana CS, Kang YS: Acute traumatic gonadal vein rupture in a pregnant patient involved in a major motor vehicle collision. *Emerg Radiol* 18(4):349, 2011
- Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al: Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group: low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1603, 2004
- The ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. *JAMA* 307(23):2526, 2012
- Thornton CE, von Dadelszen P, Makris A, et al: Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 30(2):169, 2011
- Tihtonen KM, Kõöbi, T, Vuolteenaho O, et al: Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196:328, 2007
- Towery R, English TP, Wisner D: Evaluation of pregnant women after blunt injury. *J Trauma* 35:731, 1993
- Tsuei BJ: Assessment of the pregnant trauma patient. *Injury Int J Care Injured* 37:367, 2006
- United States Department of Justice: Office of Justice Programs. [www.ncjrs.gov/pdffiles1/nij/183781.pdf](http://www.ncjrs.gov/pdffiles1/nij/183781.pdf). Accessed May 7, 2013
- Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, et al: Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 122:S829, 2010
- Van Hook JW, Hankins GDV: Invasive hemodynamic monitoring. *Prim Care Update Ob/Gyn* 4:39, 1997
- Vasquez DN, Estensoro E, Canales HS, et al: Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest* 131(3):718, 2007
- Vincent JL, De Backer D: Circulatory shock. *N Engl J Med* 369:1726, 2013
- Vincent JL, Rhodes W, Perel A, et al: Clinical review: update on hemodynamic monitoring—a consensus of 16. *Critical Care* 15:229, 2011
- Vladutiu CJ, Marshall SW, Poole C, et al: Adverse pregnancy outcomes following motor vehicle crashes. *Am J Prev Med* 45:629, 2013
- Ware LB, Matthay MA: Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 353:2788, 2005
- Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334, 2000
- Warren BL, Eid A, Singer P, et al: Caring for the critically ill patient: high-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869, 2001
- Wathen CN, MacMillan HL: Interventions for violence against women: scientific review. *JAMA* 289:589, 2003
- Weir LF, Pierce BT, Vazquez JO: Complete fetal transection after a motor vehicle collision. *Obstet Gynecol* 111(2):530, 2008
- Weiss HB, Songer TJ, Fabio A: Fetal deaths related to maternal injury. *JAMA* 286:1863, 2001
- Wenzel RP, Edmond MB: Septic shock—evaluating another failed treatment. *N Engl J Med* 366(22):2122, 2012
- Weyerts LK, Jones MC, James HE: Paraplegia and congenital contractures as a consequence of intrauterine trauma. *Am J Med Genet* 43:751, 1992
- Wheeler AP, Bernard GR: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 369:1553, 2007
- Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340:207, 1999
- Whitty JE: Maternal cardiac arrest in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 45:377, 2002
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354(24):2213, 2006
- Widgerow AD, Ford TD, Botha M: Burn contracture preventing uterine expansion. *Ann Plast Surg* 27:269, 1991
- Yamada T, Yamada T, Yamamura MK, et al: Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. *J Infect* 60(6):417, 2010
- Ylagan MV, Trivedi N, Basu T, et al: Radiation exposure in the pregnant trauma patient: implications for fetal risk counseling. Abstract No. 320. *Am J Obstet Gynecol* 199(6):S100, 2008
- Young D, Lamb SE, Shah S, et al: High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):806, 2013
- Zeeman GG: Obstetric critical care: a blueprint for improved outcomes. *Crit Care Med* 34:S208, 2006
- Zeeman GG, Wendel GD Jr, Cunningham FG: A blueprint for obstetric critical care. *Am J Obstet Gynecol* 188:532, 2003
- Zinaman M, Rubin J, Lindheimer MD: Serial plasma oncotic pressure levels and echoencephalography during and after delivery in severe preeclampsia. *Lancet* 1:1245, 1985



# Obesidade

CONSIDERAÇÕES GERAIS..... 961

MORBIDADE E MORTALIDADE ASSOCIADAS À OBESIDADE. . 963

TRATAMENTO DA OBESIDADE ..... 964

GRAVIDEZ E OBESIDADE..... 964

O excesso de peso é um grande problema de saúde nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos. Por muitos anos, a obesidade foi dita *epidêmica* – estritamente falando, isso significa surto *temporário* disseminado com frequência e gravidade muito aumentada. Lamentavelmente, a obesidade é mais corretamente definida como *endêmica* – condição geralmente presente. Em 1991, cerca de um terço dos adultos nos Estados Unidos tinha sobrepeso e, como consequência, uma das metas do programa *Healthy People 2000* era reduzir a prevalência de sobrepeso a 20% ou menos ao final do século XX (Public Health Service, 1990). Não apenas essa meta não foi atingida, como no ano 2000 mais da metade da população tinha sobrepeso. Em 2010, um terço dos adultos era obeso (Ogden, 2012).

Os efeitos negativos da obesidade na saúde são impressionantes. Entre as doenças relacionadas à obesidade estão diabetes melito, cardiopatias, hipertensão arterial, acidente vascular encefálico e osteoartrite. As mulheres obesas que engravidam – e seus fetos – são predispostas a uma variedade de complicações graves relacionadas à gestação. Além disso, entre os efeitos maternos e fetais em longo prazo estão incluídos o significativo aumento nas taxas de morbidade e mortalidade.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Definições

Ao longo do tempo, diversos sistemas foram usados para definir e classificar a obesidade. Atualmente, o *índice de massa corporal* (IMC), também conhecido como *índice de Quetelet*, é o mais usado. O IMC é calculado como peso em quilos dividido pelo quadrado da estatura em metros (kg/m<sup>2</sup>). Os valores calcu-

lados do IMC estão disponíveis em diversos quadros e gráficos, como o apresentado na **Figura 48-1**. O National Institutes of Health (2000) classifica os adultos de acordo com o IMC da seguinte forma: *normal* (18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>); *sobrepeso* (25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>); e *obeso* (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). A obesidade ainda é dividida em: *classe 1* (30 a 34,9 kg/m<sup>2</sup>); *classe 2* (35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>); e *classe 3* (≥ 40 kg/m<sup>2</sup>).

Prevalência

No ano 2000, 28% dos homens e 33% das mulheres eram obesos (Ogden, 2012). Para o período 2009 a 2010, entre homens e mulheres, esses percentuais foram quase idênticos, em torno de 35%. A **Figura 48-2** mostra as prevalências de obesidade entre meninas e mulheres. A obesidade aumenta com a idade assim como entre minorias étnicas, e quase 60% das mulheres negras eram obesas em 2010. Isso também é verdade entre indivíduos indigentes (Drewnowski, 2004).

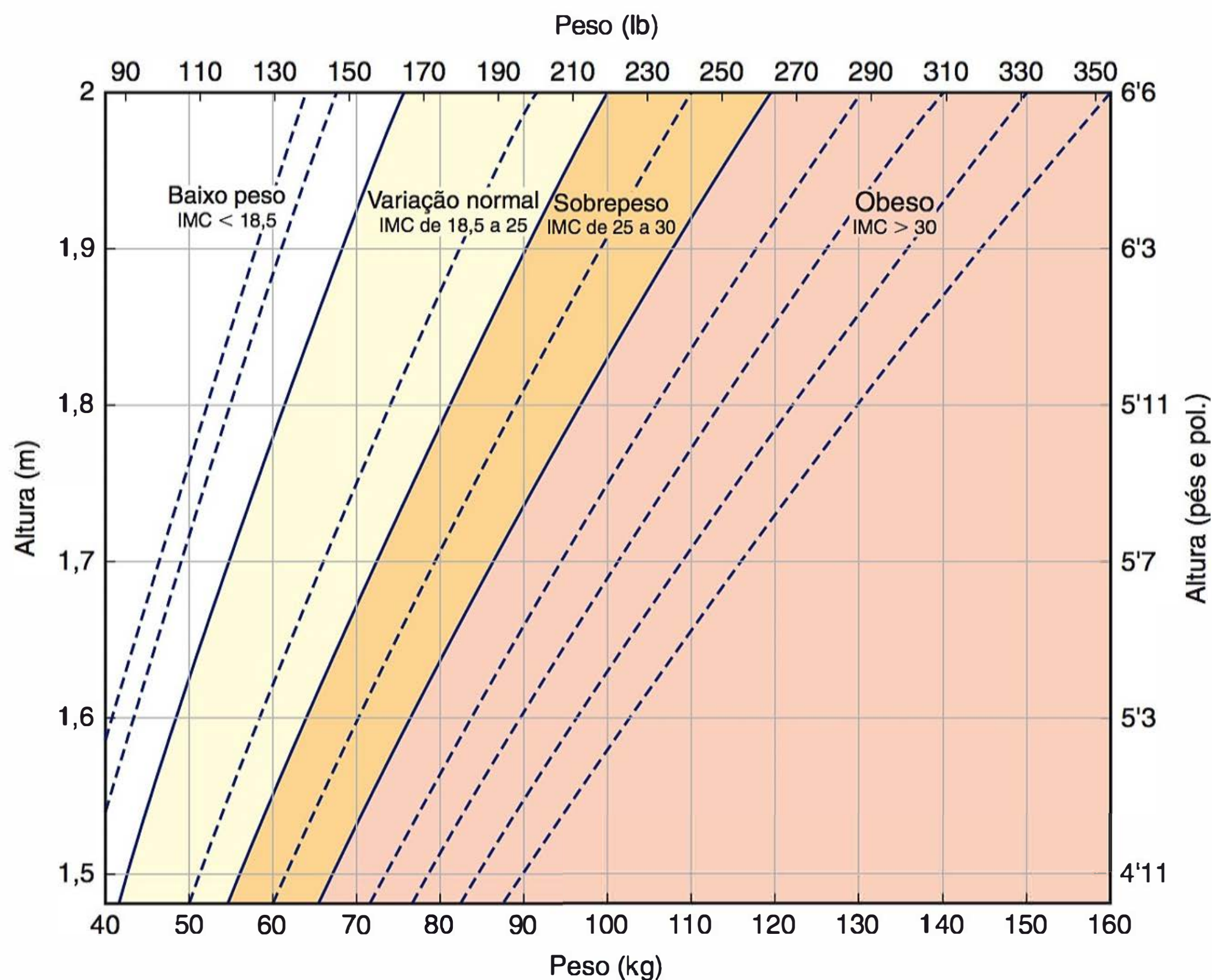
O tecido adiposo como sistema orgânico

A complexidade do tecido adiposo vai muito além de sua função armazenadora de energia. Muitas células do tecido adiposo comunicam-se com todos os demais tecidos via fatores endócrinos e parácrinos – adipocinas ou adipocitocinas. Alguns desses com funções metabólicas são adiponectina, leptina, fator α de necrose tumoral (TNF-α), interleucina-6 (IL-6), resistina, visfatina, apelina, fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), lipase lipoproteica e fator de crescimento semelhante à insulina (Briana, 2009; Scherer, 2006). Uma das principais adipocinas é a adiponectina, uma proteína de 30-kDa. Ela aumenta a sensibilidade à insulina, bloqueia a liberação hepática de glicose e tem efeitos cardioprotetores sobre os lipídeos plasmáticos. A deficiência de adiponectina causa diabetes melito, hipertensão arterial, ativação de células endoteliais e doenças cardiovasculares.

Adipocitocinas na gravidez

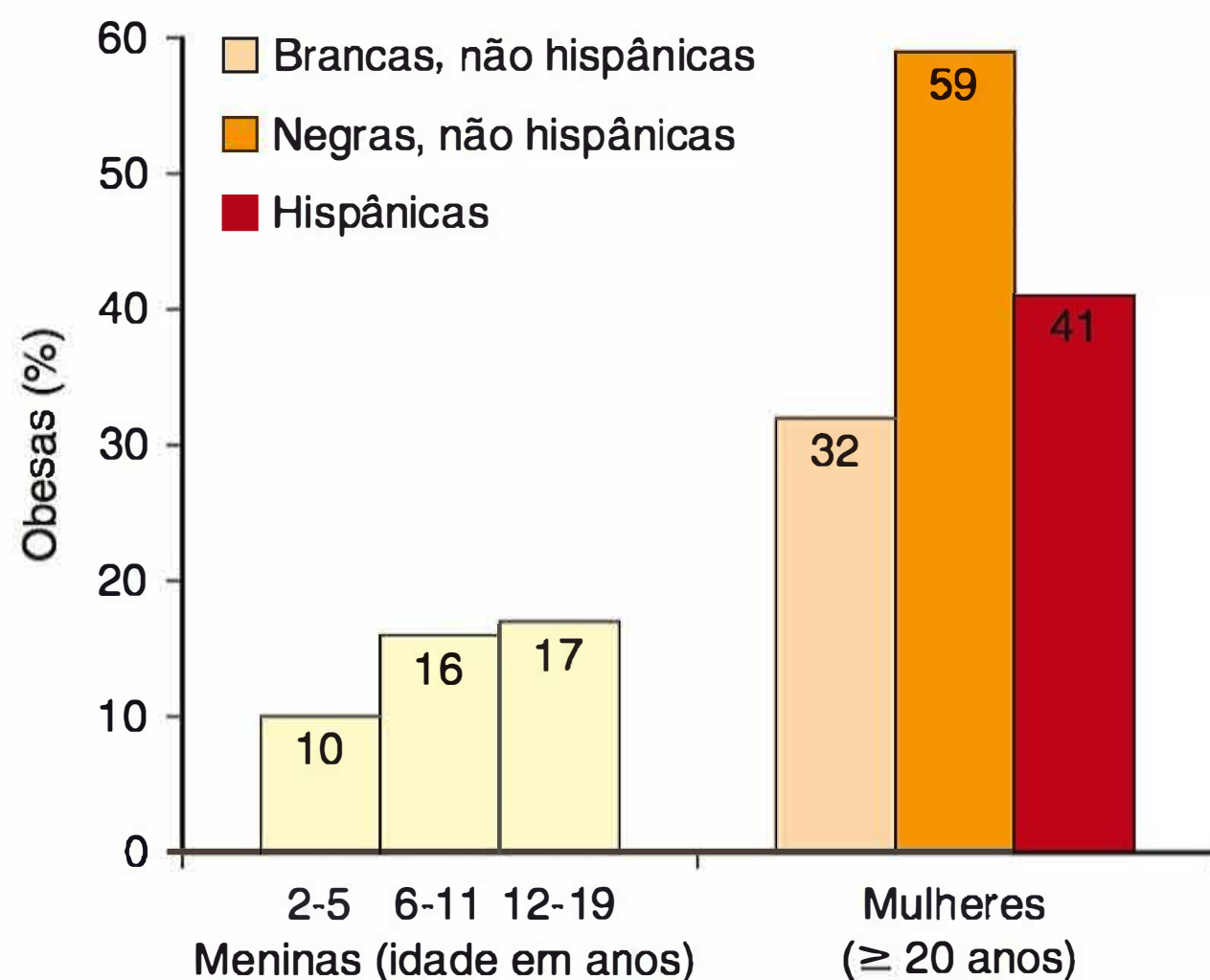
As citocinas que causam resistência à insulina – leptina, resistina, TNF-α e IL-6 – aumentam durante a gravidez. De fato, tal-





**FIGURA 48-1** Gráfico para estimar o índice de massa corporal (IMC). Para encontrar a categoria do IMC de determinado indivíduo, localize o ponto no qual a altura e o peso se cruzam.

vez seja esse o primeiro estímulo para a resistência à insulina. A secreção das demais adipocinas permanece inalterada ou é reduzida. Foram descritos padrões específicos para diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal (Briana, 2009). Em um estudo longitudinal de 55 gestantes, Meyer e colaboradores (2013) confirmaram que IMCs maiores estão associados a valores menores de adiponectina e maiores de leptina.



**FIGURA 48-2** Prevalência de obesidade entre meninas e mulheres nos Estados Unidos no período de 2009 a 2010. (Dados de Flegal, 2012; Ogden, 2012.)

### Síndrome metabólica

Considerando suas funções endócrinas e parácrinas multifacetadas, não é surpreendente que o excesso de tecido adiposo seja prejudicial (Cornier, 2011). Um dos principais problemas é que a obesidade interage com fatores herdados, causando *resistência à insulina* e, em alguns casos, síndrome metabólica. Essa resistência caracteriza-se por deficiência no metabolismo da glicose e predisposição ao diabetes tipo 2. A resistência à insulina também causa diversas alterações subclínicas que predisõem a doenças cardiovasculares e aceleram sua instalação. As mais importantes são o diabetes tipo 2, a dislipidemia e a hipertensão arterial que, conjuntamente, definem a síndrome metabólica.

Os critérios usados pelos National Institutes of Health (2001) para definir a síndrome metabólica são apresentados na [Tabela 48-1](#). Quase todas as mulheres obesas com hipertensão arterial apresentam níveis plasmáticos de insulina elevados. Tais níveis são ainda mais altos naquelas com excesso de gordura abdominal – em forma de maçã – em comparação com aquelas cuja gordura se concentra nos quadris e nas coxas – forma de pera (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003).

### Prevalência

Ford e colaboradores (2002) realizaram um estudo de seguimento de homens e mulheres incluídos no Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). Os autores encontraram prevalência global da síndrome metatológica de 24%



TABELA 48-1 Critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica

Pacientes com três ou mais dos seguintes:
Circunferência abdominal: > 88 cm nas mulheres; > 102 cm nos homens
Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL
Lipoproteína de alta densidade (HDL): < 50 mg/dL nas mulheres; < 40 mg/dL nos homens
Pressão arterial elevada: ≥ 130/85 mmHg <sup>a</sup>
Glicose em jejum elevada: ≥ 110 mg/dL <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Aqueles que estejam utilizando medicamentos para manter esses valores normais são considerados positivos para esses critérios.  
Do National Institutes of Health, 2001.

nas mulheres e 22% nos homens. Como esperado, a prevalência aumentou com a idade. Para as mulheres, a prevalência foi de aproximadamente 6% naquelas entre 20 e 29 anos; 14% entre 30 e 39 anos; 20% entre 40 e 49 anos; e 30% nas mulheres com mais de 50 anos. Jordan e colaboradores (2012) publicaram resultados semelhantes em adultos na cidade de Nova Iorque em 2004.

Fígado gorduroso não alcoólico (FGNA)

Genericamente, a adiposidade visceral mantém correlação direta com o conteúdo de gordura hepática (Cornier, 2011). Com a obesidade, há acúmulo excessivo de gordura no fígado – *esteatose hepática*. Especificamente, em indivíduos com síndrome metabólica, a esteatose pode evoluir para esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). De fato, 25% dos casos de doença hepática crônica nos países ocidentais são causados por fígado gorduroso não alcoólico (FGNA) (Targher, 2010). Além disso, o FGNA é um marcador de doença cardiovascular ou está envolvido em sua patogênese. Isso pode estar relacionado ao estado pró-trombótico hereditário (Verrijken, 2014).

Gravidez

A experiência com FGNA na gravidez é limitada (Page, 2011). Parece que a maior resistência à insulina que impõe causa au-

mento na frequência de diabetes gestacional (Forbes, 2011). Além disso, a resistência à insulina mobiliza ácidos graxos livres com aumento dos seus níveis plasmáticos. Em adultas não grávidas, o conteúdo de gordura no fígado normalmente varia entre 1 e 5% da massa hepática, mas esses percentuais não foram estudados em gestantes (Browning, 2004). Contudo, Meyer e colaboradores (2013) observaram que as grávidas com sobrepeso ou obesas tinham maior proporção de lipoproteína de baixa densidade III (LDL III) em comparação com as mulheres com peso normal. A predominância de LDL-III é a marca do acúmulo de gordura ectópica hepática típico do FGNA. No Parkland Hospital temos encontrado com crescente frequência mulheres obesas com FGNA e evidência de esteato-hepatite que se manifesta por aumento nos níveis séricos das transaminases hepáticas. Em alguns casos, há necessidade de biópsia hepática para excluir outras causas.

MORBIDADE E MORTALIDADE ASSOCIADAS À OBESIDADE

Os indivíduos obesos têm risco aumentado para um grande número de complicações (Tabela 48-2). O elo direto entre obesidade e diabetes melito tipo 2 é bem conhecido. Dos casos de diabetes tipo 2, 90% são atribuíveis ao excesso de peso, e 75% dos diabéticos apresentam síndrome metabólica (Hos-sain, 2007). A cardiopatia produzida por obesidade – *adipositas cordis* – é causada por hipertensão arterial, hipervolemia e dislipidemia. Foram observadas taxas de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (Chinali, 2004; Kenchaiah, 2002; Ninomiya, 2010).

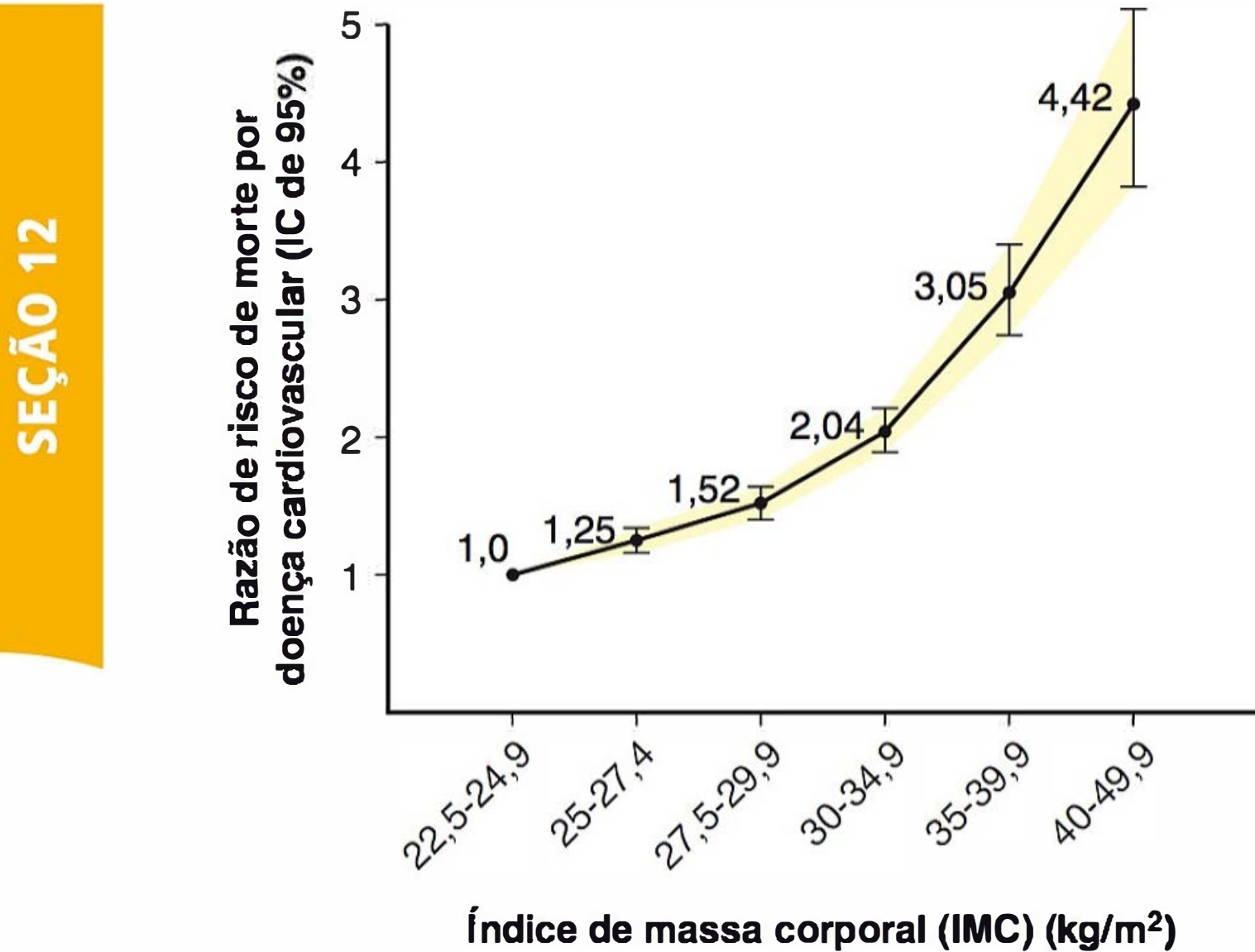
O excesso de peso está associado a um aumento na taxa de mortalidade precoce, como mostrado por Peeters (2003), Fontaine (2003) e colaboradores, em estudos de seguimento tanto do Framingham Heart Study quanto do grupo do NHANES III. Os resultados de mortalidade acumulados em 19 ensaios prospectivos são apresentados na Figura 48-3. Nesses e em outros estudos, o risco de morte por doença cardiovascular aumenta diretamente com o aumento no IMC.

TABELA 48-2 Complicações da obesidade em longo prazo

Distúrbio	Possível(is) causa(s)
Diabetes melito tipo 2	Resistência à insulina
Hipertensão arterial	Maiores volume sanguíneo e débito cardíaco
Doença arterial coronariana	Hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes tipo 2
Miocardiopatia	Hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo
Apneia do sono/disfunção pulmonar	Depósito de gordura na faringe
Acidentes vasculares encefálicos isquêmicos	Aterosclerose, redução do fluxo sanguíneo cerebral
Litíase biliar	Hiperlipidemia
Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)	Aumento da gordura visceral, elevação dos ácidos graxos no soro, hiperinsulinemia
Osteoartrite	Sobrecarga sobre as articulações responsáveis pela sustentação do peso corporal
Subfertilidade	Hiperinsulinemia
Câncer de endométrio, colo, mama	Hiperestrogenemia
Trombose venosa profunda	Inflamação endotelial
Síndrome do túnel do carpo	
Cicatrização precária das feridas	

De Calle, 2003, 2005; Chinali, 2004; de Gonzalez, 2010; Flegal, 2007; Kenchaiah, 2002; National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, 2000; Ninomiya, 2004; Targher, 2010.





**FIGURA 48-3** Estimativa da razão de risco (índice de confiança [IC] de 95%) para morte causado por doença cardiovascular, em função do índice de massa corporal entre 1,46 milhões de homens e mulheres adultos brancos. (Dados de de Gonzalez, 2010.)

### TRATAMENTO DA OBESIDADE

Para os indivíduos obesos é extremamente difícil perder peso. Quando conseguem, a manutenção em longo prazo impõe dificuldades equivalentes ou maiores. Mesmo os métodos não cirúrgicos mais lógicos estão repletos de insucessos. Quando bem-sucedidos, costuma ser observado retorno lento e inexorável ao peso pré-intervenção (Yanovski, 2005). As abordagens bem-sucedidas para perda de peso são aquelas que incluem técnicas comportamentais, farmacológicas e cirúrgicas, ou uma combinação desses métodos. Assim, os ginecologistas-obstetras são estimulados a auxiliar na avaliação e no tratamento da obesidade nas mulheres adultas. Demonstrou-se que perda de peso e alterações no estilo de vida reduzem a síndrome metabólica associada (Crist, 2012). Quando usadas em conjunto com cirurgia bariátrica, observa-se melhora no controle da glicose em pacientes com diabetes tipo 2 (Mingrone, 2012; Schauer, 2012).

### GRAVIDEZ E OBESIDADE

As obesas apresentam desvantagens reprodutivas inequívocas. Isso se traduz em dificuldade para engravidar, abortamentos espontâneos prematuros e recorrentes, parto prematuro e inúmeras outras complicações obstétricas, clínicas e cirúrgicas associadas à gestação, ao trabalho de parto e ao puerpério (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). A obesidade na gestação também está associada a maior necessidade de maiores custos com a atenção à saúde (Pauli, 2013). Por fim, os bebês – e os futuros adultos – filhos de obesas apresentam taxas correspondentemente mais altas de morbidade, mortalidade e obesidade (Reynolds, 2013).

A obesidade causa subfertilidade em razão do aumento na resistência à insulina como na síndrome do ovário policístico. A desregulação da leptina também resulta em perda do ritmo

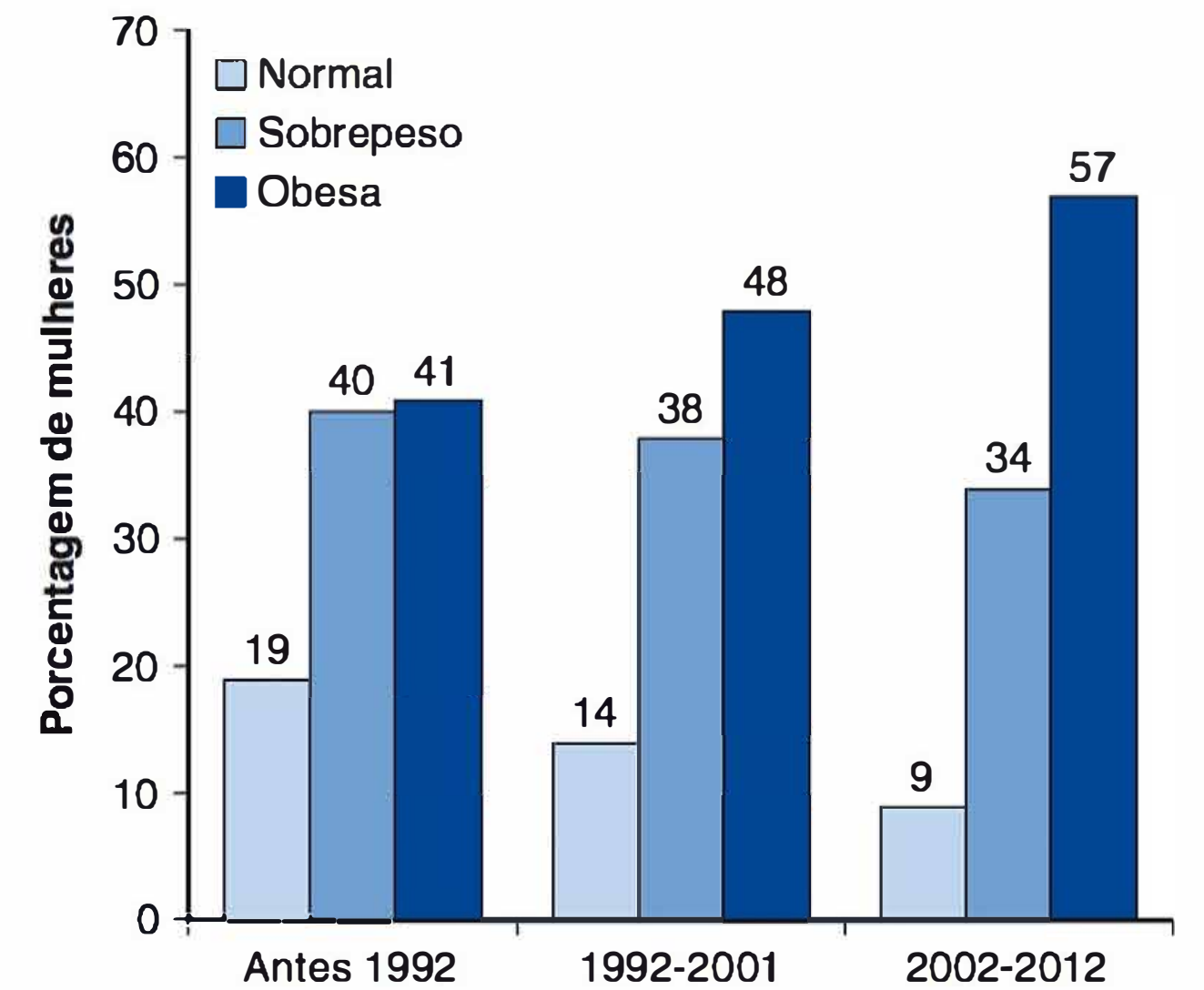
de secreção das gonodotrofinas (Maguire, 2012). A disfunção da fecundidade foi associada a mulheres com IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> (Neill, 2001). Em 6.500 ciclos de injeção de espermatozoides para fertilização intracitoplásmica *in vitro*, Bellver e colaboradores (2010) observaram que as taxas de implantação, gravidez e nascidos vivos foram reduzidas progressiva e acentuadamente a cada unidade acrescida no IMC materno. Como discutido no **Capítulo 8**, a obesidade está associada a um aumento no risco de abortamento de primeiro trimestre e recorrente (Lashen, 2004; Metwally, 2008). Nas muitas mulheres com sobrepeso e obesas que conseguem engravidar, observa-se um grande número de resultados perinatais adversos inter-relacionados.

### Prevalência

Como esperado a partir da revisão da **Figura 48-2**, as complicações das gestações por obesidade aumentaram substancialmente nos EUA. Antes da adoção do IMC, os pesquisadores utilizavam uma ampla variedade de definições de obesidade para determinar os riscos durante a gravidez. Por exemplo, em um estudo inicial realizado na Universidade do Alabama, em Birmingham, foram usadas quatro definições, mas independentemente de como se definiu a obesidade, todos os grupos demonstraram, no mínimo, prevalência dobrada ao longo de 20 anos (Lu, 2001). Achados equivalentes foram relatados em um estudo de 15 anos realizado em Cleveland (Ehrenberg, 2002). Nossa experiência no Parkland Hospital é semelhante, como revelado nos dados dos três períodos apresentados na **Figura 48-4**.

### Aumento de peso materno e demanda energética

O Institute of Medicine (2009) atualizou os determinantes para ganho de peso materno em relação aos preditores biológicos, metabólicos e sociais. Suas recomendações de ganho de peso para as diversas categorias de IMC foram apresentadas na **Tabela 9-5**. Para mulheres com sobrepeso, recomenda-se ganho



**FIGURA 48-4** Prevalência crescente de obesidade ao longo de três períodos em gestantes classificadas em sua primeira consulta de pré-natal no Parkland Hospital. (Dados cedidos pelo Dr. Don McIntire.)



ponderal de 7 a 11,5 kg. Para as obesas, o Institute recomenda ganho entre 5 e 9 kg; isso porque o depósito de gordura é maior nas mulheres com IMC alto e, como consequência, a necessidade de energia é significativamente menor (Butte, 2004). Kinoshita e Itoh (2006) observaram que, durante o terceiro trimestre, os aumentos ocorreram predominantemente na gordura visceral. A despeito dessas reservas, a necessidade de catabolismo materno – ao menos intuitivamente – não é ideal para o crescimento e o desenvolvimento do feto. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c) endossou essas diretrizes do Institute.

As diretrizes do Institute tem alguma base, ainda que mínima, em evidências científicas (Rasmussen, 2010). Em um estudo com 2.080 mulheres obesas, não se evidenciou qualquer vantagem com ganho de peso acima de 9 kg (Vesco, 2011). Entretanto, Chu e colaboradores (2009) relataram que nos Estados Unidos, entre 2004 e 2005, 40% das mulheres com peso normal, e 60% daquelas com sobrepeso, tiveram ganho ponderal em excesso durante a gravidez. A Maternal-Fetal Medicine Units Network chegou a conclusões semelhantes. Das quase 8.300 nulíparas, 75% tiveram ganho ponderal acima das recomendações do Institute (Johnson, 2013). Além disso, as mulheres que tiveram aumento de peso acima do recomendado mantiveram ganho ponderal excessivo no pós-parto aos 3, 8 e 15 anos após o nascimento (Nehring, 2011; Rooney, 2002).

■ **Morbidade materna**

Algumas das morbidades perinatais aumentadas em razão de obesidade estão listadas na **Tabela 48-3**. Nos trabalhos realizados, entre as diversas definições de obesidade usadas para gestantes, destacam-se 150% do peso ideal, IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, IMC superior a 50 kg/m<sup>2</sup>, e

mais de 68 kg acima do peso corporal ideal (Cedergren, 2004; Crane, 2013; Denison, 2008; Kabiru, 2004; Kumari, 2001; Stamilio, 2013). Em um estudo prospectivo e multicêntrico com mais de 16.000 mulheres do ensaio FASTER (First-and Second-Trimester Evaluation of Risk), Weiss e colaboradores (2004) relataram resultados adversos e morbidades maternas semelhantes. Como mostram as **Figuras 48-5 e 48-6**, especialmente alarmantes foram os aumentos no diabetes gestacional e na hipertensão arterial gestacional. Lipkind e colaboradores (2013) demonstraram que a obesidade é um fator de risco independente para morbidade materna de tipo “near-miss” (**Capítulo 1**).

Na **Figura 48-5** não estão mostradas as taxas de cesariana. Elas foram de 33,8% para obesas com taxa de morbidade de 47,4% para gestantes obesas comparada com apenas 20,7% no grupo-controle com peso normal (Weiss, 2004). Garabedian e colaboradores relataram resultados semelhantes (2011). Hae-ri e colaboradores (2009) também observaram maiores taxas de cesariana e de diabetes gestacional em adolescentes obesas. Ainda mais preocupante é o fato de as gestantes obesas terem tido maiores taxas de cesariana de *emergência* (Lynch, 2008; Poobalan, 2009). Dessa forma, as infecções de ferida operatória são mais comuns. Alanis e colaboradores (2010) relataram ter observado essa complicação em 30% das mulheres com IMC superior a 50 kg/m<sup>2</sup>.

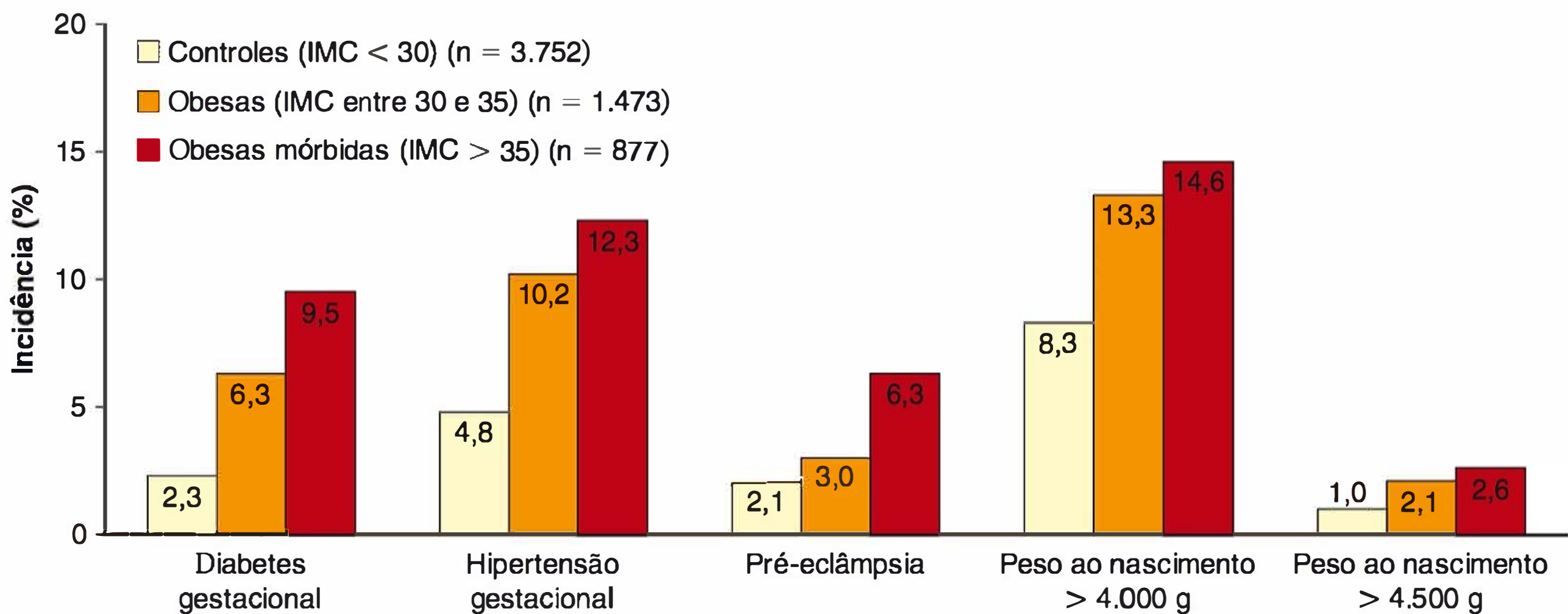
Também há relatos de aumento dos resultados adversos da gravidez em mulheres com sobrepeso com IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> (Hall, 2005). A **Tabela 48-3** mostra os resultados de dois estudos nos quais foram incluídas mais de 285.000 gestações de feto único. Embora não de forma tão acentuada quanto na coorte de obesas, quase todas as complicações aumentaram significativamente nas gestantes com sobrepeso em comparação àquelas com IMC normal.

**TABELA 48-3** Efeitos adversos da gravidez em mulheres com sobrepeso e obesas

Complicação	Prevalência (%) em mulheres com IMC normal 20-24,9 n = 176.923	Aumento nas complicações (Razão de chance <sup>a</sup> )	
		Sobrepeso IMC 25-29,9 (n = 79.014)	Obesas IMC > 30 (n = 31.276)
Diabetes gestacional	0,8	1,7-3,5	3,0-3,6
Pré-eclâmpsia	0,7	1,5-1,9	2,1
Gravidez pós-termo	0,13	1,2 <sup>b</sup>	1,7
Cesariana de emergência	7,8	1,3-1,4	1,7-1,8
Cesariana eletiva	4,0	1,2	1,3-1,4
Hemorragia pós-parto	10,4	1,04-1,2	1,0-1,4
Infecção pélvica	0,7	1,2	1,3
Trato urinário	0,7	1,2	1,4
Infecções das feridas cirúrgicas	0,4	1,3	2,2
Macrossomia fetal	9,0	1,6	2,4
Natimorto	0,4	1,4	1,4-1,6
Trombose	—	1,6	0,97 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>As razões de chances (índice de confiança [IC] de 99%) são estatisticamente significativas, exceto quando designadas.  
<sup>b</sup>Diferença não significativa.  
IMC, índice de massa corporal.  
Dados de Ovesen, 2011; Sebire, 2001.





**FIGURA 48-5** Incidência de alguns resultados da gravidez selecionados em 16.102 gestantes incluídas no ensaio FASTER (First-and Second-Trimester Evaluation of Risk) de acordo com o índice de massa corporal (IMC). (Dados de Weiss, 2004.)

A obesidade reduz a acurácia do exame ultrassonográfico obstétrico (Weichert, 2011). Outra morbidade é a maior incidência de insucesso na tentativa de parto normal em gestante com cesariana prévia (Bujold, 2005; Goodall, 2005; Hibbard, 2006; Robinson, 2005). Comumente, a obesidade e a hipertensão arterial atuam como cofatores para insuficiência cardíaca periparto (Cunningham, 1986). E a obesidade é um desafio adicional à anestesia, incluindo dificuldade com a instalação de analgesia peridural ou ráqui e complicações associadas ao insucesso com a intubação (Hood, 1993; Mace, 2011). Houve relato de maior duração e maior dificuldade para dilatação e evacuação do útero em gestantes com IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> (Dark, 2002).

As mulheres obesas têm menor probabilidade de amamentarem seus filhos em comparação àquelas com peso normal (Li, 2003). Elas também mantêm mais peso um ano após o parto (Catalano, 2007; National Research Council and Institute of Medicine, 2007; Rode, 2005). Finalmente, há evidências de que os parâmetros para avaliação da qualidade de vida sejam negativamente afetados com a obesidade durante a gestação (Amador, 2008). LaCoursiere e Varner (2009) observaram que a depressão

pós-parto foi significativamente mais frequente quanto maior o grau de obesidade – classe 1, 23%; classe 2, 32%; e classe 3, 40%.

**Diabetes gestacional**

A obesidade e o diabetes gestacional estão irremediavelmente ligados. Sua ocorrência e seus efeitos adversos durante a gestação serão discutidos no **Capítulo 57**.

**Pré-eclâmpsia**

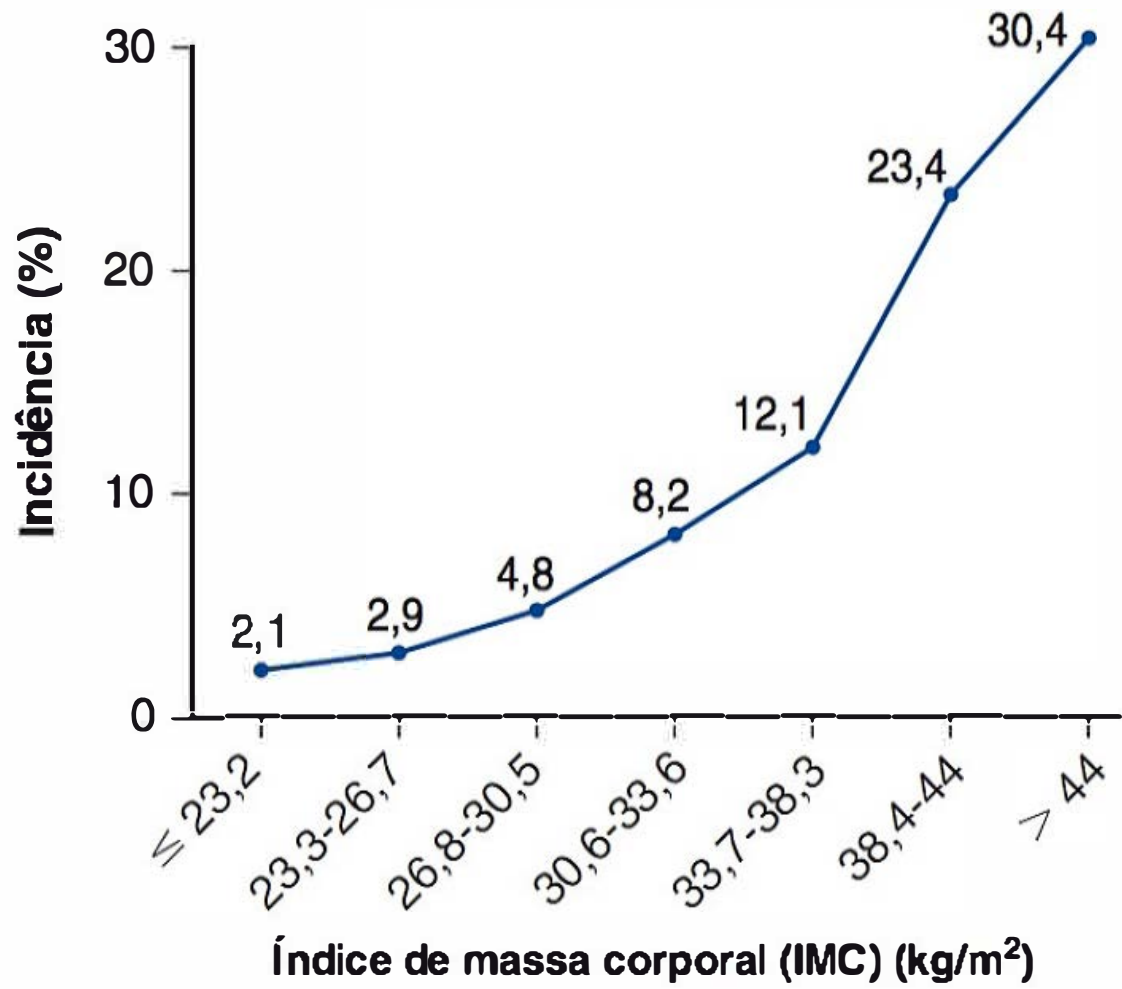
Não há dúvida de que a obesidade é um fator de risco para pré-eclâmpsia (ver **Figura 48-6**). Em sua revisão de estudos em que foram incluídas mais de 1,4 milhão de gestantes, O'Brien e colaboradores (2003) observaram que o risco de pré-eclâmpsia dobrou a cada aumento de 5 a 7 kg/m<sup>2</sup> no IMC pré-gestacional. No estudo The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) (2010), a incidência de pré-eclâmpsia aumentou em proporção quase geométrica a cada categoria de IMC. A obesidade e a síndrome metabólica, discutidas anteriormente, caracterizam-se por resistência à insulina, causando inflamação de baixo grau e ativação endotelial (Catalano, 2010). Essas duas têm papel central e integrado no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, conforme discutido no **Capítulo 40**. Wolf e colaboradores (2001) ligaram essas duas condições, e Ramsay e colaboradores (2002) confirmaram que as gestantes obesas apresentavam níveis significativamente elevados de IL-6 e proteína C-reativa, e disfunção endotelial. As gestantes obesas apresentaram níveis muito mais altos de triglicerídeos, colesterol lipoproteico de densidade muito baixa, insulina e leptina em comparação com as gestantes com peso normal.

**Contracepção**

A maioria dos estudos relata maior probabilidade de falha dos contraceptivos orais nas mulheres com sobrepeso. Isso foi discutido em detalhes no **Capítulo 38**.

**Mortalidade perinatal**

A prevalência de natimortalidade aumenta em proporção direta com o grau de obesidade (ver **Tabela 48-3**). De fato, em uma revisão de quase 100 estudos de base populacional, Flenady e colaboradores (2011) observaram que a obesidade foi o princi-



**FIGURA 48-6** Frequência de pré-eclâmpsia de acordo com o índice de massa corporal. (Dados do Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome [HAPO] Study Cooperative Research Group, 2010.)



pal fator de risco modificável de natimortalidade. A hipertensão crônica com pré-eclâmpsia superposta associadas à obesidade é uma das causas de excessiva natimortalidade. A incidência aumentada de natimortalidade tardia da gestação sem outra explicação também foi associada à obesidade (Cnattingius, 1998; Stephansson, 2001; Waldenström, 2014; Yao, 2014). Em uma metanálise publicada, observou-se um risco de 1,5 vez maior de natimortalidade em gestantes com sobrepeso e aumento de 2,1 vezes nas obesas (Chu, 2007). Em um estudo escocês com mais de 186.000 nulíparas descreveu-se aumento de quase quatro vezes na taxa de natimortalidade nas mulheres com IMC maior ou igual a 35 kg/m<sup>2</sup> em comparação com gestantes de peso normal (Denison, 2008). O aumento de peso antes da gravidez foi o fator mais fortemente associado a mortes fetais sem explicação, mesmo após terem sido feitos ajustes para idade materna e terem sido excluídas as gestantes com diabetes e distúrbios hipertensivos (Huang, 2000; Nohr, 2005; Ovesen, 2011).

### ■ Morbidade perinatal

Tanto as complicações fetais quanto as neonatais aumentam nas mulheres obesas. No Atlantic Birth Defects Risk Factor Surveillance Study observou-se um aumento de três vezes na incidência de diversas anomalias fetais nas mulheres obesas (Watkins, 2003). Rasmussen e colaboradores (2008) realizaram uma metanálise e observaram aumentos de 1,2, 1,7 e 3,1 vezes no risco de defeitos do tubo neural em gestantes com sobrepeso, obesidade e obesidade grave, respectivamente. Em outra metanálise concluiu-se que a obesidade materna esteve significativamente associada a aumento do risco de uma gama de anomalias (Stothard, 2009). No National Birth Defect Prevention Study foi relatada correlação entre IMC e cardiopatias congênicas (Gilboa, 2010). Entretanto, de acordo com Biggio e colaboradores (2010), esse fato talvez esteja correlacionado ao diabetes como um cofator. Já foi mencionado o problema da perda de confiabilidade do rastreamento ultrassonográfico da anatomia fetal em gestantes obesas (Dashe, 2009; Thornburg, 2009; Weichert, 2011).

Dois cofatores importantes e inter-relacionados que contribuem para as taxas excessivas de morbidade e mortalidade fetais são a hipertensão crônica e o diabetes melito, ambos associados à obesidade. As mulheres afetadas apresentam aumento nas taxas de nascimento prematuro e restrição do crescimento fetal (McDonald, 2010; Waldenström, 2014; Wang, 2011). Como discutido anteriormente, o diabetes pré-gestacional está associado a aumento na taxa de malformações congênicas, e as mulheres com diabetes gestacional apresentam aumento no número de fetos macrossômicos e grandes para a idade gestacional (**Capítulo 44**).

Mesmo quando não há diabetes, a prevalência de recém-nascidos macrossômicos é maior nas gestantes obesas (Cedergren, 2004; Ovesen, 2011). O grupo do MetroHealth Medical Center, em Cleveland, conduziu estudos sobre obesidade pré-gestacional, ganho de peso gestacional e diabetes pré-gestacional e gestacional, e suas relações com o peso ao nascer e com a massa de gordura (Catalano, 2005, 2007; Ehrenberg, 2004; Sewell, 2006). Embora todas essas variáveis estivessem associadas a recém-nascidos maiores e mais corpulentos, o IMC pré-gestação foi o fator que mais influenciou a prevalência de neonatos macrossômicos. Os autores atribuíram esse aumento na prevalência de bebês macrossômicos a grande frequência de sobrepeso ou obesidade entre as gestantes – 47% – e não aos 4% de gestantes com diabetes. Recentemente, Edlow e co-

laboradores (2013) demonstraram que os genes expressos na síndrome metabólica dos adultos talvez sejam iniciados no feto.

### Morbidade em crianças nascidas de mulheres obesas

Parece que as mulheres obesas geram crianças obesas, que, mais tarde, tornam-se adultos obesos. Whitaker (2004) estudou crianças de baixa renda no Special Supplemental Food Program for Women, Infants, and Children (WIC), tendo identificado associação linear entre IMC materno no início da gravidez e prevalência de crianças com sobrepeso aos 2, 3 e 4 anos. Schack-Nielsen e colaboradores (2005) relataram associação direta entre os IMCs materno, neonato e infantil. Essa associação se intensificou à medida que os bebês foram crescendo. Catalano e colaboradores (2005) estudaram progênies com média de idade de 7 anos e observaram associação direta entre obesidade materna antes da gestação e obesidade na infância. Esses autores também relataram associações com obesidade central, elevação da pressão arterial sistólica, aumento na frequência de resistência à insulina e redução da fração do colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL) – todos elementos formadores da síndrome metabólica. Na análise que fizeram de 28.540 mulheres, Reynolds e colaboradores (2013) observaram aumento nas taxas de doenças cardiovasculares e na mortalidade por qualquer causa na prole de mães com sobrepeso ou obesas. Boney e colaboradores (2005) estudaram a prole de mulheres com e sem diabetes gestacional. Eles observaram que as crianças grandes para a idade gestacional ao nascimento e cujas mães fossem obesas ou tivessem tido diabetes gestacional tiveram risco significativamente maior de desenvolver síndrome metabólica.

Parece, também, que o ganho excessivo de peso materno durante a gravidez é um preditor de obesidade na vida adulta dos descendentes. Schack-Nielsen e colaboradores (2005) identificaram associação linear entre aumento de peso materno e IMC subsequente na prole. A análise de dados do Project Viva, Oken (2006) confirmou esta associação. Contudo, nem todos os estudos concordam com essa conclusão. Na análise que fizeram das crianças no programa WIC citado anteriormente, Whitaker e colaboradores (2004) não encontraram associação linear evidente entre ganho de peso durante a gravidez e obesidade na infância. Esse tema também foi discutido no Capítulo 44.

### Programação fetal e morbidade infantil

Os estudos epidemiológicos abordaram a associação entre resultados adversos para a saúde na infância, na adolescência e mesmo na vida adulta e no ambiente fetal. Os resultados adversos para a saúde considerados foram obesidade, diabetes melito, hipertensão e síndrome metabólica. As variáveis estudadas foram IMC pré-gestacional materna, obesidade, aumento de peso gestacional e diabetes pré-gestacional ou gestacional. As evidências mais fortes sugerem associação direta entre crianças nascidas de mulheres que tinham obesidade e ocorrência de IMC mais alto na infância e na vida adulta.

As possíveis causas biológicas e mecanismos dessas associações ainda não foram explicados. O esclarecimento está limitado por dados insuficientes sobre possíveis fatores maternos e genéticos predisponentes e sobre o ambiente do lactente e da criança no que se refere à dieta e às atividades. O ramo da *epigenética* deu algum suporte à possibilidade de perturbações do ambiente materno-fetal alterarem negativamente os eventos pós-parto. (Aagard-Tillery, 2006). É mais provável a relevância das contribuições do ambiente materno-infantil após o nasci-



mento. Esses e outros fatores relacionados à programação fetal foram discutidos no **Capítulo 44**.

### ■ **Condução anteparto**

#### **Intervenções na dieta durante a gravidez**

Não é aconselhável que haja perda de peso durante a gravidez (Catalano, 2013). Como observado, a recomendação para ganho de peso em gestantes obesas é de 5 a 9 kg, e foram publicadas diversas intervenções na dieta para restringir o ganho de peso a esses limites. As intervenções propostas incluem mudanças no estilo de vida e atividade física (Petrella, 2013). Nas revisões realizadas por Quinlivan (2011) e Tanentsapf (2011), observou-se que os ensaios randomizados geralmente relataram bons resultados com as intervenções. Por outro lado, em muitos outros estudos, os resultados ou foram insatisfatórios ou não foram suficientes para permitir conclusões (Campbell, 2011; Dodd, 2010; Guelinckx, 2010; Nascimento, 2011; Ronnberg, 2010). Alguns autores recomendaram atenção especial aos aspectos psicológicos da gravidez (Skouteris, 2010).

#### **Cuidado pré-natal**

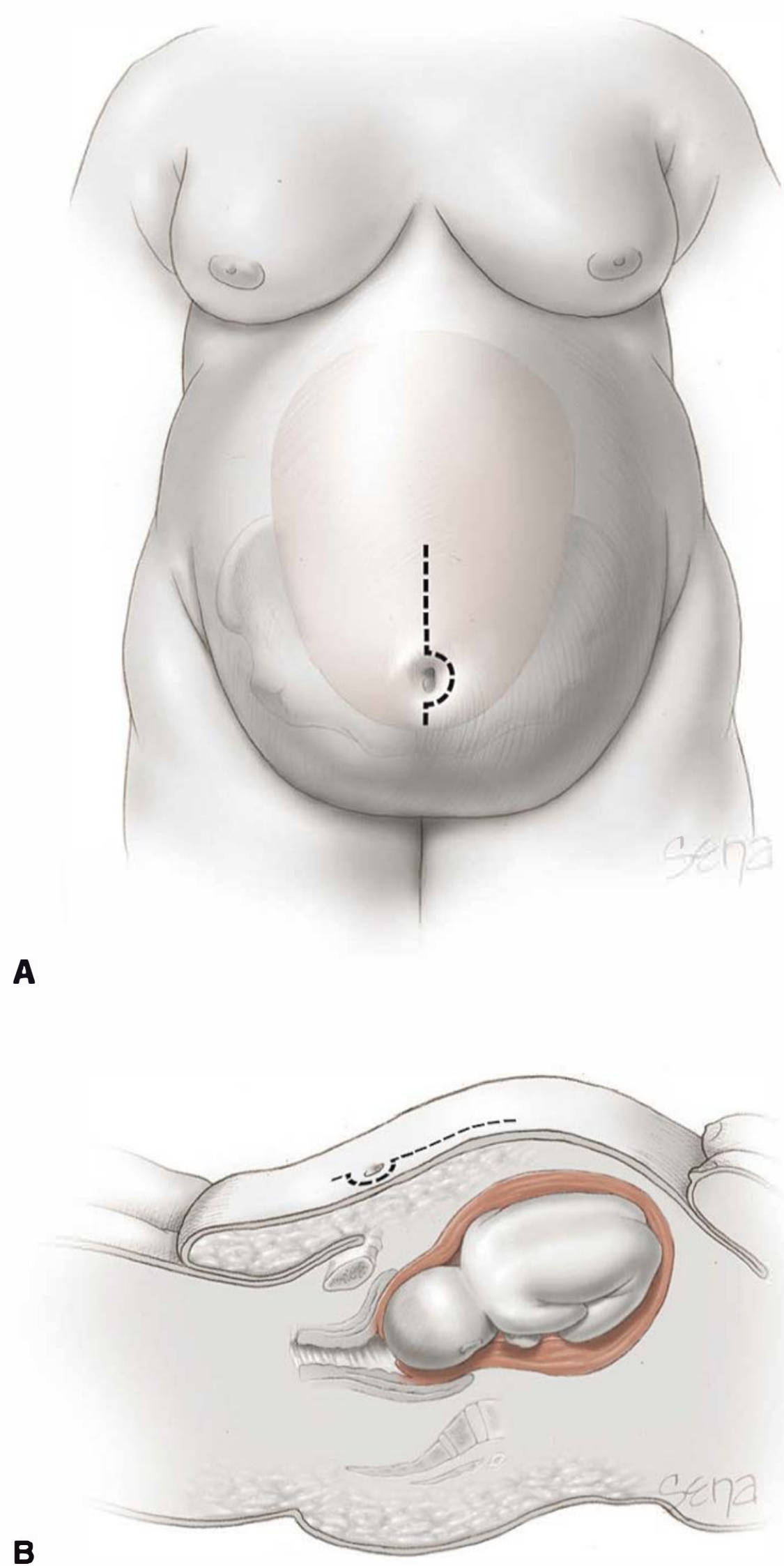
A vigilância pré-natal minuciosa detecta a maioria dos sinais precoces de diabetes ou hipertensão. Os testes-padrão de rastreamento para anomalias fetais são suficientes, ainda que com preocupação sobre as imitações da ultrassonografia para detecção das anomalias fetais nessa população. A avaliação precisa do crescimento fetal geralmente requer a realização de exames ultrassonográficos seriados. O monitoramento ante e intraparto da frequência cardíaca fetal também é mais difícil e, às vezes, chega mesmo a ser impossível.

### ■ **Problemas cirúrgicos e anestésicos**

A avaliação do anestesiologista deve ser feita na consulta pré-natal ou na chegada da paciente na unidade obstétrica (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Os riscos e complicações anestésicos enfrentados pelas mulheres obesas foram abordados no **Capítulo 25**. Deve ser dada atenção especial às complicações que possam surgir durante o trabalho de parto e o nascimento. Vricella e colaboradores (2010) relataram a seguinte frequência de complicações anestésicas em 142 gestantes com obesidade mórbida e parto por cesariana: problemas técnicos com analgesia regional em até 6%; necessidade de anestesia geral em 6%; hipotensão em 3%; e complicações anestésicas em geral em 8,4%.

Para cesariana, convém avaliar com cuidado o local e o tipo de incisão abdominal, de forma a permitir acesso ao feto com o melhor fechamento da ferida operatória com o mínimo de interposição de tecido (Alexander, 2006). Uma das técnicas é ilustrada na **Figura 48-7**. Outros preferem uma incisão transversal no abdome (Alanis, 2010). As diferenças na compleição das diversas gestantes impedem que se considere qualquer das abordagens como superior (Gilstrap, 2002; McLean, 2012). Embora alguns autores tenham relatado complicações semelhantes em ambas as incisões, outros relataram taxas de complicações quatro vezes maiores para a incisão vertical no abdome em comparação com a transversal – 31 contra 8% (Houston, 2000; Thornburg, 2012; Wall, 2003). Por fim, alguns autores preconizam o uso de incisão transversal no meio do abdome (Tixier, 2009).

É importante ter atenção ao fechamento da camada subcutânea. Chelmow e colaboradores (2004) realizaram uma



**FIGURA 48-7** Incisão abdominal em mulheres obesas. **A.** Plano frontal. A linha tracejada indica a incisão cutânea apropriada ao acesso abdominal em relação ao pâncreo adiposo. Como mostrado pelo útero no plano de fundo, a escolha do local periumbilical permite acesso ao segmento inferior do útero. **B.** Plano sagital.

metanálise do fechamento subcutâneo em 887 mulheres submetidas à cesariana cuja espessura da ferida foi superior a 2 cm. O fechamento subcutâneo resultou em redução moderada, porém significativa, de 6% na deiscência da ferida. A frequência de infecção da ferida abdominal mantém relação direta com o IMC (Norman, 2013). O diabetes como comorbidade parece aumentar esse risco (Leth, 2011). Diversos trabalhos descrevem a taxa de complicações da ferida entre 15 e 45%. Alanis e colaboradores (2010) relataram taxa de 30% em 194 mulheres cujo IMC era superior a 50 kg/m<sup>2</sup>. Dessas, 90% foram ruptura até a fáscia, mas houve apenas uma evisceração. Como indicado anteriormente, as incisões transversais no abdome tiveram menos complicações. Walsh e colaboradores (2009) revisaram a prevenção e o tratamento das infecções no local da cirurgia em mulheres morbidamente obesas.

Para reduzir as complicações tromboembólicas, o American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda



meias elásticas de compressão gradativa, hidratação e mobilização precoce após cesariana em mulheres obesas (2013a). Alguns recomendam profilaxia com “minidoses” de heparina, mas essa conduta não é utilizada rotineiramente (Capítulo 52).

Cirurgia bariátrica

Diversos procedimentos cirúrgicos foram desenvolvidos para tratamento da obesidade mórbida, seja reduzindo o volume gástrico, técnica restritiva, ou utilizando derivações para evitar a absorção gastrointestinal, técnica restritiva disabsortiva (Adams, 2007; Kushner, 2012). Em pacientes não grávidas, esses procedimentos se mostraram capazes de melhorar ou resolver o diabetes melito, a hiperlipidemia, a hipertensão arterial e a apneia obstrutiva do sono (Buchwald, 2007; Mingrone, 2012; Schauer, 2012).

Gravidez

Em razão do sucesso obtido, a cirurgia bariátrica atualmente é um procedimento popular e muitas mulheres engravidam após terem sido submetidas à cirurgia para redução do peso (Abodeely, 2008). Diversos estudos observacionais relataram aumento das taxas de fertilidade e redução no risco de complicações obstétricas nas mulheres submetidas à cirurgia bariátrica em comparação com controles morbidamente obesas (Alatishe, 2013; Guelinckx, 2009; Kjaer, 2013a; Lesko, 2012; Tan, 2012). O maior desses estudos foi o realizado a partir do sistema de registro de nascimentos da Suécia (Swedish Birth Register), no qual foram incluídas 681 mulheres que engravidaram após cirurgia bariátrica (Josefsson, 2011). Apesar do tratamento cirúrgico, metade dessas mulheres ainda estava obesa quando tiveram sua primeira gestação após a instalação da derivação, embora a proporção daquelas com obesidade mórbida fosse menor. A frequência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional foi reduzida de 9,1 para 3,2% e a proporção de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional aumentou de 2,1 para 5,6%. Em uma revisão sistemática recente, Kjaer e Nilas (2013b) relataram redução nos riscos de diabetes melito, pré-eclâmpsia e de bebês grandes para a idade gestacional após cirurgia bariátrica. A maioria dos estudos confirmou um aumento no risco de bebês pequenos para a idade gestacional.

Procedimentos restritivos

O procedimento prototípico, gastroplastia vertical com bandagem, foi em grande parte substituído pela operação laparoscópica com banda gástrica de silicone ajustável (LASGB). Nos dois procedimentos aprovados, LAPBAND e REALIZE, uma banda ajustável é posicionada 2 cm abaixo da junção gastroesofágica a fim de criar uma pequena bolsa. O tamanho da bolsa é controlado por meio de um reservatório com soro fisiológico na própria banda. Os efeitos salutares produzidos nas gestantes envolve coortes pré e pós procedimento, bem como gestações em mulheres submetidas ao procedimento, comparadas com controles obesas não operadas (Vrebosch, 2012). No trabalho publicado por Dixon e colaboradores (2005), os resultados de gestações foram comparados aos resultados pré-procedimento e com uma coorte compatível de mulheres obesas. Nas 79 gestações acompanhadas após a bandagem, a incidência de hipertensão gestacional – 10 contra 45% – e diabetes gestacional – 6 contra 15% – foi muito mais baixa em comparação com as gestações pré-procedimento. As incidências nas pacientes operadas tam-

bém foram significativamente menores do que as observadas na coorte de obesas, cujas taxas de hipertensão foram de 38% e de diabetes, 19%. Os resultados desse e de outros estudos são apresentados na Tabela 48-4.

Foram poucas as complicações relatadas, incluindo náusea e vômitos em excesso, que foram resolvidas com ajustes na banda (Martin, 2000). Raramente houve mulheres com deslizamento da banda associado à hiperêmese ou ao avanço da gestação (Pilone, 2012; Suffee, 2012). Um recém-nascido morreu após hemorragia cerebral ocorrida em razão de deficiência da vitamina K associada ao deslizamento da banda (Van Mieghem, 2008).

Procedimentos restritivos disabsortivos

Há três procedimentos para restrição gástrica e má absorção seletiva. O mais usado é o *bypass gástrico em Y de Roux* e com *derivação biliopancreática com chave duodenal (duodenal switch)* realizado por via laparoscópica. Com o procedimento em Y de Roux, a parte proximal do estômago é totalmente transeccionada, deixando uma bolsa de 30 mL. A seguir, é criada uma gastrenterotomia, conectando a extremidade proximal do jejuno distal com a bolsa. Uma enterostomia em Y de Roux é realizada 60 cm abaixo dessa gastrojejunostomia para drenagem do estômago que não está sendo utilizado, assim como do intestino delgado proximal.

À semelhança de outros procedimentos bariátricos, a avaliação dos resultados da gravidez evidencia modificações significativas após *bypass* em Y de Roux. Como mostra a Tabela 48-4, as taxas de hipertensão arterial, diabetes melito e macrossomia fetal são reduzidas. É incomum haver complicações graves. Foram relatados intussuscepção e obstrução de intestino delgado por herniação interna e morte materna por hérnia e obstrução (Kakarla, 2005; Moore, 2004; Renault, 2012; Wax, 2007). A obstrução intestinal é reconhecidamente difícil de diagnosticar e Wax e colaboradores (2013) advertem para um alto índice de suspeição.

Recomendações

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013a) recomenda que as mulheres que tenham sido submetidas à cirurgia bariátrica sejam avaliadas quanto à suficiência de vitamínicos e demais nutrientes. Quando indicadas, devem ser feitas suplementações de vitaminas B<sub>12</sub> e D, ácido fólico e cálcio. Também há relato de deficiência de vitamina A (Chagas, 2013). As mulheres com banda gástrica devem ser monitoradas por equipe especia-

TABELA 48-4 Resultados da gravidez após cirurgia de bandagem gástrica e *bypass* gástrico em Y de Roux

Resultado <sup>a</sup>	Banda gástrica <sup>b</sup> (n = 258)	<i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux <sup>c</sup> (n = 236)
Hipertensão	8%	6%
Diabetes gestacional	12%	4%
Cesariana	25%	23%
Peso médio ao nascer	3.000 g	3.300 g
Pequeno para a idade gestacional	10%	17%
Natimorto	4/1.000	6/1.000

<sup>a</sup>Dados não relatados de forma exata, as frequências foram aproximadas.  
<sup>b</sup>Dados de Bar-Zohar, 2006; Dixon, 2001; Ducarme, 2013; Martin, 2000; Skull, 2004.  
<sup>c</sup>Da revisão por Abodeely, 2008.



lizada em cirurgia bariátrica durante a gravidez, para que sejam feitos os devidos ajustes na banda. Por fim, deve-se manter vigiância estrita para sinais e sintomas de obstrução intestinal.

## REFERÊNCIAS

- Aagard-Tillery K, Holland W, McKnight R, et al: Fetal origins of disease: essential nutrient supplementation prevents adult metabolic disease in a transgenerational model of IUGR. *Am J Obstet Gynecol* 195:S3, 2006
- Abodeely A, Roye GD, Harrington DT, et al: Pregnancy outcomes after bariatric surgery: maternal, fetal, and infant implications. *Surg Obes Relat Dis* 4(3):464, 2008
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al: Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 357(8):753, 2007
- Alanis MC, Villers S, Law TL, et al: Complications of cesarean delivery in the massively obese parturient. *Am J Obstet Gynecol* 203:271.e1, 2010
- Alatishe A, Ammori BJ, New JP, et al: Bariatric surgery in women of childbearing age. *QJM* 106(8):717, 2013
- Alexander CI, Liston WA: Operating on the obese woman—a review. *BJOG* 113(10):1167, 2006
- Amador N, Juárez JM, Guizar JM, et al: Quality of life in obese pregnant women: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 198:203.e1, 2008
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Weight control: assessment and management. *Clinical Updates in Women's Health Care*. Vol II, No. 3, 2003
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obesity in pregnancy. Committee Opinion No. 549, January 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric analgesia and anesthesia. Practice Bulletin No. 36, July 2002, Reaffirmed 2013b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Weight gain during pregnancy. Committee Opinion No. 548, January 2013c
- Bar-Zohar D, Azem F, Klausner J, et al: Pregnancy after laparoscopic adjustable gastric banding: perinatal outcome is favorable also for women with relatively high gestational weight gain. *Surg Endosc* 20(10):1580, 2006
- Bellver J, Ayllón Y, Verrando M, et al: Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* 93(2):447, 2010
- Biggio JR Jr, Chapman V, Neely C, et al: Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol* 115:290, 2010
- Boney CM, Verma A, Tucker R, et al: Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 115:e290, 2005
- Briana DD, Malamitsi-Puchner A: Adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 16(10):921, 2009
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40:1387, 2004
- Buchwald H, Estok R, Fährbach K, et al: Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 142(4):621, 2007
- Bujold E, Hammoud A, Schild C, et al: The role of maternal body mass index in outcomes of vaginal births after cesarean. *Am J Obstet Gynecol* 193(4):1517, 2005
- Butte NF, Wong WW, Treuth MS, et al: Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr* 79:1078, 2004
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348:1625, 2003
- Calle EE, Teras LR, Thun MJ: Obesity and mortality. *N Engl J Med* 353:20, 2005
- Campbell F, Johnson M, Messina J, et al: Behavioural interventions for weight management in pregnancy: a systematic review of quantitative and qualitative data. *BMC Public Health* 11:491, 2011
- Catalano P: Weight loss in overweight and obese pregnant women (OW/OB): what is the effect on fetal growth? Abstract No. 349. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S155, 2013
- Catalano P, Farrell K, Presley L, et al: Long-term follow-up of infants of women with normal glucose tolerance (NGT) and gestational diabetes (GDM): risk factors for obesity and components of the metabolic syndrome in childhood. *Am J Obstet Gynecol* 193:S3, 2005
- Catalano PM: Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:419, 2007
- Catalano PM: Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 140(3):365, 2010
- Cedergren MI: Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 103:219, 2004
- Chagas CB, Saunders C, Pereira S, et al: Vitamin A deficiency in pregnancy: perspectives after bariatric surgery. *Obes Surg* 23(2):249, 2013
- Chelmow D, Rodriguez EJ, Sabatini MM: Suture closure of subcutaneous fat and wound disruption after cesarean delivery: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103:974, 2004
- Chinali M, Devereux RB, Howard BV, et al: Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 93:40, 2004
- Chu SY, Callaghan WM, Bish CL, et al: Gestational weight gain by body mass index among US women delivering live births, 2004–2005: fueling future obesity. *Am J Obstet Gynecol* 200:271.e1, 2009
- Chu SY, Kim SY, Lau J, et al: Maternal obesity and risk of stillbirth: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 197(3):223, 2007
- Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, et al: Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 338: 147, 1998
- Cornier MA, Després JP, Davis N, et al: Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 124:00, 2011
- Crane J, Murphy P, Burrage L, et al: Maternal and perinatal complications of super-obesity (BMI at least 50.00 kg/m<sup>2</sup>). Abstract No. 669. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S282, 2013
- Crist LA, Champagne CM, Corsino L, et al: Influence of change in aerobic fitness and weight on prevalence of metabolic syndrome. *Prev Chronic Dis* 9:E68, 2012
- Cunningham FG: Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but. . . *Obstet Gynecol* 120(5):992, 2012
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GVD, et al: Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 67:157, 1986
- Dark AC, Miller L, Kothenbeutel RL, et al: Obesity and second-trimester abortion by dilation and evacuation. *J Reprod Med* 47:226, 2002
- Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM: Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 113:1, 2009
- De Gonzalez AB, Hartge P, Cherhan JR, et al: Body mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 363:23, 2010
- Denison FC, Price J, Graham C, et al: Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG* 115(6):720, 2008
- Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE: Birth outcomes in obese women after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obstet Gynecol* 106:965, 2005
- Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE: Pregnancy after Lap-Band surgery: management of the band to achieve healthy weight outcomes. *Obes Surg* 11:59, 2001
- Dodd JM, Grivell RM, Crowther CA, et al: Antenatal interventions for overweight or obese pregnant women: a systematic review of randomised trials. *BJOG* 117(11):1316, 2010
- Drewnowski A, Specter SE: Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr* 79:6, 2004
- Ducarme G, Parisio L, Santulli P, et al: Neonatal outcomes in pregnancies after bariatric surgery: a retrospective multi-centric cohort study in three French referral centers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(3):275, 2013
- Eckel RH: Nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med* 358:1941, 2008
- Edlow A, Neeta V, Hui L, et al: Antenatal origins of metabolic syndrome in fetuses of obese women. Abstract No. 4. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S3, 2013
- Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, et al: Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* 187:1189, 2002
- Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM: The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 191:964, 2004
- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL: Prevalence of obesity and trends in body mass index among US adults, 1999–2000. *JAMA* 307(5):491, 2012
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al: Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 298:2028, 2007
- Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al: Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 377(9774):1331, 2011
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al: Years of life lost due to obesity. *JAMA* 289:187, 2003
- Forbes S, Taylor-Robinson SD, Patel N, et al: Increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in European women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia* 54(3):641, 2011
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356, 2002
- Garabedian MJ, Williams CM, Pearce CF, et al: Extreme morbid obesity and labor outcome in nulliparous women at term. *Am J Perinatol* 28(9):729, 2011



- Gilboa SM, Correa A, Botto LD, et al: Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 202(1):51.e1, 2010
- Gilstrap LC, Cunningham FG, Van Dorsten JP (eds): Anatomy, incisions, and closures. In *Operative Obstetrics*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p 55
- Gluck ME, Venti CA, Lindsay RS, et al: Maternal influence, not diabetic intrauterine environment, predicts children's energy intake. *Obesity* 17:772, 2009
- Goodall PT, Ahn JT, Chapa JB, et al: Obesity as a risk factor for failed trial of labor in patients with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 192:1423, 2005
- Guelinckx I, Devlieger R, Mullie P, et al: Effect of lifestyle intervention on dietary habits, physical activity, and gestational weight gain in obese pregnant women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 91(2):373, 2010
- Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G: Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 15(2):189, 2009
- Haeri S, Guichard I, Baker AM, et al: The effect of teenage maternal obesity on perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 113:300, 2009
- Hall LF, Neubert AG: Obesity and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 60(4):253, 2005
- Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, et al: Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 108(1):125, 2006
- Hood DD, Dewan DM: Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. *Anesthesiology* 79:1210, 1993
- Hossain P, Kavar B, El Nahas M: Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med* 356(9):973, 2007
- Houston MC, Raynor BD: Postoperative morbidity in the morbidly obese parturient woman: supraumbilical and low transverse abdominal approaches. *Am J Obstet Gynecol* 182(5):1033, 2000
- Huang DY, Usher RH, Kramer MS, et al: Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 95:215, 2000
- Institute of Medicine: The development of DRIs 1994–2004: lessons learned and new challenges. Workshop summary. November 30, 2007
- Institute of Medicine: Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. National Academy of Sciences. 28 May 2009
- Johnson J, Clifton RB, Roberts JM, et al: Pregnancy outcomes with weight gain above or below the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Obstet Gynecol* 121:969, 2013
- Jordan HT, Tabaei BP, Nash D, et al: Metabolic syndrome among adults in New York City, 2004 New York City Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Chronic Dis* 9:E04, 2012
- Josefsson A, Blomberg M, Bladh M, et al: Bariatric surgery in a national cohort of women: sociodemographics and obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 205(5):206.e1, 2011
- Kabiru W, Raynor BD: Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191:928, 2004
- Kakarla N, Dailey C, Marino T, et al: Pregnancy after gastric bypass surgery and internal hernia formation. *Obstet Gynecol* 105(5, Part 2):1195, 2005
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, et al: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347:305, 2002
- Kinoshita T, Itoh M: Longitudinal variance of fat mass deposition during pregnancy evaluated by ultrasonography: the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Gynecol Obstet Invest* 61:115, 2006
- Kjaer MM, Lauenborg J, Breum BM, et al: The risk of adverse pregnancy outcome after bariatric surgery: a nationwide register-based matched cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 208(6):464.e1, 2013a
- Kjaer MM, Nilas L: Pregnancy after bariatric surgery—a review of benefits and risks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(3):264, 2013b
- Kumari AS: Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Gynaecol Obstet* 73:101, 2001
- Kushner RF: Evaluation and management of obesity. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw-Hill, New York, 2012, p. 629
- LaCoursiere Y, Varner M: The association between prepregnancy obesity and postpartum depression, supported by NIH grant R03-HD-048865. Abstract No. 92. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. 26–31 January 2009
- Lashen H, Fear K, Sturdee DW: Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 19:1644, 2004
- Lesko J, Peaceman A: Pregnancy outcomes in women after bariatric surgery compared with obese and morbidly obese controls. *Obstet Gynecol* 119(3):547, 2012
- Leth RA, Uldbjerg N, Norgaard M, et al: Obesity, diabetes, and the risk of infections diagnosed in hospital and post-discharge infections after cesarean section: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90(5):501, 2011
- Li R, Jewell S, Grummer-Strawn L: Maternal obesity and breast-feeding practices. *Am J Clin Nutr* 77:931, 2003
- Lipkind H, Campbell K, Savitz D, et al: Obesity as an independent risk factor for severe maternal morbidity (“near miss”) during delivery hospitalization. Abstract No. 666. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S281, 2013
- Lu GC, Rouse DJ, DuBard M, et al: The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 185(4):845, 2001
- Lynch CM, Sexton DJ, Hession M, et al: Obesity and mode of delivery in primigravid and multigravid women. *Am J Perinatol* 25(3):163, 2008
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al: Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 341:c3428, 2010
- Mace HS, Paech MJ, McDonnell NJ: Obesity and obstetric anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 39(4):559, 2011
- Maguire M, Lungu A, Gorden P, et al: Pregnancy in women with congenital generalized lipodystrophy. Leptin's vital role in reproduction. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 2):452, 2012
- Martin LF, Finigan KM, Nolan TE: Pregnancy after adjustable gastric banding. *Obstet Gynecol* 95:927, 2000
- McLean M, Hines R, Polinkovsky M, et al: Type of skin incision and wound complications in the obese parturient. *Am J Perinatol* 29(4):301, 2012
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, et al: Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 88:446, 2008
- Meyer BJ, Stewart FM, Brown EA, et al: Maternal obesity is associated with the formation of small dense LDL and hypoadiponectinemia in the third trimester. *J Clin Endocrinol Metab* 98(2):643, 2013
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al: Bariatric surgery versus conventional medical therapy for Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 366(17):1577, 2012
- Moore KA, Ouyang DW, Whang EE: Maternal and fetal deaths after gastric bypass surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 351:721, 2004
- Nascimento SL, Surita FG, Parpinelli MÂ, et al: The effect of an antenatal exercise programme on maternal/perinatal outcomes and quality of life in overweight and obese women: a randomised clinical trial. *BJOG* 118(12):1455, 2011
- National Institutes of Health: The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 00-4084. Bethesda, National Institutes of Health, 2000
- National Institutes of Health: Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), NIH Publication 01-3670. Bethesda, National Institutes of Health, 2001
- National Research Council and Institute of Medicine: Influence of pregnancy weight on maternal and child health. Workshop report. Committee on the Impact of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health. Board on Children, Youth, and Families, Division of Behavioral and Social Sciences and Education and Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, The National Academies Press, 2007
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 160:898, 2000
- Nehring I, Schmoll S, Beyerlein A, et al: Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 94(5):1225, 2011
- Neill AM, Nelson-Piercy C: Hazards of assisted conception in women with severe medical disease. *Hum Fertil (Camb)* 4:239, 2001
- Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al: Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 109:42, 2004
- Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, et al: Pregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 106:250, 2005
- Norman S, Verticchio J, Odibo A: The effects of degree of obesity on risk for post-cesarean wound complication. Abstract No. 157. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S78, 2013
- O'Brien TE, Ray JG, Chan WS: Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 14:368, 2003
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al: Prevalence of obesity in the United States, 2009–2010. NCHS data brief No. 82, Hyattsville, National Center for Health Statistics, 2012
- Oken E: Maternal weight and gestational weight gain as predictors of long-term off-spring growth and health. Presentation at the Workshop on the Impact of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health, May 30, Washington, 2006



- Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U: Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 2):305, 2011
- Page LM, Girling JC: A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non-alcoholic fatty liver disease. *BJOG* 118(12):1532, 2011
- Pauli J, Zhu Junjia, Repke J, et al: Health care utilization during pregnancy: the impact of pre-pregnancy body mass index. Abstract No. 344. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S153, 2013
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al: Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 138:24, 2003
- Petrella E, Facchinetti F, Bertarini V, et al: Occurrence of pregnancy complications in women with BMI > 25 submitted to a healthy lifestyle and eating habits program. Abstract No. 55. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S33, 2013
- Pilone V, Di Micco R, Monda A, et al: LAGB in pregnancy: slippage after hyperemesis gravidarum. Report of a case. *Ann Ital Chir* 83(5):429, 2012
- Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, et al: Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women—systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev* 10:28, 2009
- Public Health Service: Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives. Washington, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, DHHS Publication No. (PHS) 90-50212, 1990
- Quinlivan JA, Julania S, Lam L: Antenatal dietary interventions in obese pregnant women to restrict gestational weight gain to Institute of Medicine recommendations. *Obstet Gynecol* 118(6):1395, 2011
- Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, et al: Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4231, 2002
- Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM, et al: Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. *Obstet Gynecol* 116(5):1191, 2010
- Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, et al: Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 198(6):611, 2008
- Renault K, Gyrtrup HJ, Damgaard K, et al: Pregnant women with fatal complication after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(7):873, 2012
- Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, et al: Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ* 347:f4539, 2013
- Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, et al: Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 106(6):1357, 2005
- Rode L, Nilas L, Wøjdemann K, et al: Obesity-related complications in Danish single cephalic term pregnancies. *Obstet Gynecol* 105:537, 2005
- Ronnberg AK, Nilsson K: Interventions during pregnancy to reduce excessive gestational weight gain: a systematic review assessing current clinical evidence using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. *BJOG* 117(11):1327, 2010
- Rooney BL, Schauburger CW: Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later. *Obstet Gynecol* 100:245, 2002
- Schack-Nielsen L, Mortensen EL, Sorensen TIA: High maternal pregnancy weight gain is associated with an increased risk of obesity in childhood and adulthood independent of maternal BMI. *Pediatric Res* 58:1020, 2005
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al: Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 366(17):1567, 2012
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270:26746, 2006
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al: Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1175, 2001
- Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, et al: Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol* 195:1100, 2006
- Skouteris H, Hartley-Clark L, McCabe M, et al: Preventing excessive gestational weight gain: a systematic review of interventions. *Obes Rev* 11(11):757, 2010
- SkullAJ, Slater GH, Duncombe JE, et al: Laparoscopic adjustable banding in pregnancy: safety, patient tolerance and effect on obesity-related pregnancy outcomes. *Obes Surg* 14:230, 2004
- Stamilio D, Stout M, Macones G, et al: Post-caesarean maternal complications in patients with extreme obesity. Abstract No. 754. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S317, 2013
- Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, et al: Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 184:463, 2001
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al: Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 301:636, 2009
- Suffee MT, Poncelet C, Barrat C: Gastric band slippage at 30 weeks' gestation: diagnosis and laparoscopic management. *Surg Obes Relat Dis* 8(3):366, 2012
- Tan O, Carr BR: The impact of bariatric surgery on obesity-related infertility and in vitro fertilization outcomes. *Semin Reprod Med* 30(6):517, 2012
- Tanentsapf I, Heitmann BL, Adegboye AR: Systematic review of clinical trials of dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth* 11:81, 2011
- Targher G, Day CP, Bonora E: Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 363(14):1341, 2010
- The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 202:255.e1, 2010
- Thornburg L, Mukconry M, Grace M, et al: Nuchal translucency measurements in the obese gravida. Abstract No. 456. Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. January 26–31, 2009
- Thornburg LL, Linder MA, Durie DE, et al: Risk factors for wound complications in morbidly obese women undergoing primary cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(9):1544, 2012
- Tixier H, Thouvenot S, Coulange L, et al: Cesarean section in morbidly obese women: supra or subumbilical transverse incision? *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(9):1049, 2009
- Van Mieghem T, Van Schoubroeck D, Depiere M, et al: Fetal cerebral hemorrhage caused by vitamin K deficiency after complicated bariatric surgery. *Obstet Gynecol* 112:434, 2008
- Verrijken A, Mertens FS, Prawitt J, et al: Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 59:121, 2014
- Vesco K, Sharma A, Dietz P, et al: Newborn size among obese women with weight gain outside the 2009 Institute of Medicine recommendation. *Obstet Gynecol* 117(4):812, 2011
- Vreboosch L, Bel S, Vansant G et al: Maternal and neonatal outcome after laparoscopic adjustable gastric banding: a systematic review. *Obes Surg* 22(10):1568, 2012
- Vricella LK, Louis JM, Mercer BM, et al: Anesthesia complications during scheduled cesarean delivery for morbidly obese women. *Am J Obstet Gynecol* 203(3):276.e1, 2010
- Waldenström U, Aasheim V, Nilson ABV, et al: Adverse pregnancy outcomes related to advanced maternal age compared with smoking and being overweight. *Obstet Gynecol* 123:104, 2014
- Wall PD, Deucy EE, Glantz JC, et al: Vertical skin incisions and wound complications in the obese parturient. *Obstet Gynecol* 102:952, 2003
- Walsh C, Scaife C, Hopf H: Prevention and management of surgical site infection in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 113:411, 2009
- Wang T, Zhang J, Lu X, et al: Maternal early pregnancy body mass index and risk of preterm birth. *Arch Gynecol Obstet* 284(4):813, 2011
- Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, et al: Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 111:1152, 2003
- Wax JF, Pinette MG, Cartin A: Roux-en-Y gastric bypass-associated bowel obstruction complicating pregnancy—an obstetrician's map to the clinical minefield. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):265, 2013
- Wax JR, Wolff R, Cobean R, et al: Intussusception complicating pregnancy following laparoscopy Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 17(7):977, 2007
- Weichert J, Hartge DR: Obstetrical sonography in obese women: a review. *J Clin Ultrasound* 39(4):209, 2011
- Weiss JL, Malon FD, Emig D, et al: Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population based screening study. FASTER Research Consortium. *Am J Obstet Gynecol* 190:1091, 2004
- Whitaker RC: Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* 114:e29, 2004
- Wittgrove AC, Jester L, Wittgrove P, et al: Pregnancy following gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 8:461, 1998
- Wolf M, Kettyle E, Sandler L, et al: Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 98:757, 2001
- Yao R, Ananth C, Park B, et al: Obesity and the risk of still birth: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 210:S31, 2014
- Yanovski SZ: Pharmacotherapy for obesity—promise and uncertainty. *N Engl J Med* 353(20):2187, 2005
- Zimmer P, Alberti KGMM: Surgery or medical therapy for obese patients with Type 2 diabetes? *N Engl J Med* 366(17):1635, 2012



# Distúrbios Cardiovasculares

**MODIFICAÇÕES FISIOLÓGICAS NA GRAVIDEZ** ..... 973

**DIAGNÓSTICO DE CARDIOPATIA** ..... 974

**CONSIDERAÇÕES SOBRE O ACOMPANHAMENTO PERIPARTO** 977

**DOENÇA CARDÍACA CORRIGIDA CIRURGICAMENTE** ..... 979

**DOENÇA VALVAR CARDÍACA** ..... 981

**CARDIOPATIA CONGÊNITA** ..... 984

**HIPERTENSÃO PULMONAR** ..... 986

**MIOCARDIOPATIAS** ..... 987

**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA** ..... 990

**ENDOCARDITE INFECCIOSA** ..... 990

**ARRITMIAS** ..... 991

**DOENÇAS DA AORTA** ..... 992

**CARDIOPATIA ISQUÊMICA** ..... 994

Mais de 1% das gestações é complicada por cardiopatia e atualmente essa é a principal causa de morte materna indireta, respondendo por 20% dos casos (Simpson, 2012). Em uma análise da mortalidade materna nos Estados Unidos entre 1987 e 2005, as causas anteriormente responsáveis pela maioria das mortes maternas – hemorragia e distúrbios hipertensivos – tiveram suas taxas progressivamente reduzidas, enquanto as mortes atribuídas a doenças cardiovasculares tiveram o maior aumento percentual (Berg, 2010). De forma semelhante, no Reino Unido, a taxa de mortalidade materna relacionada à cardiopatia aumentou de 1,65 para 2,31 por 100.000 nascimentos entre 1997 e 1999 e entre 2006 e 2008 (Center for Maternal and Child Enquiries, 2011). As doenças cardiovasculares também respondem por morbidade materna significativa e representam a principal causa de admissão em unidade de terapia intensiva obstétrica (Small, 2012).

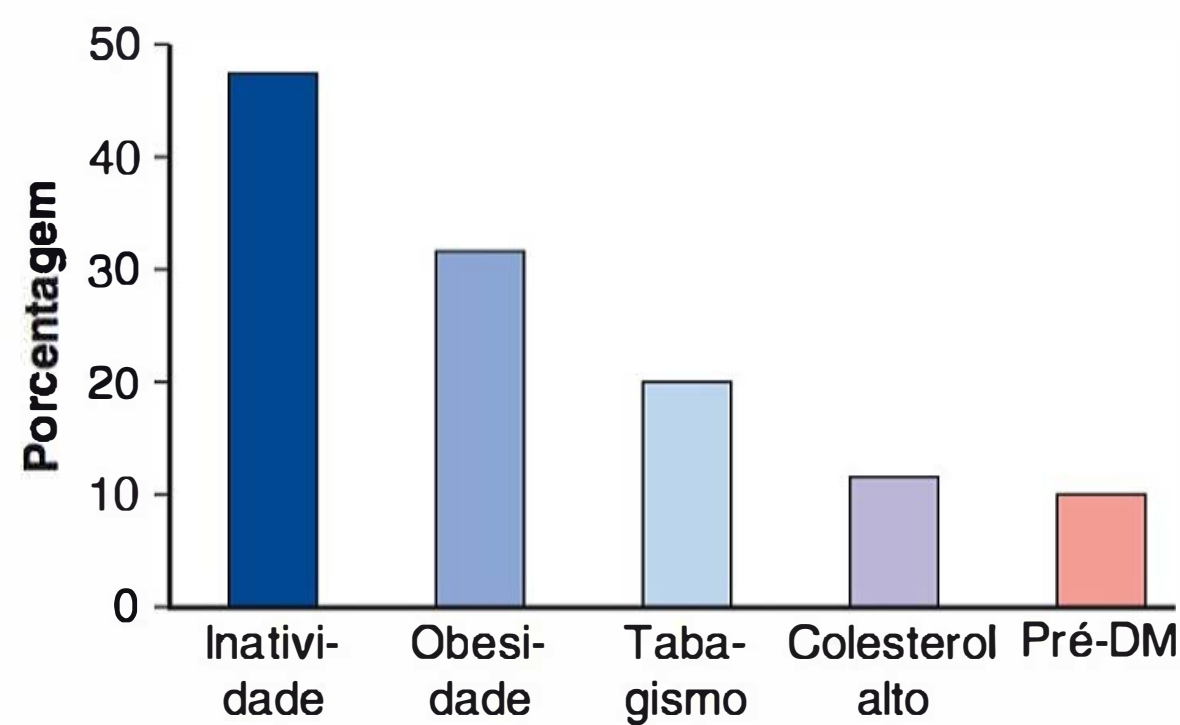
A crescente prevalência de doenças cardiovasculares que complicam as gestações provavelmente pode ser explicada por diversas causas, incluindo aumento nas taxas de obesidade, hipertensão arterial e diabetes melito. De fato, de acordo com os dados estatísticos do United States National Center for Health, quase metade dos adultos com idade igual ou superior a 20 anos apresenta ao menos um fator de risco de doença cardiovascular (Fryar, 2012). Como mostra a **Figura 49-1**, a prevalência desses fatores de risco entre mulheres em idade fértil é dramática. Outro fator relacionado é a gravidez tardia. Entre 1970 e 2006, a proporção de primogênitos de grávidas com idade igual ou superior a 35 anos aumentou quase oito vezes (Mathews, 2009). Finalmente, como será discutido subsequentemente, o número de pacientes com cardiopatia congênita que engravidam tem aumentado.

**MODIFICAÇÕES FISIOLÓGICAS NA GRAVIDEZ**

**Fisiologia cardiovascular**

As marcantes alterações anatômicas e funcionais induzidas pela gravidez na fisiologia cardíaca podem ter um profundo efeito sobre as cardiopatias subjacentes (**Capítulo 4**). Algumas dessas alterações estão listadas na **Tabela 49-1**. É importante ressaltar que o débito cardíaco aumenta em cerca de 40% durante a gravidez. Quase metade desse aumento total se inicia por volta de oito semanas e chega ao máximo no meio de gestação (Capeless, 1989). O aumento inicial tem origem no maior volume sistólico que resulta da menor resistência vascular. Nas fases subsequentes da gravidez, o pulso e o volume sistólico em repouso aumentam em razão do maior volume diastólico final ventricular induzido pela hipervolemia da gravidez. Com o aumento na frequência cardíaca, o resultado é o aumento do débito cardíaco continuar a crescer ao longo da gestação até atingir o acréscimo médio de 40% próximo do termo. Essas alterações são ainda mais profundas na gestação múltipla (Kametas, 2003; Kuleva, 2011).





**FIGURA 49-1** Prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular entre mulheres em idade fértil. DM, diabetes melito. (Dos Centers for Disease Control and Prevention 2011.)

Um estudo importante, realizado por Clark e colaboradores (1989), contribuiu muito para a compreensão sobre a fisiologia cardiovascular durante a gravidez. Utilizando o cateterismo do lado direito do coração, mediu-se a função hemodinâmica em 10 primigrávidas saudáveis voluntárias, e os valores durante a gravidez foram comparados àqueles novamente medidos com 12 semanas de pós-parto. Como mostra a [Tabela 49-1](#), o débito cardíaco próximo do termo em decúbito lateral aumentou 43%. As resistências vasculares sistêmica e pulmonar aumentaram concomitantemente. É importante ressaltar que a contratilidade intrínseca do ventrículo esquerdo é mantida durante a gravidez, ou seja, a gestação não é caracterizada por função hiperdinâmica ou estado de alto débito cardíaco.

As mulheres com cardiopatia subjacente nem sempre se adaptam a essas mudanças, e a disfunção ventricular resulta em insuficiência cardíaca cardiogênica. Algumas gestantes com disfunção cardíaca grave evidenciam insuficiência cardíaca antes do meio da gravidez. Em outras, a insuficiência cardíaca manifesta-se após 28 semanas, quando a hipervolemia e o aumento no débito cardíaco induzidos pela gravidez alcançam seus valores máximos. No entanto, na maioria dos casos a insuficiência cardíaca manifesta-se no período periparto quando o trabalho de parto, o parto e as diversas situações obstétricas comuns adicionam sobrecarga cardíaca exagerada. Algumas dessas condições são pré-eclâmpsia, hemorragia e anemia, e síndrome séptica. Em um trabalho publicado sobre 542 mulheres com cardiopatia, 8 a 10 mortes maternas ocorreram no puerpério (Etheridge, 1977).

**TABELA 49-1** Alterações hemodinâmicas em 10 gestantes normais a termo em comparação com valores obtidos 12 semanas após o parto

Parâmetro	Alteração (%)
Débito cardíaco	+43
Frequência cardíaca	+17
Índice de trabalho de ejeção ventricular esquerda	+17
Resistência vascular	
Sistêmica	-21
Pulmonar	-34
Pressão arterial média	+4
Pressão coloidosmótica	-14

Dados de Clark, 1989.

**Função ventricular na gravidez**

Os volumes ventriculares aumentam para acomodar a hipervolemia induzida pela gravidez. Esses aumentos se refletem nos volumes crescentes ao final da sístole e da diástole. Entretanto, ao mesmo tempo, não há alteração na espessura do septo ou na fração de ejeção. Isso porque tais alterações são acompanhadas por um substantivo remodelamento ventricular – *plasticidade* –, o que se caracteriza por expansão excêntrica sobre a massa ventricular esquerda que chega em média a 30 a 35% a termo. Todas essas adaptações retornam aos valores pré-gestação alguns meses após o parto.

Certamente, desde o ponto de vista clínico, a função ventricular durante a gravidez é normal, conforme estimada pelo gráfico da *função ventricular de Braunwald* na [Figura 4-9](#). Para as dadas pressões de enchimento, o débito cardíaco é apropriado, de forma que a função cardíaca é eudinâmica durante a gravidez. Apesar desses achados, permanece controverso se a função ventricular é *per se* normal, aumentada ou deprimida. O desempenho do miocárdio é medido por pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca. Como esses parâmetros dependem da geometria ventricular, eles só podem ser medidos indiretamente (Savu, 2012). Em não gestantes com coração normal e estado de alto débito cardíaco, o ventrículo esquerdo sofre *remodelamento longitudinal* e os indicadores ecocardiográficos funcionais de sua deformação produzem valores normais. Nas grávidas, por outro lado, parece haver *remodelamento esférico*, e esses índices calculados que medem a deformação longitudinal mostram-se deprimidos. Assim, esses indicadores normais provavelmente são inacurados, quando usados para avaliar a função em gestantes, porque não levam em conta a hipertrofia esférica excêntrica característica da gestação normal.

**DIAGNÓSTICO DE CARDIOPATIA**

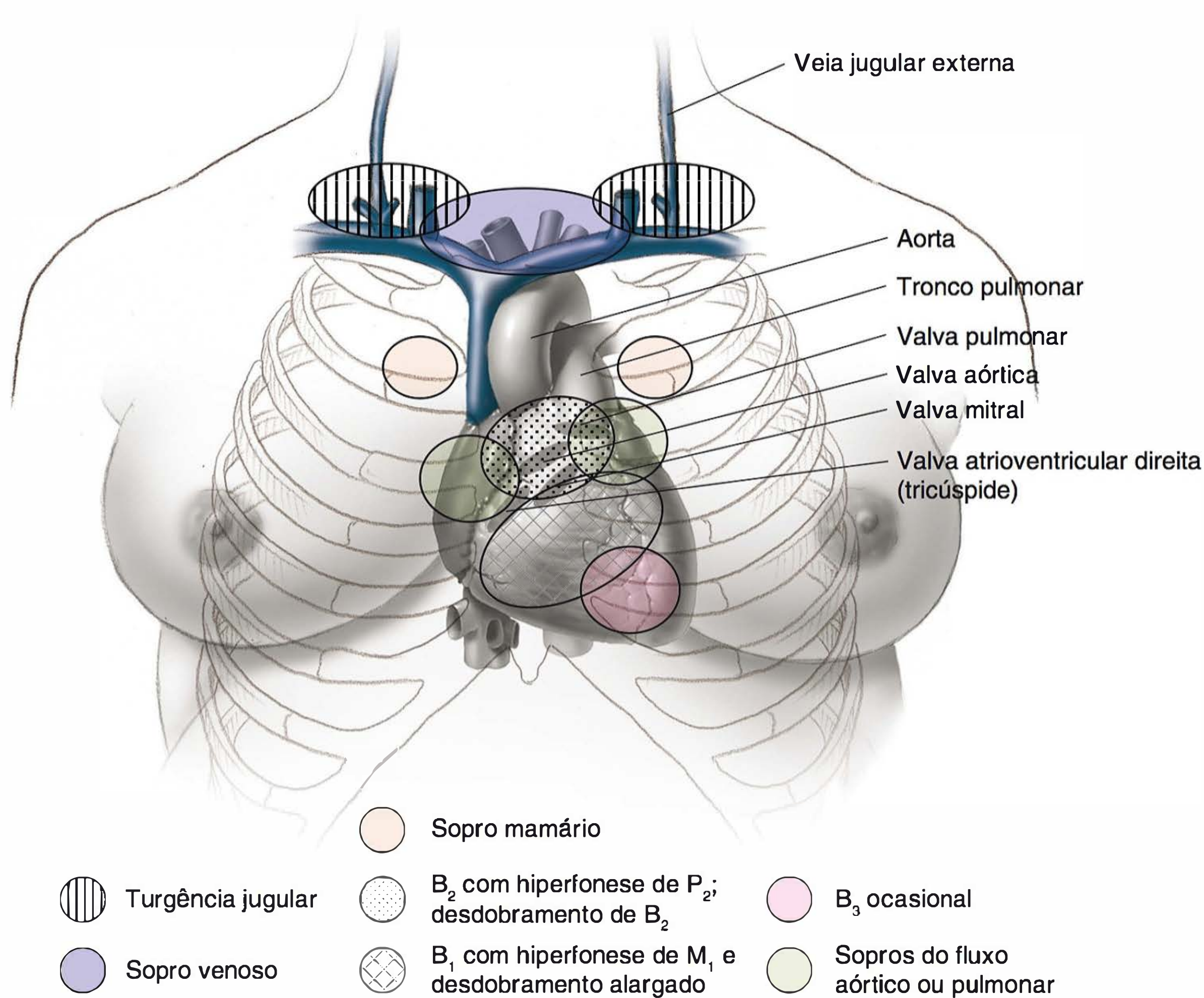
As adaptações fisiológicas da gravidez normal podem produzir sintomas e alterar sinais clínicos, o que pode complicar o diagnóstico de cardiopatia. Por exemplo, na gravidez normal é comum haver sopros sistólicos funcionais; às vezes, há aumento do esforço respiratório, sugerindo dispneia; é comum haver edema de membros inferiores a partir do meio da gestação; e a maioria das gestantes apresenta fadiga e intolerância aos exercícios. Alguns sopros no fluxo sistólico podem ser altos, e as modificações normais na ausculta cardíaca apresentadas na [Figura 49-2](#) podem sugerir cardiopatia.

Os achados clínicos que podem sugerir cardiopatia estão listados na [Tabela 49-2](#). As gestantes sem qualquer um desses raramente apresentam cardiopatia grave. Como uma parte interessante, Melchiorre e colaboradores (2011) observaram que a prevalência de anormalidades estruturais cardíacas previamente não diagnosticadas aumenta significativamente nas gestantes com aumento nos índices de resistência na artéria uterina ao Doppler ([Capítulo 17](#)).

**Exames diagnósticos**

Na maioria das mulheres, os exames cardiovasculares não invasivos, como eletrocardiografia, ecocardiograma e radiografia de tórax, fornecem os dados necessários à avaliação. Em algumas situações, como a cardiopatia congênita complexa, o ecocardio-





**FIGURA 49-2** Achados normais ao exame cardíaco na mulher grávida. B<sub>1</sub>, primeira bulha; M<sub>1</sub>, primeira bulha mitral; B<sub>2</sub>, segunda bulha; P<sub>2</sub>, segunda bulha pulmonar. (De Gei, 2001; Hytten, 1991.)

**TABELA 49-2** Indicadores clínicos de doença cardíaca durante a gravidez

<b>Sintomas</b>
Dispneia ou ortopneia progressivas
Tosse noturna
Hemoptise
Síncope
Dor torácica
<b>Manifestações clínicas</b>
Cianose
Baqueteamento digital
Turgência jugular persistente
Sopro sistólico grau 3/6 ou maior
Sopro diastólico
Cardiomegalia
Arritmia persistente
Desdobramento fixo de segunda bulha
Crítérios para hipertensão pulmonar

grama transesofágico pode ser útil. Raramente há necessidade de exame com albumina ou hemácias marcadas com tecnécio-99m para avaliar a função ventricular durante a gravidez. Desse modo, a exposição fetal à radiação para os exames de medicina nuclear para perfusão do miocárdio foi estimada na faixa de 5 e 17 mGy, dependendo da técnica empregada (Colletti, 2013). Se houver indicação, a cateterização do lado direito do coração pode ser feita com restrição do tempo de fluoroscopia. Durante a angiografia das coronárias, a exposição média do abdome desprotegido à radiação é de 1,5 mGy e menos de 20% desse valor chega ao feto em razão da atenuação tecidual (European Society of Cardiology, 2011). A blindagem do feto contra a radiação direta e a redução do tempo de fluoroscopia são medidas que ajudam a reduzir a exposição à radiação. Nas gestantes com indicação evidente, o risco teoricamente mínimo é amplamente superado pelos benefícios maternos ([Capítulo 46](#)).

**Eletrocardiografia**

Como o diafragma fica elevado nas fases mais avançadas da gravidez, ocorre um desvio médio de 15° no eixo à esquerda no eletrocardiograma (ECG), podendo ser observadas pequenas alterações no ST nas derivações inferiores. As contrações prematuras



atriais e ventriculares são relativamente frequentes (Carruth, 1981). A gravidez não altera os achados relacionados à voltagem.

### Radiografia de tórax

As radiografias de tórax nas incidências posteroanterior (PA) e perfil são úteis, e, quando é usada proteção com avental de chumbo, a exposição actínica fetal é mínima (**Capítulo 46**). Em geral, é possível excluir cardiomegalia grosseira, mas há dificuldade na detecção acurada de aumentos menores do coração uma vez que a silhueta cardíaca é maior na gravidez. Essa dificuldade é ainda maior nas radiografias do tórax em PA com aparelho portátil.

### Ecocardiografia

O uso disseminado do ecocardiograma permitiu o diagnóstico acurado da maioria das cardiopatias durante a gravidez. O exame permite avaliação estrutural e funcional não invasiva do coração. Entre as alterações normais induzidas pela gravidez estão aumento leve, mas significativo da regurgitação tricúspide, aumento do volume diastólico final do átrio esquerdo e da massa ventricular esquerda. Savu (2012) e Vitarelli (2011) e colaboradores definiram os parâmetros ecocardiográficos funcionais e morfológicos normais durante a gravidez, os quais estão listados no Apêndice.

### Classificação de cardiopatia funcional

Não existe um teste aplicável clinicamente para medir com exatidão a capacidade funcional cardíaca. A classificação clínica da New York Heart Association (NYHA) foi publicada em 1928, tendo sido revisada pela oitava vez em 1979. Essa classificação é baseada em incapacidades passadas e presentes e é influenciada por sinais físicos:

- Classe I: *sem comprometimento – nenhuma limitação da atividade física*: essas mulheres não apresentam sintomas de insuficiência cardíaca nem *angina pectoris*.
- Clases II: *limitação leve da atividade física*: essas mulheres sentem-se confortáveis em repouso, porém, se for realizada uma atividade física comum, o resultado será desconforto na forma de fadiga excessiva, palpitação, dispneia ou dor anginosa.
- Classe III: *limitação acentuada da atividade física*: as mulheres dessa classe sentem-se confortáveis em repouso, mas uma atividade, mesmo além da habitual, causa fadiga excessiva, palpitação, dispneia ou dor anginosa.
- Classe IV: *comprometimento significativo – incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto*: os sintomas de insuficiência cardíaca ou angina podem manifestar-se mesmo em repouso. Realizando qualquer atividade física, o desconforto aumenta.

Siu e colaboradores (2001b) ampliaram a classificação da NYHA, desenvolvendo um sistema de pontuação para prever complicações durante a gravidez. O sistema foi baseado em uma análise prospectiva de 562 gestantes consecutivas com doença cardíaca durante 617 gestações, em 13 hospitais de ensino canadenses. Os fatores preditivos de complicações cardíacas são os seguintes: (1) antecedente pessoal de insuficiência cardíaca, ataque isquêmico transitório, arritmia ou acidente vascular encefálico (AVE); (2) classes III ou IV da NYHA na linha de base; (3) obstrução do lado esquerdo, definida como área da valva mitral inferior a 2 cm<sup>2</sup>, valva aórtica inferior a 1,5

cm<sup>2</sup> ou gradiente máximo no trato de saída ventricular esquerdo superior a 30 mmHg, medido por ecocardiograma; (4) fração de ejeção inferior a 40%. O risco de edema pulmonar, arritmia sustentada, AVE, parada cardíaca ou morte cardíaca aumenta acentuadamente com um desses fatores e ainda mais com dois ou mais fatores.

Pelo menos dois estudos foram realizados com a utilização de tais critérios de risco. Khairy e colaboradores (2006) revisaram 90 gestações em 53 mulheres com cardiopatia congênita no Brigham and Women's Hospital. Não houve mortes maternas, e ocorreram insuficiência cardíaca e arritmias sintomáticas em 16,7 e 2,8% das mulheres, respectivamente. Semelhantemente ao estudo canadense já citado, os fatores de predição mais importantes de complicações foram insuficiência cardíaca congênita anterior, redução na fração de ejeção e tabagismo. Em um estudo alemão, no qual também foram usados esses preditores de risco pré-definidos, os autores concluíram que esses fatores foram precisos para avaliação da maior parte dos resultados cardíacos (Stangl, 2008).

### Aconselhamento pré-concepcional

As mulheres com cardiopatia grave serão imensamente beneficiadas com orientações médicas antes de engravidar, e essas pacientes em geral são encaminhadas a um cardiologista ou a um especialista em medicina materno-fetal (Clark, 2012; Seshadri, 2012).

As taxas de mortalidade materna variam diretamente com a classificação funcional e essa relação pode mudar à medida que a gravidez progride. No estudo canadense, Siu e colaboradores (2001b) observaram uma piora significativa de classe NYHA em 4,4% das 579 gestações nas quais a classe basal era I ou II. No entanto, sua experiência, assim como a de McFaul e colaboradores (1988), mostrou que não houve mortes maternas entre 1.041 mulheres com doença das classes I ou II. Em algumas mulheres, anormalidades cardíacas potencialmente letais podem ser revertidas pela cirurgia corretiva, o que torna a gestação subsequente menos perigosa. Em outros casos, como ocorre na mulher com valvas mecânicas que tomam varfarina, as considerações fetais predominam.

A classificação de risco de doença cardiovascular e gravidez da World Health Organization Risk Classification of Cardiovascular Disease and Pregnancy (Organização Mundial da Saúde) mostrou-se útil para avaliar o risco materno associado a diversos quadros cardiovasculares e para orientação e planejamento pré-concepcional (Thorne, 2006). O risco materno é dividido entre quatro classes progressivamente mais graves, como mostra a **Tabela 49-3**. Seu uso foi recomendado pela European Society of Cardiology (2011).

### Cardiopatia congênita na prole

Muitas lesões cardíacas congênitas parecem ser transmitidas como características poligênicas, conforme discutido no **Capítulo 13**. Assim, algumas mulheres com lesões cardíacas congênitas geram neonatos com afecções semelhantes, sendo que o risco varia amplamente, conforme mostra a **Tabela 49-4**. Os fatores ambientais também são importantes. Um exemplo é encontrado no estudo realizado no Tibete, no qual a prevalência de cardiopatia fetal foi maior entre as mulheres que viviam em altitudes maiores (> 3.600 metros), o que presumivelmente teria sido causado pelas menores concentrações de oxigênio (Chen, 2008).



TABELA 49-3 Classificação de risco de doença cardiovascular e gravidez da Organização Mundial da Saúde (OMS)

Categoria de risco	Fatores associados
OMS 1 – Risco igual ao da população geral	Pequena, leve ou não complicada: Estenose pulmonar Comunicação interventricular Persistência do canal arterial Prolapso de valva mitral com regurgitação mitral mínima Lesões isoladas reparadas com sucesso: Comunicação interatrial tipo <i>ostium secundum</i> Comunicação intraventricular Persistência do canal arterial Drenagem venosa pulmonar totalmente anômala Extrassístoles ventriculares isoladas e batimentos atriais ectópicos
OMS 2 – Pequeno aumento no risco de mortalidade e morbidade maternas	Desde que o restante não tenha complicações: Comunicação interatrial não operada Tetralogia de Fallot reparada A maioria das arritmias
OMS 2 ou 3 – Classificação caso a caso	Disfunção ventricular esquerda leve Miocardiopatia hipertrófica Doença de valva cardíaca original não classificada como OMS 4 Síndrome de Marfan sem dilatação da aorta Transplante cardíaco
OMS 3 – Aumento significativo no risco de mortalidade materna ou expectativa de necessidade de cuidados obstétricos ou cardiológicos especializados	Valva mecânica Ventrículo direito sistêmico – transposição congênita corrigida, transposição simples reparada com cirurgia de Mustard ou de Senning Operação de Fontan prévia Cardiopatia cianótica Outras cardiopatias congênitas complexas
OMS 4 – Risco muito alto de morte materna ou de morbidade grave; gravidez contraindicada e discussão sobre indicação de interrupção	Hipertensão arterial pulmonar Disfunção ventricular sistêmica grave (NYHA III-IV ou FEVE < 30%) Miocardiopatia periparto prévia com qualquer disfunção residual do ventrículo esquerdo Obstrução grave do coração esquerdo Síndrome de Marfan com aorta dilatada > 40 mm

Modificada de Thorne, 2006.  
FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA, New York Heart Association.

TABELA 49-4 Riscos de lesão cardíaca fetal em função de membros da família afetados

Lesão cardíaca	Doença cardíaca congênita no feto (%)		
	Irmão afetado	Pai afetado	Mãe afetada
Síndrome de Marfan	NE	50	50
Estenose aórtica	2	3	15-18
Estenose pulmonar	2	2	6-7
Comunicação interventricular	3	2	10-16
Comunicação interatrial	2,5	1,5	5-11
Persistência do canal arterial	3	2,5	4
Coarctação da aorta	NE	NE	14
Tetralogia de Fallot	2,5	1,5	2-3

NE, não especificado.  
Dados de Lupton, 2002.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O ACOMPANHAMENTO PERIPARTO

Na maioria dos casos, conforme necessário, o tratamento envolve abordagem em equipe composta por obstetra, cardiologista, anestesista e outros especialistas. Em caso de lesão complexa ou de gestante com risco particularmente alto, recomenda-se avaliação por equipe multidisciplinar desde o início da gravidez. Durante a consulta são identificadas as alterações cardiovasculares que provavelmente serão mal toleradas em cada caso específico e formulados planos para minimizá-las. Em alguns casos, é aconselhável a interrupção da gravidez. Maxwell (2010) publicou uma lista de verificação completa que considera todas as opções de conduta. As quatro alterações que afetam a condução e que foram destacadas pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (1992) são a redução da resistência vascular, o aumento do volume sanguíneo e do débito cardíaco e suas flutuações periparto, e



a hipercoagulabilidade. Nessa estrutura, prognóstico e condução são influenciados pelo tipo e pela gravidade da lesão específica e pela classificação funcional da paciente.

Com raras exceções, as mulheres na classe I da NYHA e a maioria daquelas incluídas na classe II prosseguem pela gravidez sem morbidades. Deve-se ter atenção especial tanto à prevenção quanto à identificação precoce de insuficiência cardíaca, conforme discutido adiante. A infecção com síndrome séptica é um fator importante no desencadeamento da insuficiência cardíaca. Além disso, a endocardite bacteriana é uma complicação potencialmente letal da doença valvar cardíaca. Todas as gestantes devem ser instruídas a evitar contato com indivíduos portadores de infecções respiratórias, incluindo resfriado comum, e a relatar imediatamente qualquer evidência de infecção. Recomenda-se vacinação contra pneumococos e *influenza*.

O tabagismo é vedado em razão dos seus efeitos cardíacos e da sua propensão a causar infecções das vias aéreas superiores. O uso de drogas ilícitas é particularmente prejudicial, e um exemplo disso são os efeitos cardiovasculares da cocaína ou da anfetamina. Além disso, o uso de drogas intravenosas aumenta o risco de endocardite infecciosa. Felizmente, os casos de gestantes classificadas como NYHA III e IV são raros hoje em dia. No estudo canadense, apenas 3% de aproximadamente 600 gestações foram complicadas por doença cardíaca da classe III da NYHA, e nenhuma foi considerada classe IV quando examinada pela primeira vez (Siu, 2001b). Em um trabalho turco, 8% das gestações em mulheres cardiopatas foram classificadas como NYHA III ou IV (Madazli, 2010). Uma importante questão para essas mulheres é se a gravidez deve prosseguir. Se fizerem essa opção, elas precisam estar cientes dos riscos inerentes e devem ser estimuladas a seguir com o plano de cuidado. Em alguns casos, há necessidade de hospitalização ou repouso prolongados no leito com a evolução da gravidez.

### Trabalho de parto e parto

De forma geral, dá-se preferência ao parto vaginal, e a indução do parto geralmente é segura (Oron, 2004). A indicação de cesariana costuma ser limitada aos critérios obstétricos, devendo-se levar em consideração a lesão cardíaca específica, o quadro geral da parturiente e a disponibilidade de equipe de anestesia experiente e dos equipamentos para suporte geral. Algumas dessas pacientes não tolerariam bem procedimentos cirúrgicos de grande porte e devem ter seu parto em uma unidade com experiência no acompanhamento de cardiopatias complicadas. Em algumas gestantes é possível que haja indicação de cateterização de artéria pulmonar para monitoramento hemodinâmico (Capítulo 47). Entretanto, em nossa experiência, raramente há indicação de monitoramento invasivo.

Com base em sua revisão, Simpson (2012) recomenda cesariana para as gestantes com as seguintes características: (1) dilatação da raiz da aorta com mais de 4 cm ou aneurisma de aorta; (2) insuficiência cardíaca congestiva aguda grave; (3) infarto do miocárdio recente; (4) estenose aórtica sintomática grave; (5) administração de varfarina nas duas semanas anteriores ao parto; e (6) necessidade de substituição emergencial de valva cardíaca imediatamente após o parto. Embora concordemos com a maioria destas recomendações, fazemos algumas objeções. Por exemplo, preferimos a estabilização medicamentosa agressiva do edema pulmonar seguida, se possível, por parto vaginal. Também, a anticoagulação com varfarina pode

ser revertida com vitamina K, plasma ou concentrado de protrombina.

Durante o trabalho de parto, a gestante com doença cardíaca significativa deve ser mantida em posição semideitada com inclinação lateral. Os sinais vitais devem ser verificados com frequência entre as contrações. Aceleração cardíaca com frequência muito acima de 100 bpm ou frequência respiratória superior a 24 por minuto, particularmente quando associada à dispneia, pode sugerir insuficiência ventricular iminente. Se houver qualquer evidência de descompensação cardíaca, o tratamento médico intensivo deverá ser imediatamente instituído. É essencial lembrar que o parto em si não melhora necessariamente a condição materna. Além disso, o parto operatório emergencial pode ser particularmente perigoso. Evidentemente, tanto o estado materno quanto o fetal devem ser considerados ao tomar a decisão de acelerar o parto nestas circunstâncias.

### Analgesia e anestesia

O alívio da dor e da apreensão é importante. Apesar de os analgésicos intravenosos proporcionarem alívio satisfatório da dor em algumas mulheres, a analgesia peridural contínua é recomendada na maioria dos casos. O principal problema na condução da analgesia é a possibilidade de hipotensão materna (Capítulo 25). A hipotensão é especialmente perigosa nas mulheres com *shunts* intracardíacos nos quais o fluxo pode ser revertido. O sangue passa da direita para a esquerda no coração ou na aorta e, portanto, não passa pelos pulmões. A hipotensão também pode representar uma ameaça à vida em caso de hipertensão pulmonar ou de estenose aórtica, uma vez que, nesses casos, o débito ventricular depende de pré-carga suficiente. Nas gestantes com essas condições deve-se preferir analgesia com narcóticos ou anestesia geral.

A analgesia peridural com sedação intravenosa frequentemente será suficiente para os casos de parto vaginal com comprometimento cardiovascular leve. Esse esquema mostrou-se efetivo para reduzir as flutuações intraparto do débito cardíaco e permite extração a fórceps ou a vácuo. Geralmente não se recomenda bloqueio subaracnóideo nas gestantes com cardiopatia significativa. Para cesariana, dá-se preferência à analgesia peridural com advertência contra seu uso em caso de hipertensão arterial pulmonar. Finalmente, a anestesia geral com intubação endotraqueal, usando tiopental, succinilcolina, óxido nitroso e oxigênio no mínimo a 30%, também se mostrou satisfatória.

### Insuficiência cardíaca intraparto

A descompensação cardiovascular durante o trabalho de parto pode se manifestar na forma de edema pulmonar com hipoxia, hipotensão arterial ou ambos. A abordagem terapêutica apropriada depende do estado hemodinâmico e da lesão cardíaca subjacente. Por exemplo, a estenose mitral descompensada com edema pulmonar causado por sobrecarga de volume deve ser abordada preferencialmente com diurese agressiva. Se tiver sido desencadeada por taquicardia, deve-se preferir o controle da frequência cardíaca com agentes  $\beta$ -bloqueadores. Por outro lado, o mesmo tratamento em parturiente que sofre descompensação e hipotensão em razão de estenose aórtica poderá ser fatal. A menos que a fisiopatologia subjacente seja conhecida e a causa da descompensação esteja clara, a terapia empírica pode ser perigosa. A insuficiência cardíaca será discutida em detalhes adiante.



■ **Puerpério**

As mulheres com pouca ou nenhuma evidência de comprometimento cardíaco durante a gravidez, o trabalho de parto e o nascimento ainda podem sofrer descompensação no pós-parto quando a mobilização de volume para o compartimento intravascular e a redução na resistência vascular periférica implicam aumento na demanda ao miocárdio. Portanto, é importante haver atenção cuidadosa no puerpério (Keizer, 2006; Zeeman, 2006).

A hemorragia pós-parto, a anemia, a infecção e a tromboembolia são complicações muito mais graves nas pacientes com doença cardíaca. De fato, frequentemente esses fatores atuam de forma conjunta para desencadear insuficiência cardíaca pós-parto (Cunningham, 1986). Além do aumento no trabalho cardíaco, muitos desses quadros – por exemplo, sepse e pré-eclâmpsia grave – causam ou agravam o edema pulmonar em razão de ativação endotelial e extravasamento nos capilares alveolares (Capítulo 47).

■ **Esterilização e contracepção**

Se houver indicação, a esterilização tubária é realizada durante a cesariana. Se tiver que ser realizada após o parto vaginal, o procedimento pode ser postergado por alguns dias a fim de assegurar que a mãe esteja hemodinamicamente estável, apirética, sem anemia e deambulando normalmente. Outras pacientes são tratadas com orientações detalhadas acerca de métodos contraceptivos. Os aspectos específicos sobre a contracepção em mulheres com distúrbios cardíacos serão discutidos em algumas das seções seguintes e na Tabela 38-3.

**DOENÇA CARDÍACA CORRIGIDA CIRURGICAMENTE**

A maioria das cardiopatias congênitas clinicamente significativas é reparada durante a infância. Exemplos das frequentemente não diagnosticadas até a vida adulta são o defeito do septo atrial, a estenose pulmonar, a valva aórtica bicúspide e a coarctação da aorta (Brickner, 2000). Em alguns casos, o defeito é leve, tornando desnecessária a cirurgia; em outros, uma anomalia estrutural significativa é passível de correção cirúrgica. Com o reparo bem-sucedido, muitas mulheres tentam a gravidez. Em algumas circunstâncias, as correções cirúrgicas são realizadas durante a gravidez.

■ **Substituição da valva antes da gravidez**

Há vários relatos que descrevem os resultados da gravidez subsequente em mulheres com prótese de valva mitral ou aórtica. O tipo de valva é muito importante e, nas mulheres com prótese valvar mecânica, a gravidez só deve ser tentada após muito refletir a respeito. Isso porque a anticoagulação nesses casos é obrigatória e, ao menos nas não grávidas, há necessidade do uso de varfarina. Como mostra a Tabela 49-5, diversas complicações graves podem ocorrer com as valvas mecânicas. Os fenômenos tromboembólicos envolvendo a prótese e a hemorragia associada à anticoagulação são ambos extremamente preocupantes, além da possível deterioração na função cardíaca. Em geral, a taxa de mortalidade materna chega a 3 ou 4% com valvas mecânicas e é comum haver perda do feto.

As valvas de tecido suíno são muito mais seguras durante a gravidez, principalmente porque a trombose é rara e a anticoagulação é desnecessária (ver Tabela 49-5). Não obstante, é

**TABELA 49-5** Resultados relatados desde 1990 de gestações complicadas por substituição de valva cardíaca

Tipo de valva	Total	Complicações <sup>a</sup>	
		Maternas	Perinatais
Mecânica	567 <sup>b</sup>	38 trombooses 17 embolias 19 hemorragias 14 mortes	107 abortos espontâneos/abortos 37 natimortos
Suína	265 <sup>c</sup>	32 colapsos ou deterioração da valva	9 abortos 3 natimortos

<sup>a</sup>Números estimados em alguns casos, uma vez que as definições não são consistentes.  
<sup>b</sup>Dados de Cotrufo, 2002; Hanania, 1994; Kawamata, 2007; Nassar, 2004; Sadler, 2000; Sbarouni, 1994; Suri, 1999, 2011.  
<sup>c</sup>Dados de Hanania, 1994; Lee, 1994; Sadler, 2000; Sbarouni, 1994.

comum haver disfunção valvar com deterioração ou insuficiência cardíaca, ocorrendo em 5 a 25% das gestações envolvidas. Outro inconveniente é que as biopróteses não são tão duráveis quanto as mecânicas, sendo necessário que a substituição da valva seja realizada aproximadamente a cada 10 a 15 anos. Com base do estudo longitudinal que fizeram com 100 mulheres em idade fértil portadoras de prótese valvar biológica, Cleuziou e colaboradores (2010) concluíram que a gravidez não acelera o risco de substituição.

**Anticoagulação**

A anticoagulação é essencial para as mulheres com prótese valvar mecânica. Infelizmente, a varfarina é o anticoagulante mais efetivo para prevenção de complicações tromboembólicas maternas, mas causa morbidade e mortalidade fetais significativas. A anticoagulação com heparina é menos arriscada para o feto; entretanto, o risco de complicações tromboembólicas maternas é muito mais alto (McLintock, 2011).

Como assinalado, a varfarina, apesar de sua anticoagulação efetiva, é teratogênica e causa aborto, natimortalidade e malformações fetais (Capítulo 12). Em um estudo com 71 gestantes tratadas com varfarina durante a gravidez, a taxa de abortamento foi de 32%; natimortalidade, 7%; e embriopatia, 6% (Cotrufo, 2002). O risco foi máximo quando a dose média diária de varfarina foi superior a 5 mg. A partir de uma revisão sistemática, Chan e colaboradores (2000) concluíram que os melhores resultados maternos foram obtidos com anticoagulação com varfarina, mas com taxa de embriopatia de 6,4%. Embora sua substituição por heparina antes de 12 semanas de gestação tenha eliminado as embriopatias, as complicações tromboembólicas nesse período aumentaram significativamente.

No que se refere à heparina, a anticoagulação em pacientes com valva mecânica usando heparina não fracionada em dose baixa mostrou-se definitivamente inadequada, tendo sido associada a alta taxa de mortalidade materna (Chan, 2000; Iturbe-Alessio, 1986). Mesmo a anticoagulação *plena* com heparina não fracionada (HNF) ou com heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi associada à trombose valvar (Leyh, 2002, 2003; Rowan, 2001). Assim, muitas autoridades seguem recomendando a varfarina. Por outro lado, o American College of Chest Physicians recomendou o uso de qualquer um de vários esquemas que incluem HNF com doses ajustadas ou HBPM administrada durante toda a gravidez, como abordado subseqüentemente (Bates, 2012).



**TABELA 49-6** Diretrizes do American College of Chest Physicians para anticoagulação de gestantes com prótese valvar mecânica

Qualquer um dos seguintes esquemas de anticoagulação pode ser seguido:
HBPM com dose ajustada, duas vezes/dia, durante toda a gravidez. A dose deve ser ajustada de forma a conseguir o nível anti-Xa máximo preconizado pelo fabricante 4 horas após a injeção subcutânea.
HNF com dose ajustada a cada 12 horas, durante toda a gravidez. As doses devem ser ajustadas de forma a manter o intervalo médio do TTPa pelo menos duas vezes o valor-controle, ou até alcançar o nível de anti-Xa entre 0,35 e 0,70 U/mL.
HBPM ou HNF como descrito anteriormente até 13 semanas de gestação, com substituição por varfarina até próximo ao parto, quando deve ser reiniciada a HBPM ou a HNF.
Nas mulheres com risco muito alto de tromboembolismo e nas quais há preocupação acerca da efetividade e da segurança da HBPM ou da HNF nas posologias anteriormente citadas – alguns exemplos seriam prótese de geração mais antiga na posição mitral ou história de tromboembolismo – sugere-se tratamento com varfarina ao longo da gravidez com substituição por HNF ou HBPM (como anteriormente) próximo ao parto. Além disso, o ácido acetilsalicílico em doses baixas – 75 a 100 mg/dia – deve ser administrado VO.

HBPM, heparina de baixo peso molecular; HNF, heparina não fracionada; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativado; VO, via oral. Adaptada de Bates, 2012.

**Recomendações para a anticoagulação.** Diversas opções de tratamento – nenhuma delas completamente ideal – foram propostas tendo como base principal a opinião de consenso. Por esse motivo, elas diferem e admitem mais de um esquema. Por exemplo, e como mostra a **Tabela 49-6**, as diretrizes mais recentes do American College of Chest Physicians para tratamento de gestantes com valvas mecânicas oferecem diferentes opções terapêuticas.

A heparina deve ser suspensa imediatamente antes do parto. Se o parto sobrevir com a anticoagulação ainda efetiva e for observado sangramento extenso, o sulfato de protamina deverá ser administrado na veia. A terapia anticoagulante com varfarina ou heparina pode ser reiniciada, geralmente sem problemas, 6 horas após o parto vaginal. Após cesariana, a anticoagulação plena deve ser suspensa, porém não se conhece com exatidão a duração dessa suspensão. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011b) recomenda reiniciar a administração de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular 6 a 12 horas após a cesariana. Conduto, em nossa instituição, aguardamos no mínimo 24 horas e, preferencialmente, 48 horas após qualquer procedimento cirúrgico de maior porte.

Como a varfarina e as heparinas de baixo peso molecular e não fracionada não se acumulam no leite materno, não produzem efeito anticoagulante no lactante. Assim, esses anticoagulantes são compatíveis com o aleitamento materno (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011b).

**Contracepção**

Considerando sua possível ação trombogênica, os contraceptivos orais hormonais são relativamente contraindicados em mulheres com prótese valvar. Entretanto, como em geral essas pacientes são mantidas com anticoagulação plena, qualquer aumento no risco é especulativo. As opções para contracepção foram discutidas nos **Capítulos 38 e 39**. A possibilidade de esterilização deve ser considerada em razão dos grandes riscos relacionados à gravidez enfrentados pelas mulheres com cardiopatia.

**Cirurgia cardíaca durante a gravidez**

Embora geralmente possa ser adiada para depois do parto, a substituição de uma valva durante a gravidez pode salvar a vida. Diversas revisões confirmam que essa cirurgia está associada à morbidade e mortalidade maternas e fetais importantes. Sutton e colaboradores (2005) constataram taxas de mortalidade

materna com *bypass* cardiopulmonar entre 1,5 e 5%. Apesar dessas taxas serem semelhantes às observadas em mulheres não grávidas, a taxa de mortalidade fetal aproximou-se de 20%. Em um estudo longitudinal realizado na Mayo Clinic, John e colaboradores (2011) relataram os resultados de 21 gestantes submetidas à cirurgia cardiotorácica com necessidade de *bypass* cardiopulmonar entre 1976 e 2009. Entre os procedimentos realizados estavam oito substituições de valva aórtica, seis reparos ou substituições de valva mitral, duas excisões de mixoma, dois reparos de aneurisma aórtico, um fechamento de forame oval patente, uma trombectomia de valva aórtica e uma miectomia septal. O período médio de *bypass* cardiopulmonar foi de 53 minutos, com variação de 16 a 185 minutos. Uma mulher veio a óbito dois dias após a cirurgia e três outras mortes ocorreram 2, 10 e 19 anos após a operação. Três fetos morreram e 52% nasceram antes de 36 semanas de gestação. Para otimizar os resultados, Chandrasekhar e colaboradores (2009) recomendam as seguintes medidas: cirurgia eletiva sempre que possível, taxa de fluxo bombeado mantida acima de 2,5 L/min/m<sup>2</sup>, pressão de perfusão normotérmica superior a 70 mmHg, utilização de fluxo pulsátil e hematócrito mantido acima de 28%.

**Valvotomia mitral durante a gravidez**

A estenose mitral grave com indicação de intervenção durante a gravidez costumava ser tratada com valvotomia mitral fechada (Pavankumar, 1988). Porém, recentemente o procedimento percutâneo de dilatação da valva mitral por balão transcater substituiu em grande parte a valvotomia cirúrgica durante a gravidez (Fawzy, 2007). Rahimtoola (2006) sintetizou os resultados de 36 mulheres – 25 das quais incluídas nas classes III ou IV da NYHA – submetidas à comissurotomia por balão com idade gestacional média de 26 semanas. A cirurgia foi bem-sucedida em 35 mulheres, com redução das pressões atrial esquerda e arterial pulmonar a partir do aumento na área da valva mitral de 0,74 para 1,59 cm<sup>2</sup>. Esteves e colaboradores (2006) descreveram resultados igualmente satisfatórios em 71 mulheres grávidas com estenose mitral grave e insuficiência cardíaca que haviam sido submetidas à valvoplastia percutânea. Por ocasião do parto, 98% estavam nas classes I ou II da NYHA. Com uma média de 44 meses, a taxa total de sobrevida materna livre de eventos foi de 54%; entretanto, oito mulheres necessitaram de outra intervenção cirúrgica. Os 66 recém-natos que nasceram a termo apresentavam crescimento e desenvolvimento normais.



■ Gravidez após transplante de coração

A primeira gravidez bem-sucedida em receptora de transplante cardíaco foi relatada há mais de 25 anos por Löwenstein e colaboradores (1988). Desde então, foram descritas mais de 50 gestações em receptoras de transplante cardíaco. Key (1989) e Kim (1996) e colaboradores apresentaram dados semelhantes, mostrando que o coração transplantado responde normalmente às modificações induzidas pela gravidez. Apesar disso, as complicações são comuns durante a gravidez (Dashe, 1998).

Armenti (2002), do National Transplantation Pregnancy Registry e Miniero (2004) descreveram os resultados de 53 gestações em 37 receptoras de transplante cardíaco. Cerca de metade desenvolveu hipertensão, e 22% sofreram pelo menos um episódio de rejeição durante a gravidez. Os partos, geralmente por cesariana, ocorreram em média com 37 a 38 semanas de gestação; três quartos dos fetos nasceram vivos. Na avaliação de seguimento, pelo menos cinco mulheres haviam morrido mais de dois anos após o parto. Estensen e colaboradores (2011), da Escandinávia, detalharam os resultados de 19 mulheres receptoras de transplante cardíaco e de seis que receberam coração e pulmão transplantados. Essas 25 mulheres tiveram 42 gestações e não houve mortes maternas. Entre as principais complicações observadas estavam duas rejeições no início do puerpério, dois casos de insuficiência renal e 11 abortamentos espontâneos. Cinco mulheres morreram entre 2 e 12 anos após o parto. As considerações éticas sobre aconselhamento e assistência para essas mulheres acerca da gravidez foram resumidas por Ross (2006).

DOENÇA VALVAR CARDÍACA

A febre reumática é rara nos EUA em razão da redução do número de pessoas nas moradias, da disponibilidade de penicilina e da evolução nas cepas não reumatogênicas de estreptococos. Ainda assim, ela continua a ser a principal causa de doença grave da valva mitral (Roeder, 2011).

■ Estenose mitral

A endocardite reumática é a causa da maioria das lesões estenóticas de valva mitral. A área normal da valva mitral é de 4,0 cm<sup>2</sup> e os sintomas começam a aparecer quando a estenose reduz essa área a menos de 2,5 cm<sup>2</sup> (Desai, 2000). A valva contraída dificulta o fluxo sanguíneo do átrio para o ventrículo esquerdo. A queixa mais proeminente é a dispneia causada por hipertensão venosa e edema pulmonares. Fadiga, palpitações, tosse e hemoptise também são comuns.

Em caso de estenose grave, ocorre dilatação do átrio esquerdo, elevação crônica da pressão atrial esquerda e evolução com hipertensão pulmonar passiva significativa (Tabela 49-7). Essas mulheres apresentam débito cardíaco relativamente fixo e, assim, o aumento da pré-carga normal durante a gravidez, bem como outros fatores que aumentem o débito cardíaco, podem causar falência ventricular e edema pulmonar. De fato, 25% das mulheres com estenose mitral apresentam seu primeiro quadro de insuficiência cardíaca durante a gravidez (Caulin-Glaser, 1999). Como em algumas pacientes o sopro característico é inaudível, esse quadro clínico na gestante a termo pode ser confundido com miocardiopatia periparto idiopática (Cunningham, 1986, 2012).

Nos casos com estenose significativa, a taquicardia reduz o tempo de enchimento diastólico ventricular e aumenta o gradiente mitral. Esse aumento eleva as pressões atriais esquerdas, bem como as pressões das veias e dos capilares pulmonares, o que pode resultar em edema pulmonar. Assim, a taquicardia sinusal comumente é tratada de forma profilática com agentes β-bloqueadores. As taquiarritmias atriais, incluindo a fibrilação, são comuns na estenose mitral e devem ser tratadas agressivamente. A fibrilação atrial também predispõe à formação de trombos murais com possibilidade de embolização vascular cerebral levando a acidente vascular encefálico (Capítulo 60). É possível haver trombose atrial mesmo com ritmo sinusal, e Hameed (2005) relatou três casos de mulheres com essa evolução. Uma das mulheres sofreu acidente vascular encefálico embólico, e a outra evoluiu com edema pulmonar causando hipoxemia materna que levou à encefalopatia fetal.

TABELA 49-7 Principais distúrbios das valvas cardíacas

Tipo	Causa	Fisiopatologia	Gravidez
Estenose mitral	Valvulite reumática	Dilatação do AE e hipertensão pulmonar passiva Fibrilação atrial	Insuficiência cardíaca causada por sobrecarga de volume, taquicardia
Insuficiência mitral	Valvulite reumática Prolapso da valva mitral Dilatação do VE	Dilatação do VE e hipertrofia excêntrica	A função ventricular melhora com redução da pós-carga
Estenose aórtica	Valva bicúspide congênita	Hipertrofia concêntrica do VE, redução do débito cardíaco	A estenose moderada é tolerada; a grave é potencialmente fatal em caso de redução da pré-carga, como hemorragia obstétrica ou analgesia regional
Insuficiência aórtica	Valvulite reumática Doença do tecido conectivo Congênita	Hipertrofia e dilatação do VE	A função ventricular melhora com redução da pós-carga
Estenose pulmonar	Valvulite reumática Congênita	Estenose significativa associada ao aumento de volume do AD e VD	A estenose leve geralmente é bem tolerada; a grave é associada à insuficiência cardíaca congestiva e às arritmias atriais

AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; AD, átrio direito; VD, ventrículo direito.



## Resultados na gravidez

Em geral, as complicações estão associadas ao grau de estenose valvar. Convém lembrar que os pesquisadores do grande estudo canadense constataram que as mulheres com área da valva inferior a  $2\text{ cm}^2$  apresentaram maior risco de complicações. Em outro estudo, Hameed (2001) descreveu os casos de 46 gestantes com estenose mitral, em que 43% evoluíram com insuficiência cardíaca e 20% com arritmias. A restrição do crescimento fetal foi mais comum naquelas cuja área da valva mitral era inferior a  $1,0\text{ cm}^2$ .

O prognóstico também está relacionado com a capacidade funcional materna. Entre 486 gestações complicadas por cardiopatia reumática, predominantemente estenose mitral, Sawhney e colaboradores (2003) relataram que 8 de 10 mortes maternas ocorreram em mulheres nas classes III ou IV da NYHA.

## Conduta

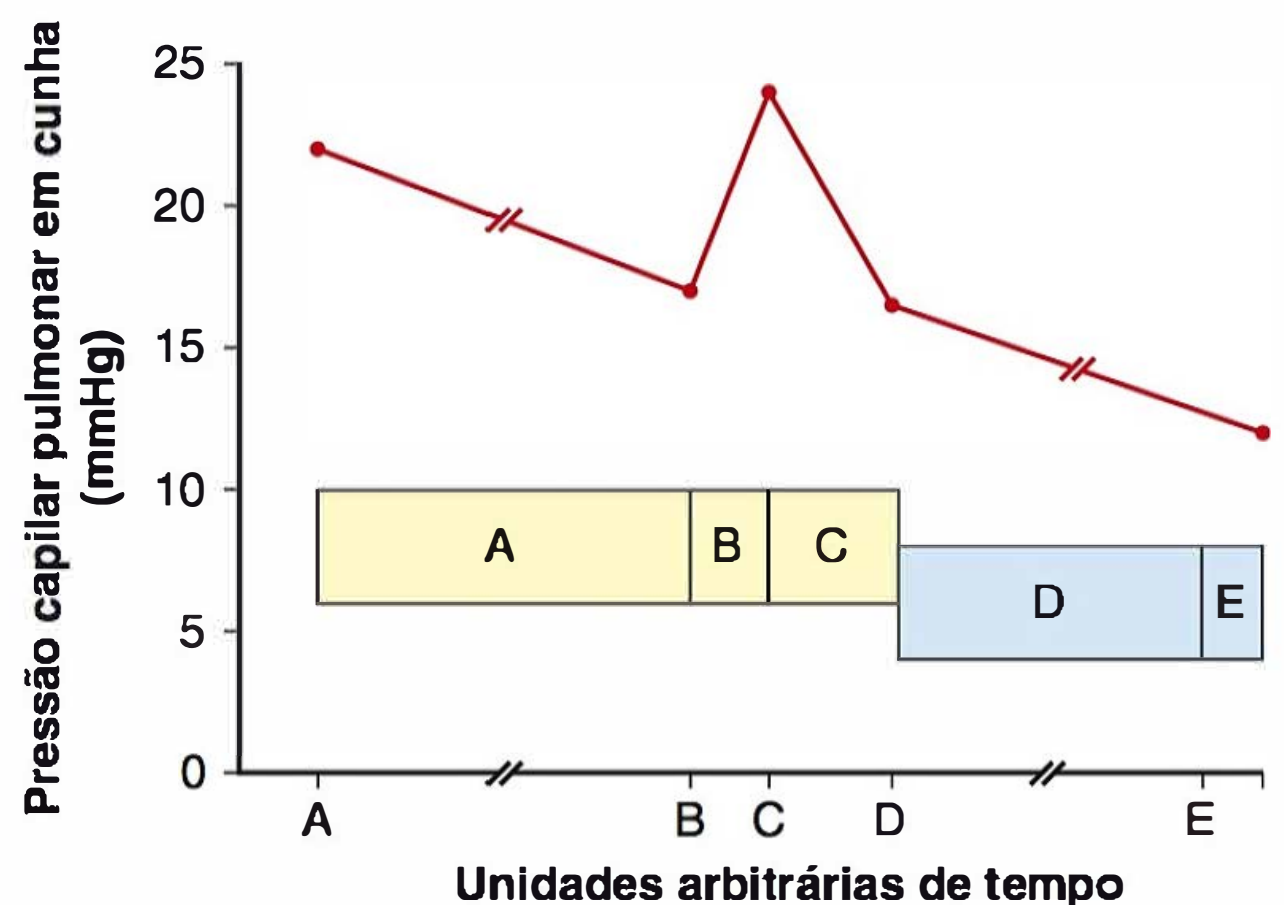
Em geral recomenda-se limitação da atividade física nas mulheres com estenose mitral. Se houver sintomas de congestão pulmonar, a atividade deve ser ainda mais reduzida e deve ser instituída dieta com restrição de sódio e administração de diurético (Siva, 2005). Costuma ser prescrito um  $\beta$ -bloqueador para reduzir a resposta ventricular à atividade (Maxwell, 2010). Nos casos com fibrilação atrial de instalação recente, há indicação de verapamil, 5 a 10 mg por via intravenosa, ou de cardioversão elétrica. Nos casos com fibrilação crônica, deve-se administrar digoxina,  $\beta$ -bloqueador ou bloqueador do canal de cálcio para reduzir a resposta ventricular. Em caso de fibrilação persistente, há indicação de anticoagulação com heparina. Alguns autores recomendam anticoagulação com heparina em caso de estenose grave, mesmo naquelas com ritmo sinusal (Hameed, 2005).

O trabalho de parto e o parto são particularmente estressantes para as mulheres com estenose mitral sintomática. As contrações uterinas aumentam o débito cardíaco aumentando o volume de sangue circulante. Dor, esforço e ansiedade causam taquicardia com possível insuficiência cardíaca relacionada à frequência. A analgesia peridural é ideal, mas com atenção estrita para evitar sobrecarga de volume. O aumento brusco na pré-carga pode elevar a pressão capilar pulmonar em cunha e causar edema pulmonar. Os efeitos do trabalho de parto sobre as pressões pulmonares em mulheres com estenose mitral são apresentados na **Figura 49-3**. As pressões em cunha aumentam imediatamente no pós-parto. Clark e colaboradores (1985) elaboraram a hipótese de que isso provavelmente seja causado pela perda da circulação placentária de baixa resistência juntamente com a “autotransfusão” venosa proveniente dos membros inferiores, da pelve e do útero agora vazio.

A maioria dos autores considera o parto vaginal preferível nas mulheres com estenose mitral. A indução eletiva é razoável para que o trabalho de parto e o parto sejam atendidos por uma equipe experiente e devidamente programada. Nos casos com estenose significativa e insuficiência cardíaca crônica, a introdução de um cateter na artéria pulmonar pode ajudar a orientar as decisões terapêuticas.

## Insuficiência mitral

Na maioria das pacientes normais observa-se um grau trivial de insuficiência mitral (Maxwell, 2010). Mas se houver coaptação imprópria dos folhetos da valva mitral durante a sístole, é possível que haja graus anormais de regurgitação mitral. Even-



**FIGURA 49-3** Medidas médias da pressão capilar pulmonar em cunha (traçado vermelho) em oito mulheres com estenose da valva mitral. Os retângulos amarelo e azul indicam as pressões médias ( $\pm 1$  desvio-padrão) em gestantes a termo sem trabalho de parto. **A.** Primeiro estágio do trabalho de parto. **B.** Segundo estágio do trabalho de parto 15 a 30 minutos antes do parto. **C.** Pós-parto 5 a 15 minutos. **D.** Pós-parto 4 a 6 horas. **E.** Pós-parto 18 a 24 horas. (Dados de Clark, 1985, 1989.)

tualmente essa regurgitação anormal é seguida por dilatação e hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo (ver **Tabela 49-7**). Há diversas causas de regurgitação mitral crônica, incluindo febre reumática, prolapso de valva mitral, ou dilatação do ventrículo esquerdo de qualquer etiologia, por exemplo, miocardiopatia dilatada. Entre as causas menos comuns estão a calcificação do anel mitral, possivelmente alguns moderadores do apetite, e, em mulheres mais idosas, a cardiopatia isquêmica. As vegetações na valva mitral – *endocardite de Libman-Sacks* – são relativamente comuns em mulheres com anticorpos antifosfolípidos (Roldan, 1996; Shroff, 2012). Esses anticorpos algumas vezes ocorrem com lúpus eritematoso sistêmico (**Capítulo 59**). Por outro lado, a insuficiência mitral aguda é causada por ruptura dos cordões tendíneos, infarto do músculo papilar ou perfuração de folhetos por endocardite infecciosa.

Nas pacientes não grávidas, os sintomas da incapacidade da valva mitral são incomuns e raramente há indicação de substituição da valva, a não ser quando se instala a endocardite infecciosa. Da mesma forma, a regurgitação mitral é bem tolerada durante a gravidez, provavelmente porque a menor resistência vascular sistêmica resulta em redução da regurgitação. Raramente ocorre insuficiência cardíaca durante a gravidez, e às vezes as taquiarritmias devem ser tratadas.

## Prolapso da valva mitral

Esse diagnóstico implica presença de distúrbio patológico do tecido conectivo, frequentemente denominado *degeneração mixomatosa*, que pode envolver os próprios folhetos da valva, o anel ou a cordoalha tendinosa. É possível a evolução com insuficiência mitral. Em sua maioria, as mulheres com prolapso de valva mitral são assintomáticas e o diagnóstico é feito durante exame de rotina ou com ecocardiograma. A pequena porcentagem de mulheres sintomáticas se apresenta com ansiedade, palpitações, dor torácica atípica, dispnéia aos esforços e síncope (Guy, 2012).

As gestantes com prolapso da valva mitral raramente apresentam complicações cardíacas. A hipervolemia inclusive pode melhorar o alinhamento da valva mitral e as gestantes sem alte-



## ■ Estenose pulmonar

A valva pulmonar é afetada por febre reumática com uma frequência muito menor que as outras valvas. Em vez disso, a estenose pulmonar costuma ser congênita, podendo também estar associada à tetralogia de Fallot ou à síndrome de Noonan. O diagnóstico clínico é feito pela ausculta de um sopro de ejeção sistólico mais alto sobre a área pulmonar durante a inspiração.

O aumento das cargas hemodinâmicas durante a gravidez pode desencadear insuficiência cardíaca direita ou arritmias atriais em mulheres com estenose grave. Idealmente, a correção cirúrgica é feita antes da gestação, mas se os sintomas se agravarem talvez haja necessidade de angioplastia com balão antes do parto (Maxwell, 2010; Siu, 2001a). Em um estudo de 81 gestações em 51 mulheres holandesas com estenose pulmonar, as complicações cardíacas não foram frequentes (Drenthen, 2006). A classificação da NYHA piorou em duas mulheres, e nove tiveram arritmias. Não foram relatadas alterações na função valvar pulmonar nem outros eventos cardíacos adversos. Houve aumento das complicações não cardíacas: 17% tiveram parto prematuro; 15%, hipertensão arterial; e 4%, tromboembolia. Curiosamente, dois dos descendentes foram diagnosticados com estenose pulmonar e outro apresentou transposição completa e anencefalia.

## CARDIOPATIA CONGÊNITA

A incidência de cardiopatia congênita nos EUA é de aproximadamente 8 a cada 1.000 nascidos vivos. Cerca de 33% desses apresentam doença grave que requer cateterização cardíaca ou cirurgia durante o primeiro ano de vida. Outros necessitam de cirurgia na infância, e estima-se que atualmente haja cerca de 1 milhão de adultos nos EUA com doença cardíaca congênita (Bashore, 2007).

De acordo com a análise feita no banco de dados da Nationwide Inpatient Sample, mais de 30.000 das gestantes admitidas para parto entre 1998 e 2007 tinham cardiopatia congênita, perfazendo uma taxa de 71,6 por 100.000 partos (Opotowsky, 2012). Após terem sido feitos os ajustes estatísticos necessários, concluiu-se que as pacientes com cardiopatia congênita tiveram probabilidade quase oito vezes maior de apresentar evento cardiovascular adverso, incluindo morte, insuficiência cardíaca, arritmia e episódio vascular encefálico ou embólico. Desses, a arritmia foi o mais comum, e a taxa de morte materna foi em torno de 1,5 por 1.000. Thompson e colaboradores (2014) observaram taxas de risco semelhantes.

## ■ Defeitos septais

### Defeitos do septo atrial

Depois da valva aórtica bicúspide, essas são as lesões cardíacas congênitas mais encontradas em adultos. De fato, 25% dos adultos apresentam forame oval patente (Kizer, 2005). A maioria é assintomática até a terceira ou quarta décadas de vida. O defeito tipo *ostium secundum* responde por 70% dos casos, e são comuns as anormalidades mixomatosas associadas da valva mitral com prolapso. A maioria dos autores recomenda que seja feito reparo nos casos descobertos na vida adulta. A gravidez é bem tolerada, a não ser que haja hipertensão pulmonar, o que é raro (Maxwell, 2010; Zuber, 1999). Indica-se tratamento para insuficiência cardíaca ou arritmia. Com base em sua revisão, Aliaga e colaborado-

res (2003) concluíram que o risco de endocardite nos pacientes com defeito do septo atrial é desprezível.

Com a possibilidade de *shunt* sanguíneo da direita para a esquerda, é possível haver *embolia paradoxal*, ou seja, a entrada de trombo venoso pelo defeito septal para a circulação arterial sistêmica, podendo causar AVE embólico (Capítulo 60). Erkut e colaboradores (2006) descreveram o caso de uma mulher que evoluiu com trombo aprisionado no forame oval patente no pós-parto. Nas mulheres assintomáticas, a profilaxia de tromboembolismo é problemática e as recomendações incluem observação ou terapia antiplaquetária, como ácido acetilsalicílico em dose baixa (Kizer, 2005; Maxwell, 2010). Também foram recomendadas meias elásticas e heparina profilática nas gestantes com defeito no septo e imobilidade ou outros fatores de risco para tromboembolismo concomitantes (Head, 2005).

### Defeitos do septo ventricular

Esses defeitos se resolvem espontaneamente durante a infância em 90% dos casos. A maioria dos defeitos é de natureza membranosa, e os distúrbios fisiológicos estão relacionados com seu tamanho. Em geral, se o defeito tiver menos de 1,25 cm<sup>2</sup>, não se observam hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. Quando o tamanho efetivo do defeito ultrapassa o do orifício da valva aórtica, os sintomas surgem rapidamente. Por esses motivos, a maioria das crianças é submetida ao reparo cirúrgico antes do surgimento da hipertensão pulmonar. Os adultos com defeitos volumosos não reparados desenvolvem insuficiência ventricular esquerda e hipertensão pulmonar, assim como alta incidência de endocardite bacteriana (Brickner, 2000; Maxwell, 2010).

A gravidez é bem tolerada com *shunts* esquerdo-direito pequenos a moderados. Quando as pressões na artéria pulmonar alcançam níveis sistêmicos, observa-se reversão ou fluxo bidirecional – *síndrome de Eisenmenger*. Quando isso ocorre, a taxa de mortalidade materna aumenta de forma significativa e, assim, geralmente não se aconselha gravidez. A endocardite bacteriana é mais comum com defeitos não reparados, sendo frequentemente necessária a profilaxia antimicrobiana. Como mostra a Tabela 49-4, até 15% dos descendentes nascidos dessas mulheres também apresentam defeito do septo ventricular.

### Defeito do septo atrioventricular

Esses defeitos respondem por aproximadamente 3% das malformações cardíacas congênitas e são distintos dos defeitos isolados dos septos atrial ou ventricular. O defeito do septo atrioventricular (AV) caracteriza-se por junção AV comum com formato ovoide. Esse defeito está associado à aneuploidia, à síndrome de Eisenmenger e a outras malformações, mas, ainda assim, algumas dessas mulheres engravidam. Em comparação com os defeitos septais simples, as complicações são mais frequentes durante a gravidez. Em uma revisão de 48 gestações, em 29 dessas mulheres as complicações observadas foram a deterioração persistente da classe da NYHA em 23%, arritmias significativas em 19% e insuficiência cardíaca em 2% (Drenthen, 2005b). Identificou-se cardiopatia congênita em 15% dos descendentes.

## ■ Canal arterial persistente (patente)

O canal arterial liga o segmento proximal da artéria pulmonar esquerda ao ramo descendente da aorta em um ponto imediatamente distal à artéria subclávia esquerda. O fechamento funcio-



nal do canal por vasoconstrição ocorre longo após o nascimento a termo (Akintunde, 2011). As consequências fisiológicas da persistência dessa estrutura dependem do seu tamanho. Em sua maioria, as lesões mais significativas são reparadas na infância, mas, nos indivíduos não submetidos ao reparo, a taxa de mortalidade é alta após a quinta década de vida (Brickner, 2000). Contudo, em algumas mulheres mais jovens com canal arterial persistente não reparado, é possível haver hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca ou cianose, caso a pressão arterial sistêmica caia, levando à reversão do fluxo pulmonar da artéria pulmonar para a aorta (Maxwell, 2010). A queda súbita da pressão arterial durante o parto – como pode ocorrer em caso de analgesia de condução ou de hemorragia – pode causar um colapso fatal. Consequentemente, a hipotensão deve ser evitada sempre que possível e tratada vigorosamente caso ocorra. Em caso de defeito não reparado, há indicação de profilaxia para endocardite durante o parto. Como mostra a **Tabela 49-4**, a incidência de transmissão hereditária é de aproximadamente 4%.

### ■ Cardiopatia cianótica

Quando as lesões cardíacas congênitas estão associadas a um *shunt* de sangue direita-esquerda além do leito capilar pulmonar, ocorre cianose. A lesão clássica e mais comumente encontrada em adultos e durante a gravidez é a *tetralogia de Fallot* (Maxwell, 2010). Caracteriza-se por uma grande comunicação interventricular, estenose pulmonar, hipertrofia ventricular direita e cavalgamento da aorta que recebe sangue dos ventrículos direito e esquerdo. A magnitude do *shunt* varia inversamente com a resistência vascular sistêmica. Consequentemente, durante a gravidez, quando a resistência periférica cai, o *shunt* aumenta e a cianose se intensifica. As mulheres submetidas ao reparo e que não tenham tido recorrência da cianose evoluem bem durante a gravidez.

Algumas mulheres com *anomalia de Ebstein*, com valva atrioventricular direita (tricúspide) mal posicionada e malformada, podem alcançar a idade reprodutiva. A insuficiência ventricular direita, causada por sobrecarga volêmica, e o surgimento ou agravamento da cianose são comuns durante a gravidez. Na ausência de cianose, essas mulheres geralmente toleram bem a gravidez.

As mulheres com cardiopatia cianótica em geral não evoluem bem durante a gravidez. Por exemplo, com tetralogia de Fallot não corrigida, as taxas de mortalidade materna aproximam-se de 10%. Além disso, qualquer doença complicada por hipoxemia materna grave provavelmente resulta em aborto, parto prematuro ou morte fetal. Há relação direta entre hipoxemia crônica, policitemia e desfecho da gravidez. Quando a hipoxemia é suficientemente intensa para estimular elevação no hematócrito acima de 65%, ocorre perda da gravidez em praticamente 100% dos casos.

### Gravidez após reparo cirúrgico

Algumas das lesões mais complexas não podem ser reparadas com sucesso, mas com correção cirúrgica satisfatória das lesões cianóticas, os resultados maternos e fetais melhoram muito (Maxwell, 2010).

**Tetralogia de Fallot.** Balci (2011) e Kamiya (2012) e colaboradores descreveram um total de 197 gestações em 99 mulheres com tetralogia de Fallot corrigida cirurgicamente. Em geral, a gravidez foi bem tolerada e não houve mortes maternas. Ainda

assim, quase 9% das gestações foram complicadas por eventos adversos cardíacos, incluindo arritmias, novas ou agravamento de antigas, e insuficiência cardíaca. Para aquelas que haviam tido a valva pulmonar substituída, Oosterhof e colaboradores (2006) relataram que a gravidez não havia afetado negativamente a função do enxerto.

**Transposição dos grandes vasos.** A gravidez em pacientes submetidas à correção de transposição também impõe riscos. Canobbio (2006) e Drenthen (2005a), cada um com seus colaboradores, descreveram os resultados de 119 gestações em 68 mulheres, 90% submetidas a procedimento de Mustard, e 10% a procedimento de Senning. Durante a gravidez, 25% tiveram arritmias, 12% evoluíram com insuficiência cardíaca e uma dessas pacientes subsequentemente necessitou de transplante cardíaco. Uma mulher teve morte súbita um mês após o parto, e outra quatro anos depois. O parto foi prematuro em 33% dos casos, mas nenhum bebê apresentou cardiopatia. Em um estudo recente, Metz e colaboradores (2011) relataram que cinco de 14 gestações que resultaram em nascidos vivos foram complicadas por obstrução intracardíaca sintomática do túnel, necessitando de *stenting* pós-parto. Em revisão, os túneis são condutos cirurgicamente construídos para redirecionar o fluxo sanguíneo cardíaco anômalo e são parte integrante da correção inicial da transposição.

Também foram descritas gestações bem-sucedidas, embora com intercorrências, em mulheres com reparo prévio de persistência de *canal arterial* e de *dupla via de saída do ventrículo direito* (Drenthen, 2008; Hoendermis, 2008).

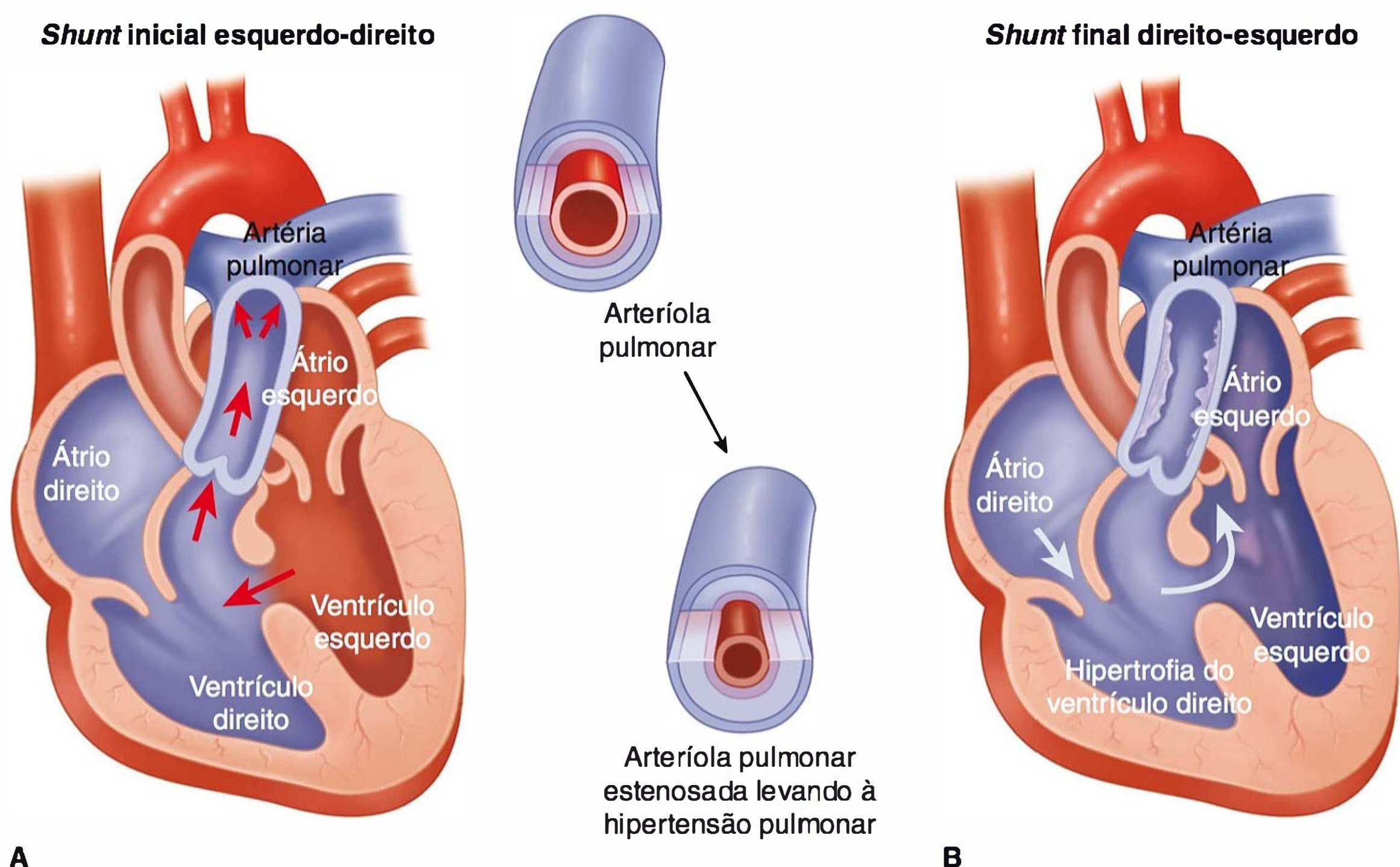
**Ventrículo único funcional.** Feinstein e colaboradores (2012) revisaram recentemente os avanços consideráveis obtidos nos tratamentos de pacientes com a *síndrome do coração esquerdo hipoplásico*. Atualmente há a expectativa de que quase 70% dessas mulheres sobrevivam até a vida adulta e muitas delas engravidem. Aquelas submetidas a reparo com *técnica de Fontan* têm maior risco de complicações, as quais incluem arritmias atriais e insuficiência cardíaca periparto (Nitsche, 2009). No relato de quatro gestações após reparo de Fontan, não houve mortes maternas, mas as complicações foram frequentes (Hoare, 2001). Em todos os casos o parto foi prematuro, duas tiveram arritmias supraventriculares, e duas evoluíram com insuficiência ventricular. Jain e colaboradores (2011) publicaram taxa de complicações igualmente altas em 15 mulheres com ventrículo direito sistêmico, ou seja, quando o ventrículo direito é o que bombeia sangue para a circulação sistêmica.

### Síndrome de Eisenmenger

Trata-se da hipertensão pulmonar secundária que se manifesta em razão de qualquer lesão cardíaca. A síndrome se instala quando a resistência pulmonar ultrapassa a resistência sistêmica, levando a *shunt* direito-esquerdo. Os defeitos subjacentes mais comuns são os dos septos atrial ou ventricular e o canal arterial persistente (**Figura 49-4**). As pacientes se mantêm assintomáticas por anos, mas finalmente a hipertensão pulmonar se torna suficientemente intensa para causar *shunting* direito-esquerdo, e poucos indivíduos sobrevivem até a quinta década de vida (Makaryus, 2006; Maxwell, 2010).

O prognóstico da gravidez depende da gravidade da hipertensão pulmonar, mas a sobrevida aumentou nos últimos 50 anos. As mulheres com síndrome de Eisenmenger toleram mal





**FIGURA 49-4** Síndrome de Eisenmenger causada por comunicação interventricular (CIV). **A.** *Shunting* direito-esquerdo substancial pela CIV levando a alterações morfológicas nas artérias menores e arteríolas pulmonares. Especificamente, hipertrofia da camada média, proliferação celular da íntima e fibrose levam a estreitamento ou fechamento da luz do vaso. Tais alterações vasculares produzem hipertensão pulmonar e resultam em reversão do *shunt* intracardíaco (**B**). Com a hipertensão pulmonar sustentada, frequentemente ocorre aterosclerose e calcificação nas grandes artérias pulmonares. Embora aqui se tenha representado a CIV, a síndrome de Eisenmenger também pode ocorrer em associação a uma grande comunicação interatrial ou a canal arterial patente.

a hipotensão, e a causa da morte costuma ser insuficiência ventricular direita com choque cardiogênico. A conduta nesses casos será discutida subsequentemente. Em uma revisão dos 44 casos até 1978, as taxas de mortalidade materna e perinatal foram de aproximadamente 50% (Gleicher, 1979). Em uma revisão subsequente de 73 gestações, Weiss e colaboradores (1998) descreveram uma taxa de mortalidade materna de 36%. Apenas 3 das 26 mortes ocorreram antes do parto e as demais morreram durante o trabalho de parto ou até um mês após o parto. Em um estudo mais recente com 13 gestantes, houve apenas uma morte materna 17 dias após o nascimento e cinco mortes perinatais (Wang, 2011).

## HIPERTENSÃO PULMONAR

A pressão normal média em repouso na artéria pulmonar varia entre 12 e 16 mmHg. No trabalho publicado por Clark e colaboradores (1989), a resistência vascular pulmonar no final da gestação foi de aproximadamente  $80 \text{ dyn/sec/cm}^{-5}$ , ou seja, 34% menos que o valor observado em não gestantes de  $120 \text{ dyne/sec/cm}^{-5}$ . A *hipertensão pulmonar* é uma observação hemodinâmica, e não um diagnóstico, e é definida em não grávidas como pressão pulmonar média superior a 25 mmHg.

A classificação da Organização Mundial de Saúde mostrada na [Tabela 49-8](#) foi adotada pelo American College of Cardiology e pela American Heart Association (McLaughlin, 2009). Há diferenças prognósticas e terapêuticas importantes entre a hipertensão pulmonar classificada no grupo I e nos demais grupos. A classificação no grupo I indica que há uma doença específica que afeta as arteríolas pulmonares. Aqui estão incluídas a hiper-

tensão pulmonar primária ou idiopática, assim como os casos secundários a uma causa conhecida como doença do tecido conectivo. Aproximadamente um terço das mulheres com esclerodermia e 10% daquelas com lúpus eritematoso sistêmico sofrem hipertensão pulmonar (Rich, 2005). Outras causas em mulheres jovens são a doença falciforme e a tireotoxicose (Sheffield, 2004). Outra causa, ainda, é a arteriopatia pulmonar plexogênica associada à cirrose e à hipertensão portal, tendo havido um relato de morte materna por esta causa (Sigel, 2007).

Os distúrbios do grupo II são os mais comumente encontrados em gestantes. Eles são secundários à hipertensão *venosa* pulmonar causada por distúrbios atriais, ventriculares ou valvares do coração esquerdo. Um exemplo típico é o da estenose mitral, discutida anteriormente. Por outro lado, quadros dos grupos III a V raramente são encontrados em mulheres jovens que de outra forma estão saudáveis.

## Diagnóstico

Os sintomas podem ser vagos, sendo a dispneia com esforço o mais comum deles. Com os distúrbios da classe II também costumam estar presentes a ortopneia e a dispneia noturna. Ocorrem angina e síncope quando o débito ventricular direito é fixo, o que sugere doença avançada. A radiografia do tórax frequentemente revela aumento das artérias do hilo pulmonar e atenuação da trama periférica. O exame também pode revelar causas parenquimatosas para a hipertensão. Embora a cateterização cardíaca continue sendo o critério padrão para mensuração das pressões na artéria pulmonar, o ecocardiograma não invasivo com frequência é utilizado para obter uma estimativa. Em 33 gestantes submetidas ao ecocardiograma e à cateteri-



**TABELA 49-8** Classificação da Organização Mundial de Saúde de algumas causas de hipertensão pulmonar

<b>I Hipertensão arterial pulmonar</b>
Idiopática – anteriormente hipertensão pulmonar “primária”
Familiar – por exemplo, gene do cromossomo 2 da superfamília do FTC
Associada a distúrbios do colágeno, <i>shunts</i> cardíacos congênitos esquerdo-direito, infecção pelo HIV, tireotoxicose, hemoglobinopatias falciformes, síndrome do anticorpo antifosfolípido, medicamentos dietéticos, hipertensão portal
Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
Outras
<b>II Hipertensão pulmonar com doença cardíaca do lado esquerdo</b>
Doença atrial ou ventricular do lado esquerdo
Doença valvar do lado esquerdo
<b>III Hipertensão pulmonar associada à doença pulmonar</b>
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doença pulmonar intersticial
Outras
<b>IV Hipertensão pulmonar causada por doença tromboembólica crônica</b>
<b>V Miscelânea</b>

HIV, vírus da imunodeficiência humana; FTC, fator transformador do crescimento. Adaptada de Simmoneau, 2004.

zação cardíaca, em um terço dos casos as pressões na artéria pulmonar foram significativamente superestimadas pelo ecocardiograma (Penning, 2001).

■ **Prognóstico**

A longevidade depende da causa e da gravidade do quadro por ocasião da descoberta. Por exemplo, apesar de invariavelmente fatal, a hipertensão pulmonar idiopática apresenta uma taxa de sobrevida em três anos de 60%, enquanto, para as doenças do colágeno, essa taxa é de apenas 35% (McLaughlin, 2004). Alguns distúrbios respondem a vasodilatadores pulmonares, bloqueadores dos canais de cálcio, análogos da prostaciclina ou bloqueadores dos receptores da endotelina, todos capazes de melhorar a qualidade de vida. Os análogos da prostaciclina, epoprostenol e trepostinil, reduzem acentuadamente a resistência vascular pulmonar, mas devem ser administrados por via parenteral (Humbert, 2004; Roeleveld, 2004). O aconselhamento pré-concepcional é imperativo, conforme enfatizado por Easterling e colaboradores (1999).

■ **Hipertensão pulmonar e gravidez**

A taxa de mortalidade materna é substantiva, mas a situação é ainda pior com a hipertensão pulmonar idiopática. No passado, havia dificuldades para identificar as causas e distinguir a gravidade da hipertensão. Assim, embora os casos graves de hipertensão arterial pulmonar idiopática fossem aqueles com pior prognóstico, presumiu-se, equivocadamente, que todos os tipos de hipertensão pulmonar fossem igualmente perigosos. Com o uso disseminado do ecocardiograma, lesões menos graves e com melhor prognóstico passaram a ser distinguidas. Curry (2012), Weiss (1998) e colaboradores revisaram 36 casos

de hipertensão pulmonar em gestantes e encontraram taxas de mortalidade de aproximadamente 30%. Bédard e colaboradores (2009) relataram que as estatísticas de mortalidade melhoraram na década que terminou em 2007, em comparação com aquelas da década terminada em 1996. As taxas de mortalidade foram, respectivamente, 25 e 38%. É importante ressaltar que quase 80% das mortes ocorreram no primeiro mês de pós-parto.

Em caso de doença grave, a gravidez é contraindicada, especialmente naquelas com alterações arteriais pulmonares – a maioria da classe I. Para a doença mais branda por outras causas – sendo a maioria do grupo II –, o prognóstico é muito melhor. Com o uso mais frequente do ecocardiograma e da cateterização da artéria pulmonar em mulheres jovens com cardiopatia, identificamos casos com hipertensão pulmonar leve a moderada que toleraram bem a gravidez, o trabalho de parto e o parto. Um exemplo, descrito por Sheffield e Cunningham (2004), é o da hipertensão pulmonar que ocorre com tireotoxicose, mas é reversível com o tratamento (Capítulo 58). De forma semelhante, Boggess e colaboradores (1995) descreveram os casos de nove mulheres com doença pulmonar intersticial restritiva e graus variáveis de hipertensão pulmonar, sendo que todas elas toleraram razoavelmente bem a gestação.

**Conduta**

O tratamento das gestantes sintomáticas consiste em limitar as atividades físicas e evitar a posição supina no final da gestação. Diuréticos, oxigênio suplementar e agentes vasodilatadores compõem a terapia-padrão para os sintomas. Alguns autores recomendam anticoagulação (Hsu, 2011; Larson, 2010). Além disso, há muitos relatos que descrevem o uso bem-sucedido de vasodilatadores arteriais pulmonares por via intravenosa em gestações de feto único e de gemelares (Badalian, 2000; Easterling, 1999; Garabedian, 2010). Entre os análogos da prostaciclina que podem ser administrados por via parenteral estão o epoprostenol e a treprostínila, enquanto a iloprostá deve ser inalada. Há relatos de sucesso com o uso de cada um deles durante a gravidez, mas os dados são insuficientes para que se possa optar por um em detrimento do outro. O óxido nítrico inalado é outra opção que tem sido empregada nos casos com descompensação cardiopulmonar aguda durante a gravidez ou no puerpério (Lane, 2011).

**Trabalho de parto e parto**

Essas mulheres correm maior risco durante o trabalho de parto e o parto quando há redução do retorno venoso e do enchimento ventricular direito, ambos associados à maioria das mortes maternas. Para evitar hipotensão, deve ser dada a devida atenção à indução da analgesia peridural e à prevenção, além de eventual tratamento de perda de sangue durante o parto. Parneix e colaboradores (2009) descreveram a analgesia raquiperidural em pequenas doses para cesariana. As gestantes com hipertensão pulmonar do grupo I tiveram parto bem-sucedido usando óxido nítrico ou iloprostá inalados (Lam, 2001; Weiss, 2000).

**MIOCARDIOPATIAS**

A American Heart Association define as miocardiopatias como um grupo heterogêneo de miocardiopatias associadas à disfunção mecânica e/ou elétrica. As mulheres afetadas geralmente, mas não invariavelmente, apresentam hipertrofia ou dilatação



impróprias do ventrículo. As cardiomiopatias têm várias causas que frequentemente são genéticas (Maron, 2006). Em geral, e como mostra a **Tabela 49-9**, as miocardiopatias podem ser divididas em dois grandes grupos:

- **Primárias:** miocardiopatias restritas unicamente ou predominantemente ao músculo cardíaco, por exemplo, a miocardiopatia hipertrófica, as miocardiopatias dilatadas e a miocardiopatia periparto;
- **Secundárias:** miocardiopatias causadas por distúrbios sistêmicos generalizados com envolvimento patológico do miocárdio, como diabetes melito, lúpus e doenças tireoidianas.

■ **Miocardiopatia hipertrófica**

Os estudos epidemiológicos sugerem que o distúrbio é comum, acometendo cerca de 1 a cada 500 adultos (Maron, 2004). A doença, caracterizada por hipertrofia cardíaca, desarranjo de miócitos e fibrose intersticial, é causada por mutações em qualquer um das mais de uma dúzia de genes que codificam as proteínas do sarcômero cardíaco. A herança é autossômica dominante, sendo a triagem genética complexa e ainda não clinicamente disponível (Osio, 2007; Spirito, 2006). A anormalidade no miocárdio caracteriza-se por hipertrofia miocárdica ventricular esquerda com gradiente de pressão em direção ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo. O diagnóstico é estabelecido pela identificação ecocardiográfica de um ventrículo esquerdo hipertrofiado e não dilatado na ausência de outras condições cardiovasculares.

A maioria das mulheres afetadas é assintomática, embora seja possível a ocorrência de dispneia, dor torácica, síncope e arritmias. As arritmias complexas podem evoluir com morte súbita, a forma mais frequente de morte. As pacientes assintomáticas com salvas de taquicardia ventricular são particu-

**TABELA 49-9** Algumas causas primárias e secundárias de miocardiopatia

<b>Causas primárias</b>
Genéticas: miocardiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica ventricular direita, não compactação do ventrículo esquerdo, doenças do armazenamento do glicogênio, doença do sistema de condução, miopatias mitocondriais, canalopatias iônicas
Mistas: predominantemente não genéticas, miocardiopatia dilatada e restritiva
Adquiridas: miocardite, estresse ( <i>takotsubo</i> ), miocardiopatia periparto
<b>Causas secundárias</b>
Infiltrativas: amiloidose, doença de Gaucher, doenças de Hurler e Hunter
Armazenamento: hemocromatose
Tóxicas: drogas, metais pesados
Endomiocárdicas: síndrome hipereosinofílica
Granulomatosa: sarcoidose
Endócrinas: diabetes melito, disfunção tireoidiana
Cardiofacial: síndrome de Noonan
Neuromuscular/neurológica: ataxia de Friedrich, neurofibromatose
Autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia

Adaptada de Maron, 2006.

larmente propensas à morte súbita. Em geral, os sintomas são agravados por exercício.

**Gravidez**

Embora alguns relatos tenham sugerido que a gravidez é bem tolerada, eventos cardíacos adversos são comuns. Thaman e colaboradores (2003) revisaram 271 gestações em 127 mulheres afetadas. Não houve mortes maternas, porém mais de 25% apresentaram pelo menos um sintoma cardíaco adverso, como dispneia, dor torácica ou palpitações. Singla e colaboradores (2011) descreveram o caso de uma gestante com miocardiopatia hipertrófica não diagnosticada que se apresentou com pré-eclâmpsia e infarto agudo do miocárdio.

A condução é semelhante à adotada para a estenose aórtica. O exercício vigoroso é proibido durante a gravidez. As mudanças bruscas de posição devem ser evitadas para prevenir vasodilatação reflexa e redução da pré-carga. De forma semelhante, os medicamentos que induzem diurese ou que reduzem a resistência vascular geralmente não são usados. Quando surgem sintomas, especialmente angina, devem ser administrados agentes  $\beta$ -bloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio. O tipo do parto é determinado por indicações obstétricas. A escolha da anestesia é controversa, e, na opinião de alguns autores, a anestesia geral é a mais segura (Pitton, 2007). Os lactentes raramente apresentam lesões hereditárias no nascimento.

■ **Miocardiopatia dilatada**

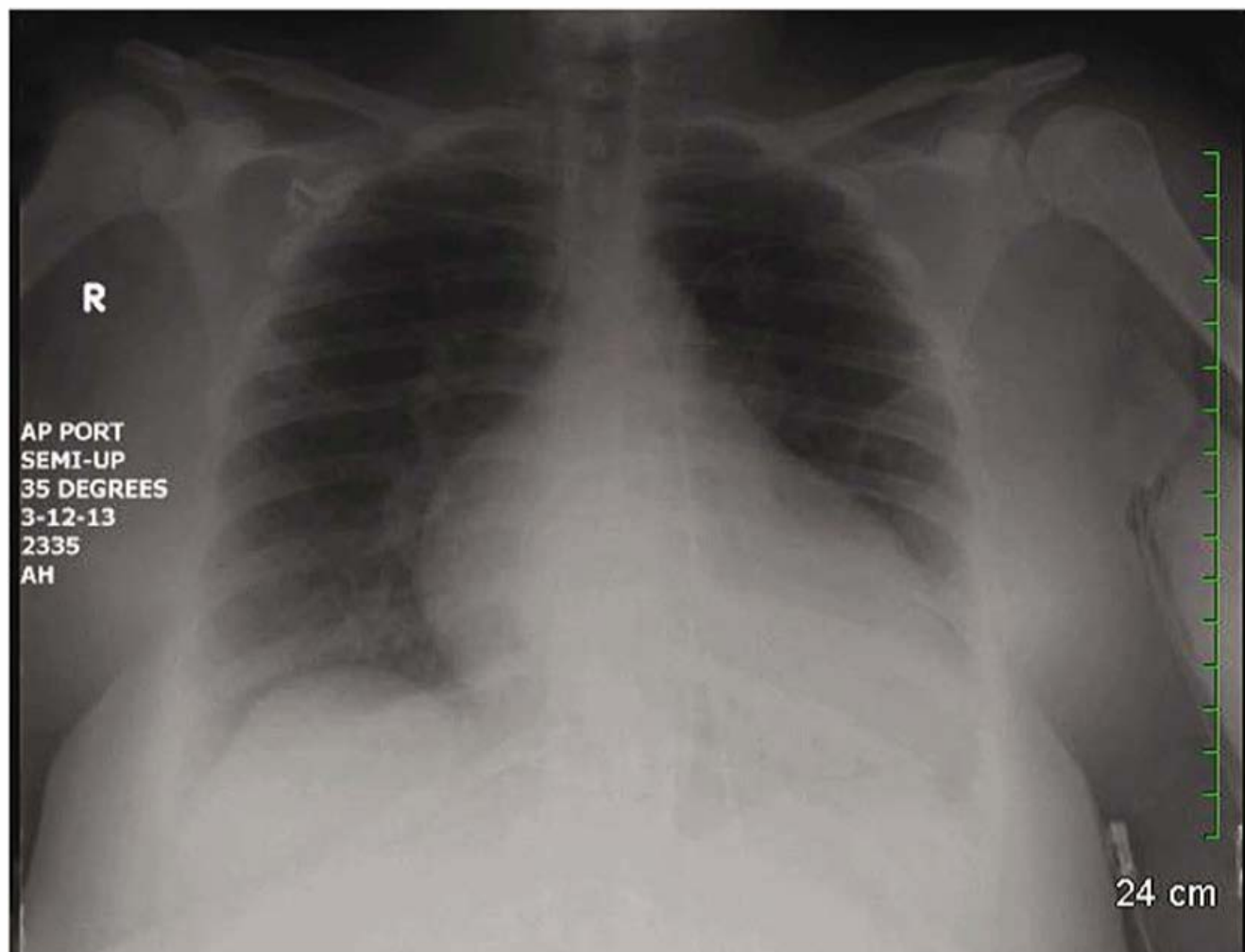
Caracteriza-se por aumento de ventrículo direito e/ou esquerdo e redução da função sistólica na ausência de doença coronária, valvar, congênita ou sistêmica reconhecida como causa da disfunção miocárdica. Embora haja muitas causas conhecidas de miocardiopatia dilatada, herdadas ou adquiridas, a etiologia permanece indefinida em aproximadamente metade dos casos (Stergiopoulos, 2011). Alguns casos resultam de infecções virais, incluindo miocardite e vírus da imunodeficiência humana (Barbaro, 1998; Felker, 2000). Outras causas, potencialmente reversíveis, são alcoolismo, consumo abusivo de cocaína e doença tireoidiana. Watkins e colaboradores (2011) revisaram as muitas mutações genéticas complexas associadas às formas herdadas de miocardiopatia dilatada.

**Miocardiopatia periparto**

Esse distúrbio é muito semelhante às outras formas de miocardiopatia dilatada não isquêmica exceto por sua peculiar relação com a gravidez (Pyatt, 2011). Atualmente, trata-se de diagnóstico por exclusão que se segue à investigação de insuficiência cardíaca periparto. Apesar do termo miocardiopatia periparto ser amplamente usado, até recentemente havia poucas evidências a corroborar a existência de uma miocardiopatia exclusivamente induzida por gravidez. Pearson (2000) relatou as conclusões de uma oficina conjunta do National Heart, Lung and Blood Institute e do Office of Rare Diseases que apontaram os seguintes critérios diagnósticos:

1. Surgimento de insuficiência cardíaca no último mês de gravidez ou nos cinco meses seguintes ao parto;
2. Ausência de causa identificável para a insuficiência cardíaca;
3. Ausência de doença cardíaca reconhecível antes do último mês da gravidez;





**FIGURA 49-5** Miocardiopatia periparto com leve edema pulmonar. Radiografia de tórax em incidência posteroanterior de mulher com coração anormalmente aumentado e ligeira opacificação peri-hilar compatível com miocardiopatia dilatada.

4. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo demonstrada pelos critérios ecocardiográficos clássicos, como redução da fração de ejeção ou encurtamento fracional junto com dilatação do ventrículo esquerdo (**Figura 49-5**).

A etiologia da miocardiopatia periparto permanece desconhecida e muitas possíveis causas – incluindo miocardite viral, resposta imune anormal à gravidez, resposta anormal ao aumento da carga hemodinâmica da gravidez, interações hormonais, desnutrição, inflamação e apoptose – foram propostas, mas não comprovadas (Elkayam, 2011). Outra teoria sugere que o estresse oxidativo na fase final da gravidez levaria à clivagem proteolítica da prolactina (Hilfiker-Kleiner, 2007). Observou-se que o fragmento de 16 kDa resultante da quebra de prolactina é cardiotóxico e capaz de prejudicar o metabolismo e a contratilidade dos cardiomiócitos. Com base nesse mecanismo proposto, sugeriu-se tratamento com bromocriptina em razão de sua ação inibitória da secreção de prolactina (**Capítulo 36**). De fato, houve pelo menos um estudo preliminar no qual a bromocriptina melhorou a recuperação de mulheres afetadas (Sliwa, 2010).

Outro mecanismo fascinante para explicar a etiologia da miocardiopatia periparto foi descrito por Patten (2012). Ele liga a miocardiopatia periparto à síndrome de pré-eclâmpsia. Isso é biologicamente plausível dado que os distúrbios hipertensivos frequentemente coexistem com a miocardiopatia periparto (Cunningham, 2012; Fong, 2014; Gunderson, 2011). Esses pesquisadores demonstraram que fatores antiangiogênicos, sabidamente associados à pré-eclâmpsia, podem induzir miocardiopatia periparto em camundongos suscetíveis. Assim, eles postularam que a miocardiopatia periparto seria uma doença vascular desencadeada por fatores antiangiogênicos que atuariam em um hospedeiro tornado suscetível por insuficiência de fatores pró-angiogênicos.

Atualmente, não havendo etiologia comprovada, o diagnóstico de miocardiopatia periparto depende da exclusão de outras causas de disfunção cardíaca. Bültmann e colaboradores (2005) estudaram amostras de biópsia endomiocárdica de 26 mulheres com miocardiopatia periparto e relataram

que mais de metade apresentaram evidências histológicas de “miocardite limítrofe”. Eles identificaram material genético de parvovírus B19, herpes-vírus humano tipo 6, vírus de Epstein-Barr e citomegalovírus. Os autores atribuíram esses achados à reativação de infecção viral latente que teria desencadeado uma reação autoimune. Em outro trabalho publicado foram descritos os casos de 28 gestantes atendidas no Parkland Hospital com insuficiência cardíaca periparto de etiologia desconhecida que inicialmente foram consideradas portadoras de miocardiopatia periparto (Cunningham, 1986). Em 21 desses casos, concluiu-se que a insuficiência cardíaca foi causada por cardiopatia hipertensiva, estenose mitral subclínica, obesidade ou miocardite viral. Particularmente relevante foi a constatação dos efeitos cardiomiopáticos subclínicos produzidos sobre a função ventricular por hipertensão crônica mesmo que de duração intermediária.

Após a exclusão de uma causa subjacente para a insuficiência cardíaca, o diagnóstico mais provável fica sendo miocardiopatia idiopática ou periparto. Assim, sua incidência depende em grande parte da aplicação que se tenha na busca de uma possível causa. Por esse motivo, a incidência publicada varia de 1 em 2.500 a 1 em 15.000 nascimentos. Em uma revisão do banco de dados do National Hospital Discharge Survey contendo informações de 3,6 milhões de nascimentos, calculou-se prevalência de 1 em 3.200 nascimentos (Mielniczuk, 2006). Em dois outros grandes estudos de base populacional foram citadas frequências de 1 em 2.000 a 2.800 (Gunderson, 2011; Harper, 2012). Em estudo anterior realizado no Parkland Hospital identificamos miocardiopatia idiopática apenas em aproximadamente 1 em 15.000 nascimentos, uma incidência semelhante à da miocardiopatia idiopática em mulheres jovens não grávidas (Cunningham, 1986).

**Prognóstico.** A distinção entre insuficiência cardíaca periparto por causa identificável e miocardiopatia idiopática tem relevância obstétrica. As mulheres com miocardiopatia verdadeira não evoluem bem enquanto grupo, e sua taxa de mortalidade imediata e em um ano varia entre 2 e 15% (Harper, 2012; Mielniczuk, 2006). Aproximadamente 50% das mulheres que sofrem de miocardiopatia periparto recuperam a função ventricular nos seis meses que se seguem ao parto, mas naquelas com insuficiência cardíaca persistente, a taxa de mortalidade se aproxima de 85% em cinco anos (Moioli, 2010).

Em um estudo realizado na Índia foram descritos os resultados de 36 mulheres com miocardiopatia periparto (Mandal, 2011). Cinco mulheres morreram por insuficiência cardíaca ou acidente vascular encefálico. Das seis mulheres que tiveram gravidez subsequente, uma morreu e duas evoluíram com insuficiência cardíaca. Em um estudo de seguimento no Haiti, Fett e colaboradores (2009) realizaram ecocardiograma a cada seis meses em 116 mulheres com miocardiopatia periparto. Apenas 28% dessas mulheres recuperaram a fração de ejeção ventricular esquerda superior a 0,51 e em 75% delas o nível não foi atingido antes de um ano.

Com acompanhamento médio de 39 meses, de Souza e colaboradores (2001) relataram que 18 de 44 dessas mulheres morreram por insuficiência cardíaca em estágio terminal. Resultados semelhantes em longo prazo foram identificados em um questionário junto aos membros do American College of Cardiology (Elkayam, 2001). Os entrevistados afirmaram que o retorno à função ventricular normal não garante gestação livre



de problemas, e que se outra gravidez for tentada em mulher com fração de ejeção persistentemente inferior a 0,5 seu curso não será brando.

### ■ Outras causas primárias de miocardiopatia

#### Displasia arritmogênica do ventrículo direito

Esse tipo peculiar de miocardiopatia é definido histologicamente por substituição progressiva do miocárdio do ventrículo direito por tecido adiposo e fibroso. Como será descrito adiante, esse distúrbio predispõe à ocorrência de taquiarritmias ventriculares. Estimou-se prevalência de 1 em 5.000 e essa displasia é uma das causas de morte súbita, particularmente em indivíduos jovens (Elliott, 2008). O risco adicional na gravidez em mulheres com displasia arritmogênica do ventrículo direito não foi determinado. Contudo, com base em uma revisão sistemática, Krul e colaboradores (2011) desaconselharam a gravidez para essas mulheres.

#### Miocardiopatia restritiva

Essa miocardiopatia hereditária é provavelmente o tipo mais raro. Caracteriza-se por padrão de enchimento ventricular no qual a maior rigidez do miocárdio produz elevação abrupta da pressão ventricular com aumento discreto no volume (Elliott, 2008). Considerando a evolução clínica grave em pacientes não grávidas e o prognóstico geral desanimador, não é aconselhável que as portadoras engravidem (Krul, 2011).

## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Independentemente da condição subjacente causadora da disfunção cardíaca, as mulheres que evoluem com insuficiência cardíaca periparto quase sempre apresentam complicações obstétricas que contribuem para ou desencadeiam a insuficiência cardíaca. Por exemplo, a pré-eclâmpsia é comum e pode desencadear insuficiência pós-carga. O estado de alto débito causado por hemorragia e anemia aguda aumentam a carga de trabalho cardíaco e amplificam os efeitos fisiológicos da função ventricular já comprometida. De forma semelhante, a infecção e a sepse aumentam muito o débito cardíaco e a demanda de oxigênio, e a sepse pode deprimir a função do miocárdio ([Capítulo 47](#)).

Conforme descrito no [Capítulo 50](#), em muitas populações, a hipertensão crônica com pré-eclâmpsia superposta é a causa mais frequente de insuficiência cardíaca em gestantes. Muitas dessas mulheres apresentam hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Em alguns casos, hipertensão leve não diagnosticada produz miocardiopatia oculta que, com o efeito adicional da pré-eclâmpsia, causa insuficiência cardíaca periparto aparentemente inexplicável. Conforme discutido ao longo do [Capítulo 48](#), a obesidade é um cofator importante para hipertensão arterial crônica e leva à hipertrofia ventricular excêntrica. No Framingham Heart Study, a obesidade, como variável isolada, esteve associada a risco dobrado de insuficiência cardíaca em mulheres não grávidas (Kenchiah, 2002).

### ■ Diagnóstico

A insuficiência cardíaca congestiva pode ter instalação gradual ou se apresentar agudamente na forma de edema pulmonar. O primeiro sinal de alerta provavelmente é a presença de esterto-

res na base pulmonar, frequentemente acompanhados por tosse noturna (Jessup, 2003). O declínio súbito na capacidade de realizar tarefas cotidianas, dispneia crescente aos esforços e/ou crises de sufocação com tosse são sintomas de falência cardíaca grave. Entre os possíveis sinais clínicos estão hemoptise, edema progressivo, taquipneia e taquicardia. A dispneia é universal e os demais possíveis sintomas são ortopneia, palpitações e dor retroesternal (Sheffield, 1999). Entre os achados característicos estão cardiomegalia e edema pulmonar (ver [Figura 49-5](#)). De forma crônica, em geral há falência sistólica e os achados ecocardiográficos incluem fração de ejeção inferior a 0,45 ou encurtamento fracional menor que 30%, ou ambos, e volume diastólico final superior a 2,7 cm/m<sup>2</sup> (Hibbard, 1999). É possível haver insuficiência diastólica concomitante, dependendo da causa subjacente.

### ■ Conduta

O edema pulmonar por insuficiência cardíaca em geral responde rapidamente à administração de diuréticos para redução da pré-carga. A hipertensão arterial é comum e a redução da pós-carga pode ser obtida com o uso de hidralazina ou outro vasodilatador. Em razão dos efeitos significativos sobre o feto, os inibidores da enzima conversora da angiotensina devem ser suspensos até que a criança tenha nascido ([Capítulo 12](#)). Com a insuficiência cardíaca crônica é alta a incidência de tromboembolismo e, conseqüentemente, recomenda-se profilaxia com heparina.

Os dispositivos de assistência ao ventrículo esquerdo (DAVE) são empregados mais frequentemente para tratamento de insuficiência cardíaca aguda e crônica. Entretanto, há poucos relatos que descrevem seu uso durante a gestação (LaRue, 2011; Sims, 2011). Foi publicado um caso em que a oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) salvou a vida de uma paciente com miocardiopatia fulminante (Smith, 2009).

## ENDOCARDITE INFECCIOSA

A infecção bacteriana de uma valva cardíaca envolve o endotélio cardíaco e geralmente resulta em vegetações valvares. Nos EUA, as pacientes com maior risco são aquelas com cardiopatia congênita, usuárias de drogas intravenosas, doença valvar degenerativa e dispositivos intracardíacos (Karchmer, 2012). A *endocardite bacteriana subaguda* costuma ser causada por infecção bacteriana de baixa virulência sobreposta a uma lesão estrutural. Em geral, são infecções de valva original. Os microrganismos que mais causam endocardite indolor são os estreptococos do grupo viridans, os *Staphylococcus* ou as espécies de *Enterococcus*. Entre os pacientes consumidores de drogas injetáveis e aqueles com infecções relacionadas com cateter, o *Staphylococcus aureus* é o microrganismo predominante. O *Staphylococcus epidermidis* frequentemente causa infecção em prótese valvar. *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria gonorrhoea* podem causar doença aguda e fulminante. A endocardite anteparto também foi descrita com *Neisseria sicca* e *Neisseria mucosa*, sendo que a última pode causar morte materna (Cox, 1988; Deger, 1992). Foram descritos poucos casos de endocardite por estreptococos do grupo B (Kangavari, 2000). Foi descrito um caso de endocardite por *Escherichia coli* após cesariana em uma paciente jovem que apesar disso está saudável (Kulaš, 2006).



■ Diagnóstico

Os sintomas de endocardite são variáveis e, com frequência, manifestam-se de forma insidiosa. Febre, em geral com calafrios, é encontrada em 80 a 90% dos casos, ausculta-se sopro cardíaco em 80 a 85% desses pacientes, e anorexia, fadiga e outros sintomas constitucionais são comuns. O quadro frequentemente é descrito como “semelhante ao da gripe” (Karchmer, 2012). Outros possíveis achados são anemia, proteinúria e manifestações de lesões embólicas, como petéquias, manifestações neurológicas focais, dor torácica ou abdominal e isquemia em um membro. Em alguns casos, instala-se quadro de insuficiência cardíaca. Os sintomas podem persistir por várias semanas antes de ser feito o diagnóstico, sendo necessário alto índice de suspeita.

O diagnóstico é feito com a utilização dos *critérios de Duke*, que incluem hemocultura positiva para os organismos típicos e evidência de acometimento endocárdico (Hoen, 2013; Pierce, 2012). O ecocardiograma pode ser diagnóstico, porém as lesões com menos de 2 mm de diâmetro ou localizadas na valva atrio-ventricular direita (tricúspide) podem passar despercebidas. Em caso de dúvida, o ecocardiograma transesofágico (ETE) é preciso e informativo. É importante ressaltar que o resultado negativo de exame ecocardiográfico não exclui endocardite.

■ Conduta

O tratamento é fundamentalmente clínico; se necessário, com abordagem cirúrgica oportuna. A informação do organismo infectante e sua sensibilidade aos antimicrobianos é essencial para a escolha da antibioticoterapia apropriada mais sensível. As diretrizes para antibioticoterapia adequada são publicadas e atualizadas regularmente pelas sociedades profissionais (Hoen, 2013). A maioria dos estreptococos é sensível à penicilina G, ceftriaxona ou vancomicina administradas por via endovenosa por 4 a 6 semanas, além de gentamicina por 2 a 4 semanas. Nas infecções complicadas há necessidade de tratamento mais longo, e as mulheres alérgicas à penicilina devem ser dessensibilizadas ou tratadas com ceftriaxona ou vancomicina por via endovenosa durante quatro semanas. Estafilococos, enterococos e outros organismos são tratados de acordo com o antibiograma durante 4 a 6 semanas (Darouiche, 2004; Karchmer, 2012). As infecções de próteses valvares geralmente são tratadas durante seis semanas. Bacteremia recalcitrante e insuficiência cardíaca causada por disfunção valvar são algumas das razões que justificam a substituição em caso de infecção valvar persistente.

■ Endocardite na gravidez

A endocardite infecciosa é incomum na gravidez e no puerpério. O tratamento é o já descrito. Ao longo de sete anos, a incidência de endocardite no Parkland Hospital foi de aproximadamente 1 em 16.000 partos e 2 em cada 7 mulheres foram a óbito (Cox, 1988). Com base em suas revisões, Seaworth (1986) e Cox (1989) publicaram taxa de mortalidade materna de 25 a 35%.

Profilaxia para endocardite

Durante anos, os pacientes com problemas valvares reais ou imaginários foram tratados com antibioticoterapia profilática periprocedimento para endocardite. Isso ocorreu apesar da da eficácia desse tipo de profilaxia ser questionada. Contudo,

**TABELA 49-10** Antibioticoterapia profilática para endocardite infecciosa em pacientes de alto risco

<b>ACOG (2011a):</b> Padrão (IV): ampicilina 2 g ou cefazolina ou ceftriaxona 1 g Alérgicos à penicilina (IV): cefazolina ou ceftriaxona 1 g ou clindamicina 600 mg Oral: amoxicilina 2 g
<b>American Heart Association (Wilson, 2007):</b> Padrão: ampicilina 2 g IV ou IM; ou amoxicilina 2 g VO Alérgicos à penicilina: claritromicina ou azitromicina 500 mg VO; cefalexina 500 mg VO; clindamicina 600 mg VO, IV ou IM; ou cefazolina ou ceftriaxona 1 g IV ou IM

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; IM, intramuscular; IV, intravenosa; VO, via oral.

atualmente, as recomendações são mais estritas. A American Heart Association recomenda profilaxia para procedimentos odontológicos naqueles pacientes com prótese valvar; endocardite prévia; cardiopatia congênita cianótica não reparada, não totalmente reparada ou nos seis meses seguintes ao reparo completo; e valvopatia após transplante cardíaco (Wilson, 2007). Da mesma forma, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011a) não recomenda profilaxia para endocardite em caso de parto vaginal ou de cesariana na ausência de infecção pélvica. A exceção é o pequeno subgrupo de pacientes citados anteriormente. As mulheres com maior risco de endocardite são aquelas com cardiopatia cianótica, prótese valvar ou ambas.

Quando houver indicação e para mulheres que ainda não estejam recebendo antibioticoterapia intraparto para outro motivo com cobertura para endocardite, os esquemas profiláticos encontram-se na [Tabela 49-10](#). Se possível, a administração deve ser feita 30 a 60 minutos antes da hora prevista para o parto. Apesar dessas novas recomendações, a profilaxia ainda é feita com exagero, provavelmente em razão das recomendações prévias mais liberais. Em um estudo realizado em nossa instituição, apenas 6 das 50 pacientes que receberam antibioticoterapia profilática para endocardite tinham indicação apropriada (Pocock, 2006).

ARRITMIAS

As arritmias cardíacas tanto recentes quanto preexistentes costumam ser observadas durante a gravidez, o trabalho de parto, o parto e o puerpério (Gowda, 2003). Em um estudo de 73 mulheres com história de taquicardia supraventricular, *flutter* ou fibrilação atriais paroxísticas, ou taquicardia ventricular, as taxas de recidiva durante a gestação foram de 50, 52 e 27%, respectivamente (Silversides, 2006). Os mecanismos responsáveis pela maior incidência de arritmias durante a gravidez não foram elucidados. De acordo com Eghbali e colaboradores (2006), o remodelamento elétrico cardíaco adaptativo dos genes dos canais de potássio talvez seja importante. Talvez a hipopotassemia leve e fisiológica da gravidez e/ou o aumento fisiológico na frequência cardíaca induzam às arritmias ([Capítulo 4](#)). Alternativamente, talvez as arritmias sejam mais detectadas em razão da maior frequência típica de consultas do cuidado pré-natal.



### ■ Bradiarritmias

As bradiarritmias, incluindo o bloqueio cardíaco completo, são compatíveis com gravidez bem-sucedida. Algumas mulheres com bloqueio cardíaco completo sofrem síncope durante o trabalho de parto e parto, às vezes com indicação de instalação de marca-passo cardíaco temporário (Hidaka, 2006). Em nossas experiências, assim como nas de Hidaka (2011) e de Jaff (1987) e colaboradores, as mulheres com marca-passo artificial permanentemente em geral toleram bem a gravidez. Com os dispositivos de frequência fixa, o débito cardíaco aparentemente melhora com o aumento do volume de ejeção.

### ■ Taquicardia supraventricular

A arritmia mais encontrada em mulheres em idade fértil é a *taquicardia supraventricular paroxística* (Robins, 2004). Quando diagnosticada em não gestante, aproximadamente um terço das mulheres apresenta um episódio durante a gravidez (Maxwell, 2010). Por outro lado, raramente ocorrem *fibrilação e flutter atriais* pela primeira vez durante a gravidez. De fato, a instalação recente de fibrilação atrial determina investigação de etiologias subjacentes, incluindo anomalias cardíacas, hipertireoidismo, embolia pulmonar, intoxicação por drogas e distúrbios eletrolíticos (DiCarlo-Meacham, 2011). Entre as principais complicações está o AVE embólico que, quando associado à estenose mitral, é possível haver edema de pulmão no final da gravidez caso haja aumento da frequência ventricular.

O tratamento das taquicardias supraventriculares pode incluir manobras vagais – Valsalva, massagem do seio carotídeo, força para baixo e imersão da face em água gelada – que servem para aumentar o tônus vagal e bloquear o nó atrioventricular (Link, 2012). A adenosina intravenosa é um nucleotídeo endógeno de ação muito breve que também bloqueia a condução no nó atrioventricular. Nossa casuística é semelhante a de outros autores e indica que a adenosina é segura e efetiva para cardioversão em gestantes hemodinamicamente estáveis (Maxwell, 2010; Robins, 2004). Foi descrita bradicardia fetal transitória com o uso de adenosina (Dunn, 2000).

A cardioversão elétrica com ajuste de energia padrão não está contraindicada na gravidez, mas a vigilância é importante. Barnes e colaboradores (2002) descreveram um caso em que a cardioversão por corrente direta deu origem à contração uterina sustentada, produzindo bradicardia fetal. Se a cardioversão fracassar ou não for segura em razão de trombos concomitantes, haverá necessidade de anticoagulação em longo prazo e controle da frequência cardíaca com medicamentos (DiCarlo-Meacham, 2011).

A gravidez pode predispor mulheres portadoras de *síndrome de Wolff-Parkinson-White* (WPW) de resto assintomáticas a arritmias (Maxwell, 2010). Em um estudo de 25 mulheres que tiveram taquicardia supraventricular diagnosticada antes da gravidez, 3 das 12 com síndrome de WPW e 6 das 13 sem a síndrome evoluíram com taquicardia supraventricular durante a gravidez. Em algumas pacientes é indicada a ablação da via acessória (Pappone, 2003). Para isso, a dose de radiação fetal associada ao procedimento fluoroscópico é inferior a 1 cGy (Damilakis, 2001).

### ■ Taquicardia ventricular

A taquicardia ventricular é rara em mulheres jovens saudáveis sem doença cardíaca subjacente. Brodsky e colaboradores (1992)

descreveram os casos de sete mulheres com taquicardia ventricular de início recente e revisaram 23 relatos publicados. A maioria dessas mulheres não apresentava cardiopatia estrutural. Em 14 casos a taquicardia foi desencadeada por exercício físico ou por estresse psicológico. Entre as anormalidades encontradas estavam dois casos de infarto do miocárdio, dois de prolongamento do intervalo QT e um caso com taquicardia induzida por anestesia. Os autores concluíram que eventos da gestação desencadearam a taquicardia e recomendaram terapia com  $\beta$ -bloqueador para seu controle. Como discutido anteriormente, a displasia arritmogênica do ventrículo direito ocasionalmente resulta em taquiarritmias ventriculares (Lee, 2006). Se houver instabilidade, indica-se cardioversão de emergência e, nesse caso, as configurações energéticas padrão para adultos são adequadas (Jeejeebhoy, 2011; Nanson, 2001).

### ■ Intervalo QT prolongado

O prolongamento do intervalo QT predispõe os portadores a uma arritmia ventricular potencialmente fatal, conhecida como *torsades de pointes* (Roden, 2008). Dois trabalhos envolvendo um total combinado de 502 gestantes com *síndrome do QT longo* relataram aumento significativo nos eventos cardíacos pós-parto, mas não durante a gravidez (Rashba, 1998; Seth, 2007). Os autores sugeriram que o aumento normal da frequência cardíaca durante a gravidez talvez tenha efeito protetor parcial. Paradoxalmente, demonstrou-se que a terapia com  $\beta$ -bloqueador reduz o risco de *torsades de pointes* em pacientes com síndrome do QT longo e deve ser mantida durante a gravidez e no pós-parto (Gowda, 2003; Seth, 2007). É importante ressaltar que muitos medicamentos, incluindo alguns que podem ser usados durante a gravidez, como azitromicina, eritromicina e claritromicina, predispõem ao prolongamento do QT (Al-Khatib, 2003; Ray, 2012; Roden, 2004).

## DOENÇAS DA AORTA

### ■ Dissecção aórtica

A síndrome de Marfan e a coarctação são duas doenças da aorta que colocam a gestante em risco de dissecção aórtica. De fato, metade dos casos de dissecção em mulheres jovens está relacionada à gravidez (O’Gara, 2004). Outros fatores de risco são valva aórtica bicúspide e síndrome de Turner ou de Noonan. Pepin e colaboradores (2000) relataram alta taxa de dissecção ou de ruptura aórtica nos pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos ([Capítulo 59](#)). Embora os mecanismos envolvidos não tenham sido esclarecidos, o evento iniciante é a laceração da camada íntima da aorta, seguida por hemorragia para a camada média e, finalmente, ruptura.

Na maioria dos casos, a dissecção da aorta manifesta-se na forma de dor torácica intensa, descrita como rasgante, dilacerante ou em punhalada. A redução ou o desaparecimento dos pulsos periféricos, juntamente com a detecção de sopro de insuficiência aórtica surgido recentemente, são sinais físicos importantes. O diagnóstico diferencial para dissecção da aorta inclui infarto do miocárdio, embolia pulmonar, pneumotórax e ruptura de valva aórtica, assim como catástrofes obstétricas, especialmente descolamento de placenta e ruptura uterina (Lang, 1991).

Mais de 90% dos pacientes com dissecção da aorta apresentam radiografia do tórax anormal. A angiografia da aorta é o método mais definitivo para confirmação do diagnóstico. En-



tretanto, exames de imagem não invasivos – ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM) – são usados com maior frequência. A urgência do quadro clínico geralmente determina a escolha do procedimento.

O tratamento clínico inicial deve ser administrado com o intuito de reduzir a pressão arterial. Em sua maioria, as dissecções proximais necessitam de ressecção, se necessário, com substituição da valva aórtica. As dissecções distais são mais complexas e muitas são tratadas clinicamente. A sobrevida em pacientes não grávidas não aumenta por reparo eletivo de aneurismas de aorta abdominal menores que 5,5 cm (Lederle, 2002).

### ■ Síndrome de Marfan

Esse distúrbio autossômico dominante tem alto grau de penetrância. A incidência é de 2 a 3 por 10.000 indivíduos e não há predileção racial ou étnica (Ammash, 2008). O diagnóstico pré-natal geralmente é possível por meio de análise de ligação (**Capítulo 13**). A síndrome é causada por uma *fibrilina* anormal – um componente da elastina – induzida por qualquer uma das várias mutações no gene *FBN1* localizado no cromossomo 15q21 (Biggin, 2004). Assim, a síndrome de Marfan é um distúrbio do tecido conectivo caracterizado por debilidade tecidual generalizada que pode resultar em complicações cardiovasculares perigosas. Como todos os tecidos estão envolvidos, outros defeitos são frequentes, inclusive frouxidão articular e escoliose. A dilatação aórtica progressiva causa insuficiência da valva aórtica, podendo haver endocardite infecciosa e prolapso com insuficiência da valva mitral. A dilatação aórtica e o aneurisma dissecante são as anormalidades mais sérias. A morte precoce é causada por insuficiência valvar e insuficiência cardíaca, ou por aneurisma dissecante.

### Efeitos da gravidez na síndrome de Marfan

No passado, os relatos de casos refletiam resultados tendenciosos, e a taxa de mortalidade materna era amplificada de forma imprecisa (Elkayam, 1995). Em uma avaliação prospectiva de 21 mulheres e 45 gestações acompanhadas no Johns Hopkins Hospital, apenas duas tiveram dissecção e uma faleceu depois do parto em razão de infecção do enxerto (Rossiter, 1995). Embora não tenha havido mortes maternas entre 14 mulheres acompanhadas por Rahman e colaboradores (2003), duas necessitaram de correção cirúrgica de aneurisma aórtico. Esses pesquisadores concluíram que a dilatação aórtica superior a 40 mm ou a disfunção da valva mitral são fatores de alto risco para complicações cardiovasculares potencialmente fatais durante a gravidez. Inversamente, as mulheres com dilatação mínima ou nula e aquelas com função cardíaca normal ao ecocardiograma devem ser aconselhadas acerca do risco potencial pequeno, porém grave, de dissecção aórtica.

A raiz aórtica costuma medir cerca de 2 cm e durante a gravidez normal aumenta ligeiramente (Easterling, 1991). Com a síndrome de Marfan, se a raiz da aorta atinge 4 cm, é mais provável haver dissecção. Se a dilatação alcança 5 a 6 cm, deve-se considerar a possibilidade de cirurgia eletiva antes da gravidez (Gott, 1999; Williams, 2002). A terapia profilática com  $\beta$ -bloqueador tornou-se padrão de cuidado em gestantes com síndrome de Marfan por reduzir o estresse hemodinâmico sobre a aorta ascendente e retardar a dilatação (Simpson, 2012). O parto vaginal com analgesia regional e segundo estágio assistido parecem seguros para as gestantes com diâmetro da raiz da aorta inferior a 4 cm.

Quando a raiz da aorta mede 4 a 5 cm ou mais, recomenda-se cesariana com consideração para substituição da aorta proximal por enxerto de prótese (Simpson, 2012). Foram descritos casos bem-sucedidos de substituição da raiz da aorta durante a gravidez, mas a cirurgia também foi associada a dano cerebral hipóxico-isquêmico fetal (Mul, 1998; Seeburger, 2007). Há diversos relatos de casos que descrevem a cesariana de emergência em mulheres com dissecção aguda tipo A reparada com sucesso junto com a retirada do bebê (Guo, 2011; Haas, 2011; Papatsonis, 2009).

### Resultados perinatais

Os resultados obstétricos de 63 mulheres com síndrome de Marfan, em um total de 142 gestações, foram revisados por Meijboom e colaboradores (2006). Dos 111 partos após 20 semanas, 15% foram prematuros e em 5% houve rotura prematura das membranas. Houve oito mortes perinatais e metade dos neonatos sobreviventes foram subsequentemente diagnosticados com síndrome de Marfan.

### ■ Coarctação da aorta

Trata-se de lesão relativamente rara, frequentemente acompanhada por anormalidades de outras grandes artérias. Das pacientes afetadas, 25% tinham valva da aorta, e outras 10% aneurismas das artérias cerebrais. Outras lesões associadas são canal arterial persistente, defeitos septais e síndrome de Turner. A circulação colateral com origem acima da coarctação sofre remodelamento e expansão, com frequência alcançando uma extensão impressionante, a ponto de causar erosão localizada das margens costais em razão da hipertrofia das artérias intercostais. Os sinais típicos são hipertensão nos membros superiores, com pressão normal ou reduzida nos inferiores. Diversos autores descreveram diagnóstico durante a gravidez com imagem por RM (Dizon-Townson, 1995; Sherer, 2002; Zwiers, 2006).

### Efeitos da gravidez sobre a coarctação

As principais complicações são insuficiência cardíaca congestiva após hipertensão grave de longa duração, endocardite bacteriana de valva da aorta e ruptura da aorta. Considerando que a hipertensão arterial pode se agravar durante a gravidez, geralmente há indicação de terapia anti-hipertensiva com  $\beta$ -bloqueador. A ruptura da aorta é mais provável no final da gestação ou no período inicial de pós-parto. Também é possível haver hemorragia cerebral de *aneurisma no polígono de Willis*. Beauchesne e colaboradores (2001) descreveram os resultados de 188 gestações na Mayo Clinic. Cerca de 33% tinham hipertensão relacionada com gradientes significativos na coarctação, e uma paciente faleceu em razão de dissecção com 36 semanas de gestação. Utilizando dados da United States Nationwide Inpatient Sample entre 1998 e 2007, Krieger e colaboradores (2011) estudaram quase 700 partos entre mulheres com coarctação. As complicações ligadas à hipertensão foram 3 a 4 vezes mais frequentes nas mulheres com coarctação. É importante ressaltar que quase 5% das mulheres com coarctação tiveram desfecho cardiovascular adverso – morte materna, insuficiência cardíaca, arritmia, episódio de embolia cerebral ou embolia em outro local – em comparação com 0,3% das mulheres usadas como controle. No total, 41% das mulheres com coarctação foram submetidas à cesariana contra 26% no grupo-controle.



A insuficiência cardíaca congestiva requer esforços vigorosos para melhorar a função cardíaca, podendo justificar a interrupção da gravidez. Alguns autores recomendaram ressecção da coarctação durante a gravidez para proteger contra a possibilidade de aneurisma dissecante e ruptura da aorta. Há risco significativo, especialmente para o feto, uma vez que todas as colaterais devem ser pinçadas por períodos variáveis.

Alguns autores recomendam cesariana para prevenir elevações transitórias da pressão arterial que possam acarretar ruptura da aorta ou de aneurismas cerebrais coexistentes. No entanto, a evidência disponível sugere que a indicação de cesariana deve se limitar aos fatores obstétricos.

## CARDIOPATIA ISQUÊMICA

As estatísticas dos Estados Unidos indicam que a taxa de mortalidade por doença cardíaca coronariana entre todas as mulheres com idades entre 35 e 44 anos vem aumentando em média 1,3% ao ano desde 1997 (Ford, 2007). Ainda assim, *doença arterial coronariana e infarto do miocárdio* são complicações raras da gravidez. Em revisão nos registros de altas nos hospitais da Califórnia (EUA), entre 1991 e 2000, Ladner e colaboradores (2005) relataram infarto do miocárdio em 2,7 a cada 100.000 partos. James e colaboradores (2006) utilizaram o banco de dados do Nationwide Inpatient Sample e relataram infarto agudo do miocárdio em 6,2 por 100.000 partos. Nos hospitais canadenses, entre 1970 e 1998, MacArthur e colaboradores (2006) relataram incidência de isquemia miocárdica periparto de 1,1 por 100.000 partos.

As gestantes com coronariopatia comumente apresentam fatores de risco clássicos, como diabetes melito, tabagismo, hipertensão arterial, hiperlipidemia e obesidade (James, 2006). Como uma observação a parte, um grande estudo prospectivo de base populacional realizado na Alemanha, identificou que as mulheres que haviam tido abortamentos espontâneos ou natimortos recorrentes também apresentavam risco substancialmente maior de posterior infarto do miocárdio (Kharazmi, 2011). Embora as razões para tal associação não tenham sido especificamente estudadas, há alguns quadros, como determinadas trombofilias, associados a ambos ([Capítulo 59](#)).

Bagg e colaboradores (1999) revisaram a evolução de 22 gestantes diabéticas com cardiopatia isquêmica da classe H de White (ver [Capítulo 57](#)). Esses e outros autores comprovaram taxas de mortalidade extraordinariamente altas naquelas que sofreram infarto do miocárdio (Pombar, 1995; Reece, 1986). Foi descrita obstrução de coronária em duas gestantes tabagistas com hipercolesterolemia após injeção intramuscular rotineira de 0,5 mg de ergometrina (Mousa, 2000; Sutaria, 2000). Schulte-Sasse (2000) descreveu isquemia do miocárdio associada ao uso de supositório vaginal de prostaglandina E<sub>1</sub> para indução do trabalho de parto.

A rotina diagnóstica durante a gravidez não difere daquela em paciente não grávida. A dosagem dos níveis séricos da proteína contrátil específica do tecido cardíaco, *troponina I*, proporciona um diagnóstico acurado (Shade, 2002). Shivers e colaboradores (1999) confirmaram que a troponina I não é detectável na gravidez próxima do termo (Apêndice). Koscica e colaboradores (2002) observaram que os níveis não aumentam após parto vaginal ou cesariana. Contudo, é importante ressaltar que os níveis de troponina I foram maiores em gestantes

com pré-eclâmpsia em comparação com as controles normotensas (Atalay, 2005; Yang, 2006).

## Gravidez em caso de cardiopatia isquêmica prévia

A conveniência de uma gravidez em mulheres que tenham sofrido infarto do miocárdio não está esclarecida. A cardiopatia isquêmica é caracteristicamente progressiva e, por estar habitualmente associada à hipertensão arterial ou ao diabetes melito, a gravidez não parece ser aconselhável na maioria dessas mulheres. Vinatier e colaboradores (1994) revisaram 30 gestações em mulheres que haviam tido *infarto em momento distante da gravidez*. Ainda que nenhuma delas tenha morrido, quatro tiveram insuficiência cardíaca congestiva e quatro apresentaram agravamento da angina durante a gravidez. Pombar e colaboradores (1995) revisaram os resultados em mulheres com cardiopatia isquêmica e infarto associados ao diabetes. Três haviam sido submetidas a enxerto de *bypass* de artéria coronária antes da gravidez. Das 17 mulheres estudadas, oito morreram durante a gravidez. Certamente a gravidez aumenta a carga de trabalho cardíaco, e todos esses pesquisadores concluíram que o desempenho ventricular deveria ser avaliado com ventriculografia, cintilografia, ecocardiograma ou angiografia coronariana antes da concepção. Se não houver disfunção ventricular significativa, é provável que a gravidez seja bem tolerada.

Para as mulheres que engravidem antes desses exames serem realizados, há indicação de ecocardiograma. Pode-se solicitar teste de tolerância a exercícios e a ventriculografia com radioisótopos resulta em exposição mínima do feto à radiação ([Capítulo 46](#)). Zaidi e colaboradores (2008) descreveram, para definir melhor a extensão e a gravidade do infarto, o uso de RM cardiovascular seriada com sequências ponderadas em T2 em paciente que tenha sofrido infarto do miocárdio durante o primeiro trimestre da gravidez.

## Infarto do miocárdio durante a gravidez

A taxa de mortalidade para infarto do miocárdio ocorrido durante a gravidez é maior em comparação com mulheres não grávidas de idade compatível. Hankins e colaboradores (1985) revisaram 68 casos e relataram taxa de mortalidade materna global de aproximadamente 35%. Hands e colaboradores (1990) observaram taxa de mortalidade global de 30%, com pico no terceiro trimestre. Os trabalhos posteriores foram mais tranquilizadores. Em um estudo do Nationwide Inpatient Sample incluindo um total de 859 gestações complicadas por infarto agudo do miocárdio entre 2000 e 2002, a taxa de mortalidade foi de 5,1% (James, 2006). Nas gestantes que tiveram infarto nas duas semanas precedentes ao parto, o risco de morte foi particularmente alto em razão do aumento da demanda ao miocárdio durante o trabalho de parto e o parto (Esplin, 1999).

O tratamento é semelhante ao usado em não grávidas (Maxwell, 2010; Roth, 2008). O tratamento da fase aguda inclui administração de oxigênio, nitroglicerina, ácido acetilsalicílico em dose baixa, heparina e  $\beta$ -bloqueador com monitoramento estrito da pressão arterial. A lidocaína é usada para suprimir arritmias malignas e bloqueadores do canal de cálcio ou  $\beta$ -bloqueadores são usados conforme a indicação. Há relato de uso de ativador do plasminogênio tecidual em gestantes, mas apenas naquelas em período distante do parto em razão da possibilidade de hemorragia. Em algumas pacientes podem ser indica-



dos procedimentos invasivos ou cirúrgicos em razão de doença aguda ou refratária. Há diversos relatos de angioplastia coronária transluminal percutânea e instalação de *stent* durante a gravidez (Balmain, 2007; Duarte, 2011; Dwyer, 2005). É possível que haja necessidade de ressucitação cardiopulmonar e os efeitos maternos e perinatais foram discutidos no **Capítulo 47**.

Caso tenha ocorrido cicatrização suficiente do infarto, a indicação de cesariana deve ficar restrita aos critérios obstétricos, e a analgesia peridural é ideal durante o trabalho de parto (Esplin, 1999).

## REFERÊNCIAS

- Akintunde AA, Opadijo OG: Case report of a 26-year-old primigravida with patent ductus arteriosus (PDA) in heart failure. *Afr Health Sci* 11:138, 2011
- Aliaga L, Santiago FM, Marti J, et al: Right-sided endocarditis complicating an atrial septal defect. *Am J Med Sci* 325:282, 2003
- Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al: What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 289:2120, 2003
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Cardiac disease in pregnancy. Technical Bulletin No. 168, June 1992
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120, June 2011a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123, September 2011b
- Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM: Marfan syndrome—diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 33:7, 2008
- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. In Cecka JM, Terasaki PI (eds): *Clin Transpl* 121:30, 2002
- Atalay C, Erden G, Turhan T, et al: The effect of magnesium sulfate treatment on serum cardiac troponin I levels in preeclamptic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:617, 2005
- Badalian SS, Silverman RK, Aubry RH, et al: Twin pregnancy in a woman on long-term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension: a case report. *J Reprod Med* 45:149, 2000
- Bagg W, Henley PG, Macpherson P, et al: Pregnancy in women with diabetes and ischemic heart disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 39:99, 1999
- Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, et al: Pregnancy in women with corrected tetralogy of Fallot: occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J* 161:307, 2011
- Balmain S, McCullough CT, Love C, et al: Acute myocardial infarction during pregnancy successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. *Intl J Cardiol* 116:e85, 2007
- Barbaro G, di Lorenzo G, Grisorio B, et al: Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med* 339:1093, 1998
- Barnes EJ, Eben F, Patterson D: Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 109:1406, 2002
- Bashore TM: Adult congenital heart disease: right ventricular outflow tract lesions. *Circulation* 115:1933, 2007
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 141:e691S, 2012
- Beauchesne LM, Connolly HM, Ammash NM, et al: Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 38:1728, 2001
- Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: Has there been any progress made on pulmonary outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 30:256, 2009
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116:1302, 2010
- Biggin A, Holman K, Brett M, et al: Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan syndrome or a related fibrillinopathy. *Hum Mutat* 23:99, 2004
- Bogges KA, Easterling TR, Raghu G: Management and outcome of pregnant women with interstitial and restrictive lung disease. *Am J Obstet Gynecol* 173:1007, 1995
- Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med* 342:256, 2000
- Brodsky M, Doria R, Allen B, et al: New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J* 123:933, 1992
- Bültmann BD, Klingel K, Nábauer M, et al: High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 193:363, 2005
- Canobbio MM, Morris CD, Graham TP, et al: Pregnancy outcomes after atrial repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 98:668, 2006
- Capeless EL, Clapp JF: Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1449, 1989
- Carabello BA: Aortic stenosis. *N Engl J Med* 346:677, 2002
- Carruth JE, Mirvis SB, Brogan DR, et al: The electrocardiogram in normal pregnancy. *Am Heart J* 102:1075, 1981
- Caulin-Glaser T, Setaro JF: Pregnancy and cardiovascular disease. In Burrow GN, Duffy TP (eds): *Medical Complications During Pregnancy*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1999, p 111
- Centers for Disease Control and Prevention: Preventing and managing chronic disease to improve the health of women and infants. 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/WomensRH/ChronicDiseaseandReproductiveHealth.htm>. Accessed February 18, 2013
- Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE): Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer. 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 118(1):1, 2011
- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS: Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 160:191, 2000
- Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD: Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg* 108:777, 2009
- Chen CH, Huang MC, Liu HC, et al: Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study. *Ann Epidemiol* 21:391, 2011
- Chen QH, Wang XQ, Qi SG: Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai Province. *Chin Med J* 121:2469, 2008
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1439, 1989
- Clark SL, Hankins GD: Preventing maternal death: 10 clinical diamonds. *Obstet Gynecol* 119:360, 2012
- Clark SL, Phelan JP, Greenspoon J, et al: Labor and delivery in the presence of mitral stenosis: central hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* 152:984, 1985
- Cleuziou J, Hörer J, Kaemmerer H, et al: Pregnancy does not accelerate biological valve degeneration. *Int J Cardiol* 145:418, 2010
- Colletti PM, Lee KH, Elkayam U: Cardiovascular imaging of the pregnant patient. *AJRAm J Roentgenol* 200(3):515, 2013
- Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al: Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 99:35, 2002
- Cox SM, Hankins GDV, Leveno KJ, et al: Bacterial endocarditis: a serious pregnancy complication. *J Reprod Med* 33:671, 1988
- Cox SM, Leveno KJ: Pregnancy complicated by bacterial endocarditis. *Clin Obstet Gynecol* 32:48, 1989
- Cunningham FG: Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but... *Obstet Gynecol* 120:992, 2012
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GDV, et al: Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 67:157, 1986
- Curry RA, Fletcher C, Gelson E, et al: Pulmonary hypertension and pregnancy—a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG* 119:752, 2012
- Damilakis J, Theocharopoulos N, Perisinakis K, et al: Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation* 104:893, 2001
- Darouiche RO: Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 350:1422, 2004
- Dashe JS, Ramin KD, Ramin SM: Pregnancy following cardiac transplantation. *Prim Care Update Ob Gyns* 5:257, 1998
- Datt V, Tempe DK, Virmani S, et al: Anesthetic management for emergency cesarean section and aortic valve replacement in a parturient with severe bicuspid aortic valve stenosis and congestive heart failure. *Ann Card Anaesth* 13:64, 2010
- Deger R, Ludmir J: *Neisseria sicca* endocarditis complicating pregnancy. *J Reprod Med* 37:473, 1992
- Desai DK, Adanlawo M, Naidoo DP, et al: Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. *Br J Obstet Gynaecol* 107:953, 2000
- de Souza JL Jr, Frimm CD, Nastari L, et al: Left ventricular function after a new pregnancy in patients with peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail* 7:30, 2001



- DiCarlo-Meacham LT, Dahlke LC: Atrial fibrillation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 117:389, 2011
- Dizon-Townson D, Magee KP, Twickler DM, et al: Coarctation of the abdominal aorta in pregnancy: diagnosis by magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 85:817, 1995
- Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, et al: Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 26:2588, 2005a
- Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al: Non-cardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis. *Heart* 92:1838, 2006
- Drenthen W, Pieper PG, van der Tuuk K, et al: Cardiac complications relating to pregnancy and recurrence of disease in the offspring of women with atrioventricular septal defects. *Eur Heart J* 26:2581, 2005b
- Drenthen W, Pieper PG, van der Tuuk K, et al: Fertility, pregnancy and delivery in women after biventricular repair for double outlet right ventricle. *Cardiology* 109:105, 2008
- Duarte FP, O'Neill P, Centeno MJ, et al: Myocardial infarction in the 31st week of pregnancy—case report. *Rev Bras Anesthesiol* 61:225, 2011
- Dunn JS Jr, Brost BC: Fetal bradycardia after IV adenosine for maternal PSVT. *Am J Emerg Med* 18:234, 2000
- Dwyer BK, Taylor L, Fuller A, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent placement in pregnancy. *Obstet Gynecol* 106:1162, 2005
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, et al: Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* 78:1073, 1991
- Easterling TR, Chadwick HS, Otto CM, et al: Aortic stenosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 72:113, 1988
- Easterling TR, Ralph DD, Schmucker BC: Pulmonary hypertension in pregnancy: treatment with pulmonary vasodilators. *Obstet Gynecol* 93:494, 1999
- Eghbali M, Wang Y, Toro L, et al: Heart hypertrophy during pregnancy: a better functioning heart? *Trends Cardiovasc Med* 16:285, 2006
- Elkayam U: Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 58:659, 2011
- Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, et al: Cardiovascular problems in pregnant women with Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 123:117, 1995
- Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al: Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 344:1567, 2001
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al: Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Euro Heart J* 29:270, 2008
- Erkut B, Kocak H, Becit N, et al: Massive pulmonary embolism complicated by a patent foramen ovale with straddling thrombus: report of a case. *Surg Today* 36:528, 2006
- Esplin S, Clark SL: Ischemic heart disease and myocardial infarction during pregnancy. *Contemp Ob/Gyn* 44:27, 1999
- Estensen M, Gude E, Ekmehag B, et al: Pregnancy in heart- and heart/lung recipients can be problematic. *Scand Cardiovasc J* 45:349, 2011
- Esteves CA, Munoz JS, Braga S, et al: Immediate and long-term follow-up of percutaneous balloon mitral valvuloplasty in pregnant patients with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 98:812, 2006
- Etheridge MJ, Pepperell RJ: Heart disease and pregnancy at the Royal Women's Hospital. *Med J Aust* 2:277, 1977
- European Society of Cardiology: ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 32:3147, 2011
- Fawzy ME: Percutaneous mitral balloon valvotomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 69:313, 2007
- Feinstein JA, Benson W, Dubin AM, et al: Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol* 59:S1, 2012
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 342:1077, 2000
- Fett JD, Sannon H, Thélisma E, et al: Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *Int J Obstet Gynecol* 104:125, 2009
- Fong A, Lovell S, Gabby L, et al: Peripartum cardiomyopathy: demographics, antenatal factors, and a strong association with hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol* 210:S254, 2014
- Ford ES, Capewell S: Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002. *J Am Coll Cardiol* 50:2128, 2007
- Friedman T, Mani A, Elefteriades JA: Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 6:235, 2008
- Fryar CD, Chen T, Li X: Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999–2010. *NCHS Data Brief* 103:1, 2012
- Garabedian MJ, Hansen WF, Gianferrari EA, et al: Epoprostenol treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *J Perinatol* 30:628, 2010
- Gardin J, Schumacher D, Constantine G, et al: Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA* 283:1703, 2000
- Gei AF, Hankins GD: Cardiac disease and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 28:465, 2001
- Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, et al: Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 34:721, 1979
- Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al: Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 340:1307, 1999
- Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, et al: Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 88:129, 2003
- Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, et al: Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol* 118:583, 2011
- Guo C, Xu D, Wang C: Successful treatment for acute aortic dissection in pregnancy—Bentall procedure concomitant with cesarean section. *J Cardiothorac Surg* 6:139, 2011
- Guy TS, Hill AC: Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med* 63:277, 2012
- Haas S, Trepte C, Rybczynski M, et al: Type A aortic dissection during late pregnancy in a patient with Marfan syndrome. *Can J Anesth/J Can Anesth* 58:1024, 2011
- Hameed A, Akhter M, Bitar F, et al: Left atrial thrombosis in pregnant women with mitral stenosis and sinus rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 193:501, 2005
- Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al: The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 37:893, 2001
- Hanania G, Thomas D, Michel PL, et al: Pregnancy and prosthetic heart valves: a French cooperative retrospective study of 155 cases. *Eur Heart J* 15:1651, 1994
- Hands ME, Johnson MD, Saltzman DH, et al: The cardiac, obstetric, and anesthetic management of pregnancy complicated by acute myocardial infarction. *J Clin Anesth* 2:258, 1990
- Hankins GD, Wendel GD Jr, Leveno KJ, et al: Myocardial infarction during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 65:138, 1985
- Harper MA, Meyer RE, Berg CJ: Peripartum cardiomyopathy: population-based birth prevalence and 7-year mortality. *Obstet Gynecol* 120:1013, 2012
- Head CEG, Thorne SA: Congenital heart disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 81:292, 2005
- Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM: A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 94:311, 1999
- Hidaka N, Chiba Y, Fukushima K, et al: Pregnant women with complete atrioventricular block: perinatal risks and review of management. *Pacing Clin Electrophysiol* 34:1161, 2011
- Hidaka N, Chiba Y, Kurita T, et al: Is intrapartum temporary pacing required for women with complete atrioventricular block? An analysis of seven cases. *BJOG* 113:605, 2006
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al: A cathepsin D-cleaved 16kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 128:589, 2007
- Hoare JV, Radford D: Pregnancy after Fontan repair of complex congenital heart disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41:464, 2001
- Hoen B, Duval X: Infective endocarditis. *N Engl J Med* 369(8):785, 2013
- Hoendermis ES, Drenthen W, Sollie KM, et al: Severe pregnancy-induced deterioration of truncal valve regurgitation in an adolescent patient with repaired truncus arteriosus. *Cardiology* 109:177, 2008
- Hsu CH, Maitland MG, Glassner C, et al: The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract* 65:6, 2011
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351:1425, 2004
- Hyttén FE, Chamberlain G: *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford, Blackwell, 1991
- Iturbe-Alessio I, Fonseca MDC, Mutchinik O, et al: Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 315:1390, 1986



- Jaffe R, Gruber A, Fejgin M, et al: Pregnancy with an artificial pacemaker. *Obstet Gynecol Surv* 42:137, 1987
- Jain VD, Moghbeli N, Webb G, et al: Pregnancy in women with congenital heart disease: the impact of a systemic right ventricle. *Congenit Heart Dis* 6:147, 2011
- James AH, Jamison MG, Biswas MS, et al: Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-base study. *Circulation* 113:1564, 2006
- Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Windrim R, et al: Management of cardiac arrest in pregnancy: a systematic review. *Resuscitation* 82:801, 2011
- Jessup M, Brozena S: Heart failure. *N Engl J Med* 348:2007, 2003
- John AS, Gurley F, Schaff HV, et al: Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 91:1191, 2011
- Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, et al: Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:806, 2003
- Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, et al: Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of Fallot. *Circ J* 76:957, 2012
- Kangavari S, Collins J, Cercek B, et al: Tricuspid valve group B streptococcal endocarditis after an elective termination of pregnancy. *Clin Cardiol* 23:301, 2000
- Karchmer AW: Infective Endocarditis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 1052
- Kawamata K, Neki R, Yamanaka K, et al: Risks and pregnancy outcome in women with prosthetic mechanical heart valve replacement. *Circ J* 71:211, 2007
- Keizer JL, Zwart JJ, Meerman RH, et al: Obstetric intensive care admission: a 12-year review in a tertiary care centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 128:152, 2006
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, et al: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347:305, 2002
- Key TC, Resnik R, Dittrich HC, et al: Successful pregnancy after cardiac transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 160:367, 1989
- Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al: Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 113:517, 2006
- Kharazmi E, Dossus L, Rohrmann S, et al: Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 97:49, 2011
- Kim KM, Sukhani R, Slogoff S, et al: Central hemodynamic changes associated with pregnancy in a long-term cardiac transplant recipient. *Am J Obstet Gynecol* 174:1651, 1996
- Kizer JR, Devereux RB: Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 353:2361, 2005
- Koscica KL, Anyaogu C, Bebbington M, et al: Maternal levels of troponin I in patients undergoing vaginal and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 99:83S, 2002
- Krieger EV, Landzberg MJ, Economy KE, et al: Comparison of risk of hypertensive complications of pregnancy among women with versus without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 107:1529, 2011
- Krul SP, van der Smag JJ, van den Berg MP, et al: Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Euro J Heart Failure* 13:584, 2011
- Kulaš T, Habek D: Infective puerperal endocarditis caused by *Escherichia coli*. *J Perinat Med* 34:342, 2006
- Kuleva M, Youssef A, Maroni E, et al: Maternal cardiac function in normal twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38:575, 2011
- Ladner HE, Danielser B, Gilbert WM: Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 105:480, 2005
- Lam GK, Stafford RE, Thorp J, et al: Inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 98:895, 2001
- Lane CR, Trow TK: Pregnancy and pulmonary hypertension: *Clin Chest Med* 32:165, 2011
- Lang RM, Borow KM: Heart disease. In Barron WM, Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy*. St Louis, Mosby Yearbook, 1991, p 148
- Larson L, Mehta N, Paglia MJ, et al: Pulmonary disease in pregnancy. In Powrie RO, Greene MF, Camann W (eds): *de Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*, 5th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 2010, p 1
- LaRue S, Shanks A, Wang IW, et al: Left ventricular assist device in pregnancy. *Obstet Gynecol* 118:426, 2011
- Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al: Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 346:1437, 2002
- Lee CN, Wu CC, Lin PY, et al: Pregnancy following cardiac prosthetic valve replacement. *Obstet Gynecol* 83:353, 1994
- Lee LC, Bathgate SL, Macri CJ: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 51:725, 2006
- Leśniak-Sobelga A, Tracz W, Kostkiewicz M, et al: Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart disease—maternal and fetal outcome. *Intl J Cardiol* 94:15, 2004
- Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, et al: Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: is low-molecular-weight heparin an alternative? *Eur J Cardiothorac Surg* 21:577, 2002
- Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, et al: Anticoagulation therapy in pregnant women with mechanical valves. *Arch Gynecol Obstet* 268:1, 2003
- Link MS: Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 367:1438, 2012
- Löwenstein BR, Vain NW, Perrone SV, et al: Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 158:589, 1988
- Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G, et al: Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14:137, 2002
- MacArthur A, Cook L, Pollard JK, et al: Peripartum myocardial ischemia: a review of Canadian deliveries from 1970 to 1998. *Am J Obstet Gynecol* 194:1027, 2006
- Madazli R, Şal V, Çift T, et al: Pregnancy outcomes in women with heart disease. *Arch Gynecol Obstet* 281:29, 2010
- Makaryus AN, Forouzesh A, Johnson M: Pregnancy in the patient with Eisenmenger's syndrome. *Mount Sinai J Med* 73:1033, 2006
- Mandal D, Mandal S, Mukherjee D, et al: Pregnancy and subsequent pregnancy outcomes in peripartum cardiomyopathy. *J Obstet Gynaecol Res* 37:222, 2011
- Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 116:63, 2004
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113:1807, 2006
- Mathews TJ, Hamilton B: Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. NCHS Data Brief, No 21. Hyattsville, National Center for Health Statistics, 2009
- Maxwell C, Poppas A, Sermer M, et al: Heart disease in pregnancy. In Powrie C, Greene MF, Camann W (eds): *de Swiet's Medical Disorders*, 5th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 2010, p 118
- McFaul PB, Dornan JC, Lamki H, et al: Pregnancy complicated by maternal heart disease: a review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol* 95:861, 1988
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 119:2250, 2009
- McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al: Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126:78S, 2004
- McIntock C: Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thrombosis Research* 127:556, 2011
- Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, et al: Obstetric complications in Marfan syndrome. *Intl J Cardiol* 110:53, 2006
- Melchiorre K, Sutherland GR, Libertati M, et al: Prevalence of maternal cardiac defects in women with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37:310, 2011
- Metz TD, Jackson M, Yetman AT: Pregnancy outcomes in women who have undergone an atrial switch repair for congenital d-transposition of the great arteries. *Am J Obstet Gynecol* 205:273.e1, 2011
- Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al: Peripartum cardiomyopathy: frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 97:1765, 2006
- Miniero R, Tardivo I, Centofanti P, et al: Pregnancy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 23:898, 2004
- Moioli M, Mendada, MV, Bentivoglio G, et al: Peripartum cardiomyopathy. *Arch Gynecol Obstet* 281:183, 2010
- Mousa HA, McKinley CA, Thong J: Acute postpartum myocardial infarction after ergometrine administration in a woman with familial hypercholesterolaemia. *Br J Obstet Gynaecol* 107:939, 2000



- Mul TFM, van Herwerden LA, Cohen-Overbeek TE, et al: Hypoxic-ischemic fetal insult resulting from maternal aortic root replacement, with normal fetal heart rate at term. *Am J Obstet Gynecol* 179:825, 1998
- Nanson J, Elcock D, Williams M, et al: Do physiological changes in pregnancy change defibrillation energy requirements? *Br J Anaesth* 87:237, 2001
- Nassar AH, Hobeika EM, Abd Essamad HM, et al: Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obstet Gynecol* 191:1009, 2004
- Nitsche JF, Phillips SD, Rose CH, et al: Pregnancy and delivery in patients with Fontan circulation. A case report and review of obstetric management. *Obstet Gynecol Surv* 64:607, 2009
- O'Gara PT, Greenfield AJ, Afridi NA, et al: Case 12-2004: a 38-year-old woman with acute onset of pain in the chest. *N Engl J Med* 350:16, 2004
- Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, et al: Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 27:1478, 2006
- Opotowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, et al: Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 98:145, 2012
- Oron G, Hirsch R, Ben-Haroush A, et al: Pregnancy outcome in women with heart disease undergoing induction of labour. *BJOG* 111:669, 2004
- Osio A, Tan L, Chen SN, et al: Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 100:766, 2007
- Papatsonis DNM, Heetkamp A, van den Hombergh C, et al: Acute type A aortic dissection complicating pregnancy at 32 weeks: surgical repair after cesarean section. *Am J Perinatol* 26:153, 2009
- Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al: A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 349:1803, 2003
- Parneix M, Fanou L, Morau E, et al: Low-dose combined spinal-epidural anesthesia for caesarean section in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Int J Obstet Anesth* 18:81, 2009
- Patten IS, Rana S, Shahul S, et al: Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 485:333, 2012
- Pavankumar P, Venugopal P, Kaul U, et al: Closed mitral valvotomy during pregnancy: a 20 year experience. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 22:11, 1988
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al: Peripartum cardiomyopathy. National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 283:1183, 2000
- Penning S, Robinson KD, Major CA, et al: A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 184:1568, 2001
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 342:673, 2000
- Pierce D, Calkins BC, Thornton K: Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 85:981, 2012
- Pitton MA, Petolillo M, Munegato E, et al: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pregnancy: anesthesiological observations and clinical series. *Minerva Anestesiol* 73:313, 2007
- Pocock SB, Chen KT: Inappropriate use of antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis in obstetric patients. *Obstet Gynecol* 108:280, 2006
- Pombar X, Strassner HT, Fenner PC: Pregnancy in a woman with class H diabetes mellitus and previous coronary artery bypass graft: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol* 85:825, 1995
- Pyatt JR, Dubey G: Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad Med J* 87:34, 2011
- Rahimtoola SH: The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 47:427, 2006
- Rahman J, Rahman FZ, Rahman W, et al: Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med* 48:723, 2003
- Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al: Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *Circulation* 97:451, 1998
- Ray WA, Murray KT, Hall K, et al: Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 366:1881, 2012
- Rayburn WF, LeMire MS, Bird JL, et al: Mitral valve prolapse: echocardiographic changes during pregnancy. *J Reprod Med* 32:185, 1987
- Reece EA, Egan JFX, Coustan DR, et al: Coronary artery disease in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 154:150, 1986
- Reich O, Tax P, Marek J, et al: Long term results of percutaneous balloon valvoplasty of congenital aortic stenosis: independent predictors of outcome. *Heart* 90:70, 2004
- Rich S, McLaughlin VV: Pulmonary hypertension. In Zipes DP (ed): *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005, p 1817
- Robins K, Lyons G: Supraventricular tachycardia in pregnancy. *Br J Anaesth* 92:140, 2004
- Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013, 2004
- Roden DM: Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 358:169, 2008
- Roeder HA, Kuller JA, Barker PC, et al: Maternal valvular heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 66:561, 2011
- Roeleveld RJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, et al: Effects of epoprostenol on right ventricular hypertrophy and dilatation in pulmonary hypertension. *Chest* 125:572, 2004
- Roldan CA, Shively BK, Crawford MH: An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 335:1424, 1996
- Ross LF: Ethical considerations related to pregnancy in transplant recipients. *N Engl J Med* 354:1313, 2006
- Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, et al: A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 173:1599, 1995
- Roth A, Elkayam U: Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 52:171, 2008
- Rowan JA, McCowan LM, Raudkivi PJ, et al: Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 185:633, 2001
- Sadler L, McCowan L, White H, et al: Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *Br J Obstet Gynaecol* 107:245, 2000
- Savu O, Jurcuț R, Giuscă S, et al: Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:289, 2012
- Sawhney H, Aggarwal N, Suri V, et al: Maternal and perinatal outcome in rheumatic heart disease. *Int J Gynaecol Obstet* 80:9, 2003
- Sbarouni E, Oakley CM: Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 71:196, 1994
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356:29, 2007
- Schulte-Sasse U: Life threatening myocardial ischaemia associated with the use of prostaglandin E<sub>1</sub> to induce abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 107:700, 2000
- Seaworth BJ, Durack DT: Infective endocarditis in obstetric and gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 154:180, 1986
- Seeburger J, Wilhelm-Mohr F, Falk V: Acute type A dissection at 17 weeks of gestation in a Marfan patient. *Ann Thorac Surg* 83:674, 2007
- Seshadri S, Oakeshott P, Nelson-Piercy C, et al: Prepregnancy care. *BMJ* 344:34, 2012
- Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al: Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 49:1092, 2007
- Shade GH Jr, Ross G, Bever FN, et al: Troponin I in the diagnosis of acute myocardial infarction in pregnancy, labor, and postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 187:1719, 2002
- Sheffield JS, Cunningham FG: Diagnosing and managing peripartum cardiomyopathy. *Contemp Ob/Gyn* 44:74, 1999
- Sheffield JS, Cunningham FG: Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 190:211, 2004
- Sherer DM: Coarctation of the descending thoracic aorta diagnosed during pregnancy. *Obstet Gynecol* 100:1094, 2002
- Shivvers SA, Wians FH Jr, Keffer JH, et al: Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 180:122, 1999
- Shroff H, Benenstein R, Freedberg R, et al: Mitral valve Libman-Sacks endocarditis visualized by real time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 29:E100, 2012
- Sigel CS, Harper TC, Thorne LB: Postpartum sudden death from pulmonary hypertension in the setting of portal hypertension. *Obstet Gynecol* 110:501, 2007
- Silversides CK, Harris L, Haberer K, et al: Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 97:1206, 2006
- Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ, et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:55, 2004
- Simpson LL: Maternal cardiac disease: update for the clinician. *Obstet Gynecol* 119:345, 2012



- Sims DB, Vink J, Uriel N, et al: A successful pregnancy during mechanical circulatory device support. *J Heart Lung Transplant* 30:1065, 2011
- Singla A, Lipshultz SE, Fisher S: Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy during pregnancy complicated by preeclampsia and acute myocardial infarction: a case report. *Congenit Heart Dis* 6:257, 2011
- Siu SC, Colman JM: Congenital heart disease: heart disease and pregnancy. *Heart* 85:710, 2001a
- Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al: Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104:515, 2001b
- Siva A, Shah AM: Moderate mitral stenosis in pregnancy: the haemodynamic impact of diuresis. *Heart* 91:e3, 2005
- Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al: Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 121:1465, 2010
- Small MJ, James AH, Kershaw T, et al: Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. *Obstet Gynecol* 119:250, 2012
- Smith LJ, Gillham MJ: Fulminant peripartum cardiomyopathy rescue with extracorporeal membranous oxygenation. *Int J Obstet Anesth* 18:186, 2009
- Spirito P, Autore C: Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 332:1251, 2006
- Stangl V, Schad J, Gossing G, et al: Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience. *Eur J Heart Fail* 10:855, 2008
- Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T: Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 58:337, 2011
- Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, et al: Mechanical valve prosthesis and anticoagulation regimens in pregnancy: a tertiary centre experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 159:320, 2011
- Suri V, Sawhney H, Vasishta K, et al: Pregnancy following cardiac valve replacement surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 64:239, 1999
- Sutaria N, O'Toole L, Northridge D: Postpartum acute MI following routine ergometrine administration treated successfully by primary PTCA. *Heart* 83:97, 2000
- Sutton SW, Duncan MA, Chase VA, et al: Cardiopulmonary bypass and mitral valve replacement during pregnancy. *Perfusion* 20:359, 2005
- Thaman R, Varnava A, Hamid MS, et al: Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 89:752, 2003
- Thompson J, Kuklina E, Bateman B, et al: Medical and pregnancy complications among women with congenital heart disease at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 210:S43, 2014
- Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C: Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 92:1520, 2006
- Tzemos N, Silversides CK, Colman JM, et al: Late cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Am Heart J* 157:474, 2009
- Vinatier D, Virelizier S, Depret-Mosser S, et al: Pregnancy after myocardial infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 56:89, 1994
- Vitarelli A, Capotosto L: Role of echocardiography in the assessment and management of adult congenital heart disease in pregnancy. *Int J Cardiovasc Imaging* 27:843, 2011
- Wang H, Zhang W, Liu T: Experience of managing pregnant women with Eisenmenger's syndrome: maternal and fetal outcome in 13 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 37:64, 2011
- Watkins H, Ashrafian H, Redwood C: Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 364:1643, 2011
- Weiss BM, Maggiorini M, Jenni R, et al: Pregnant patient with primary pulmonary hypertension: inhaled pulmonary vasodilators and epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 92:1191, 2000
- Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al: Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 31:1650, 1998
- Williams A, Child A, Rowntree J, et al: Marfan's syndrome: successful pregnancy after aortic root and arch replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 109:1187, 2002
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 116:1736, 2007
- Xia VW, Messerlian AK, Mackley J, et al: Successful epidural anesthesia for cesarean section in a parturient with severe aortic stenosis and a recent history of pulmonary edema—a case report. *J Clin Anesth* 18:142, 2006
- Yang X, Wang H, Wang Z, et al: Alteration and significance of serum cardiac troponin I and cystatin C in preeclampsia (Letter). *Clin Chim Acta* 374:168, 2006
- Zaidi AN, Raman SV, Cook SC: Acute myocardial infarction in early pregnancy: definition of myocardium at risk with noncontrast T2-weighted cardiac magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 198(3):e9, 2008
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al: Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356:39, 2007
- Zeeman GG: Obstetric critical care: a blueprint for improved outcomes. *Crit Care Med* 34:S208, 2006
- Zuber M, Gautschi N, Oechslin E, et al: Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart* 81:271, 1999
- Zwiers WJ, Blodgett TM, Vallejo MC, et al: Successful vaginal delivery for a parturient with complete aortic coarctation. *J Clin Anesth* 18:300, 2006



# Hipertensão Arterial Crônica

CONSIDERAÇÕES GERAIS ..... 1000

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO NA GESTAÇÃO ..... 1002

EFEITOS ADVERSOS SOBRE A GRAVIDEZ..... 1003

FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS ..... 1005

TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO NA GRAVIDEZ ..... 1006

HIPERTENSÃO AGRAVADA PELA GRAVIDEZ OU PRÉ-ECLÂMPSIA SOBREPOSTA..... 1007

AVALIAÇÃO FETAL ..... 1007

PARTO ..... 1007

HIPERTENSÃO PÓS-PARTO ..... 1008

A hipertensão arterial crônica é uma das complicações médicas mais comuns encontradas durante a gravidez. Isso não é surpreendente porque, de acordo com o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) os Centers for Disease Control and Prevention (2011), a prevalência média de hipertensão em mulheres com idades de 18 a 39 anos é de cerca de 7%. A incidência de hipertensão crônica na gravidez é variável dependendo das vicissitudes da população. Em um estudo de mais de 56 milhões de partos do National Patient Sample, 1,8% dos nascimentos em 2007 e 2008 foram de mulheres com hipertensão crônica (Bateman, 2012). A incidência foi 1,0% em mais de 530.000 gestações de de feto único na Califórnia, em 2006 (Yanit, 2012). De acordo com a American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), a incidência pode ser de até 5%. Apesar dessa substantiva prevalência, o manejo ideal não foi bem estudado. Sabe-se que a hipertensão crônica geralmente melhora durante o início da gravidez. Isso é acompanhado por um comportamento variável mais tarde na gravidez e, mais importante, por seu desenvolvimento imprevisível de pré-eclâmpsia sobreposta, que carrega riscos aumentados de morbidade e mortalidade materna e perinatal.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Primeiro, para definir hipertensão crônica, a variação dos níveis de pressão arterial normal devem ser estabelecidos. Isso não é uma tarefa simples porque, como todas as variantes biológicas determinadas por poligenia, as normas ds pressão arterial diferem entre as populações. E, dentro dessas normas, existem amplas variações entre os indivíduos. Além disso, estes são muito influenciados por vários fatores epigenéticos. Por exemplo, a pressão arterial não apenas varia entre raça e sexo, mas as pressões – em especial a sistólica – aumentam diretamente com o aumento da idade e do peso. De forma pragmática, então, os adultos normais têm uma ampla variação de pressões arteriais, bem como aqueles com hipertensão crônica.

Após essas variáveis serem confirmadas, um aspecto importante a considerar para qualquer população são os riscos presentes da hipertensão crônica. Há um aumento na taxa de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal que acompanha os níveis crescentes das pressões diastólica e sistólica (Kotchen, 2012).

Definição e classificação

Pelas razões precedentes, parece lógico que a hipertensão crônica poderia ser definida como um nível de pressão arterial sustentada que está associada ao aumento nos efeitos agudos ou de longo prazo. Durante muitos anos nos EUA, esses valores foram baseados primariamente em tabelas atuariais montadas usando dados derivados de homens adultos brancos e compilados por companhias de seguro de vida. Essas “normas” descon sideraram fatores inter-relacionados como etnia e sexo, bem como outros covariantes importantes. A importância da raça, por exemplo, foi enfatizada por Kotchen (2012), que cita esta tísticas derivadas de 65 milhões de americanos adultos. Nesse estudo, a incidência de hipertensão – definida como pressão arterial mais alta que 140/90 mmHg – era de 34% em negros, 29% em brancos e 21% em mexicanos-americanos.



**TABELA 50-1** *Joint National Committee 8 (JNC 8)* – orientações e recomendações para hipertensão crônica de 2014

Recomendações baseadas em evidências a partir de ensaios controlados randomizados.
Definições de hipertensão e pré-hipertensão não abordadas
Modificações no estilo de vida endossadas do Lifestyle Work Group (Eckel, 2013).
Seleção recomendada entre quatro classes de medicações específicas: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), bloqueadores de canais de cálcio ou diuréticos:
População geral inferior a 60 anos de idade – iniciar a farmacoterapia para diminuir a pressão diastólica igual ou menor que 90 mmHg e pressão sistólica igual ou menor que 140 mmHg
Diabetes – pressão menor que 140/90 mmHg
Doença renal crônica – pressão menor que 140/90 mmHg. Adicionar também IECA ou BRA para melhorar os resultados
População não negra em geral – a terapia inicial deve incluir diurético tipo tiazida, bloqueador de canal de cálcio, IECA ou BRA
População negra em geral – a terapia anti-hipertensiva primária deve incluir diurético tipo tiazida ou bloqueador de canal de cálcio
Avaliar mensalmente e após 1 mês; se os objetivos não forem alcançados, aumentar a dose diária do fármaco ou adicionar um segundo fármaco. Se não houver resposta, aumentar ou adicionar um terceiro fármaco; se, então, ainda não houver resposta, encaminhar a um especialista em hipertensão

Resumido de James, 2013.

Durante muitos anos, as orientações para diagnóstico, classificação e manejo da hipertensão crônica foram promulgadas pelo Joint National Committee. Em 2008, o National Heart Lung and Blood Institute interrompeu essas orientações e o Joint National Committee 8 (JNC 8) foi, por sua vez, solicitado a fornecer uma revisão com base na evidência científica (James, 2013). Achados pertinentes ao cuidado para mulheres jovens com hipertensão crônica são resumidos na [Tabela 50-1](#).

### ■ Tratamento e benefícios para mulheres adultas não grávidas

Existem benefícios comprovados que resultam do tratamento de adultos normais que tiveram hipertensão. Uma grande quantidade de estudos avaliando muitas combinações de terapia anti-hipertensiva foi conduzida com resultados construtivos. Alguns desses incluem os estudos ACCORD, ASCOT, ACCOMPLISH, ALLHAT, SPRINT, THOMS, TROPHY e VALUE. É importante salientar que esses ensaios avaliaram a monoterapia *versus* uma combinação de esquemas terapêuticos, bem como benefícios específicos da etnia. A maioria avaliou os resultados cardiovasculares, mas muitos também confirmaram a redução de risco de acidentes cerebrovasculares, insuficiência renal e taxas globais de mortalidade. Devido a esses benefícios imutáveis, o JNC 8 recomenda o tratamento resumido da [Tabela 50-1](#).

Mesmo com pressões arteriais levemente elevadas mostradas na [Tabela 50-1](#), as intervenções para reduzir a pressão são benéficas. Além do mais, está evidente que a terapia anti-hipertensiva em mulheres não grávidas em idade reprodutiva, com pressões diastólicas sustentadas de  $\geq 90$  mmHg, seria considerada padrão. O que não está explicado a partir dessas observações, no entanto, é o que constitui o melhor manejo para a mulher que está sendo tratada que planeja a gravidez, ou o melhor manejo para a mulher que está sendo submetida ao tratamento e que engravida, ou a mulher que é identificada pela primeira vez como tendo hipertensão crônica durante a gravidez (August, 2014). Nessas, e em mulheres similares, os benefícios e a segurança da instituição de uma terapia anti-

-hipertensiva são menos evidentes, conforme discutido subsequentemente.

### ■ Aconselhamento pré-concepcional

As mulheres com hipertensão crônica devem, teoricamente, ser aconselhadas antes da gravidez. A duração da hipertensão, o grau de controle da pressão arterial e a terapia atual são averiguados. Aparelhos de pressão domiciliares devem ser verificados quanto à sua precisão. Aquelas que requerem medicações múltiplas para controle, ou que são controladas de forma insatisfatória também estão em risco aumentado para resultados de gravidez adversos. A saúde geral, atividades diárias e hábitos alimentares também são avaliados, como mostrado na [Tabela 50-2](#).

Nas mulheres com hipertensão que dura mais de cinco anos ou nas diabéticas, as funções cardiovascular e renal devem ser avaliadas (August, 2014; Gainer, 2005). As mulheres com evidência de disfunção de órgão ou aquelas com eventos adversos prévios como acidente cerebrovascular, arritmia, insuficiência ventricular ou infarto do miocárdio estão em risco acentuadamente aumentado para recidiva ou piora durante a gravidez. A função renal é avaliada por mensuração de creatinina no soro e a proteinúria é quantificada se a relação proteína/creatinina na urina estiver anormalmente alta (Hladunewich, 2011). O Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy (2000) do National Heart, Lung and Blood Institute concluiu que os riscos de perda fetal e deterioração acelerada de doença renal são aumentados se a creatinina sérica estiver acima de 1,4 mg/dL ([Capítulo 53](#)).

Embora a gravidez seja considerada por muitos como contraindicada em mulheres com hipertensão grave insatisfatoriamente controlada, não há um consenso sobre isso. Com certeza, a gravidez é pelo menos relativamente contraindicada em mulheres que mantêm pressões diastólicas persistentes de 110 mmHg ou mais apesar da terapia, requerem múltiplos anti-hipertensivos ou têm um nível de creatinina sérica superior a 2 mg/dL. As contraindicações ainda mais fortes incluem acidente cerebrovascular prévio, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca.



**TABELA 50-2** Modificações no estilo de vida para pacientes hipertensas – American Heart Association e American College of Cardiology

Ter um padrão alimentar que enfatize a ingestão de vegetais, frutas e grãos integrais; incluir produtos com baixo teor de gordura, frango, peixe, legumes, óleos vegetais não tropicais e nozes; limitar doces e carnes vermelhas – por exemplo, padrão alimentar ADPH, padrão alimentar USDA ou a dieta AHA
Diminuir a ingestão de sódio, consumir não mais do que 2.400 mg de sódio por dia; o desejável é 1.500 mg por dia
Fazer uma atividade física aeróbica, 3 a 4 sessões por semana com duração média de 40 minutos por sessão, envolvendo atividade física de intensidade moderada à vigorosa

AHA, American Heart Association; ADPH, abordagens dietéticas para parar hipertensão; USDA, United States Department of Agriculture. Resumida de Eckel, 2013.

## DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO NA GESTAÇÃO

A classificação dos distúrbios de hipertensão que complicam a gravidez é discutida no [Capítulo 40](#). As mulheres são diagnosticadas com hipertensão crônica se esta preceder a gravidez ou se a hipertensão for identificada antes de 20 semanas de gestação. Em algumas mulheres sem hipertensão crônica evidente, pode ocorrer história de gestações repetidas complicadas pela hipertensão gestacional com ou sem a síndrome de pré-eclâmpsia. Cada uma é um marcador de risco para a hipertensão crônica latente e isso é especialmente real para a pré-eclâmpsia, principalmente aquela de início precoce. De muitas maneiras, a hipertensão gestacional é análoga ao diabetes gestacional, no qual tais mulheres têm uma *diátese de hipertensão crônica*, sendo que a hereditariedade desempenha um importante papel ([Capítulo 40](#)).

Embora incomum, as causas secundárias de hipertensão são sempre uma possibilidade nessas mulheres. Assim, considera-se um feocromocitoma subjacente, a doença do tecido conectivo, a síndrome de Cushing, a insuficiência renal crônica e uma grande quantidade de outras causas. Desse modo, as gestantes com hipertensão antecedente terão a doença não complicada. Como discutido acima, algumas mulheres – em especial aquelas com hipertensão de longo prazo ou sem tratamento – têm complicações que aumentam o risco de desfechos adversos de gravidez. Assim, se já não realizada, a avaliação durante a gravidez é feita para o sistema cardiovascular, os rins e a circulação cerebrovascular.

### Fatores de risco associados

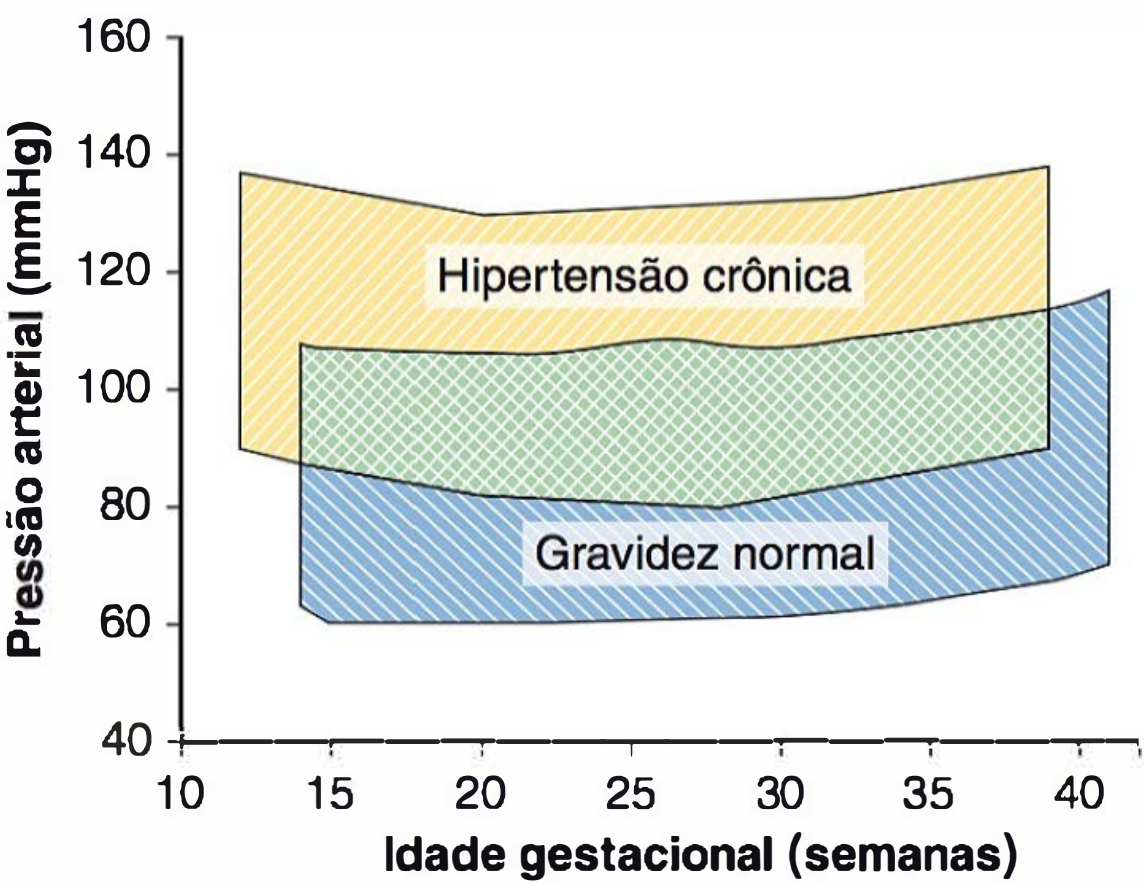
Vários fatores aumentam a probabilidade de que as gestantes desenvolverão hipertensão crônica. Três dos mais citados são etnia, obesidade e diabetes. Como anteriormente abordado, a hipertensão crônica tem uma incidência populacional que é mais alta em mulheres negras e mais baixa em brancas e mexicano-americanas (Kotchen, 2012). Relacionado a isso, centenas de fenótipos relacionados à pressão e regiões genômicas foram identificados, incluindo genes candidatos para pré-eclâmpsia e hipertensão crônica (Cowley, 2006; Lévesque, 2004).

A *síndrome metabólica* com pré-eclâmpsia sobreposta é um marcador de risco para a hipertensão persistente pós-parto (Spaan, 2012). Isso não é surpresa porque a obesidade pode aumentar em 10 vezes a prevalência de hipertensão e é um importante fator que predispõe à hipertensão crônica ([Capítulo 48](#)). Além disso, as mulheres obesas têm maior

probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta. O diabetes melito também é prevalente em mulheres com hipertensão arterial crônica e sua interação com a obesidade é opressiva. No estudo de mais de 56 milhões de partos citado anteriormente, as comorbidades mais comuns associadas à hipertensão crônica foram o diabetes pré-gestacional, 6,6%; distúrbios da tireoide, 4,1%; e doença do colágeno vascular, 0,6% (Bateman, 2012). Comorbidades similares foram descritas por Cruz e associados (2011).

### Efeitos da gravidez sobre a hipertensão crônica

A pressão arterial cai no início da gravidez na maioria das mulheres com hipertensão crônica. Ela sobe novamente durante o terceiro trimestre ([Figura 50-1](#)). De acordo com os estudos de Tihtonen e colaboradores (2007), as mulheres com hipertensão arterial crônica têm resistência vascular persistentemente elevada e possivelmente aumento de volume intravascular reduzido. Não há dúvida de que resultados adversos nessas mulheres são dependentes, sobretudo se pré-eclâmpsia sobreposta se desenvolve. Isso pode ser relacionado com as observações registradas por Hibbard e colaboradores (2005, 2014) de que propriedades mecânicas arteriais são mais acentuadas em mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta.



**FIGURA 50-1** As pressões arteriais sistólica e diastólica médias na gravidez em 107 mulheres cronicamente hipertensas não tratadas (*amarelo*) comparadas com pressões arteriais na gravidez em 4.589 nulíparas saudáveis (*azul*) (Dados de August, 2014; Levine, 1997; Sibai, 1990a).



EFEITOS ADVERSOS SOBRE A GRAVIDEZ

A hipertensão crônica está associada com vários desfechos adversos perinatais e maternos listados na Tabela 50-3. O tema recorrente é que estão diretamente relacionados à gravidade e à duração da hipertensão antes da gravidez, e se a pré-eclâmpsia sobreposta se desenvolve, especialmente no início da gestação. Em mulheres com hipertensão crônica moderada, os desfechos estão sempre relacionados aos níveis de pressão arterial durante a gravidez (Ankumah, 2013).

Morbidade e mortalidade materna

A maioria das mulheres cuja hipertensão está bem controlada com monoterapia antes da gravidez se sairá bem. Mesmo essas mulheres, todavia, correm risco aumentado de desfechos adversos. As complicações são mais prováveis com a hipertensão de linha de base grave e em especial com o dano ao órgão-alvo (Czeizel, 2011; Odibo, 2013). Em um estudo de desfechos de gravidez em quase 30.000 mulheres com hipertensão crônica, Gilbert e associados (2007) registraram um acentuado aumento na morbidade materna, incluindo acidente vascular encefálico (AVE), edema pulmonar e insuficiência renal. Essas observações foram verificadas no relato do Nationwide Patient Sample de mais de 56 milhões de partos por Bateman e colaboradores (2012). As complicações de hipertensão incluíram AVE, 2,7 por 1.000; edema pulmonar, 1,5 por 1.000; insuficiência renal aguda, 5,9 por 1.000; edema pulmonar, 1,5 por 1.000; ventilação mecânica, 3,8 por 1.000; e mortalidade materna interna, 0,4 por 1.000. A contribuição da hipertensão para AVEs relacionados à gravidez é discutida no Capítulo 60, e para a miocardiopatia de hipertensão periparto hipertensas e idiopáticas no Capítulo 49.

A hipertensão agravada pode ser devida à hipertensão gestacional ou à pré-eclâmpsia sobreposta. Em ambas as instâncias, as pressões arteriais podem estar perigosamente elevadas. Como enfatizado por Clark e Hankins (2012), a pressão sistólica igual ou maior que 160 mmHg ou pressão diastólica igual ou maior que 110 mmHg causará rapidamente disfunção renal ou cardiorrespiratória ou hemorragia cerebral. Quando há pré-eclâmpsia grave sobreposta ou eclâmpsia, o prognóstico materno é insatisfatório a menos que a gravidez seja interrompida. O descolamento prematuro da placenta é uma com-

TABELA 50-3 Alguns efeitos adversos da hipertensão crônica sobre os resultados maternos e perinatais

Materna	Perinatal
Pré-eclâmpsia sobreposta	Morte fetal
Síndrome HELLP	Restrição do crescimento
AVE	Parto pré-termo
Lesão renal aguda	Morte neonatal
Insuficiência cardíaca	Mortalidade neonatal
Miocardiopatia hipertensiva	
Infarto do miocárdio	
Descolamento da placenta	
Morte materna	

AVE, acidente vascular encefálico; HELLP, hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas, contagem baixa de plaquetas.

plicação comum e grave (Capítulo 41). Além da insuficiência cardíaca hipertensiva mencionada acima, a dissecação aórtica foi sido descrita por Weissman-Brenner e colaboradores (2004) e é abordada no Capítulo 49.

A hipertensão crônica tem estado associada com um risco cinco vezes maior de morte materna (Gilbert, 2007). Isso é enfatizado pelo relato de Berg (2010), que descreveu 4.693 mortes relacionadas à gravidez nos EUA de 1998 até 2005. Distúrbios hipertensivos, incluindo hipertensão crônica e síndrome da pré-eclâmpsia, são responsáveis por 12,3% dessas mortes. Sem dúvida, outros casos de morte estavam relacionados, como condições cardiovasculares, 12,4%, condições cerebrovasculares, 6,3% e miocardiopatia, 11,5%. Moodley (2007) registrou achados similares com 3.406 mortes maternas provenientes da África do Sul. É interessante observar o registro feito por Sibai e colaboradores (2011) de que mulheres com hipertensão crônica com história de pré-eclâmpsia não corriam risco mais alto de complicações comparadas com mulheres hipertensas sem tal história.

Pré-eclâmpsia sobreposta

Como não há uma definição precisa de pré-eclâmpsia sobreposta em mulheres com hipertensão crônica, a incidência registrada é variável. O risco está diretamente relacionado à gravidade da hipertensão de linha de base. Em um ensaio em uma Maternal-Fetal Medicine Units Network, Caritis e colaboradores (1998) identificaram pré-eclâmpsia sobreposta em 25%; ela foi de 29% no estudo do banco de dados da Califórnia citado anteriormente (Yanit, 2012). De acordo com a American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), a hipertensão crônica branda tem uma incidência de 20% para a pré-eclâmpsia sobreposta, ao passo que, com a hipertensão grave, é de 50%. August e colaboradores (2014) propuseram que essa predileção pode ser devida às semelhanças de anormalidades genéticas, bioquímicas e metabólicas. No estudo anteriormente citado, uma história de pré-eclâmpsia sobreposta não aumentou o risco de recorrência; contudo, foi um marcador para o aumento do parto pré-termo (Sibai, 2011).

Por enquanto, testes prognósticos e preditivos para a pré-eclâmpsia sobreposta têm sido desapontadores quando usados clinicamente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012; Conde-Agudelo, 2014; Zeeman, 2003). Por exemplo, Di Lorenzo e colaboradores (2012) estudaram os marcadores séricos para a síndrome de Down e registraram uma sensibilidade de 60% com uma taxa de falso-positivo de 20%. Resultados similares foram encontrados usando fatores antiangiogênicos para a discriminação entre hipertensão crônica, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia (Sibai, 2008; Wolcock, 2008). De acordo com Elovitz e colaboradores (2013), ensaios com microRNA podem se mostrar valiosos enquanto preditores da hipertensão associada à gravidez. Esse assunto é abordado no Capítulo 40.

Prevenção da pré-eclâmpsia sobreposta

Os ensaios de várias substâncias para prevenir a pré-eclâmpsia em mulheres com hipertensão crônica, em geral, têm sido desapontadores. O ácido acetilsalicílico em dose baixa tem sido avaliado com mais frequência. No estudo Network de Caritis e colaboradores (1998) citado anteriormente, a incidência de



pré-eclâmpsia sobreposta, restrição de crescimento fetal ou de ambas foi similar em mulheres que tomaram baixas doses de ácido acetilsalicílico ou placebo. Sendo assim, Duley (2007) e Meads (2008) e colaboradores realizaram revisões de Cochrane e registraram que o ácido acetilsalicílico em dose baixa era benéfico em mulheres de alto risco. Benefícios mínimos também foram encontrados a partir de uma metanálise (Askie, 2007). Ao contrário, o PARIS Collaborative Group (2007) revisou dados individuais de 33.897 gestantes inscritas em 33 ensaios randomizados de ácido acetilsalicílico em dose baixa e registrou que as mulheres com hipertensão crônica não obtiveram benefícios.

Spinnato e colaboradores (2007) randomizaram 311 mulheres com hipertensão arterial crônica para tratamento antioxidante com vitaminas C e E ou para um placebo. Um número similar em ambos os grupos desenvolveu pré-eclâmpsia – 17 *versus* 20%, respectivamente.

### Descolamento prematuro de placenta

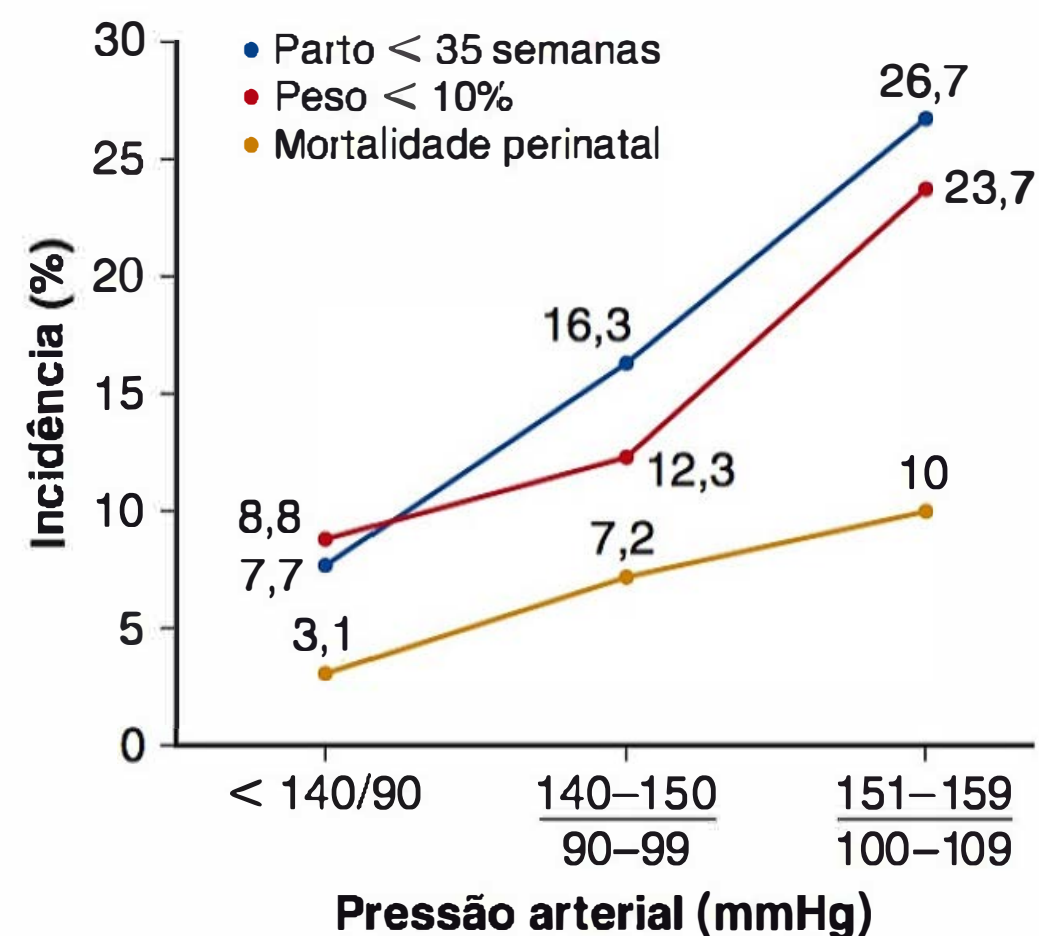
Parece não haver dúvidas de que a hipertensão crônica aumente 2 a 3 vezes o risco de separação placentária prematura (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Como abordado no **Capítulo 41**, o risco global é em 200 a 300 gestações e aumenta para 1 em 60 a 120 gestações em mulheres com hipertensão crônica (Ananth, 2007; Cruz, 2011; Madi, 2012; Tuuli, 2011). Esse risco é ainda maior se a mulher é tabagista ou desenvolve pré-eclâmpsia sobreposta. O risco é mais alto com a hipertensão grave e Vigil-De Gracia e colaboradores (2004) o registraram como sendo de 8,4%. A maioria dos descolamentos ocorre em mulheres com piora da hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia sobreposta. Do Registro de Nascimentos Norueguês, a suplementação com ácido fólico diminuiu levemente a incidência de descolamento em mulheres com hipertensão crônica (Nilsen, 2008).

### Morbidade e mortalidade perinatais

A partir do exposto, não é surpresa que quase todos os desfechos perinatais adversos sejam aumentados em mulheres com hipertensão crônica. Alguns desses, provenientes de um estudo Network, são mostrados na **Figura 50-2**. O crescente aumento dos efeitos adversos da elevação dos níveis da pressão arterial é aparente. Interessantemente, Bánhidý e colaboradores (2011) forneceram dados que sugerem que a hipertensão grave pode estar associada à atresia esofágica fetal ou à estenose. Como esperado para todo o grupo de mulheres, aquelas que desenvolveram pré-eclâmpsia tiveram taxas de desfechos adversos substancialmente aumentadas comparadas com aquelas sem pré-eclâmpsia.

A frequência de natimortalidade é substancialmente maior na maioria dos relatos (**Capítulo 35**). No estudo do Nationwide Patient Sample, a taxa de natimortalidade foi 15,1 por 1.000 nascimentos (Bateman, 2012). Isso é similar à frequência de 18 por 1.000 de um estudo norueguês (Ahmad, 2012). A taxa aumentou de 2 a 3 vezes no estudo de banco de dados da Califórnia feito por Yanit e colaboradores (2012).

Os bebês com peso baixo ao nascer são comuns e são devidos ao parto pré-termo, à restrição de crescimento fetal, ou a ambos. No estudo da Califórnia, um quarto dos fetos nasceram pré-termo (Yanit, 2012). Esse e outros estudos atestam para o aumento do risco de restrição do crescimento fetal, e a incidência tem uma média de 20%. Zetterström e colaboradores (2006)



**FIGURA 50-2** Desfechos perinatais em 759 mulheres com hipertensão crônica de semi-amplitude inscritas no estudo Maternal-Fetal Medicine Units Network. (Ankumah, 2013.)

registraram um risco 2,4 vezes de restrição de crescimento fetal em 2.754 mulheres suecas com hipertensão crônica em comparação com o risco em mulheres normotensas. Broeckhuijsen e colaboradores (2012) encontraram um aumento no risco de 1,3 vez para 1.609 nulíparas holandesas com hipertensão crônica comparadas com os controles normotensos. A disfunção do crescimento fetal é mais provável nas mulheres com hipertensão crônica que desenvolvem pré-eclâmpsia sobreposta. Em um estudo, Chappell e colaboradores (2008) registraram uma incidência de quase 50% de fetos com restrição de crescimento nascidos de mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta comparados com apenas 21% de mulheres sem pré-eclâmpsia. Como a piora da hipertensão frequentemente demanda um parto pré-termo, os neonatos nascidos dessas mulheres têm uma taxa correspondentemente alta de admissão no berçário de cuidado intensivo.

Todos esses efeitos perinatais adversos anteriormente mencionados da hipertensão crônica contribuem para o aumento da taxa de mortalidade perinatal, que é 3 a 4 vezes mais alto em gestações complicadas pela hipertensão crônica comparado com aqueles de mulheres normotensas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). No estudo Network mostrado na **Figura 50-2**, a taxa de morte perinatal foi 31 por 1.000 com hipertensão branda, 72 por 1.000 com doença moderada e 100 por 1.000 em mulheres com hipertensão crônica grave. Novamente como esperado, as taxas mais elevadas estão nas mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia sobreposta para as quais o risco dobrou de 4 para 8%. E, se o diabetes coexistir com a hipertensão crônica, então o parto pré-termo, a restrição de crescimento fetal e as taxas de mortalidade perinatal aumentam ainda mais (Gonzalez-Gonzalez, 2008; Yanit, 2012).

### TRATAMENTO DURANTE A GRAVIDEZ

O diagnóstico de hipertensão arterial crônica na gravidez deve ser confirmado. Por exemplo, Brown e colaboradores (2005) registraram hipertensão do “jaleco branco” em um terço de 241 mulheres diagnosticadas no início da gravidez. Nessas 33%, os resultados de gravidez foram bons e apenas 8% desenvolveram pré-eclâmpsia.



Os objetivos do manejo para a hipertensão crônica incluem reduções de desfechos maternos e perinatais adversos anteriormente abordados. O tratamento visa prevenir a hipertensão moderada ou grave e retardar ou melhorar a hipertensão agravada pela gravidez. Até certo ponto, esses objetivos podem ser atingidos de forma farmacológica. O automonitoramento da pressão arterial é estimulado, mas, para a precisão, dispositivos automatizados devem ser adequadamente calibrados (Brown, 2004; Staessen, 2004). As modificações comportamentais de saúde pessoal incluem aconselhamento dietético e redução de comportamentos como tabagismo, uso de álcool, cocaína ou outro abuso de substância (ver [Tabela 50-2](#)).

### ■ Controle da pressão arterial

As mulheres com *hipertensão grave* devem ser tratadas para proteção neurológica, cardiovascular ou renal materna, independentemente do estado gravídico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Isso inclui mulheres com desfechos adversos prévios como eventos cerebrovasculares, infarto do miocárdio e disfunção cardíaca ou renal. Nós concordamos com a filosofia de iniciar o tratamento anti-hipertensivo em gestantes saudáveis com pressões sistólicas persistentes maiores que 150 mmHg ou pressões diastólicas de 95 a 100 mmHg ou mais (August, 2014; Working Group Report, 2000). Com a disfunção do órgão-alvo, o tratamento de pressões diastólicas igual ou maior que 90 mmHg é razoável para mitigar um dano adicional ao órgão.

Existem apenas dados esparsos indicando efeitos salutares sobre os desfechos de gravidez com simplesmente a diminuição da pressão arterial. Esses estudos são relativamente pequenos e têm critérios de inclusão e resultados altamente variáveis. Em uma revisão de Cochrane de 46 desses estudos que incluiu um total de 4.282 mulheres, Abalos e colaboradores (2007) confirmaram que o risco de hipertensão grave diminuiu com a terapia. Não houve, contudo, diferenças nas frequências de pré-eclâmpsia sobreposta, eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, parto prematuro, restrição de crescimento fetal ou mortalidade perinatal ou materna. Esses estudos atestam para a aparente segurança da terapia anti-hipertensiva, com exceção dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina ([Capítulo 12](#)). Como enfatizado pelo Working Group Report (2000), há necessidade de ensaios adicionais em mulheres cronicamente hipertensas.

### Controle rigoroso

Durante a última década, o conceito de *controle rigoroso* da pressão arterial foi adotado como uma maneira de otimizar os desfechos materno e perinatal. Tal controle é comparado com aquele do controle glicêmico para o manejo da gestante diabética. Em um estudo, El Guindy e Nabhan (2008) designaram randomicamente 125 gestantes com hipertensão crônica branda ou hipertensão gestacional a um controle da pressão arterial rígido *versus* menos restrito. Mais mulheres do último grupo desenvolveram hipertensão grave, tiveram mais admissões hospitalares e deram à luz bebês com uma idade gestacional média mais baixa do que o grupo de controle rígido. Com exceção dessas observações preliminares, existe limitação de dados sobre esse tipo de tratamento.

### ■ Fármacos anti-hipertensivos

De acordo com a conclusão da American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), o tratamento durante a gravidez incluiu toda classe de fármaco, mas há ainda pouca informação sobre segurança e eficácia (Czeizel, 2011; Podymow, 2011). Embora muitos estudos indiquem aumento nos efeitos adversos perinatais em mulheres tratadas, ainda não se sabe se isso é devido à causa ou o efeito (Orbach, 2013). O seguinte resumo de fármacos anti-hipertensivos é abstraído de várias fontes, incluindo o *2014 Physician's Desk Reference*. Muitos desses fármacos são também abordados por todo o [Capítulo 12](#) e foram recentemente revisados por Umans e colaboradores (2014).

### Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos são sulfonamidas e esses são o primeiro grupo de fármacos usados para tratar com sucesso da hipertensão crônica (Beyer, 1982). Esses agentes diuréticos de alça como a furosemida são comumente usados em hipertensas não grávidas. Em curto prazo, eles fornecem diurese de sódio e água com depleção de volume. Contudo, com o tempo, há *escapamento de sódio* e a depleção de volume é corrigida. Algum aspecto de resistência vascular periférica diminuída provavelmente contribui para sua efetividade na redução da morbidade em longo prazo (Umans, 2014; Williams, 2001).

As tiazidas podem ser moderadamente diabetogênicas e a expansão de volume esperada pode ser limitada nas gestantes. Sibai e colaboradores (1984) mostraram que o volume de plasma se expandiu apenas 20% com o passar do tempo nas gestantes hipertensas que continuaram com a terapia diurética em comparação com uma expansão de 50% nas mulheres que interromperam o tratamento. Embora os desfechos perinatais sejam similares nessas mulheres, tais preocupações têm levado a práticas de recusar os diuréticos como terapia de primeira linha, em particular após 20 semanas (Working Group Report, 2000). Ainda assim, em uma revisão de Cochrane, Churchill e colaboradores (2007) não registraram diferenças nos desfechos perinatais em 1.836 mulheres sem hipertensão randomicamente designadas a um diurético tiazídico ou placebo para a prevenção primária da pré-eclâmpsia. Em geral, os diuréticos tiazídicos são considerados seguros na gravidez (Briggs, 2011; Umans, 2014).

### Agentes bloqueadores adrenérgicos

Essa foi a segunda classe de anti-hipertensivos efetivos. Os bloqueadores do receptor  $\beta$ -adrenérgico que agem de forma *periférica* também causam diminuição generalizada no tônus simpático. Os exemplos são propranolol, metoprolol e atenolol. O labetalol é um bloqueador  $\alpha/\beta$ -adrenérgico comumente usado. Alguns desses fármacos agem centralmente reduzindo o fluxo simpático para produzir um tônus vascular diminuído generalizado. Alguns desses são clonidina e  $\alpha$ -metildopa. Os fármacos mais usados na gravidez para tratar a hipertensão são a metildopa ou um bloqueador  $\beta$  ou  $\alpha/\beta$ -receptor.

### Vasodilatadores

A hidralazina relaxa o músculo liso arterial e tem sido usada de forma parenteral por décadas para tratar de forma segura a hipertensão periparto grave (ver [Capítulo 40](#)). A monoterapia com hidralazina oral para hipertensão arterial crônica não é re-



comendada por causa de seus fracos efeitos antihipertensivos e taquicardia resultante. Ela pode ser um adjuvante eficaz para uso em longo prazo com outros anti-hipertensivos, especialmente se houver insuficiência renal crônica. No estudo de Su e colaboradores (2013), o tratamento com vasodilatadores em mulheres com hipertensão crônica estava associado a um aumento duas vezes maior de neonatos com peso baixo ao nascer e com restrição de crescimento.

Bloqueadores do canal de cálcio

Esses agentes são divididos em três subclasses baseadas na sua modificação da entrada de cálcio nas células e interferência com locais de ligação sobre os canais de cálcio dependentes da voltagem. Agentes comuns incluem nifedipina – uma di-hidropiridina e verapamil – um derivado da fenilalquilaminas. Esses agentes têm efeitos inotrópicos negativos e, assim, podem piorar a disfunção ventricular e a insuficiência cardíaca congestiva. Teoricamente, eles podem potencializar as ações do sulfato de magnésio que é oferecido como neuroprofilaxia para eclâmpsia. Há pouquíssima experiência publicada com esses agentes durante a gravidez (Abalos, 2007). Sendo assim, os bloqueadores do canal de cálcio parecem ser seguros para terapia da hipertensão crônica (Briggs, 2011; Podymow, 2011; Umans, 2014). A segurança do tratamento com nifedipina tem sido questionada. O fármaco é usado por alguns para o rápido controle da hipertensão periparto grave e é também amplamente usado para tocolise no trabalho de parto pré-termo (Capítulo 42). A nifedipina para a tocolise não deve ser combinada com  $\beta$ -agonistas intravenosos (Oei, 2006). Os efeitos adversos registrados em mulheres que receberam nifedipina para tocolise ou hipertensão gestacional grave incluem infarto do miocárdio e edema pulmonar (Abbas, 2006; Bal, 2004; Oei, 1999; Verhaert, 2004). A hipotensão materna grave com comprometimento fetal resultante, necessitando de cesariana e com morte fetal, também foi registrada (Johnson, 2005; Kandysamy, 2005; van Veen, 2005).

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Esses fármacos inibem a conversão de angiotensina-I para o potente vasoconstritor angiotensina-II. Eles podem causar graves malformações fetais quando administrados no segundo e terceiro trimestres da gravidez, as quais incluem hipocalvaria e disfunção renal (Capítulo 12). Alguns estudos preliminares também sugeriram efeitos teratogênicos e, devido a isso, eles não são recomendados durante a gravidez (Briggs, 2011; Podymow, 2011).

Os bloqueadores receptores de angiotensina atuam de maneira similar. Mas, ao contrário de bloquear a produção de angiotensina-II, eles inibem a união a esse receptor. Presume-se que eles tenham os mesmos efeitos fetais que os inibidores da ECA e, assim, também são contraindicados.

Tratamento anti-hipertensivo na gravidez

Conforme discutido, a continuação do tratamento anti-hipertensivo pré-gravidez quando as mulheres engravidam é debatido. Embora a redução da pressão arterial seja certamente benéfica para a mãe em longo prazo, pelo menos teoricamente ela pode diminuir a perfusão uteroplacentária. De acordo com antigos estudos observacionais, em geral, a maioria dos desfechos de gravidez nas mulheres com hipertensão leve à moderada fo-

TABELA 50-4 Comparação dos desfechos de gravidez em mulheres com e sem tratamento anteparto para a hipertensão crônica de leve a moderada

Resultado	Estudos (indivíduos)	RR (IC de 95%) <sup>a</sup>
Hipertensão grave	19 (2.409)	0,50 [0,41; 0,61]
Pré-eclâmpsia	22 (2.702)	0,97 [0,83; 1,13]
Bebês PIG	9 (904)	1,38 [0,99; 1,92]
Mortalidade perinatal	26 (3.081)	0,73 [0,50; 1,08]
Parto < 37 semanas	14 (1.992)	1,02 [0,89; 1,16]

<sup>a</sup> Pertence aquelas que recebem o tratamento.  
IC, índice de confiança; PIG, pequeno para a idade gestacional; RR, risco relativo.  
Inclui apenas estudos nos quais os fármacos  $\beta$ -bloqueadores foram administrados.  
Dados da revisão do banco de dados de Cochrane por Abalos, 2007.

ram bons sem tratamento, exceto se houvesse desenvolvimento de pré-eclâmpsia sobreposta (Chesley, 1978; Umans, 2014).

Não existem grandes ensaios randomizados para ajustar as questões em torno do tratamento empírico. Abalos e colaboradores (2007) realizaram uma revisão do banco de dados de Cochrane de 46 pequenos ensaios com um total de 4.282 mulheres. Esses estudos variaram amplamente em definições de gravidade da hipertensão, uso de placebos, idade gestacional na entrada e o tipo de fármaco(s) usado. Os resultados proeminentes são mostrados na Tabela 50-4. Esses conduziram os investigadores a concluir novamente que o tratamento diminuiu com confiança o risco de hipertensão grave durante a gravidez.

Essa revisão de Cochrane suscita a preocupação para restrição de crescimento fetal com fármacos  $\beta$ -bloqueadores. Ela não é resolvida, contudo, porque a diminuição da perfusão placentária secundária à pressão arterial materna diminuída é confundida pelo fato de que a piora da pressão arterial está, por si só, associada ao crescimento fetal anormal. Alguns também propõem que os fármacos têm uma ação fetal direta (Umans, 2014). Em dois dos maiores ensaios randomizados, contudo, a incidência de restrição de crescimento não foi alterada nas mulheres randomicamente designadas ao tratamento (Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza, 1998; Sibai, 1990a).

Hipertensão crônica grave

Todos os dados disponíveis sugerem que o prognóstico para resultado de gravidez com hipertensão arterial crônica é dependente da gravidade da doença antes da gravidez. Isso pode ser relacionado aos achados de que muitas mulheres com hipertensão grave têm doença renal, seja como causa ou efeito (Cunningham, 1990). Um relato de Sibai e colaboradores (1986) descreveu os desfechos de 44 gestações em mulheres cuja pressão arterial de 6 a 11 semanas era igual ou maior que 170/110 mmHg. Todas receberam tratamento oral com  $\alpha$ -metildopa e hidralazina para manter as pressões inferiores a 160/110 mmHg. Se houvesse desenvolvimento de hipertensão perigosa, então a mulher seria hospitalizada e tratada com hidralazina parenteral. Das 44 gestações, a pré-eclâmpsia sobreposta se desenvolveu em 50% e todos os desfechos perinatais adversos foram nesse grupo. Além disso, todos os neonatos das mulheres nesse último grupo nasceram de pré-termo, quase 80% também tiveram restrição de crescimento e tiveram uma taxa de mortalidade perinatal de 48%. Inversamente, aquelas mulheres com hipertensão crônica grave que não desenvolveram pré-



-eclâmpsia sobreposta tiveram desfechos razoavelmente bons. Não houve mortes perinatais e apenas 5% dos fetos tiveram restrição de crescimento.

### Recomendações para terapia na gravidez

O Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000) concluiu que existiam dados limitados a partir dos quais tirar conclusões quanto a qualquer decisão para tratar hipertensão arterial crônica leve na gravidez. Como discutido anteriormente, o Group não recomendou terapia empírica em mulheres cuja pressão sanguínea excedia níveis limiares de 150 a 160 mmHg sistólica ou 100 a 110 mmHg diastólica, ou quando havia dano de órgão-alvo, como hipertrofia ventricular esquerda ou insuficiência renal. Eles também concluíram que o tratamento inicial de hipertensão provavelmente reduziria a hospitalização subsequente durante a gravidez.

Algumas mulheres desenvolverão hipertensão persistentemente problemática apesar da terapia normal (Samuel, 2011; Sibai, 2009a). Nessas mulheres, a atenção primária é dada para a probabilidade de hipertensão agravada pela gravidez, com ou sem pré-eclâmpsia sobreposta. Outras possibilidades incluem medidas imprecisas da pressão arterial, tratamento subfavorável e substâncias antagonistas (Moser, 2006). As causas registradas nas coortes não grávidas foram drogas anti-inflamatórias não esteroides, incluindo o inibidor de ciclooxigenase-2 e consumo de álcool (Sowers, 2005; Xin, 2001).

### Hipertensão agravada pela gravidez ou pré-eclâmpsia sobreposta

Conforme discutido, a incidência de pré-eclâmpsia sobreposta para mulheres com hipertensão arterial crônica varia dependendo da população de estudo e da gravidade da hipertensão. Uma média razoável é 20 a 30%. A incidência de pré-eclâmpsia sobreposta pode ser subnotificada se o diagnóstico for exclusivamente baseado no teste de proteinúria em fita reagente (Gangaram, 2005; Lai, 2006). É importante salientar que a pré-eclâmpsia sobreposta se desenvolve antes de 37 semanas em aproximadamente 50% das mulheres com hipertensão crônica (Chappell, 2008).

O diagnóstico pode ser difícil, especialmente em mulheres com hipertensão que tenham doença renal subjacente com proteinúria crônica (Cunningham, 1990). Como abordado no **Capítulo 40**, as condições que sustentam o diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta incluem proteinúria de início novo; sintomas neurológicos como dores de cabeça graves e distúrbios visuais; edema generalizado; oligúria; e, certamente, convulsões ou edema pulmonar. Apoiando as anormalidades laboratoriais estão o aumento dos níveis de creatinina sérica, trombocitopenia, elevações da transaminase hepática sérica ou a tríade da síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas e contagem baixa de plaquetas). Para mulheres com hipertensão crônica e pré-eclâmpsia sobreposta com aspectos graves, o sulfato de magnésio para neuroprofilaxia materna é recomendado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

Algumas gestantes com hipertensão arterial crônica têm piora sem nenhum outro achado de pré-eclâmpsia sobreposta. Isso é encontrado com mais frequência no final do segundo trimestre. Na ausência de outros critérios que sustentam a pré-eclâmpsia sobreposta, incluindo restrição do crescimento fetal

ou diminuição do volume de líquido amniótico, isso provavelmente representa a extremidade mais alta da curva de pressão arterial normal mostrada na **Figura 50-1**. Em tais mulheres, se a pré-eclâmpsia puder ser razoavelmente excluída, então é aceitável começar ou aumentar a dose de terapia anti-hipertensiva.

### Avaliação fetal

As mulheres com hipertensão arterial crônica autocontrolada e que não têm fatores agravantes podem, em geral, ter um bom resultado de gravidez. Como mesmo aquelas com hipertensão leve têm risco aumentado de pré-eclâmpsia sobreposta e restrição de crescimento fetal, a avaliação anteparto seriada do bem-estar fetal é recomendada por muitos autores. Dessa forma, de acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), com exceção do monitoramento ultrassonográfico do crescimento fetal, não existem dados conclusivos para abordar benefícios ou perigos associados a várias estratégias de inspeção anteparto.

### Conduta expectante

Visto que metade dessas mulheres desenvolve pré-eclâmpsia sobreposta antes do termo, as considerações para o manejo expectante podem ser razoáveis em determinados casos. Em um estudo de Magee-Women's Hospital, 41 mulheres cuidadosamente selecionadas, com idade gestacional média de 31,6 semanas, foram manejadas de modo expectante (Samuel, 2011). Apesar dos critérios liberais de manejo do parto, 17% desenvolveram descolamento da placenta ou edema pulmonar. O período de latência foi estendido por uma média de 9,7 dias e não houve mortes perinatais. Esses investigadores recomendaram ensaios randomizados para estudar o manejo expectante.

### Parto

Para mulheres cronicamente hipertensas que têm complicações como restrição de crescimento fetal ou pré-eclâmpsia sobreposta, a decisão de dar à luz é feita pelo julgamento clínico. A via do parto é ditada por fatores obstétricos. Certamente, a maioria das mulheres com pré-eclâmpsia grave sobreposta dá à luz em melhores condições mesmo quando há uma gravidez acentuadamente pré-termo. Essas mulheres correm risco aumentado de descolamento da placenta, hemorragia cerebral e insuficiência cardíaca periparto (Cunningham, 1986, 2005; Martin, 2005).

Para as mulheres com hipertensão crônica branda a moderada que continuam a ter uma gravidez sem complicações, existem pelo menos duas opções para o momento do parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). A primeira é dar à luz a termo, isto é, em 37 semanas completas ou mais. Outra opção é a partir dos achados do comitê de consenso feitos por Spong e colaboradores (2011), que recomendam consideração para parto em 38 a 39 semanas, isto é, em 38 semanas completas ou mais. Um ensaio de indução de trabalho de parto é preferível e muitas dessas mulheres respondem favoravelmente e darão à luz por via vaginal (Alexander, 1999; Atkinson, 1995).

### Consideração intraparto

Para mulheres com pré-eclâmpsia grave, o manejo periparto é o mesmo descrito no **Capítulo 40**. A analgesia peridural para trabalho de parto e parto é ideal com a advertência de que ela



não seja dada para tratar da hipertensão (Lucas, 2001). As mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta grave são mais sensíveis a efeitos hipotensos agudos da analgesia epidural (Vricella, 2012). A neuroprofilaxia com sulfato de magnésio é indicada para a prevenção da eclâmpsia (Alexander, 2006). A hipertensão grave – pressão arterial diastólica igual ou superior a 110 mmHg ou pressão sistólica igual ou superior a 160 mmHg – é tratada com hidralazina intravenosa ou labetalol. Alguns médicos preferem tratar mulheres com uma pressão diastólica de 100 a 105 mmHg. Vigil-De Gracia e colaboradores (2006) randomizaram 200 mulheres em hidralazina ou labetalol intravenoso para reduzir de forma aguda a pressão arterial grave na gravidez. Os desfechos foram similares exceto para significativamente mais palpitações e taquicardia maternas com hidralazina e significativamente mais hipotensão e bradicardia neonatal com labetalol.

### ■ Hipertensão pós-parto

Em muitas circunstâncias, a observação pós-parto, a prevenção e o manejo de complicações adversas são similares em mulheres com hipertensão arterial crônica grave e naquelas com pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia (**Capítulo 40**). Para a hipertensão grave persistente, considera-se uma causa como o feocromocitoma ou doença de Cushing (Sibai, 2012). E, devido ao dano ao órgão-alvo crônico, determinadas complicações são mais comuns. Essas incluem edema cerebral ou pulmonar, insuficiência cardíaca, disfunção renal ou hemorragia cerebral, em especial dentro das primeiras 48 horas após o parto (Martin, 2005; Sibai, 1990b). Essas com frequência são precedidas por aumentos súbitos “picos”, da pressão arterial média, em especial o componente sistólico (Cunningham, 2000, 2005).

Após o parto, à medida que a resistência periférica materna aumenta, a carga de trabalho ventricular esquerda também aumenta. Esse aumento é mais agravado pelas quantidades apreciáveis e patológicas de líquido intersticial que são mobilizadas para serem excretadas à medida que o dano endotelial proveniente da pré-eclâmpsia é resolvido. Nessas mulheres, hipertensão repentina, seja moderada ou grave, exacerba a disfunção diastólica, causa disfunção sistólica e pode causar edema pulmonar (Cunningham, 1986; Gandhi, 2001). O controle imediato da hipertensão, junto com terapia com diuréticos, em geral resolve rapidamente o edema pulmonar. Em muitas mulheres, é possível evitar isso pela administração de furosemida intravenosa para aumentar a diurese pós-parto normal. Pesagens diárias são úteis para isso. Em média, uma mulher deve pesar 6,79 kg a menos imediatamente após o parto. O líquido extracelular excessivo pode ser estimado pela subtração do peso de pós-parto do peso pré-parto; quando não determinado na entrada hospitalar, o peso na última consulta pré-natal fornece uma estimativa relativamente precisa. Em um estudo, furosemida oral, 20 mg administrada diariamente às mulheres no pós-parto com pré-eclâmpsia grave, auxiliou no controle da pressão arterial (Ascarelli, 2005).

### ■ Contracepção

As mulheres com hipertensão arterial crônica têm consideração especial para escolhas contraceptivas de esterilização. Esse assunto é abordado em detalhes pelos **Capítulos 38 e 39**. Essas mulheres correm também um risco final elevado de complicações cardiovasculares para a vida toda, em especial quando acompanhado por diabetes, obesidade e síndrome metabólica.

## REFERÊNCIAS

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002252, 2007
- Abbas OM, Nassar AH, Kanj N, et al: Acute pulmonary edema during tocolytic therapy with nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 195(4):e3, 2006
- Ahmad AS, Samuelson SO: Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2,121,371 pregnancies. *BJOG* 119(12):1521, 2012
- Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, et al: Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol* 93:485, 1999
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, et al: Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 108(4):826, 2006
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Chronic hypertension in pregnancy. *Practice Bulletin No. 125*, February 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 122:1122, 2013
- Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, et al: Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol* 197(3):273.e1, 2007
- Ankumah NA, Tita A, Cantu J, et al: Pregnancy outcome vary by blood pressure level in women with mild-range chronic hypertension. Abstract No. 614. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S261, 2013
- Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, et al: Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 105(1):29, 2005
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al: Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 369(9575):1791, 2007
- Atkinson MW, Guinn D, Owen J, et al: Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 173(4):1219, 1995
- August P, Jeyabalan A, Roberts JM: Chronic hypertension in pregnancy. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds) *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Bal L, Thierry S, Brocas E, et al: Pulmonary edema induced by calcium-channel blockade for tocolysis. *Anesth Analg* 99(3):910, 2004
- Bánhidó F, Ács N, Puhó EH, et al: Chronic hypertension with related drug treatment of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based study. *Hypertens Res* 34(2):257, 2011
- Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al: Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 206(2):134.e1, 2012
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116(6):1302, 2010
- Beyer KH: Chlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 13:15, 1982
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- Broekhuijsen K, Langeveld J, van den Berg P, et al: Maternal and neonatal outcomes in pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 206:S344, 2012
- Brown MA, Mangos G, Homer C: The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 112:601, 2005
- Brown M, McHugh L, Mangos G, et al: Automated self-initiated blood pressure or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Br J Obstet Gynaecol* 111:38, 2004
- Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al: Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 338(11):701, 1998
- Centers for Disease Control and Prevention: Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension—United States, 1999–2002 and 2005–2008. *MMWR* 60(4):1, 2011
- Chappell LC, Enye S, Seed P, et al: Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 51(4):1002, 2008
- Chesley LC: Superimposed preeclampsia or eclampsia. In Chesley LC (ed): *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978, pp 14, 302, 482
- Churchill D, Beevers GD, Meher S, et al: Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004451, 2007
- Clark, SL, Hankins GDV: Preventing maternal death. 10 clinical diamonds. *Obstet Gynecol* 119(2):360, 2012



- Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM: Tests to predict preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Cowley AW Jr: The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 7:829, 2006
- Cruz MO, Gao W, Hibbard JU: Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 205:260.e1, 2011
- Cunningham FG: Severe preeclampsia and eclampsia: systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol* 105:237, 2005
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al: Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:453, 1990
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GDN, et al: Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 67:157, 1986
- Cunningham FG, Twickler D: Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 182(1):94, 2000
- Czeizel AE, Bánhidy F: Chronic hypertension in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 23(2):76, 2011
- Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, et al: First trimester maternal serum PIGF, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta* 33(6):495, 2012
- Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, et al: Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD004659, 2007
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al: 2013 AHA/ACC guidelines on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013
- El Guindy AA, Nabhan AF: A randomized trial of tight vs. less tight control of mild essential and gestational hypertension in pregnancy. *J Perinat Med* 36(5):413, 2008
- Elovitz M, Anton Lauren, Bastek J, et al: MicroRNA 210 levels in the first and second trimester of pregnancy are accurate predictors of pregnancy related hypertension. Abstract No. 647. *Am J Obstet Gynecol* 208:S273, 2013
- Gainer J, Alexander J, McIntire D, et al: Maternal echocardiogram findings in pregnant patients with chronic hypertension. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Reno, Nevada, February 7–12, 2005
- Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A, et al: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 344(1):17, 2001
- Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, et al: The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 24(2):117, 2005
- Gilbert WM, Young AL, Danielsen B: Pregnancy-outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med* 52(11):1046, 2007
- Gonzalez-Gonzalez NL, Ramirez O, Mozas J, et al: Factors influencing pregnancy outcomes in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 87(1):43, 2008
- Gruppo di Studio Iperensione in Gravidanza: Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 105(7):718, 1998
- Hibbard JU, Korcarz CE, Nendaz GG, et al: The arterial system in pre-eclampsia and chronic hypertension with superimposed pre-eclampsia. *BJOG* 112(7):897, 2005
- Hibbard JU, Shroff S, Cunningham FG: Cardiovascular alterations in pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Hladunewich MA, Schaefer F: Proteinuria in special populations: pregnant women and children. *Adv Chronic Kidney Dis* 18(4):267, 2011
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 evidence-based guidelines for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* December 18, 2013 [Epub ahead of print]
- Johnson KA, Mason GC: Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 112(11):1583, 2005
- Kandysamy V, Thomson AJ: Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 112(11):1583, 2005
- Kotchen TA: Antihypertensive therapy-associated hypokalemia and hyperkalemia. *Hypertension* 59(5):906, 2012
- Lai J, Tan J, Moore T, et al: Comparing urine dipstick to protein/creatinine ratio in the setting of suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 195:S148, 2006
- Lévesque S, Moutquin JM, Lindsay C, et al: Implication of an AGT haplotype in a multigene association study with pregnancy hypertension. *Hypertension* 43(11):71, 2004
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 337(2):69, 1997
- Lucas MJ, Sharma SK, McIntire DD, et al: A randomized trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 185(4):970, 2001
- Madi JM, Araújo BF, Zatti H, et al: Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital. *Hypertens Pregnancy* 31(3):350, 2012
- Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al: Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 105(2):246, 2005
- Meads CA, Cnossen JS, Meher S, et al: Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 12(6):1, 2008
- Moodley J: Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy: Saving Mothers report 2002–2004. *Cardiovasc J Afr* 18:358, 2007
- Moser M, Setaro JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 355:385, 2006
- Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, et al: Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol* 167(7):867, 2008
- Odibo I, Zilberman D, Apuzzio J, et al: Utility of posterior and septal wall thickness in predicting adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. Abstract No. 624. *Am J Obstet Gynecol* 208:S265, 2013
- Oei SG: Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 126(2):137, 2006
- Oei SG, Oei SK, Brolmann HA: Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labour. *N Engl J Med* 340(2):154, 1999
- Orbach H, Matok I, Gorodischer R, et al: Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):301.e1, 2013
- PARIS: Perinatal Anteplatelet Review of International Studies (PARIS) Collaborative Group: Antiplatelet agents prevent pre-eclampsia, and its consequences: an individual patient data review. *Lancet*, 369:1791, 2007
- Physicians' Desk Reference, 66th ed. Montvale, Thomson PDR, 2014
- Podymow T, August P: Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 31(1):70, 2011
- Samuel A, Lin C, Parviainen K, et al: Expectant management of preeclampsia superimposed on chronic hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(7):907, 2011
- Sibai BM: Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):470, 2012
- Sibai BM, Anderson GD: Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol* 67(4):517, 1986
- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG: Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 150(7):831, 1984
- Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al: The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):345.e1, 2011
- Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al: Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 199(3):268.e1, 2008
- Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, et al: A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162(4):960, 1990a
- Sibai BM, Villar MA, Mabie BC: Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 162(3):777, 1990b
- Sowers JR, White WB, Pitt B, et al: The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 165(2):161, 2005
- Spaan JJ, Sep SJ, van Balen VL, et al: Metabolic syndrome as a risk factor for hypertension after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 120(2 Pt 1):311, 2012
- Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto E Silva JL, et al: Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 110(6):1311, 2007



- Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al: Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 291(8):955, 2004
- Su CY, Lin HC, Cheng HC, et al: Pregnancy outcomes of anti-hypertensives for women with chronic hypertension: a population-based study. *PLoS One* 8(2):e53844, 2013
- Tihtonen K, Kööbi T, Huhtala H, et al: Hemodynamic adaptation during pregnancy in chronic hypertension. *Hypertens Pregnancy* 26(3):315, 2007
- Tuuli MG, Rampersad R, Stamilio D, et al: Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ? *Am J Obstet Gynecol* 204(6):508.e1, 2011
- Umans JG, Abalos E, Cunningham FG: Antihypertensive treatment. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, et al: Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 112(4):509, 2005
- Verhaert D, Van Acker R: Acute myocardial infarction during pregnancy. *Acta Cardiol* 59(3):331, 2004
- Vigil-De Gracia P, Lasso M, Montufar-Rueda C: Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 85(2):139, 2004
- Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, et al: Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 128(1-2):157, 2006
- Vricella LK, Louis JM, Mercer BM, et al: Epidural-associated hypotension is more common among severely preeclamptic patients in labor. *Am J Obstet Gynecol* 207(4):335.e1, 2012
- Weissman-Brenner A, Schoen R, Divon MY: Aortic dissection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 103:1110, 2004
- Williams GH: Hypertensive vascular disease. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p 1421
- Woolcock J, Hennessy A, Xu B, et al: Soluble Flt-1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 48(1):64, 2008
- Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:S1, 2000
- Xin X, He J, Frontini MG, et al: Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 38(5):1112, 2001
- Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, et al: The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 207(4):333.e1, 2012
- Zeeman GG, McIntire DD, Twickler DM: Maternal and fetal artery Doppler findings in women with chronic hypertension who subsequently develop superimposed preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14(5):318, 2003
- Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B, et al: Chronic hypertension as a risk factor for offspring to be born small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85(9):1046, 2006



# Doenças Pulmonares

**ASMA** ..... 1011

**BRONQUITE AGUDA**..... 1015

**PNEUMONIA**..... 1016

**PNEUMONIA BACTERIANA**..... 1016

**PNEUMONIA POR INFLUENZA** ..... 1017

**TUBERCULOSE** ..... 1019

**SARCOIDOSE** ..... 1021

**FIBROSE CÍSTICA** ..... 1022

**INTOXICAÇÃO POR MONÓXIDO DE CARBONO**..... 1023

Os distúrbios pulmonares agudos e crônicos são frequentemente encontrados durante a gravidez. A asma crônica ou uma exacerbação aguda é a mais comum e afeta até 4% das gestantes. Esses distúrbios, junto com a pneumonia adquirida na comunidade, são responsáveis por quase 10% das hospitalizações não obstétricas em um plano de cuidado para manejo (Gazmararian, 2002). A pneumonia é também uma frequente complicação que requer a admissão pós-parto (Belfort, 2010). Esses e outros distúrbios pulmonares são superpostos em várias importantes mudanças que ocorrem com a gravidez induzidas pela fisiologia ventilatória. Por exemplo, gestantes, em especial aquelas no último trimestre, não parecem tolerar a pneumonite aguda grave como evidenciado pelo número desigual de mortes maternas durante as pandemias de *influenza* de 1918 e 1957.

As mudanças importantes e às vezes acentuadas no sistema respiratório induzidas pela gravidez são encontradas no **Capítulo 4** e os valores para os testes associados podem ser encontrados no Apêndice. Os volumes e as capacidades pulmonares que são mensurados diretamente para descrever a fisiopatologia pulmonar podem ser alterados de forma significativa. Sucessivamente, mudam os resultados das concentrações de gases e os valores acidobásicos no sangue. Algumas das mudanças fisiológicas induzidas pela gravidez foram recentemente resumidas por Wise e colaboradores (2006):

1. *Capacidade vital e capacidade inspiratória* aumentam cerca de 20% no final da gravidez.
2. *Volume de reserva expiratório* diminui de 1.300 mL para cerca de 1.100 mL.
3. O *volume corrente* aumenta aproximadamente 40% como resultado do estímulo respiratório pela progesterona
4. *Ventilação por minuto* aumenta cerca de 30 a 40% por causa do volume corrente aumentado. Como resultado, o PO<sub>2</sub> arterial aumenta de 100 para 105 mmHg.
5. O aumento das demandas metabólicas causa um aumento de 30% na *produção de dióxido de carbono*, mas devido a sua capacidade de difusão concomitantemente aumentada junto com a hiperventilação, o PCO<sub>2</sub> arterial diminui de 40 para 32 mmHg.
6. O *volume residual* diminui cerca de 20% de 1.500 mL para aproximadamente 1.200 mL.
7. A *complacência da parede torácica* é reduzida em um terço pelo útero em expansão e aumento da pressão abdominal, que causa uma diminuição de 10 a 25% na *capacidade residual funcional* – a soma da reserva expiratória e dos volumes residuais.

A soma dessas mudanças induzidas pela gravidez é a ventilação consideravelmente aumentada devido à respiração mais profunda, porém não mais frequente. Presume-se que essas mudanças sejam induzidas por consumo de oxigênio basal, que aumenta muito em 20 a 40 mL/min na segunda metade da gravidez.

## ASMA

A asma é observada com frequência em mulheres jovens e, portanto, às vezes complica a gravidez. A predominância de asma aumentou em muitos países desde a metade da década de 1970, mas pode ter tido seu ápice nos Estados Unidos, com uma predominância de cerca de 10% (Barnes, 2012; Centers for Disease Control and Prevention, 2010c). A predominância estimada de asma durante a gravidez varia entre 4 e 8% e isso parece estar aumentando (Kwon, 2006; Namazy, 2005). Por fim, há um acú-



mulo na evidência de quais exposições ambientais fetais, bem como neonatais, podem contribuir para as origens da asma em determinados indivíduos (Harding, 2012; Henderson, 2012).

Fisiopatologia

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias com um componente hereditário importante. A sensibilidade aumentada nas vias respiratórias e a inflamação subaguda persistente têm sido associadas a genes nos cromossomos 5q, que incluem grupos de genes de citocinas, genes receptores β-adrenérgicos e de glicocorticoides e gene receptor do antígeno da célula T (Barnes, 2012). A asma é heterogênea e há inevitavelmente um *estimulante alérgico ambiental*, como *influenza* ou *cigarro* em indivíduos suscetíveis (Bel, 2013).

As características da asma são obstrução reversível das vias respiratórias a partir da contração do músculo liso brônquico, congestão vascular, muco viscoso e edema de mucosa. Há infiltração na mucosa com eosinófilos, mastócitos e linfócitos T que causa inflamação das vias respiratórias e aumento da sensibilidade a numerosos estímulos, incluindo agressores, infecções virais, ácido acetilsalicílico, ar frio e exercício. Vários mediadores inflamatórios produzidos por essas e por outras células incluem histamina, leucotrienos, prostaglandinas, citocinas e muitas outras. A imunoglobulina (Ig) E também desempenha um papel central na fisiopatologia (Strunk, 2006). *Como as prostaglandinas da série F e ergonovina exacerbam a asma, esses fármacos obstétricos comumente usados devem ser evitados se possível.*

Evolução clínica

Os achados de asma variam de leve respiração ofegante à broncoconstrição grave, que obstrui as vias respiratórias e diminui o fluxo aéreo. Estes reduzem em 1 segundo a razão do volume expiratório forçado por segundo (VEF<sub>1</sub>)/capacidade vital forçada (CVF) e o pico do fluxo expiratório (PFE). O trabalho de respirar aumenta progressivamente e os pacientes se apresentam com rigidez torácica, respiração ofegante ou falta de ar. As alterações subsequentes na oxigenação refletem a má combinação venti-

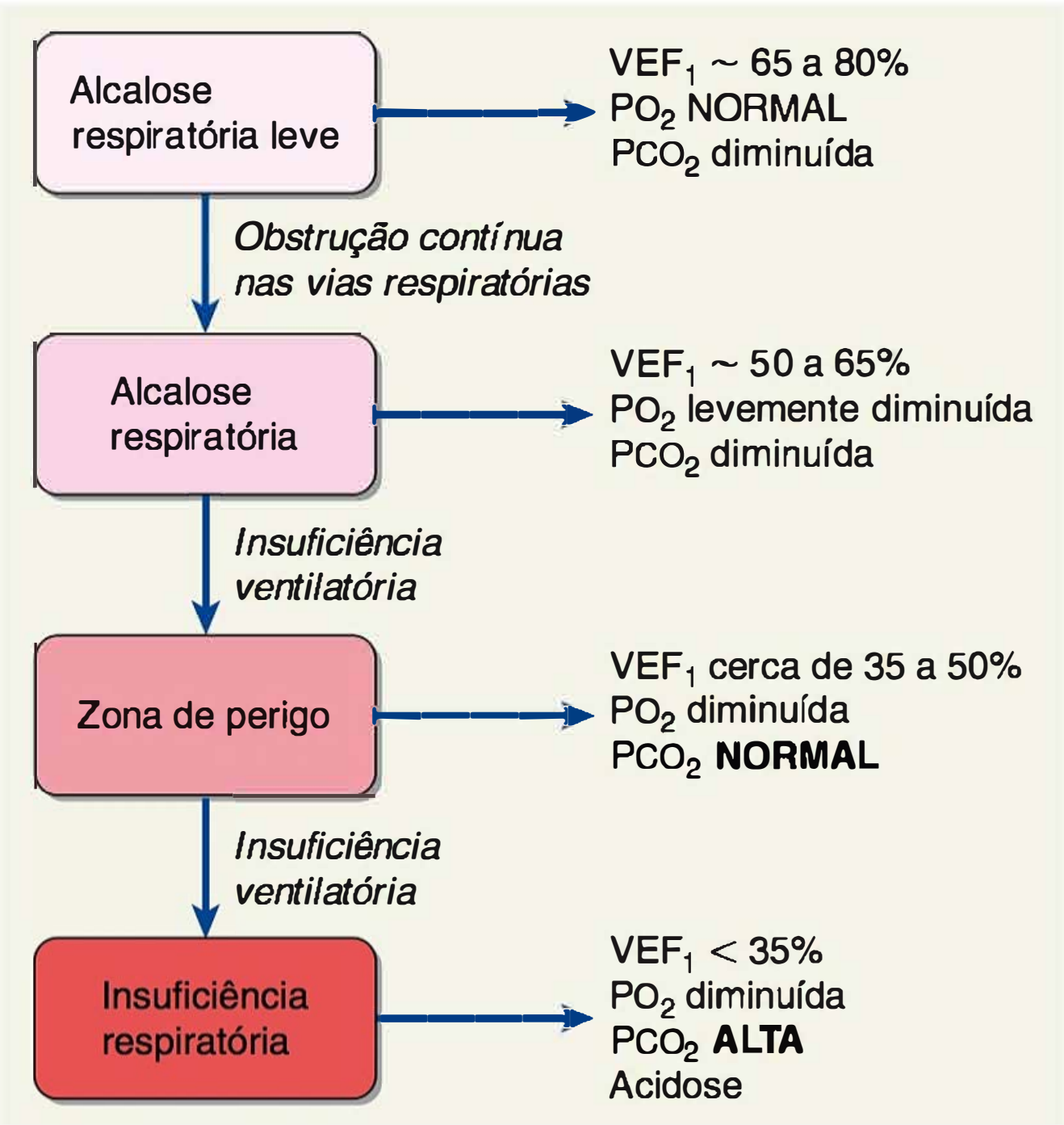


FIGURA 51-1 Estágios clínicos da asma. VEF<sub>1</sub>, volume expiratório forçado por segundo.

lação-perfusão, porque a distribuição de estreitamento das vias respiratórias é irregular.

As variações de manifestações de asma levaram a uma classificação simples que considera a gravidade, bem como o início e a duração dos sintomas (Tabela 51-1). Com a piora ou a persistência da obstrução brônquica, os estágios avançam, como mostrado na Figura 51-1. A hipoxia inicialmente é bem aumentada pela hiperventilação, que mantém o PO<sub>2</sub> arterial em uma variação normal levando à diminuição do PCO<sub>2</sub> com alcalose respiratória resultante. À medida que o estreitamento das vias respiratórias piora, os defeitos de ventilação-perfusão aumentam, resultando em hipoxemia arterial. Com obstrução

TABELA 51-1 Classificação da gravidade da asma

Componente	Gravidade			
	Intermitente	Leve	Persistente	
			Moderada	Grave
Sintomas	≤ 2 dias/semana	> 2 dias/semana, não diariamente	Diariamente	Durante todo o dia
Despertar noturno	≤ 2x/mês	3-4x/mês	> 1/semana, não todas as noites	Muitas vezes 7x/semana
β-agonista de ação curta para sintomas	< 2 dias/semana	≥ 2 dia/semana, mas não > 1x/dia	Diariamente	Várias vezes por dia
Interferência com atividade normal	Nenhuma	Limitação menor	Alguma limitação	Extremamente limitada
Função pulmonar	Normal entre exacerbações			
• VEF <sub>1</sub>	> 80% prevista	≥ 80% prevista	60-80% prevista	< 60% prevista
• VEF <sub>1</sub> /CVF	Normal	Normal	Reduzida 5%	Reduzida > 5%

VEF<sub>1</sub>, volume expiratório forçado por segundo; CVF, capacidade vital forçada. Do National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.



grave, a ventilação torna-se prejudicada porque a fadiga causa retenção precoce de CO<sub>2</sub>. Devido à hiperventilação, isso só pode ser visto inicialmente como uma PCO<sub>2</sub> arterial retornando para a amplitude normal. Com obstrução contínua, a insuficiência respiratória resulta da fadiga.

Embora, em geral, essas mudanças sejam reversíveis e bem toleradas pela mulher não grávida saudável, até mesmo estágios iniciais de asma podem ser perigosos para a gestante e seu feto. Isso porque a capacidade residual menor e o *shunt* efetivo aumentado tornam a mulher mais suscetível à hipoxia e hipoxemia.

Efeitos da gravidez sobre a asma

Não há evidência de que a gravidez tenha um efeito previsível sobre a asma subjacente. Na revisão de seis estudos prospectivos com mais de 2.000 gestantes, Gluck e Gluck (2006) registraram que cerca de 33% melhoraram, ou permaneceram igual ou pioraram. As exacerbações são mais comuns com a doença grave (Ali, 2013). Em um estudo de Schatz e colaboradores (2003), a gravidade basal correlacionou-se com a morbidade da asma durante a gravidez. Com doença leve, 13% das mulheres tiveram uma exacerbação e 2,3% precisaram de hospitalização; com doença moderada, esses números foram 26 e 7%; com a doença grave, 52 e 27%. Outros registraram observações similares (Charlton, 2013; Hendler, 2006; Murphy, 2005). Carroll e colaboradores (2005) registraram morbidade desigual em mulheres negras comparadas com mulheres brancas.

Algumas mulheres apresentam exacerbações de asma durante o trabalho de parto e parto. Cerca de 20% das mulheres com asma leve ou moderada tiveram uma exacerbação intra-parto (Schatz, 2003). Inversamente, Wendel e colaboradores (1996) registraram exacerbações no momento do parto em apenas 1% das mulheres. Mabie e colaboradores (1992) registraram um risco 18 vezes maior de exacerbação após cesariana *versus* parto vaginal.

Resultado da gravidez

As mulheres com asma tiveram melhora em seus resultados da gestação durante os últimos 20 anos. A partir de sua revisão, Dombrowski (2006) concluiu que, a menos que haja doença grave, os resultados da gravidez em geral são excelentes. A incidência de abortamento espontâneo nas mulheres com asma pode ser ligeiramente aumentada (Blais, 2013). Os desfechos

materno e perinatal para cerca de 30.000 gestações em mulheres asmáticas são mostrados na [Tabela 51-2](#). Os achados não são consistentes entre esses estudos. Por exemplo, em alguns, mas não em todos, incidências de pré-eclâmpsia, trabalho de parto pré-termo, fetos com restrição de crescimento e mortalidade perinatal estão um pouco aumentadas (Murphy, 2011). Outro registro citou um pequeno aumento na incidência de descolamento da placenta e na rotura prematura das membranas pré-termo (Getahun, 2006, 2007). Mas, em um registro europeu de 37.585 gestações de mulheres com asma, os riscos para a maioria das complicações obstétricas não aumentaram (Tata, 2007). Em um estudo canadense no qual a dosagem de corticosteroide inalado foi quantificada, Cossette e colaboradores (2013) encontraram uma tendência não significativa entre complicações perinatais e aumento da dosagem. Eles concluíram que doses baixas a moderadas não estavam associadas com riscos perinatais e observaram que mais dados eram necessários sobre as doses mais altas.

Assim, parece haver uma morbidade significativamente aumentada ligada à doença grave, ao controle inadequado, ou a ambos. No estudo da Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network, o parto antes de 37 semanas não aumentou entre as 1.687 gestações de asmáticas comparadas com 881 controles (Dombrowski, 2004a). Porém, para mulheres com asma grave, a taxa aumentou cerca de duas vezes. Em uma avaliação prospectiva de 656 gestantes asmáticas e 1.052 gestantes do controle, Triche e colaboradores (2004) descobriram que mulheres com asma moderada a grave, independentemente do tratamento, estão em risco aumentado para pré-eclâmpsia. Por fim, o estudo da MFMU Network sugere uma relação direta de VEF<sub>1</sub> na gravidez basal com peso no nascimento e uma relação inversa com taxas de hipertensão gestacional e parto pré-termo (Schatz, 2006).

As complicações que ameaçam a vida a partir do estado asmático incluem fadiga muscular com parada respiratória, pneumotórax, pneumomediastino, *cor pulmonale* agudo e arritmias cardíacas. Taxas de mortalidade maternas e perinatais são substancialmente aumentadas quando a ventilação mecânica é requerida.

**Efeitos fetais**

Com controle razoável da asma, os resultados perinatais em geral são bons. Por exemplo, no estudo da MFMU Network citado

TABELA 51-2 Desfechos maternos e perinatais nas gestações complicadas por asma

Estudo	Número	Resultados perinatais (%)		
		Hipertensão gestacional <sup>a</sup>	Restrição de crescimento	Parto pré-termo
Liu (2001)	2.193	13	12	10
Ramsey (2003)	1.381	NE	1,7	Não ↑ <sup>b</sup>
Dombrowski (2004a)	1.739	12,2 <sup>b</sup>	7,1 <sup>b</sup>	16 <sup>b</sup>
Mendola (2013)	17.044	10,2 <sup>c</sup>	NE	14,8 <sup>c</sup>
Cossette (2013)	7.376	NE	13,5 <sup>c</sup>	9,5 <sup>c</sup>
Média aproximada	29.733	~11	~11	~13

<sup>a</sup>Inclui síndromes de pré-eclâmpsia  
<sup>b</sup>Incidência não significativamente diferente comparada com o grupo-controle ou com a população obstétrica geral.  
<sup>c</sup>Incidência significativamente maior do que o grupo-controle ou a população obstétrica geral.  
NE, não especificado.



anteriormente, não houve sequelas neonatais adversas significativas a partir da asma (Dombrowski, 2004a). A advertência é que asma grave foi incomum nesse grupo rigorosamente monitorado. Porém, quando se desenvolve alcalose respiratória, estudos em animais e em humanos sugerem que a hipoxemia fetal se desenvolve bem antes que a alcalose comprometa a oxigenação materna (Rolston, 1974). Imagina-se que o feto seja colocado em risco a partir de fluxo sanguíneo uterino diminuído, de retorno venoso materno diminuído e de deslocamento para a esquerda alcalino-induzido da curva de dissociação de oxiemoglobina.

A resposta fetal à hipoxemia materna é fluxo sanguíneo-umbilical diminuído, resistência vascular pulmonar e sistêmica aumentada e débito cardíaco diminuído. Observações de Bracken e colaboradores (2003) confirmam que a incidência de restrição de crescimento fetal aumenta com a gravidade da asma. A compreensão de que o feto pode ser seriamente comprometido à medida que a gravidade da asma aumenta, salienta a necessidade de tratamento agressivo. O monitoramento da resposta fetal é, com efeito, um indicador da condição materna.

Possíveis efeitos fetais teratogênicos ou adversos dos fármacos oferecidos para controlar a asma têm sido uma preocupação. Felizmente, consideráveis dados foram reunidos sem evidência de que as drogas antiasmáticas comumente usadas sejam nocivas (Blais, 2007; Källén, 2007; Namazy, 2006). Assim, é preocupante que Enriquez e colaboradores (2006) registrassem uma diminuição gerada pela paciente no uso de corticosteroides e  $\beta$ -agonistas entre 5 e 13 semanas de gestação.

Avaliação clínica

A gravidade subjetiva da asma muitas vezes não se correlaciona com medidas objetivas da função das vias respiratórias ou da ventilação. Embora o exame clínico também possa ser um preditor impreciso, sinais clínicos úteis incluem respiração forçada, taquicardia, pulso paradoxal, expiração prolongada e uso de músculos acessórios. Os sinais de um ataque potencialmente fatal incluem cianose central e consciência alterada.

A análise dos gases sanguíneos arteriais fornece avaliação objetiva de oxigenação materna, ventilação e estado acidobásico. Com essa informação, a gravidade de um ataque agudo pode ser avaliada (ver Figura 51-1). Assim, em uma avaliação prospectiva, Wendel e colaboradores (1996) descobriram que a análise dos gases sanguíneos arteriais de rotina não ajudava a tratar a maioria das gestantes que precisaram de internação para controle da asma. Se for utilizado, os resultados devem ser interpretados em relação aos valores normais para gravidez. Por exemplo, uma  $PCO_2$  acima de 35 mmHg com um pH inferior a 7,35 é consistente com hiperventilação e retenção de  $CO_2$  em uma gestante.

O teste de função pulmonar deve ser de rotina no tratamento de asma aguda e crônica. A mensuração sequencial do  $VEF_1$  ou da taxa de fluxo expiratório máximo (PEFR) são as melhores medidas de gravidade. Um  $VEF_1$  menor que 1 litro ou menor que 20% do valor previsto correlaciona-se com doença grave definida por hipoxia, resposta insatisfatória à terapia e alta taxa de recidiva. A PEFR correlaciona-se bem com o  $VEF_1$  e pode ser mensurada com segurança com medidores portáteis baratos. Cada mulher determina sua própria linha de base quando assintomática – *melhor pessoal* – para comparar com valores quando sintomática. O PEFR não muda durante o curso da gravidez normal (Brancazio, 1997).

Manejo da asma crônica

As diretrizes de manuseio mais recentes do Working Group on Asthma and Pregnancy incluem:

- 1. Educação da paciente – tratamento da asma geral e seu efeito sobre a gravidez;
- 2. Fatores precipitantes ambientais – evitar ou controlar. Infecções virais – incluindo a gripe comum – são eventos desencadeadores comuns (Murphy, 2013);
- 3. Avaliação objetiva da função pulmonar e do bem-estar fetal – monitorar com PEFR ou  $VEF_1$ ;
- 4. Terapia farmacológica – em combinações e doses apropriadas para fornecer controle de linha de base e tratar as exacerbações. A obediência pode ser um problema e revisões de medicação periódicas são úteis (Sawicki, 2012).

Em geral, mulheres com asma moderada a grave devem medir e registrar seu  $VEF_1$  ou PEFR duas vezes ao dia. O  $VEF_1$  ideal é mais de 80% do previsto. Para PEFR, os valores previstos variam de 380 a 550 L/min. Cada mulher possui seu próprio valor de linha de base e ajustes terapêuticos podem ser feitos usando isto (American College of Obstetricians e Gynecologists, 2012; Rey, 2007);

O tratamento depende da gravidade da doença. Embora os  $\beta$ -agonistas ajudem a reduzir o broncospasmo, corticosteroides tratam o componente inflamatório. Os esquemas recomendados para o manejo ambulatorial são listados na Figura 51-2. Para a asma branda,  $\beta$ -agonistas inalados em geral são suficientes quando necessário. Para asma persistente, corticosteroides inalados são administrados a cada 3 a 4 horas. O objetivo é reduzir o uso de  $\beta$ -agonistas para alívio sintomático. Um estudo caso-controle do Canadá com uma coorte de mais de 15.600 mulheres não grávidas com asma mostrou que corticosteroides inalados reduziram as hospitalizações em 80% (Blais, 1998). Wendel e colaboradores (1996) atingiram uma redução de 55% nas readmissões por exacerbações graves em asmáticas grávidas que recebiam corticosteroides inalados de manutenção junto com a terapia  $\beta$ -agonista.

A teofilina é uma metilxantina e seus vários sais são broncodilatadores e possivelmente agentes anti-inflamatórios. Eles têm sido usados com menos frequência desde que os corticoides inalatórios tornaram-se disponíveis. Alguns derivados da

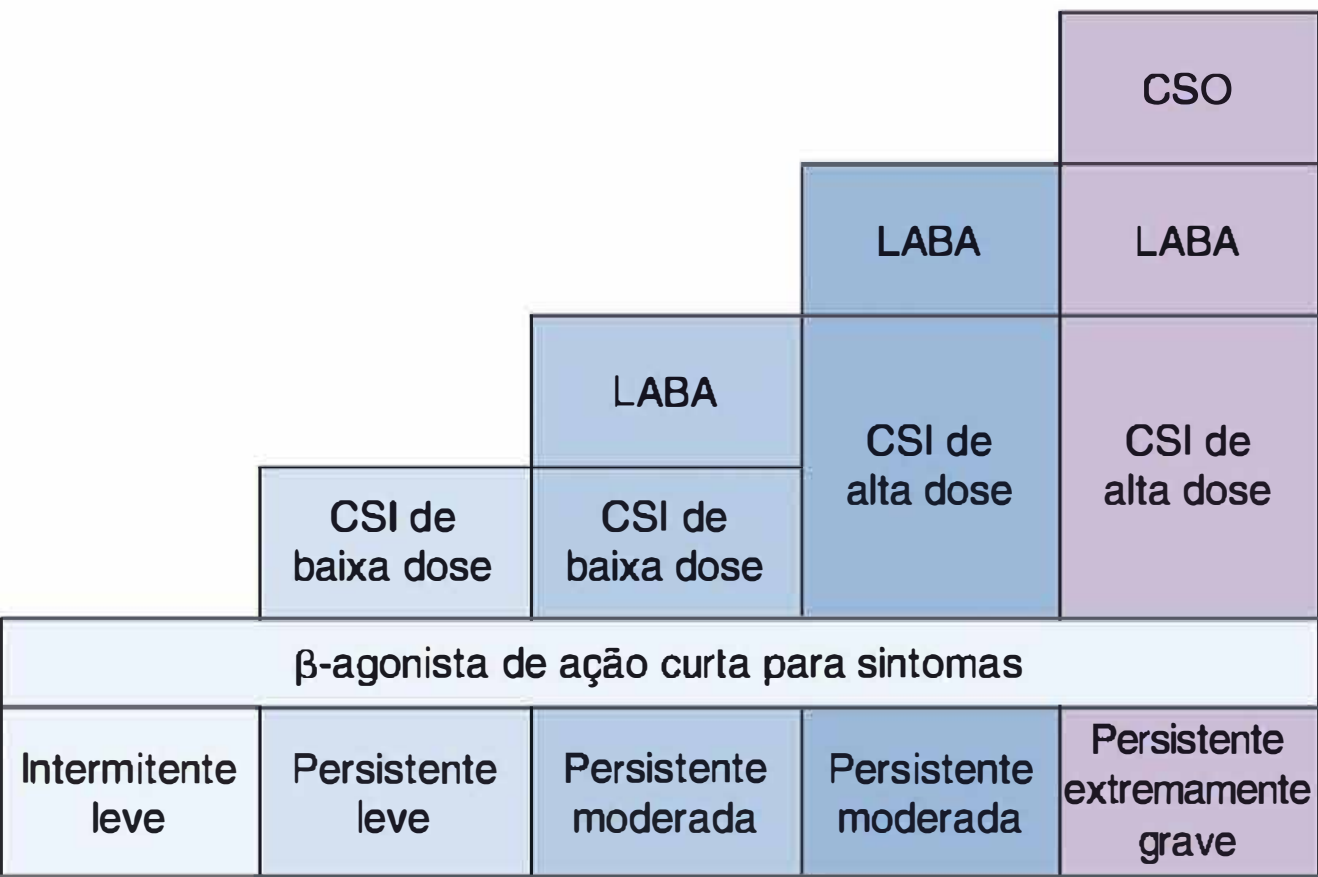


FIGURA 51-2 Abordagem gradual do tratamento para asma; CSI, corticosteroides inalados; LABA, β-agonistas de longa duração; CSO, corticosteroides orais. (Modificada de Barnes, 2012.)



teofilina são considerados úteis para terapia de manutenção oral se a resposta inicial não for favorável aos corticosteroides inalados e  $\beta$ -agonistas. Dombrowski e colaboradores (2004b) conduziram um ensaio randomizado com quase 400 gestantes com asma moderada. A teofilina oral foi comparada com beclometasona inalada para manutenção. Em ambos os grupos, cerca de 20% tiveram exacerbações. As mulheres que tomaram teofilina tiveram uma taxa de interrupção significativamente mais alta devido aos efeitos colaterais. Os desfechos de gravidez foram similares nesses dois grupos.

*Antileucotrienos* inibem a síntese de leucotrieno e incluem *zileuton*, *zafirlucaste* e *montelucaste*. Esses fármacos são administrados por via oral ou por inalação para prevenção, mas não são eficazes para doença aguda. Para manutenção, são usados em conjunto com corticosteroides inalatórios para permitir dosagem mínima. Cerca de metade das asmáticas melhorarão com esses fármacos (McFadden, 2005). Eles não são tão eficazes quanto os corticosteroides inalatórios (Fanta, 2009). Por fim, há pouca experiência com seu uso na gravidez (Bakhireva, 2007).

*Cromones* incluem *cromolina* e *nedocromil*, os quais inibem a desgranulação do mastócito. Eles são ineficazes para asma aguda e são usados de forma crônica para prevenção. Eles não são tão efetivos como os corticosteroides inalados e são mais usados para tratar da asma infantil.

## Manejo da asma aguda

O tratamento de asma aguda durante a gravidez é similar ao de mulheres asmáticas não grávidas (Barnes, 1012). Contudo, o limiar para hospitalização é significativamente reduzido. A hidratação intravenosa pode ajudar a limpar as secreções pulmonares e oxigênio suplementar é administrado por máscara. O objetivo terapêutico é manter a  $PO_2$  maior que 60 mmHg, e preferivelmente normal, junto com saturação de oxigênio de 95%. O teste de função pulmonar basal inclui VEF<sub>1</sub> ou PEF<sub>R</sub>. A oximetria de pulso contínua e o monitoramento fetal eletrônico podem fornecer informações úteis.

A terapia de primeira linha para asma aguda inclui um agonista  $\beta$ -*adrenérgico*, como a terbutalina, o albuterol, a isometarina, a epinefrina, o isoproterenol ou o metaproterenol, administrado de forma subcutânea, via oral ou por inalação. Esses fármacos ligam-se a receptores de superfície celular específicos e ativam adenililciclase para aumentar o monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) intracelular e modulam o relaxamento do músculo liso brônquico. As preparações de ação prolongada são usadas para terapia ambulatorial.

Se não administrados previamente para manutenção, os corticosteroides inalados iniciam junto com terapia  $\beta$ -agonista intensiva. Para exacerbações graves, o sulfato de magnésio pode se provar eficaz. *Os corticosteroides devem ser administrados precocemente para todas as pacientes com asma aguda grave.* A menos que haja uma resposta imediata ao broncodilatador e à terapia por corticosteroide inicial, corticosteroides orais ou parenterais são administrados (Lazarus, 2010). Metilprednisolona intravenosa, 40 a 60 mg, a cada 6 horas costuma ser usada. Doses equipotentes de hidrocortisona por infusão ou prednisona oral podem ser administradas como substitutos. *Como o início de sua ação é de várias horas, os corticosteroides são administrados inicialmente junto com  $\beta$ -agonistas para asma aguda.*

Tratamento adicional depende da resposta à terapia. Se a terapia inicial com  $\beta$ -agonistas for associada à melhora de VEF<sub>1</sub> ou de PEF<sub>R</sub> para acima de 70% da base, então a alta pode ser

considerada. Algumas mulheres podem se beneficiar da observação. De forma alternativa, para a mulher com sofrimento respiratório visível, ou se VEF<sub>1</sub> ou PEF<sub>R</sub> for inferior a 70% do previsto após três doses de  $\beta$ -agonista, a admissão é aconselhada. A terapia intensiva inclui  $\beta$ -agonistas inalatórios, corticosteroides intravenosos e observação rigorosa para piora do sofrimento respiratório ou fadiga na respiração (Wendel, 1996). A mulher é cuidada na unidade de parto ou em uma unidade de tratamento intermediário ou intensivo (Dombrowski, 2006; Zeeman, 2003).

## Estado de mal asmático e insuficiência respiratória

A asma grave de qualquer tipo que não responde após 30 a 60 minutos de terapia intensiva é chamada de estado de mal asmático. Braman e Kaemmerlen (1990) mostraram que o tratamento de pacientes não grávidas com estado asmático em um cenário de cuidado intensivo tem bom resultado na maioria dos casos. Deve-se considerar para intubação precoce quando há piora no estado respiratório materno apesar do tratamento agressivo (ver [Figura 51-1](#)). Fadiga, retenção de dióxido de carbono e hipoxemia são indicações para ventilação mecânica. Lo e colaboradores (2013) descreveram uma mulher com estado de mal asmático que precisou fazer cesariana para efetuar ventilação. Andrews (2013) advertiu que tais situações clínicas são incomuns.

## Trabalho de parto e parto

Para a mulher asmática em trabalho de parto, medicações de manutenção são continuadas durante o parto. Os corticosteroides em dose de estresse são administrados para qualquer mulher que receba terapia esteroide sistêmica nas quatro semanas precedentes. A dose usual é 100 mg de hidrocortisona via intravenosa a cada 8 horas durante o trabalho de parto e por 24 horas após o parto. A PEF<sub>R</sub> ou VEF<sub>1</sub> deve ser determinada na admissão e mensurações seriadas são feitas se os sintomas se desenvolverem.

Ocitocina ou prostaglandinas E<sub>1</sub> ou E<sub>2</sub> são usadas para amadurecimento cervical e indução. Um narcótico de liberação não histamínico, como o fentanil, pode ser preferível à meperidina para trabalho de parto, e analgesia peridural é ideal. Para parto cirúrgico, prefere-se analgesia de condução porque a intubação traqueal pode desencadear broncospasmo grave. A hemorragia pós-parto é tratada com ocitocina ou prostaglandina E<sub>2</sub>. *Prostaglandina F<sub>2α</sub> ou derivados de ergotamina são contraindicados porque podem causar broncospasmo significativo.*

## BRONQUITE AGUDA

A infecção das vias respiratórias principais manifesta-se por tosse sem pneumonite. É comum em adultos, especialmente nos meses de inverno. As infecções costumam ser causadas por vírus e, desses, *influenza* A e B, parainfluenza, sincicial respiratório, coronavírus, adenovírus e rinovírus são isolados comuns (Wenzel, 2006). Os agentes bacterianos que causam pneumonia adquirida na comunidade raramente estão envolvidos. A tosse por bronquite aguda persiste por 10 a 20 dias (média de 18 dias) e às vezes dura um mês ou mais. De acordo com as diretrizes de 2006 do American College of Chest Physicians, o tratamento com antibióticos de rotina não é justificado (Braman, 2006). A bronquite por *influenza* é tratada conforme discutido a seguir.



PNEUMONIA

De acordo com Anand e Kollef (2009), a classificação atual inclui vários tipos de pneumonia. *Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)* costuma ser encontrada em mulheres jovens saudáveis, inclusive durante a gravidez. *Pneumonia associada aos cuidados de saúde (PACS)* desenvolve-se em pacientes de instituições ambulatoriais e mais rigorosamente lembra a *pneumonia adquirida no hospital (PAH)*. Outros tipos são *pneumonia associada a internações prolongadas (clínicas de repouso)* e *pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)*.

A pneumonia adquirida na comunidade em gestantes é relativamente comum, sendo causada por vários patógenos bacterianos ou virais (Brito, 2011; Sheffield, 2009). Gazmararian e colaboradores (2002) registraram que a pneumonia é responsável por 4,2% das admissões antes do parto por complicações não obstétricas. A pneumonia também é uma indicação frequente para readmissão pós-parto (Belfort, 2010). Durante a temporada de *influenza*, admissões por doenças respiratórias dobram em comparação com os meses remanescentes (Cox, 2006). Mortalidade a partir de pneumonia é rara em mulheres jovens, mas durante a gravidez a pneumonite grave com perda considerável de capacidade ventilatória não é igualmente tolerada (Rogers, 2010). Essa generalização parece verdadeira independentemente da etiologia da pneumonia. A hipoxemia e a acidose também são pouco toleradas pelo feto e muitas vezes estimulam o trabalho de parto prematuro após a metade da gravidez. Como muitos casos de pneumonia seguem doenças respiratórias superiores virais, a piora ou a persistência dos sintomas podem representar pneumonia em desenvolvimento. *Qualquer gestante com suspeita de ter pneumonia deve realizar radiografia torácica.*

Pneumonia bacteriana

Muitas bactérias que causam pneumonia adquirida na comunidade, como *Streptococcus pneumoniae*, fazem parte da flora permanente normal (Bogaert, 2004). Alguns fatores que perturbam a relação simbiótica entre bactérias colonizadoras e defesas fagocíticas da mucosa incluem aquisição de uma cepa virulenta ou infecções bacterianas após uma infecção viral. O tabagismo e a bronquite crônica favorecem a colonização com espécies de *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Legionella*. Outros fatores de risco incluem asma, uso abusivo de álcool e infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Goodnight, 2005; Sheffield, 2009).

Incidência e causas

A gravidez em si não predispõe à pneumonia. Jin e colaboradores (2003) registraram a taxa de hospitalização antes do parto para pneumonia em Alberta, no Canadá, de 1,5 por 1.000 partos, quase idêntica à taxa de 1,47 por 1.000 para não grávidas. Igualmente, Yost e colaboradores (2000) registraram uma incidência de 1,5 por 1.000 para pneumonia complicando 75.000 gestações tratadas no Parkland Hospital. Mais de 50% das pneumonias em adultos são bacterianas, sendo *S. pneumoniae* a causa mais comum. Lim e colaboradores (2001) estudaram 267 pacientes não grávidas hospitalizadas com pneumonia e identificaram um agente causador em 75%; *S. pneumoniae* em 37%; *influenza A*, 14%; *Chlamydophila pneumoniae*, 10%; *H. influenzae*, 5%; e *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila*,

2% cada. Mais recentemente, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade surgiu como o segundo patógeno mais comum em adultas não grávidas (Moran, 2013). Esses estafilococos podem causar pneumonia necrosante (Mandell, 2012; Rotas, 2007).

Diagnóstico

Os sintomas típicos incluem tosse, dispneia, produção de expectoração e dor torácica pleurítica. Os sintomas respiratórios superiores leves e mal-estar geralmente precedem esses sintomas, e leucocitose leve em geral está presente. A radiografia do tórax é essencial para diagnóstico, mas não prediz de forma precisa a etiologia (Figura 51-3). O patógeno responsável é identificado em menos de 50% dos casos. De acordo com a Infectious Diseases Society of America (IDSA) e a American Thoracic Society (ATS), testes para identificar um agente específico são opcionais. Portanto, culturas de escarro, teste sorológico, identificação de aglutinina fria e testes para antígenos bacterianos não são recomendados. No Parkland Hospital, a única exceção é o teste sorológico rápido para *influenza A* e *B* (Sheffield, 2009).

Manejo

Embora muitas adultas jovens saudáveis possam ser seguramente tratadas como pacientes ambulatoriais, no Parkland Hospital nós hospitalizamos todas as gestantes com pneumonia radiograficamente comprovada. Para algumas, a terapia ambulatorial ou a observação de 23 horas é aceitável com acompanhamento otimizado. Os fatores de risco mostrados na Tabela 51-3 deveriam levar à hospitalização.

Com doença grave, a admissão em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou de terapia intermediária é aconselhável. Cerca de 20% das gestantes admitidas no Parkland Hospital para pneumonia requerem esse nível de cuidado (Zeman, 2003). A pneumonia grave é uma causa relativamente comum de síndrome da angústia respiratória aguda durante a gravidez e ventilação mecânica pode se tornar necessária. De fato, das 51 gestantes que precisaram de ventilação mecânica na revisão de Jenkins e colaboradores (2003), 12% tiveram pneumonia.

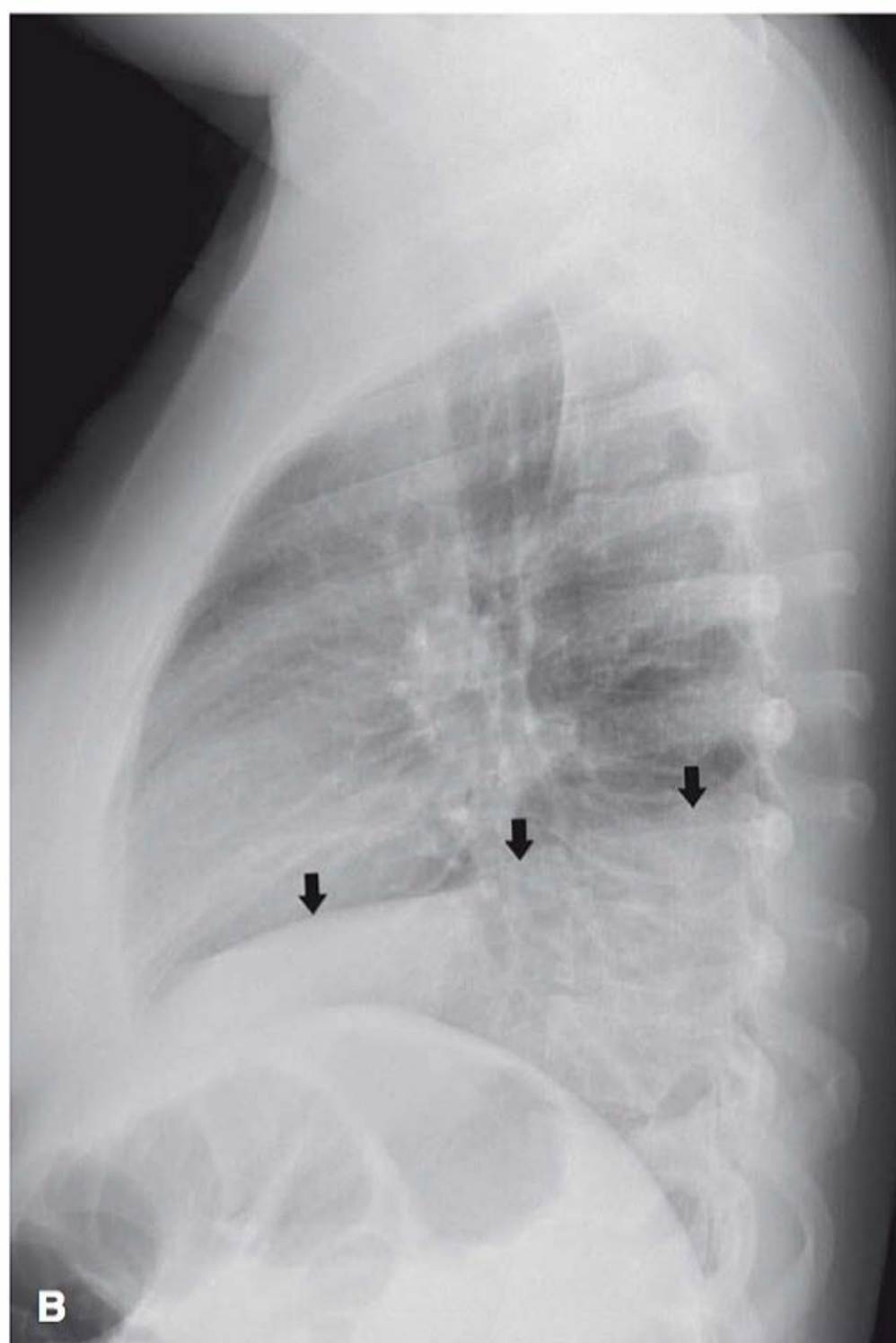
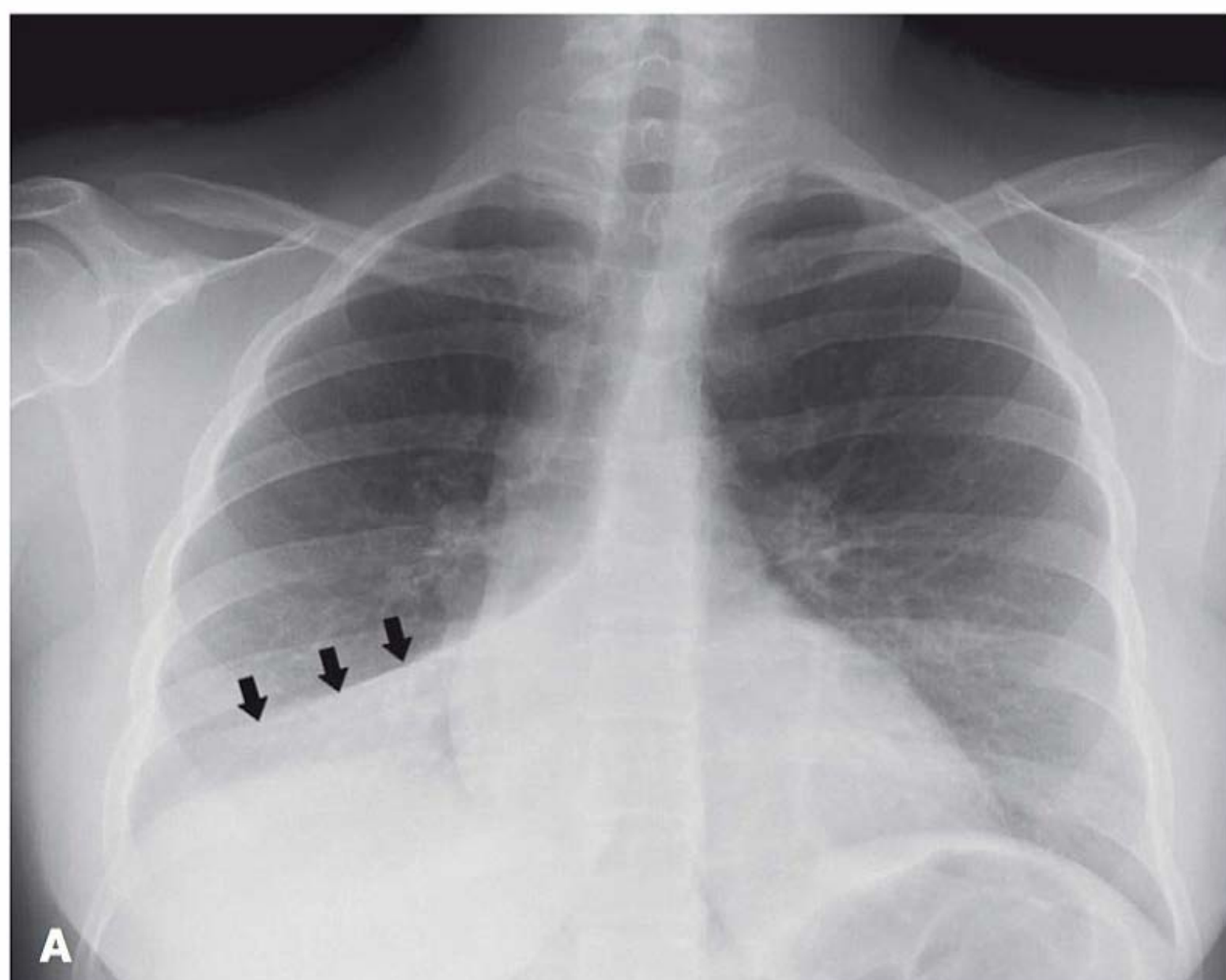
O tratamento antimicrobiano é empírico (Mandell, 2012). Como a maioria das pneumonias adultas é causada por pneumococos, micoplasma ou clamidofilia, a monoterapia inicialmente é com um macrolídeo – azitromicina, claritromicina ou eritromicina. Yost e colaboradores (2000) registraram que a monoterapia com eritromicina, administrada via intravenosa e

TABELA 51-3 Critérios para pneumonia grave adquirida na comunidade<sup>a</sup>

Frequência respiratória ≥ 30/min
Razão PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 250
Infiltrados multilobulares
Confusão/desorientação
Uremia
Leucopenia – leucócitos < 4.000/μL
Trombocitopenia – plaquetas < 100.000/μL
Hipotermia – temperatura < 36°C
Hipotensão que requer reanimação de fluido agressiva

<sup>a</sup>Critérios da Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Adaptada de Mandell, 2007.





**FIGURA 51-3** Radiografias torácicas em uma gestante com pneumonia no lobo direito. **A.** Opacificação completa do lobo inferior direito (*setas*) é consistente com a suspeita clínica de pneumonia. **B.** Opacificação (*setas*) é também observada na projeção lateral.

depois via oral, foi eficaz em todas, exceto em 1 das 99 gestantes com pneumonia não complicada.

Para mulheres com doença grave de acordo com os critérios da Tabela 51-3, Mandell e associados (2007) resumiram as diretrizes da IDSA/ATS, que requerem qualquer uma das alternativas: (1) uma fluoroquinolona respiratória – levofloxacino, moxifloxacino ou gemifloxacino; ou (2) um  $\beta$ -lactâmico mais um macrolídeo – amoxicilina em dose alta ou amoxicilina-clavulanato são  $\beta$ -lactâmicos preferidos. As alternativas aos  $\beta$ -lactâmicos incluem ceftriaxona, cefpodoxima ou cefuroxima. Em áreas nas quais há um “alto nível” de resistência de isolados pneumocócicos aos macrolídeos, esses últimos esquemas são os preferidos. As fluoroquinolonas devem ser administradas

se indicadas, pois seu risco de teratogenicidade é baixo (Briggs, 2011). Se houver suspeita de *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (MRSA-AC), então se adiciona vancomicina ou linezolida (Mandell, 2012; Sheffield, 2009). Nesse momento, tal terapia é empírica e não existem esquemas testados contra MRSA-AC (Moran, 2013).

A melhora clínica em geral é evidente em 48 até 72 horas, com resolução da febre em 2 a 4 dias. Anormalidades radiográficas podem levar até seis semanas para se resolverem completamente (Torres, 2008). A piora da doença é um fator de prognóstico insatisfatório, sendo recomendada radiografia de acompanhamento se a febre persistir. Contudo, mesmo com a melhora, cerca de 20% das mulheres desenvolve uma efusão pleural. O tratamento para pneumonia é recomendado por no mínimo cinco dias. A falha no tratamento pode ocorrer em até 15% dos casos e um esquema antimicrobiano mais amplo e um teste diagnóstico mais extenso são justificados nesses casos.

### Resultado de gravidez com pneumonia

Durante a era pré-antimicrobiana, até 33% das gestantes com pneumonia morriam (Finland, 1939). Embora muito melhores, as taxas de mortalidade materna e perinatal permanecem enormes. Em cinco estudos publicados após 1990, a taxa de mortalidade materna foi 0,8% de 632 mulheres. Curiosamente, quase 7% das mulheres precisaram de intubação e ventilação mecânica.

A ruptura prematura das membranas e parto pré-termo são complicações comuns e registradas em até 33% dos casos (Gerahun, 2007; Shariatzadeh, 2006). Provavelmente existem estudos mais antigos que registram um aumento de duas vezes em recém-natos de peso baixo no nascimento (Sheffield, 2009). Em um estudo com base populacional mais recente proveniente de Taiwan de aproximadamente 219.000 nascimentos, houve incidências significativamente aumentadas de bebês pré-termo e com restrição de crescimento, bem como pré-eclâmpsia e cesariana (Chen, 2012).

### Prevenção

A vacina pneumocócica é 60 a 70% protetora contra seus 23 sorotipos inclusos. Seu uso mostrou diminuir a emergência de pneumococos resistentes ao fármaco (Kyaw, 2006). A vacina não é recomendada para gestantes saudáveis (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Recomenda-se para aqueles que são imunocomprometidos, incluindo com infecção por HIV; história de tabagismo significativa; diabetes; doença cardíaca, pulmonar ou renal e asplenia, como a doença da célula falciforme (Tabela 9-9). A proteção contra a infecção pneumocócica em mulheres com doenças crônicas pode ser menos eficiente do que em pacientes saudáveis (Moberley, 2013).

### Pneumonia por *influenza*

#### Apresentação clínica

A *influenza* A e B são vírus de RNA que causam infecção respiratória, incluindo pneumonite. A infecção por *influenza* pode ser grave, sendo epidêmica nos meses de inverno. O vírus se espalha por gotículas aerossolizadas e rapidamente infecta o epitélio colunar ciliado, as células alveolares, as células glandulares mucosas e os macrófagos. O início da doença é de 1 a 4 dias após a exposição (Longman, 2007). Em muitas adultas saudáveis, a infecção é autolimitada.



A pneumonia é a complicação mais comum, sendo difícil distinguir da pneumonia bacteriana. De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (2010a), as gestantes infectadas apresentam maior probabilidade de serem hospitalizadas, bem como admitidas em uma UTI. No Parkland Hospital durante a temporada de *influenza* de 2003 a 2004, a pneumonia se desenvolveu em 12% das gestantes com *influenza* (Rogers, 2010). A pandemia de *influenza* de 2009 com a cepa do H1N1 foi particularmente grave. Em um estudo da Maternal-Fetal Medicine Units Network, 10% das gestantes ou mulheres no pós-parto admitidas com a *influenza* H1N1 foram cuidadas na UTI e 11% dessas pacientes na UTI morreram (Varner, 2011). Os fatores de risco incluíram gravidez tardia, tabagismo e hipertensão crônica. Na Califórnia, 22% das mulheres infectadas por H1N1 precisaram de cuidado intensivo e um terço dessas mulheres morreu.

A pneumonite por *influenza* primária é a mais grave, sendo caracterizada por produção escassa de expectoração e infiltrados intersticiais radiográficos. Mais comumente, a pneumonia secundária se desenvolve a partir de superinfecção bacteriana por estreptococos ou estafilococos após 2 a 3 dias da melhora clínica inicial. Os Centers for Disease Control and Prevention (2007b) registraram vários casos nos quais os estafilococos resistentes à metilicina adquiridos na comunidade causaram pneumonite associada à *influenza* com uma taxa de fatalidade de caso de 25%. Outros possíveis efeitos adversos de *influenza* A e B sobre o resultado da gravidez são discutidos no Capítulo 64.

### Manejo

O tratamento de suporte com antipiréticos e repouso no leito é recomendado para *influenza* não complicada. O tratamento antiviral inicial mostrou-se efetivo (Jamieson, 2011). Como abordado, as hospitalizações por *influenza* para aquelas com gestação avançada são aumentadas em comparação com as mulheres não grávidas (Dodds, 2007; Schanzer, 2007). A resistência rápida de cepas de *influenza* A (H3N2) à amantadina ou à rimantadina em 2005 induziram os Centers for Disease Control and Prevention (2006) a recomendarem contra seu uso. Em vez disso, inibidores de neuraminidase foram dados dentro de dois dias do início dos sintomas para quimioprofilaxia e tratamento de *influenza* A e B (ver Capítulo 64). Os fármacos interferem na liberação de vírus progênie a partir de células hospedeiras infectadas e assim previnem a infecção de novas células hospedeiras (Moscona, 2005). Oseltamivir é administrado via oral, 75 mg, duas vezes/ao dia, ou zanamivir é administrado por inalação, 10 mg duas vezes ao dia. A duração recomendada do tratamento com ambos é de cinco dias. Os fármacos encurtam o curso da doença em 1 a 2 dias, podendo reduzir o risco de pneumonite (Jamieson, 2011). Nossa prática é tratar todas as gestantes que são admitidas por *influenza*, com a pneumonite tendo ou não sido identificada. Existem poucos dados sobre o uso desses agentes em mulheres grávidas, mas os fármacos não foram teratogênicos em estudos com animais e são considerados de baixo risco (Briggs, 2011).

Outras preocupações para a resistência viral são as cepas aviária H5N1 e H7N9 isoladas no sudeste asiático. Esses são vírus candidatos a uma pandemia de *influenza* com uma taxa de mortalidade projetada que excede 50% (Beigi, 2007; Organização Mundial de Saúde, 2008). No momento, esforços inter-

nacionais estão sendo feitos para produzir uma vacina efetiva contra ambas as cepas.

Preventivamente, a vacinação para a *influenza* A é recomendada e é discutida em detalhes no Capítulo 64. A vacinação pré-natal também confere proteção para 33% dos recém-nascidos por pelo menos seis meses (Zaman, 2008). Durante a temporada de gripe de 2012-2013, os Centers for Disease Control and Prevention (2013b) registraram que apenas metade das gestantes recebeu a vacina.

### ■ Pneumonia por varicela

A infecção com vírus varicela-zóster – catapora – resulta em pneumonite em 5% das gestantes (Harger, 2002). O diagnóstico e o manejo são considerados no Capítulo 64.

### ■ Pneumonia fúngica e parasitária

#### Pneumonia *pneumocystis*

As infecções pulmonares fúngicas e parasitárias são em geral de maior consequência em hospedeiros imunocomprometidos, especialmente em mulheres com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Dessas, a infecção pulmonar com *Pneumocystis jirovecii*, antigamente chamado *Pneumocystis carinii*, é uma complicação comum em mulheres com Aids. O fungo oportunista causa pneumonia intersticial caracterizada por tosse seca, taquipneia, dispneia e infiltrados radiográficos difusos. Embora esse organismo possa ser identificado por cultura de escarro, broncoscopia com lavagem ou biópsia podem ser necessários.

Em um registro do Aids Clinical Trials Centers, Stratton e colaboradores (1992) descreveram pneumonia por *pneumocystis* como o distúrbio relacionado ao HIV mais comum em gestantes. Ahmad e colaboradores (2001) revisaram 22 casos durante a gravidez e citaram uma taxa de mortalidade de 50%. O tratamento é feito com sulfametoxazol-trimetoprima ou a pentamidina mais tóxica (Walzer, 2005). A experiência com dapsona ou atovaquona é limitada. Em alguns casos, intubação traqueal e ventilação mecânica podem ser requeridas.

Como profilaxia, várias agências internacionais de saúde recomendam um comprimido de sulfametoxazol-trimetoprima de força dobrada via oral, duas vezes ao dia, para determinadas gestantes infectadas por HIV. Essas incluem mulheres com contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> menores que 200/ $\mu$ , aquelas cujos linfócitos T CD4<sup>+</sup> constituem menos de 14% ou se há uma doença que explica a Aids, principalmente candidíase orofaríngea (Centers for Disease Control and Prevention, 2013a; Forna, 2006).

#### Pneumonia fúngica

Qualquer um entre vários fungos pode causar pneumonia. Na gravidez, isso costuma ser observado em mulheres com infecção por HIV ou que por outro lado são imunocomprometidas. A infecção em geral é leve e autolimitada. Ela é caracterizada inicialmente por tosse e febre, sendo rara a sua disseminação.

A *histoplasmo*se e a *blastomicose* não parecem ser os mais comuns ou mais graves durante a gravidez. Os dados sobre a *coccidioidomicose* são conflitantes (Bercovitch, 2011; Patel, 2013). Em um estudo de caso-controle a partir de uma área endêmica, Rosenstein e colaboradores (2001) registraram que a gravidez era um fator de risco significativo para a doença disseminada. Em outro estudo, contudo, Caldwell e



colaboradores (2000) identificaram 32 casos sorologicamente confirmados durante a gravidez e disseminação documentada em apenas três casos. Arsura (1998) e Caldwell (2000) e colaboradores registraram que gestantes com infecção sintomática tinham um prognóstico global melhor se houvesse *eritema nodoso* associado. Crum e Ballon-Landa (2006) revisaram 80 casos de coccidioidomicose complicando a gravidez. Quase todas as mulheres diagnosticadas no terceiro trimestre tinham doença disseminada. Embora a taxa de mortalidade materna global fosse de 40%, ela foi de apenas 20% para 29 casos registrados desde 1973. Spinello (2007) e Bercovitch (2011), com seus colaboradores, forneceram revisões de coccidioidomicose na gravidez.

A maioria dos casos de *criptococose* registrados durante a gravidez se manifestou como meningite. Ely e colaboradores (1998) descreveram quatro gestantes saudáveis com pneumonia criptocócica. O diagnóstico é difícil porque a apresentação clínica é semelhante a das outras pneumonias adquiridas na comunidade.

As diretrizes do IDSA/ATS de 2007 recomendam itraconazol como terapia de preferência para infecções fúngicas disseminadas (Mandell, 2007). As gestantes também receberam anfotericina B ou cetoconazol intravenoso (Hooper, 2007; Paranyuk, 2006). A anfotericina B tem sido usada extensamente na gravidez sem efeitos embriofetais. Devido à evidência de que fluconazol, itraconazol e cetoconazol possam ser embriotóxicos em grandes doses no início da gravidez, Briggs e colaboradores (2011) recomendam que o uso no primeiro trimestre seja, se possível, evitado.

Três derivados de equinocandinas – *caspofungina*, *micafungina* e *anidulafungina* – são efetivos para a candidíase invasiva (Medical Letter, 2006; Reboli, 2007). Eles são embriotóxicos e teratogênicos em animais de laboratório, mas o uso em gestações humanas não foi registrado (Briggs, 2011).

### ■ Síndrome respiratória aguda grave (SARS)

Essa infecção respiratória coronaviral foi primeiramente identificada na China, em 2002, mas não há registros de novos casos desde 2005. Ela causava pneumonite atípica com uma taxa de fatalidade de cerca de 10% (Dolin, 2012). A SARS na gravidez tinha uma taxa de fatalidade de caso de até 25% (Lam, 2004; Longman, 2007; Wong, 2004). Ng e colaboradores (2006) registraram que as placentas de 7 de 19 casos mostraram depósito de fibrina subcoriônica ou intervillosa anormal em três e vasculopatia trombótica fetal extensa em duas.

## TUBERCULOSE

Embora a tuberculose ainda seja uma preocupação no mundo inteiro, é rara nos Estados Unidos. A incidência de *tuberculose ativa* neste platô atingiu o pico desde 2000 (Raviglione, 2012). Mais da metade dos casos ativos é de imigrantes (Centers for Disease Control and Prevention, 2009b). As pessoas nascidas nos Estados Unidos têm infecção recentemente adquirida, ao passo que pessoas nascidas em outros países geralmente têm reativação da infecção latente. Nos EUA, a tuberculose é uma doença do idoso, do urbano pobre, das minorias, em especial afro-americanos e dos pacientes com Aids (Raviglione, 2012).

A infecção ocorre por inalação de *Mycobacterium tuberculosis*, que estimula uma reação pulmonar granulomatosa. Em

mais de 90% dos pacientes, a infecção é controlada e fica latente por longos períodos (Zumla, 2013). Em alguns pacientes, especialmente naqueles que são imunocomprometidos ou que têm outras doenças, a tuberculose torna-se reativada para causar doença clínica. As manifestações em geral incluem tosse com mínima produção de escarro, febre baixa, hemoptise e perda de peso. Uma variedade de padrões infiltrativos é vista na radiografia de tórax e pode haver cavitação ou linfadenopatia mediastinal associada. Os bacilos álcool ácido-resistentes são vistos em esfregaços de escarro corados em cerca de 66% dos pacientes com cultura positiva. Formas de tuberculose extrapulmonar incluem linfadenite, pleural, genitourinária, esquelética, meníngea, gastrintestinal e miliar ou disseminada (Raviglione, 2012).

### ■ Tratamento

Taxas de cura com *terapia diretamente observada* (DOT) de curta duração de seis meses aproximam-se de 90% para novas infecções. A resistência aos fármacos antituberculose manifestou-se pela primeira vez nos EUA no início da década de 1990 após a epidemia de 1985 até 1992 (Centers for Disease Control and Prevention, 2007a). As cepas de *tuberculose resistente a múltiplos fármacos* (MDR-TB) aumentaram rapidamente à medida que a incidência de TB caiu durante a década de 1990. Por causa disso, os Centers for Disease Control and Prevention (2003) agora recomendam um regime de quatro fármacos para tratamento empírico inicial de pacientes com tuberculose sintomática. Isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol são administrados até que estudos de sensibilidade sejam realizados. Pode ser necessário o acréscimo de outros fármacos de segunda linha. A sensibilidade do fármaco é realizada sobre todos os primeiros isolados.

Em 2005, houve uma emergência no mundo inteiro de *tuberculose extensamente resistente ao fármaco* (XDR-TB). Isso é definido como resistência *in vitro* a pelo menos aos fármacos de primeira linha isoniazida e rifampicina, bem como a três ou mais das seis classes principais de fármacos de segunda linha, aminoglicosídeos, polipeptídeos, fluoroquinolonas, tioamidas, cicloserina e ácido para-aminosalicílico (Centers for Disease Control and Prevention, 2009b). Como seu predecessor MDR-TB, essas cepas extensamente resistentes predominam em pessoas nascidas fora dos EUA (Tino, 2007).

### ■ Tuberculose e gravidez

O fluxo considerável de mulheres da Ásia, África, México e América Central nos EUA tem sido acompanhada por uma frequência aumentada de tuberculose em gestantes. Sackoff e colaboradores (2006) registraram testes positivos para tuberculina em 50% das 678 mulheres nascidas no exterior que se apresentaram em clínicas perinatais na cidade de Nova Iorque. Quase 60% foram recentemente diagnosticadas. Pillay e colaboradores (2004) realçam a prevalência de tuberculose em gestantes HIV-positivas. Margono e colaboradores (1994) registraram que, para dois hospitais de Nova Iorque, mais da metade das gestantes com tuberculose ativa eram HIV-positivas. No Jackson Memorial Hospital em Miami, Schulte e colaboradores (2002) registraram que 21% de 207 gestantes infectadas pelo HIV tinham um teste cutâneo positivo. É importante lembrar que a tuberculose endometrial silente pode causar infertilidade tubária (Levison, 2006).



Sem a terapia antituberculose, a tuberculose ativa parece ter efeitos adversos sobre a gravidez (Anderson, 1997; Mnyani, 2011). Experiências contemporâneas são, contudo, poucas, porque a terapia antitubercular diminuiu a frequência da doença grave. Os resultados são dependentes do local da infecção e do momento certo do diagnóstico em relação ao parto. Jana e colaboradores (1994) da Índia e Figueroa-Damian e Arrendondo-Garcia (1998) da Cidade do México registraram que a tuberculose pulmonar ativa estava associada a incidências aumentadas de parto pré-termo, recém-natos com baixo peso no nascimento e com restrição de crescimento, e mortalidade perinatal. A partir de sua revisão, Efferen (2007) citaram taxas duas vezes aumentadas de recém-natos com baixo peso no nascimento e prematuros, bem como pré-eclâmpsia. A taxa de mortalidade perinatal aumentou quase 10 vezes. Os resultados adversos se correlacionam ao diagnóstico tardio, ao tratamento incompleto ou irregular e lesões pulmonares avançadas. Em Taiwan, 761 gestantes diagnosticadas com tuberculose tiveram uma incidência mais alta de bebês com baixo peso ao nascer e com restrição de crescimento (Lin, 2010).

A tuberculose *extrapulmonar* é menos comum. Jana e colaboradores (1999) registraram resultados em 33 gestantes com tuberculose renal, intestinal e esquelética e 33% tiveram recém-nascidos de baixo peso. Llewelyn e colaboradores (2000) registraram que nove de 13 gestantes com doença extrapulmonar tiveram diagnósticos atrasados. Prevost e Fung Lee Fung (1999) revisaram 56 casos de meningite tuberculosa nos quais 33% das mães morreram. A tuberculose espinal pode causar paraplegia, mas a fusão vertebral pode impedi-la de se tornar permanente (Badve, 2011; Nanda, 2002). Outras apresentações incluem tuberculose intraperitoneal disseminada simulando carcinomatose ovariana e leiomioma degenerador e hiperêmese gravídica proveniente da meningite tubercular (Kutlu, 2007; Moore, 2008; Sherer, 2005).

Diagnóstico

Existem dois tipos de testes para detectar a tuberculose latente ou ativa. Um é o teste *tuberculínico* (TST) tradicional e os outros são o *ensaio de liberação de interferon-γ* (IGRA), que estão se tornando os preferidos (Horsburgh, 2011). Os IGRAs são testes sanguíneos que medem a liberação de interferon-γ em resposta aos antígenos presentes na *M. tuberculosis*, mas não a vacina para o bacilo Calmette-Guérin (BCG) (Ernst, 2007; Levinson, 2010). Os Centers for Disease Control and Prevention (2005b, 2010b) recomendam o teste cutâneo ou o teste IGRA de gestantes que estão em quaisquer dos grupos de alto risco mostrados na Tabela 51-4. Para aquelas que receberam vacina BCG, o teste IGRA é usado (Mazurek, 2010). O antígeno preferido é o derivado de proteína purificada (PPD) de força intermediária de cinco unidades de tuberculina. Caso o teste aplicado de forma intradérmica seja negativo, não é necessária avaliação adicional. Quando a reação imunológica é de 5 mm ou mais, é necessária a avaliação para doença ativa, incluindo a radiografia de tórax (Centers for Disease Control and Prevention, 2005a, 2010b). Ele também pode ser interpretado de acordo com os fatores de risco propostos pela American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention (1990). Para pacientes de *risco muito alto*, isto é, aquelas que são HIV-positivas, aquelas com radiografia de tórax anormal ou aquelas que têm um contato recente com um caso ativo, 5 mm ou mais é considerado tratável. Para aquelas em *alto risco*,

TABELA 51-4 Grupos em alto risco de infecção por tuberculose latente

Profissionais da área da saúde
Contato com pessoa(s) infectada(s)
Nascidos fora dos EUA
Infectados pelo HIV
Trabalhadores ou moradores de abrigos para sem-teto
Alcoolistas
Usuários de drogas ilícitas
Detentos e prisioneiros

HIV, vírus da imunodeficiência humana.  
Do Centers for Disease Control and Prevention, 2005a.

como nascidas no exterior, usuárias de drogas intravenosas que são HIV-negativas, populações de baixa renda ou aquelas com condições médicas que aumentam o risco para tuberculose, 10 mm ou mais é considerado tratável. Para pessoas com nenhum desses fatores de risco, 15 mm ou mais é definido como exigência de tratamento.

Existem dois IGRAs disponíveis: os testes *QuantiFERON-TB Gold* e o *T-Spot TB* são recomendados pelos Centers for Disease Control and Prevention (2005a,b) para as mesmas indicações que o teste cutâneo. Esses testes não foram avaliados tão extensamente quanto o teste cutâneo para tuberculina. Eles foram revisados por Lalvani (2007) e mostraram-se úteis em identificar pacientes com tuberculose latente e em risco de progredir para doença ativa. Kowada (2014) concluiu que esses testes são custo-efetivos.

Os métodos laboratoriais essenciais para detecção ou verificação de infecção, tanto ativa quanto latente, incluem microscopia, cultura, ensaio de amplificação de ácido nucleico e teste de sensibilidade ao fármaco (Centers for Disease Control and Prevention, 2009a, 2010b).

Tratamento

**Infecção latente.** Diferentes programas são recomendados para tuberculose latente e ativa. Em pacientes não grávidas positivas para tuberculina que têm menos de 35 anos e que não têm evidência de doença aguda, isoniazida, 300 mg via oral diariamente, é administrada por nove anos. A isoniazida tem sido usada por décadas, sendo considerada segura na gravidez (Briggs, 2011). A tolerância é um problema maior e Sackoff (2006) e Cruz (2005) e colaboradores registraram uma decepcionante completude de tratamento de 10%. O contrassenso evidente é que o cuidado para tuberculose é oferecido em sistemas de saúde diferentes do cuidado pré-natal (Zenner, 2012). Essas observações são importantes porque a maioria recomenda que a terapia com isoniazida seja adiada até depois do parto. Devido ao risco possivelmente aumentado de hepatite induzida por isoniazida em mulheres no pós-parto, alguns recomendam impedir o tratamento até 3 a 6 meses após o parto. Portanto, nenhum método é tão eficaz quanto o tratamento anteparto para prevenir infecção ativa. Boggess e colaboradores (2000) registraram que apenas 42% de 167 mulheres assintomáticas positivas para tuberculina, que deram à luz no San Francisco General Hospital, completaram os seis meses de terapia que apenas foi administrada na primeira consulta pós-parto.

Existem exceções para se adiar o tratamento na gravidez. As pacientes que sabidamente têm o teste cutâneo recentemente



te convertido são tratadas antes do parto porque a incidência de infecção ativa é de 5% no primeiro ano (Zumla, 2013). As mulheres com teste cutâneo positivo expostas à infecção ativa são tratadas porque a incidência de infecção é 0,5% por ano.

As mulheres HIV-positivas são tratadas porque elas têm um risco anual aproximado de 10% de doença ativa. O tratamento dessas mulheres é de especial atenção se houver virgindade antirretroviral. Nessas circunstâncias, iniciar a terapia concomitante com terapia antituberculose e antirretroviral pode causar a *síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (IRIS)* com efeitos de fármacos tóxicos (Török, 2011). Estudos recentes, contudo, apoiam a administração inicial da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) – em 2 a 4 semanas – após o início da terapia antituberculose (Blanc, 2011; Havlir, 2011; Karim, 2011).

**Infecção ativa.** O tratamento inicial recomendado para tuberculose ativa em pacientes grávidas é um regime de quatro fármacos com isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida, juntamente com a piridoxina. Na fase dos primeiros dois meses, todos os quatro fármacos são administrados, *fase bactericida*. Isso é acompanhado por uma fase de quatro meses de isoniazida e rifampina, *fase de continuação* (Raviglione, 2012; Zumla, 2013). Registros de MDR-TB durante a gravidez são poucos e Lessnau e Qarah (2003) e Shin e colaboradores (2003) revisaram as opções de tratamento. A amamentação não é proibida durante a terapia antituberculosa.

Como abordado anteriormente, iniciar a terapia antituberculose e antirretroviral concomitante pode causar síndrome inflamatória da reconstituição imune e os riscos *versus* os benefícios são avaliados. Também, para mulheres infectadas pelo HIV, o uso de rifampicina ou rifabutina pode ser contraindicado se determinados inibidores de protease ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo estiverem sendo administrados. Se houver resistência à rifabutina ou à rifampicina, então é administrada terapia com pirazinamida. Dos regimes de segunda linha, os aminoglicosídeos – estreptomicina, canamicina, amicacina e capreomicina – são ototóxicos para o feto e são contraindicados (Briggs, 2011).

**Tuberculose neonatal.** A bacilemia tuberculosa pode infectar a placenta, mas é incomum que o feto fique infectado – *tuberculose congênita*. O termo também se aplica a recém-nascidos que são infectados por aspiração de secreções infectadas no parto. Cada rota de infecção constitui cerca de 50% dos casos. Um raro caso de tuberculose congênita causada pela fertilização *in vitro* (FIV) foi registrado (Doudier, 2008). A tuberculose neonatal simula outras infecções congênicas e se manifesta com hepatoesplenomegalia, sofrimento respiratório, febre e linfadenopatia (Smith, 2002).

Cantwell e colaboradores (1994) revisaram 29 casos de tuberculose congênita registrados desde 1980. Apenas 12 mães tiveram infecção ativa e a tuberculose foi frequentemente demonstrada pela biópsia endometrial pos-parto. Adhikari e colaboradores (1997) descreveram 11 mulheres sul-africanas no pós-parto cuja biópsia endometrial era positiva para cultura; seis desses neonatos tiveram tuberculose congênita.

A infecção neonatal é improvável se a mãe com doença ativa for tratada antes do parto ou se sua cultura de escarro for negativa. Como o recém-nascido é suscetível à tuberculose, muitos autores recomendam o isolamento da mãe caso haja suspeita de que ela tenha a doença ativa. Se não tratada, o risco

de doença no recém-nascido de uma mãe com infecção ativa é de 50% no primeiro ano (Jacobs e Abernathy, 1988).

## SARCOIDOSE

A sarcoidose é uma doença crônica, multissistêmica de etiologia desconhecida caracterizada por um acúmulo de linfócitos T e fagócitos dentro de granulomas não caseosos (Baughman, 2012). A predisposição à doença é geneticamente determinada e caracterizada por uma resposta exagerada dos linfócitos T auxiliares aos desencadeadores ambientais (Moller, 2007; Spagnolo, 2007). O envolvimento pulmonar é mais comum, seguido por pele, olhos e linfonodos. A prevalência de sarcoidose nos EUA é de 10 a 60 por 100.000, com distribuição igual entre os sexos, mas é de 3 a 17 vezes mais comum em pessoas negras em comparação com pessoas brancas (Baughman, 2012). Muitas pacientes estão entre 20 e 40 anos. A apresentação clínica varia, no entanto mais de 50% das pacientes têm dispneia e tosse seca sem sintomas constitucionais que se desenvolvem de maneira insidiosa durante meses. O início da doença é abrupto em cerca de 25% das pacientes e 10 a 20% são assintomáticas no descobrimento.

Os sintomas pulmonares são dominantes e mais de 90% das pacientes têm radiografia de tórax anormal em algum ponto (Lynch, 2007). A *pneumonite intersticial* é a marca de envolvimento pulmonar. Cerca de 50% das pacientes afetadas desenvolvem mudanças radiológicas permanentes. A *linfadenopatia*, especialmente do mediastino, está presente em 75 a 90% dos casos e 25% têm *uveíte*. Cerca de 25% têm envolvimento cutâneo, em geral expresso como *eritema nodoso*. Nas mulheres, a sarcoidose causa cerca de 10% dos casos de eritema nodoso (Acosta, 2013; Mert, 2007). Por fim, qualquer outro sistema do organismo pode estar envolvido. A confirmação do diagnóstico é feita com biópsia; como o pulmão pode ser o único órgão obviamente envolvido, a aquisição de tecido muitas vezes é difícil.

O prognóstico global para sarcoidose é bom e se resolve sem tratamento em 50% dos pacientes. Entretanto, há uma diminuição na qualidade de vida (de Vries, 2007). Nos outros 50%, a disfunção de órgão permanente, embora leve e não progressiva, persiste. Cerca de 10% morrem por causa de sua doença.

Os glicocorticoides são o tratamento mais usado e o metotrexato é a medicação de segunda linha. A disfunção permanente do órgão poucas vezes é revertida por seu uso (Paramothayan, 2002). Assim, a decisão para tratar é baseada nos sintomas, nos achados físicos, na radiografia de tórax e nos testes de função pulmonar. A menos que os sintomas respiratórios sejam proeminentes, a terapia em geral é impedida por um período de observação de vários meses. Se a inflamação não diminuir, então se administra prednisona, 1 mg/kg diariamente durante 4 a 6 semanas (Baughman, 2012). Para aquelas com uma resposta inadequada, agentes citotóxicos ou moduladores de citocina podem ser indicados.

## Sarcoidose e gravidez

Como a sarcoidose é rara e muitas vezes benigna, ela não é vista com frequência na gravidez. De Regt (1987) descreveu 14 casos em 20.000 gestações durante um período de 12 anos – quase 1 em 1.500. Embora raramente a sarcoidose tenha um efeito



adverso sobre a gravidez, sérias complicações como meningite, insuficiência cardíaca e neurosarcoidose foram descritas (Cardonick, 2000; Maisel, 1996; Seballos, 1994).

Em geral, os resultados perinatais não são afetados por sarcoidose. Selroos (1990) revisou 655 pacientes com sarcoidose, encaminhadas para o Mjölbolsta Hospital District na Finlândia. Das 252 mulheres entre 18 e 50 anos, 15% tiveram sarcoidose durante a gravidez ou em um ano após o parto. Não houve evidência para progressão da doença nas 26 gestações em mulheres com doença ativa. Três abortaram espontaneamente e as outras 23 tiveram parto a termo. Em 18 gestações de 12 mulheres com doença inativa, o desfecho da gravidez foi bom. Agha e colaboradores (1982) registraram experiências semelhantes com 35 gestações na Universidade de Michigan.

A sarcoidose ativa é tratada com as mesmas diretrizes usadas para as mulheres não grávidas. Doença grave justifica determinação serial de função pulmonar. Uveíte sintomática, sintomas constitucionais e sintomas pulmonares são tratados com prednisona, 1 mg/kg via oral por dia.

## FIBROSE CÍSTICA

Um dos distúrbios genéticos fatais mais comuns em brancos, a fibrose cística é causada por uma das mais de 1.500 mutações em um gene 230-kb no braço longo do cromossomo 7 que codifica um aminoácido polipeptídico (Boucher, 2012). Esse peptídeo funciona como um canal de cloreto, sendo chamado de *regulador do receptor de condutância transmembrana de fibrose cística* (CFTR). Há uma ampla variação fenotípica, mesmo entre os homozigotos para a mutação  $\Delta F508$  comum (Rowntree, 2003). Isso é discutido com mais detalhes no [Capítulo 14](#). Aproximadamente 20% dos indivíduos afetados são diagnosticados logo após o nascimento devido à *peritonite meconial* (Boucher, 2012). Atualmente, quase 80% das mulheres com fibrose cística sobrevivem até a idade adulta e sua sobrevivência média é de cerca de 30 anos (Gillet, 2002).

## Fisiopatologia

As mutações no canal de cloreto alteram o transporte de eletrólitos na membrana celular epitelial. Isso afeta todos os órgãos que expressam CFTR – células secretoras, seios, pulmão, pâncreas, fígado e trato reprodutor. A gravidade da doença depende de quais dois alelos são herdados e homozigosidade para  $\Delta F508$  é uma das mais graves (McKone, 2003).

A obstrução ductal das glândulas exócrinas se desenvolve a partir de secreções espessas, viscosas (Rowe, 2005). No pulmão, ductos glandulares submucosos são afetados. As anormalidades de glândulas sudoríparas écrinas são a base para o teste do suor diagnóstico, caracterizado por níveis elevados de sódio, potássio e cloreto no suor.

O envolvimento do pulmão é comum e muitas vezes é a causa de morte. A hipertrofia das glândulas brônquicas com tampão mucoso e obstrução das vias respiratórias pequenas leva à infecção subsequente que, por fim, causa bronquite crônica e bronquiectasia. Por motivos complexos e não completamente explicáveis, a inflamação crônica a partir de *Pseudomonas aeruginosa* ocorre em mais de 90% das pacientes. *S. aureus*, *H. influenza* e *Burkholderia cepacia* são recuperados em uma minoria (Rowe, 2005). A colonização com o último tem sido

registrada como um prognóstico ruim, especialmente na gravidez (Gillet, 2002). Por fim, a inflamação parenquimal aguda e crônica causa fibrose extensa e, junto com obstrução das vias respiratórias, há uma má combinação ventilação-perfusão. O transplante de pulmão ou de coração-pulmão tem uma taxa de sobrevida de 33% em cinco anos (Aurora, 1999). Poucas mulheres tiveram gravidez bem-sucedida após transplante de pulmão (Kruszka, 2002; Shaner, 2012).

## Aconselhamento pré-concepcional

As mulheres com fibrose cística são subférteis por causa do muco cervical viscoso. Os homens têm oligospermia ou aspermia a partir de obstrução do vaso deferente e 98% são inférteis (Ahmad, 2013). Apesar disso, a Fundação Norte-Americana de Fibrose Cística estima que 4% das mulheres afetadas ficam grávidas a cada ano (Edenborough, 1995). O endométrio e as trompas expressam algum CFTR, mas são funcionalmente normais e os ovários não expressam o gene CFTR (Edenborough, 2001). Tanto a inseminação intrauterina quanto a FIV têm sido utilizadas com sucesso em mulheres afetadas (Rodgers, 2000). Várias considerações éticas sobre as tentativas de gravidez por essas mulheres foram revisadas recentemente por Wexler e colaboradores (2007). Para infertilidade masculina, Sobczynska-Tomaszewska e colaboradores (2006) enfatizaram a importância do diagnóstico molecular.

## Rastreamento

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) recomenda que seja oferecida triagem de portador para casais em risco. Isso é discutido em detalhes no [Capítulo 14](#). Os Centers for Disease Control and Prevention também adicionou fibrose cística para programas de triagem de recém-nascidos (Comeau, 2007). Isto também é abordado no [Capítulo 12](#) e foi assunto de uma revisão de Banco de Dados Cochrane (Southern, 2009).

## Gravidez com fibrose cística

O resultado da gravidez é inversamente relacionado à gravidade da disfunção pulmonar. Doença pulmonar crônica grave, hipoxia e infecções frequentes podem ser nocivas. Pelo menos no passado, *cor pulmonale* era comum, mas mesmo assim não impede uma gravidez bem-sucedida (Cameron, 2005). Em algumas mulheres, a *disfunção pancreática* pode causar nutrição materna insatisfatória. A resistência à insulina induzida por gravidez normal muitas vezes resulta em diabetes gestacional após a metade da gravidez (Hardin, 2005; McMullen, 2006). Em um estudo de 48 gestações, 24 tiveram insuficiência pancreática e 33% requereram insulina (Thorpe-Beeson, 2013). O diabetes é mais frequente com a mutação para homozigoto  $\Delta F508$  (Giacobbe, 2012).

A fibrose cística por si própria não é afetada pela gravidez (Schechter, 2013). Os registros iniciais de um efeito nocivo sobre o curso da fibrose cística foram relacionados à doença grave (Olson, 1997). Um fator importante a ser considerado na gravidez e no parto é o prognóstico de longo prazo para a mãe. Quando combinadas com mulheres não grávidas pela gravidade da doença, relatos recentes não indicam efeitos nocivos sobre a sobrevida em longo prazo (McMullen, 2006; Schechter, 2013).



## Tratamento

O aconselhamento pré-gestacional é imperativo. As mulheres que decidem engravidar deveriam ter vigilância rigorosa para o desenvolvimento de infecção sobreposta, diabetes e insuficiência cardíaca. Elas são acompanhadas rigorosamente com teste de função pulmonar seriado, para tratamento, bem como para prognóstico. Quando o VEF<sub>1</sub> é de pelo menos 70%, as mulheres em geral toleram bem a gravidez. Coloca-se ênfase sobre a drenagem postural, a terapia broncodilatadora e o controle de infecção.

Os broncodilatadores β-adrenérgicos ajudam a controlar a constrição das vias respiratórias. A desoxirribonuclease I humana recombinante inalada melhora a função pulmonar reduzindo a viscosidade do escarro (Boucher, 2012). Soro fisiológico a 7% inalada tem mostrado produzir benefícios em curto e em longo prazo (Donaldson, 2006; Elkins, 2006). O estado nutricional é avaliado e o aconselhamento dietético apropriado é fornecido. A insuficiência pancreática é tratada com substituição de enzima pancreática oral.

A infecção é introduzida por aumento da tosse e da produção de muco. Penicilinas ou cefalosporinas semissintéticas orais em geral são suficientes para tratar infecções estafilocócicas. A *pseudomonas* é mais problemática em adultos. A tobramicina e a colistina inaladas têm sido usadas com sucesso para controlar esse organismo (Boucher, 2012; Ratjen, 2003).

A hospitalização imediata e a terapia agressiva são justificadas para infecções pulmonares graves. O limiar para hospitalização com outras complicações é baixo. Para trabalho de parto e parto, recomenda-se analgesia peridural.

## Resultado da gravidez

Quando Cohen e colaboradores (1980) conduziram a primeira pesquisa importante de centros de fibrose cística, a gravidade foi avaliada pelos escores de *Schwachman-Kulexycski* ou de *Tau-sing* com base nos critérios radiológicos e clínicos. Embora os desfechos de gravidez não fossem desastrosos, 18% de 129 mulheres morreram no período de dois anos após darem à luz. Em uma revisão posterior até 1991, Kent e Farquharson (1993) descreveram resultados semelhantes em 215 gestações de 160 mulheres.

Os registros mais recentes descrevem resultados melhores, mas ainda existem complicações graves. A gravidade da doença é agora quantificada por estudos de função pulmonar, que são os melhores prognosticadores de gravidez e de resultados maternos em longo prazo. Edenborough e colaboradores (2000) registraram 69 gestações de 11 centros de fibrose cística no Reino Unido. Se o VEF<sub>1</sub> pré-gravidez era menor que 60% do previsto, havia risco importante de parto pré-termo, complicações respiratórias e morte da mãe em poucos anos após o parto. Thorpe-Beeson e colaboradores (2013) registraram achados similares.

Fitzsimmons e colaboradores (1996) realizaram um estudo de caso-controle de 258 mulheres com fibrose cística que tiveram um nascido vivo. Os 889 controles combinados eram de mulheres com fibrose cística que não estavam grávidas. A gravidez não teve efeito sobre a piora de quaisquer complicações graves e 8% em ambos os grupos morreram em dois anos. Gillet e colaboradores (2002) registraram 75 gestações a partir do Registro de Fibrose Cística da França. Quase 20% dos recém-natos nasceram pré-termo e 30% tiveram restrição de crescimento. A

única morte materna foi devido à sepse por *Pseudomonas* em uma mulher cujo VEF<sub>1</sub> pré-gravidez era 60%. Contudo, em longo prazo, 17% das mulheres morreram e quatro recém-natos tiveram fibrose cística confirmada. Da mesma forma, no estudo de Thorpe-Beeson (2013) citado anteriormente, 4 de 8 mulheres cujo VEF<sub>1</sub> era menor do que 40 a 50% morreram entre 2 e 8 anos após o parto.

## Transplante de pulmão

A fibrose cística é uma causa comum de transplante de pulmão. Gyi e colaboradores (2006) revisaram 10 gestações nessas mulheres e registraram nove neonatos nascidos vivos. Os resultados maternos foram menos favoráveis, três desenvolveram rejeição durante a gravidez e todas tiveram declínio progressivo da função pulmonar e morreram de rejeição crônica cerca de 38 meses após o parto.

## INTOXICAÇÃO POR MONÓXIDO DE CARBONO

O monóxido de carbono é um gás onipresente e a maior parte dos adultos não fumantes tem saturação de carboxiemoglobina de 1 a 3%. Em fumantes, os níveis podem ser de até 5 a 10%. O monóxido de carbono é a causa mais comum de intoxicação no mundo inteiro (Stoller, 2007). Os níveis tóxicos com frequência são encontrados em áreas inadequadamente ventiladas nas quais o aquecimento ocorre por aparelhos portáteis.

O monóxido de carbono é particularmente tóxico, não tem odor nem gosto e tem uma alta afinidade para se ligar à hemoglobina. Assim, ele desloca oxigênio e impede sua transferência com hipoxia resultante. Apesar das sequelas agudas, incluindo morte e encefalopatia anóxica, defeitos cognitivos se desenvolvem em até 50% dos pacientes após perda da consciência ou naqueles com níveis de monóxido de carbono maiores que 25% (Weaver, 2002). O dano cerebral hipóxico tem uma predileção por córtex cerebral, substância branca e gânglios basais (Lo, 2007; Prockop, 2007).

### Gravidez e intoxicação por monóxido de carbono

Por causa de várias alterações fisiológicas, a taxa de produção de monóxido de carbono endógeno quase dobra na gravidez normal (Longo, 1977). Embora a mulher grávida não seja mais suscetível à intoxicação por monóxido de carbono, o feto não tolera exposição excessiva. Com exposição crônica, os sintomas maternos em geral aparecem quando a concentração de carboxiemoglobina é 5 a 10%. Os sintomas incluem dor de cabeça, fraqueza, tontura, dano físico e visual, palpitações, náuseas e vômitos. Com exposição aguda, as concentrações de 30 a 50% produzem sintomas de colapso cardiovascular iminente. Níveis maiores que 50% podem ser fatais para a mãe.

Como a hemoglobina F tem uma afinidade ainda mais alta pelo monóxido de carbono, os níveis de carboxiemoglobina fetal são 10 a 15% mais altos que os da mãe. Isso pode ser devido à difusão facilitada (Longo, 1977). É importante saber também que a meia-vida da carboxiemoglobina é de 2 horas na mãe, mas 7 horas no feto. Como o monóxido de carbono é ligado tão firmemente à hemoglobina F, o feto pode ficar hipóxico mesmo antes dos níveis maternos de monóxido de carbono estarem



visivelmente elevados. Várias anomalias são associadas à exposição embrionária, e a encefalopatia anóxica é a seqüela primária de exposição fetal tardia (Alehan, 2007; Aubard, 2000).

## ■ Tratamento

Para todas as vítimas, o tratamento de intoxicação por monóxido de carbono é de suporte juntamente com administração imediata de oxigênio inspirado a 100%. As indicações para tratamento com oxigênio hiperbárico em mulheres não grávidas não são evidentes (Kao, 2005). Weaver e colaboradores (2002) registraram que o tratamento com oxigênio hiperbárico minimizou a incidência de defeitos cognitivos em adultos em seis semanas e em um ano comparado com a do oxigênio normobárico. O oxigênio hiperbárico em geral é recomendado na gravidez se houver exposição “significativa” ao monóxido de carbono (Aubard, 2000; Ernst, 1998). O problema está em como definir exposição significativa. Embora os níveis maternos de monóxido de carbono não sejam precisamente preditivos daqueles do feto, alguns médicos recomendam terapia hiperbárica se os níveis maternos excederem 15 a 20%. Com a avaliação do padrão da frequência cardíaca fetal, Towers e Corcoran (2009) descreveram os fetos afetados apresentando uma linha de base elevada, variabilidade diminuída e ausência de acelerações e desacelerações. O tratamento do recém-nascido afetado com oxigênio hiperbárico também é controverso (Bar, 2007).

Elkharrat e colaboradores (1991) registraram tratamentos hiperbáricos bem-sucedidos em 44 mulheres grávidas. Silverman e Montano (1997) registraram tratamento bem-sucedido de uma mulher cujos achados neurológicos e cardiopulmonares anormais diminuíram de forma paralela com resolução de desacelerações variáveis de frequência cardíaca fetal associadas. Greingor e colaboradores (2001) usaram oxigênio a 100% hiperbárico de 2,5-atm por 90 minutos em uma gestante de 21 semanas que deu à luz um bebê saudável a termo. De acordo com a Divers Alert Network (DAN), da Duke University (2013), existem 700 câmaras na América do Norte, na América Central e no Caribe.

## REFERÊNCIAS

- Acosta KA, Haver MC, Kelly B: Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol* 14(3):215, 2013
- Adhikari M, Pillay T, Pillay DG: Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J* 16:1108, 1997
- Agha FP, Vade A, Amendola MA, et al: Effects of pregnancy on sarcoidosis. *Surg Gynecol Obstet* 155:817, 1982
- Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P: Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 25(3):167, 2013
- Ahmad H, Mehta NJ, Manikal VM, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia in pregnancy. *Chest* 120:666, 2001
- Alehan F, Erol I, Onay OS: Cerebral palsy due to nonlethal maternal carbon monoxide intoxication. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79(8):614, 2007
- Ali Z, Ulrik CS: Incidence and risk factors for exacerbations of asthma during pregnancy. *J Asthma Allergy* 6:53, 2013
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Asthma in Pregnancy. Practice Bulletin No. 90, February 2008, Reaffirmed 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Update on carrier screening for cystic fibrosis. Committee Opinion No. 486, April 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Integrating immunizations into practice. Committee Opinion No. 558, April 2013
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention: Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 142: 725, 1990
- Anand N, Kollef MH: The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP. *Semin Respir Crit Care Med* 30(1):3, 2009
- Anderson GD: Tuberculosis in pregnancy. *Semin Perinatol* 21:328, 1997
- Andrews WW: Cesarean delivery for refractory status asthmaticus. *Obstet Gynecol* 121:417, 2013
- Arsura EL, Kilgore WB, Ratnayake SN: Erythema nodosum in pregnant patients with coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 27:1201, 1998
- Aubard Y, Magne I: Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 107:833, 2000
- Aurora P, Whitehead B, Wade A, et al: Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 354:1594, 1999
- Badve SA, Ghate SD, Badve MS, et al: Tuberculosis of spine with neurological deficit in advanced pregnancy: a report of three cases. *Spine J* 11(1):e9, 2011
- Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al: Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 119 (3):618, 2007
- Bar R, Cohen M, Bentur Y, et al: Pre-labor exposure to carbon monoxide: should the neonate be treated with hyperbaric oxygenation? *Clin Toxicol* 45(5):579, 2007
- Barnes PJ: Asthma. In Longo D, Fauci A, Kasper D, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2102
- Baughman RP, Lower EE: Sarcoidosis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2805
- Beigi RH: Pandemic influenza and pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:1193, 2007
- Bel EH: Mild asthma. *N Engl J Med* 369(6):549, 2013
- Belfort MA, Clark SL, Saade GR, et al: Hospital readmission after delivery: evidence for an increased incidence of nonurogenital infection in the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 202:35.e1, 2010
- Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, et al: Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis* 53(4):363, 2011
- Blais L, Beauchesne MF, Malo RE, et al: Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 62(4):320, 2007
- Blais L, Kettani FZ, Forget A: Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod* 28(4):908, 2013
- Blais L, Suissa S, Boivin JF, et al: First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 53:1025, 1998
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al: Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 365(16):1471, 2011
- Bogaert D, De Groot R, Hermans PW: *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 4:144, 2004
- Boggess KA, Myers ER, Hamilton CD: Antepartum or postpartum isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Obstet Gynecol* 96:747, 2000
- Boucher RC: Cystic Fibrosis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2805
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al: Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 102:739, 2003
- Braman SS: Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129:95S, 2006
- Braman SS, Kaemmerlen JT: Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience. *JAMA* 264:366, 1990
- Brancazio LR, Laifer SA, Schwartz T: Peak expiratory flow rate in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 89:383, 1997
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2011
- Brito V, Niederman MS: Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 32:121, 2011
- Caldwell JW, Asura EL, Kilgore WB, et al: Coccidioidomycosis in pregnancy during an epidemic in California. *Obstet Gynecol* 95:236, 2000
- Cameron AJ, Skinner TA: Management of a parturient with respiratory failure secondary to cystic fibrosis. *Anaesthesia* 60:77, 2005
- Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al: Congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 330:1051, 1994
- Cardonick EH, Naktin J, Berghella V: Neurosarcoidosis diagnosed during pregnancy by thoracoscopic lymph node biopsy. *J Reprod Med* 45:585, 2000
- Carroll KN, Griffin MR, Gebretsadik T, et al: Racial differences in asthma morbidity during pregnancy. *Obstet Gynecol* 106(1):66, 2005



- Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infection Disease Society of America. MMWR 52(11):1, 2003
- Centers for Disease Control and Prevention: Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Disease Society of America. MMWR 54(12):1, 2005a
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for using the QuantiFERON-TB gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR 54(15):29, 2005b
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 55(10):1, 2006
- Centers for Disease Control and Prevention: Extensively drug-resistant tuberculosis—United States, 1993–2006. MMWR 56(11):250, 2007a
- Centers for Disease Control and Prevention: Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza—Louisiana and Georgia—December 2006–January 2007. MMWR 56(14):325, 2007b
- Centers for Disease Control and Prevention: Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis. MMWR 58(3):1, 2009a
- Centers for Disease Control and Prevention: Trends in tuberculosis—United States, 2008. MMWR 58(10):1, 2009b
- Centers for Disease Control and Prevention: 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women requiring intensive care—New York City, 2009. MMWR 59(11):321, 2010a
- Centers for Disease Control and Prevention: Decrease in reported tuberculosis cases—United States, 2009. MMWR 59(10):289, 2010b
- Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health E-Stat: asthma prevalence, health care use and morbidity: United States, 2003–05. 2010c. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/asthma03-05/asthma03-05.htm>. Accessed August 13, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents, June 17, 2013. Available at: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult\\_OI.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf). Accessed August 13, 2013a
- Centers for Disease Control and Prevention: Influenza vaccination coverage among pregnant women—United States, 2012–2013 influenza season. MMWR 62:787, 2013b
- Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, et al: Asthma management in pregnancy. PLoS One 8(4):e60247, 2013
- Chen YH, Keller J, Wang IT, et al: Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-base study. Am J Obstet Gynecol 207:288.e1, 2012
- Cohen LF, di Sant Agnese PA, Friedlander J: Cystic fibrosis and pregnancy: a national survey. Lancet 2:842, 1980
- Comeau AM, Accurso FJ, White TB, et al: Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. Pediatrics 119:e495, 2007
- Cossette B, Forget A, Beauchesne MF: Impact of maternal use of asthma--controller therapy on perinatal outcomes. Thorax 68:724, 2013
- Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al: Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. 107:1315, 2006
- Crum NF, Ballon-Landa G: Coccidioidomycosis in pregnancy: case report and review of the literature. Am J Med 119:993, 2006
- Cruz CA, Caughey AB, Jasmer R: Postpartum follow-up of a positive purified protein derivative (PPD) among an indigent population. Am J Obstet Gynecol 192:1455, 2005
- de Regt RH: Sarcoidosis and pregnancy. Obstet Gynecol 70:369, 1987
- de Vries J, Drent M: Quality of life and health status in sarcoidosis: a review. Semin Respir Crit Care Med 28:121, 2007
- Divers Alert Network: Chamber location and availability. Available at: <http://www.diversalertnetwork.org/medical>. Accessed July 29, 2013
- Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al: Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ 17:463, 2007
- Dolin R: Common viral respiratory infections. In Longo D, Fauci A, Kasper D, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 1485
- Dombrowski MP: Asthma and pregnancy. Obstet Gynecol 108:667, 2006
- Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al: Asthma during pregnancy. Obstet Gynecol 103:5, 2004a
- Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al: Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 190:737, 2004b
- Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, et al: Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Med 354:241, 2006
- Doudier B, Mosnier E, Rovey C, et al: Congenital tuberculosis after in vitro fertilization. Pediatr Infect Dis J 28:277, 2008
- Edenborough FP: Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. Thorax 56:648, 2001
- Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE: The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977–1996. Br J Obstet Gynaecol 107:254, 2000
- Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, et al: The outcome of pregnancy in cystic fibrosis. Thorax 50:170, 1995
- Efferen LS: Tuberculosis and pregnancy. Curr Opin Pulm Med 13:205, 2007
- Elkharrat D, Raphael JC, Korach JM, et al: Acute carbon monoxide intoxication and hyperbaric oxygen in pregnancy. Intensive Care Med 17:289, 1991
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al: A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 354:229, 2006
- Ely EW, Peacock JE, Haponik EF, et al: Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. Medicine 77:153, 1998
- Enriquez R, Pingsheng W, Griffin MR, et al: Cessation of asthma medication in early pregnancy. Am J Obstet Gynecol 195:149, 2006
- Ernst A, Zibrak JD: Carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 339:1603, 1998
- Ernst JD, Trevejo-Nuñez G, Banaiee N: Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. J Clin Invest 117:1738, 2007
- Fanta CH: Asthma. N Engl J Med 360:1002, 2009
- Figuerola-Damian R, Arrendondo-Garcia JL: Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. Am J Perinatol 15:303, 1998
- Finland M, Dublin TD: Pneumococcal pneumonias complicating pregnancy and the puerperium. JAMA 112:1027, 1939
- Fitzsimmons SC, Fitzpatrick S, Thompson D, et al: A longitudinal study of the effects of pregnancy on 325 women with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 113:99, 1996
- Forna F, McConnell M, Kitabire FN: Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: implications for resource-limited settings. AIDS Rev 8:24, 2006
- Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, et al: Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. Obstet Gynecol 100:94, 2002
- Getahun D, Ananth CV, Oyelese MR: Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 20(9):669, 2007
- Getahun D, Ananth CV, Peltier MR: Acute and chronic respiratory disease in pregnancy: association with placental abruption. Am J Obstet Gynecol 195:1180, 2006
- Giacobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN, et al: Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol 120(6):1394, 2012
- Gillet D, de Brackeleer M, Bellis G, et al: Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980–1999). Br J Obstet Gynaecol 109:912, 2002
- Gluck JC, Gluck PA: The effect of pregnancy on the course of asthma. Immunol Allergy Clin North Am 26:63, 2006
- Goodnight WH, Soper DE: Pneumonia in pregnancy. Crit Care Med 33(10):S390, 2005
- Greingor JL, Tosi JM, Ruhlmann S, et al: Acute carbon monoxide intoxication during pregnancy. One case report and review of the literature. Emerg Med J 18:399, 2001
- Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY: Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. J Cyst Fibros 5(3):171, 2006
- Hardin DS, Rice J, Cohen RC, et al: The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. Obstet Gynecol 106(2):367, 2005
- Harding R, Maritz G: Maternal and fetal origins of lung disease in childhood. Semin Fetal Neonatal Med 17(2):67, 2012
- Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al: Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. J Infect Dis 185:422, 2002
- Havir DV, Kendall MA, Ive P, et al: Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med 365(16):1482, 2011
- Henderson AJ, Warner JO: Fetal origins of asthma. Semin Fetal Neonatal Med 17(2):82, 2012
- Hendler I, Schatz M, Momirova V, et al: Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. Obstet Gynecol 108(1):77, 2006
- Hooper JE, Lu Q, Pepkowitz SH: Disseminated coccidioidomycosis in pregnancy. Arch Pathol Lab Med 131:652, 2007
- Horsburgh CR Jr, Rubin EJ: Latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 364:15:1441, 2011



- Jacobs RF, Abernathy RS: Management of tuberculosis in pregnancy and the newborn. *Clin Perinatol* 15:305, 1988
- Jamieson DJ, Rasmussen SA, Uyeki TM, et al: Pandemic influenza and pregnancy revisited: lessons learned from 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Am J Obstet Gynecol* 204(6 Suppl 1):S1, 2011
- Jana N, Vasishta K, Jindal SK, et al: Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 44:119, 1994
- Jana N, Vasishta K, Saha SC, et al: Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 341:645, 1999
- Jenkins TM, Troiano NH, Grave CR, et al: Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 188:549, 2003
- Jin Y, Carriere KC, Marrie TJ, et al: The effects of community-acquired pneumonia during pregnancy ending with a live birth. *Am J Obstet Gynecol* 188:800, 2003
- Källén B, Otterblad Olausson PO: Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 63(4):375, 2007
- Kao LW, Nañagas KA: Carbon monoxide poisoning. *Med Clin North Am* 89(6):1161, 2005
- Karim SSA, Naidoo K, Grobler A, et al: Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 365(16):1492, 2011
- Kent NE, Farquharson DF: Cystic fibrosis in pregnancy. *Can Med Assoc J* 149:809, 1993
- Kowada A: Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for TB screening of HIV positive pregnant women in low TB incidence countries. *J Infect* 68:32, 2014
- Kruszka SJ, Gherman RB: Successful pregnancy outcome in a lung transplant recipient with tacrolimus immunosuppression. A case report. *J Reprod Med* 47:60, 2002
- Kutlu T, Tugrul S, Aydin A, et al: Tuberculosis meningitis in pregnancy presenting as hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20:357, 2007
- Kwon HL, Triche EW, Belander K, et al: The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am* 26:29, 2006
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al: Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 354:1455, 2006
- Lalvani A: Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* 131:1898, 2007
- Lam CM, Wong SF, Leung TN, et al: A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 111:771, 2004
- Lazarus SC: Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med* 363(8):755, 2010
- Lessnau KD, Qarah S: Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest* 123:953, 2003
- Levison JH, Barbieri RL, Katx JT, et al: Hard to conceive. *N Engl J Med* 363(10):965, 2010
- Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al: Study of community acquired pneumonia etiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 56:296, 2001
- Lin HC, Lin HC, Chen SF: Increased risk of low birthweight and small for gestational age infants among women with tuberculosis. *BJOG* 117(5):585, 2010
- Liu S, Wen SW, Demissie K, et al: Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 184:90, 2001
- Llewellyn M, Cropley I, Wilkinson RJ, et al: Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax* 55:129, 2000
- Lo CP, Chen SY, Lee KW, et al: Brain injury after acute carbon monoxide poisoning: early and late complications. *AJRAm J Roentgenol* 189(4):W205, 2007
- Lo JO, Boltax J, Metz TD: Cesarean delivery for life-threatening status asthmaticus. *Obstet Gynecol* 121(2 Pt 2 Suppl 1):422, 2013
- Longman RE, Johnson TRB: Viral respiratory disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:120, 2007
- Longo L: The biologic effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 129:69, 1977
- Lynch III JP, Ma YL, Koss MN, et al: Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 28:53, 2007
- Mabie WC, Barton JR, Wasserstrum N, et al: Clinical observations on asthma in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1:45, 1992
- Maisel JA, Lynam T: Unexpected sudden death in a young pregnant woman: unusual presentation of neurosarcoidosis. *Ann Emerg Med* 28:94, 1996
- Mandell LA, Wunderink R: Pneumonia. In Longo D, Fauci A, Kasper D, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2130
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44:S27, 2007
- Margono F, Mroueh J, Garely A, et al: Resurgence of active tuberculosis among pregnant women. *Obstet Gynecol* 83:911, 1994
- Mazurek GH, Vernon A, LoBue P, et al: Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 59(RR-5):2, 2010
- McFadden ER: Asthma. In Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, p 1508
- McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, et al: Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 361:1671, 2003
- McMullen AH, Past DJ, Frederick PD: Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest* 129(3):706, 2006
- Medical Letter: Anidulafungin (Eraxis) for candida infections. 48:1235, 2006
- Mendola P, Laughon SK, Männistö TI, et al: Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 208(2):127.e1, 2013
- Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, et al: Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 25:563, 2007
- Mnyani CN, McIntyre JA: Tuberculosis in pregnancy. *BJOG* 118(2):226, 2011
- Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000422, 2013
- Moller DR: Potential etiologic agents in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* 4:465, 2007
- Moore AR, Rogers FM, Dietrick D, et al: Extrapulmonary tuberculosis in pregnancy masquerading as a degenerating leiomyoma. *Obstet Gynecol* 111(2): 551, 2008
- Moran GJ, Rothman RE, Volturo GA: Emergency management of -community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 31:602, 2013
- Moscona A: Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 353(13): 1363, 2005
- Murphy VE, Gibson P, Talbot P, et al: Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 106(5):1046, 2005
- Murphy VE, Namazy JA, Powell H, et al: A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 118:1314, 2011
- Murphy VE, Powell H, Wark PA: A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 144(2):420, 2013
- Namazy JA, Schatz M: Current guidelines for the management of asthma during pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 26:93, 2006
- Namazy JA, Schatz M: Pregnancy and asthma: recent developments. *Curr Opin Pulm Med* 11:56, 2005
- Nanda S, Agarwal U, Sangwan K: Complete resolution of cervical spinal tuberculosis with paraplegia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:569, 2002
- National Heart, Lung, and Blood Institute: National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma, 2007. Available at: [www.nhlbli.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm](http://www.nhlbli.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm). Accessed August 13, 2013
- Ng WF, Wong SF, Lam A, et al: The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology* 38:210, 2006
- Olson GL: Cystic fibrosis in pregnancy. *Semin Perinatol* 21:307, 1997
- Paramothayan S, Jones PW: Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. A systematic review. *JAMA* 287:1301, 2002
- Paranyuk Y, Levine G, Figueroa R: Candida septicemia in a pregnant woman with hyperemesis receiving parenteral nutrition. *Obstet Gynecol* 107:535, 2006
- Patel S, Lee RH: The case of the sinister spores: the patient was hospitalized for a menacing infection in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 208(5):417.e1, 2013
- Pillay T, Khan M, Moodley J, et al: Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 4:155, 2004
- Prevost MR, Fung Kee Fung KM: Tuberculous meningitis in pregnancy—implications for mother and fetus: case report and literature review. *J Matern Fetal Med* 8:289, 1999



- Prockop LD, Chichkova RI: Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 262(1-2):122, 2007
- Ramsey PS, Maddox DE, Ramin KD, et al: Asthma: Impact on maternal morbidity and adverse perinatal outcome [Abstract]. *Obstet Gynecol* 101:40S, 2003
- Raviglione MC, O'Brien RJ: Tuberculosis. In Longo D, Fauci A, Kasper D, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 1340
- Ratjen F, Döring G: Cystic fibrosis. *Lancet* 361:681, 2003
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 356:2472, 2007
- Rey E, Boulet LP: Asthma in pregnancy. *BMJ* 334:582, 2007
- Rodgers HC, Knox AJ, Toplis PH, et al: Successful pregnancy and birth after IVF in a woman with cystic fibrosis. *Human Reprod* 15:2152, 2000
- Rogers VL, Sheffield JS, Roberts SW, et al: Presentation of seasonal influenza A in pregnancy: 2003–2004 influenza season. *Obstet Gynecol* 115(5):924, 2010
- Rolston DH, Shnider SM, de Lorimer AA: Uterine blood flow and fetal acid–base changes after bicarbonate administration to the pregnant ewe. *Anesthesiology* 40:348, 1974
- Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB, et al: Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995–1996. *Clin Infect Dis* 32:708, 2001
- Rotas M, McCalla S, Liu C, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia arising from an infected episiotomy site. *Obstet Gynecol* 109(2):533, 2007
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ: Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 353:1992, 2005
- Rowntree RK, Harris A: The phenotypic consequences of *CFTR* mutations. *Ann Hum Genet* 67(5):471, 2003
- Sackoff JE, Pfeiffer MR, Driver CR, et al: Tuberculosis prevention for non-U.S.-born pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 194:451, 2006
- Sawicki E, Stewart K, Wong S: Management of asthma by pregnant women attending an Australian maternity hospital. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 52(2):183, 2012
- Schanzer DL, Langley JM, Tam TW: Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994–2000. *J Obstet Gynaecol Can* 29:622, 2007
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al: Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 112:283, 2003
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al: Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 194:120, 2006
- Schechter MS, Quittner AL, Konstan MW, et al: Long-term effects of pregnancy and motherhood on disease outcomes of women with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 10(3):213, 2013
- Schulte JM, Bryan P, Dodds S, et al: Tuberculosis skin testing among HIV-infected pregnant women in Miami, 1995 to 1996. *J Perinatol* 22:159, 2002
- Seballos RJ, Mendel SG, Mirmiran-Yazdy A, et al: Sarcoid cardiomyopathy precipitated by pregnancy with cocaine complications. *Chest* 105:303, 1994
- Selroos O: Sarcoidosis and pregnancy: a review with results of a retrospective survey. *J Intern Med* 227:221, 1990
- Shaner J, Coscia LA, Constantinescu S, et al: Pregnancy after lung transplant. *Prog Transplant* 22(2):134, 2012
- Shariatzadeh MR, Marrie TJ: Pneumonia during pregnancy. *Am J Med* 119:872, 2006
- Sheffield JS, Cunningham FG: Management of community-acquired pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 114(4):915, 2009
- Sherer DM, Osho, JA, Zinn H, et al: Peripartum disseminated extrapulmonary tuberculosis simulating ovarian carcinoma. *Am J Perinatol* 22:383, 2005
- Shin S, Guerra D, Rich M, et al: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis* 36:996, 2003
- Silverman RK, Montano J: Hyperbaric oxygen treatment during pregnancy in acute carbon monoxide poisoning. A case report. *J Reprod Med* 42:309, 1997
- Smith KC: Congenital tuberculosis: A rare manifestation of a common infection. *Curr Opin Infect Dis* 15:269, 2002
- Sobczyńska-Tomaszewska A, Bak D, Wolski JK, et al: Molecular analysis of defects in the *CFTR* gene and *AZF* locus of the Y chromosome in male infertility. *J Reprod Med* 51(2):120, 2006
- Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, et al: Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001402, 2009
- Spagnolo P, du Bois RM: Genetics of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 25:242, 2007
- Spinello IM, Johnson RH, Baqi S: Coccidioidomycosis and pregnancy: a review. *Ann N Y Acad Sci* 1111:358, 2007
- Stoller KP: Hyperbaric oxygen and carbon monoxide poisoning: a critical review. *Neurol Res* 29(2):146, 2007
- Stratton P, Mofenson LM, Willoughby AD: Human immunodeficiencyvirus infection in pregnant women under care at AIDS Clinical Trials Centers in the United States. *Obstet Gynecol* 79:364, 1992
- Strunk RC, Bloomberg GR: Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 354(24):2689, 2006
- Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al: A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 175:991, 2007
- Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, et al: Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013:195637, 2013
- Thorpe-Beeson JG, Madge S, Gyi K, et al: The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis—single centre experience 1998–2011. *BJOG* 120(3):354, 2013
- Tino G, Ware LB, Moss M: Clinical Year in Review IV: chronic obstructive pulmonary disease, nonpulmonary critical care, diagnostic imaging, and mycobacterial disease. *Proc Am Thorac Soc* 4(6):494, 2007
- Török ME, Farrar JJ, et al: When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med* 365(16):1538, 2011
- Torres A, Menéndez R: Hospital admission in community-acquired pneumonia [Spanish]. *Med Clin (Barc)* 131(6):216, 2008
- Towers CV, Corcoran VA: Influence of carbon monoxide poisoning on the fetal heart monitor tracing: a report of 3 cases. *J Reprod Med* 54(3):184, 2009
- Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, et al: Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 104:585, 2004
- Varner MW, rice MM, Anderson B, et al: Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009–2010 H1N1 pandemic. *Obstet Gynecol* 118(3), 2011
- Walzer PD: Pneumocystis infection. In Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, p 1194
- Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347:1057, 2002
- Wendel PJ, Ramin SM, Hamm CB, et al: Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 175:150, 1996
- Wenzel RP, Fowler AA 3rd: Acute bronchitis. *N Engl J Med* 355:2125, 2006
- Wexler ID, Johnnesson M, Edenborough FP, et al: Pregnancy and chronic progressive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 175:330, 2007
- Wise RA, Polito AJ, Krishnan V: Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 26:1, 2006
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al: Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 191:292, 2004
- World Health Organization: Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 358:261, 2008
- Yost NP, Bloom SL, Richey SD, et al: An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am J Obstet Gynecol* 183:131, 2000
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 359(15):1555, 2008
- Zeeman GG, Wendel GD, Cunningham FG: A blueprint for obstetrical critical care. *Am J Obstet Gynecol* 188:532, 2003
- Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, et al: Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med* 185(7):779, 2012
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, et al: Tuberculosis. *N Engl J Med* 368:745, 2013



# Distúrbios Tromboembólicos

**FISIOPATOLOGIA** ..... 1028

**TROMBOFILIAS** ..... 1029

**RASTREAMENTO PARA TROMBOFILIA**..... 1034

**TROMBOSE DA VEIA PROFUNDA** ..... 1035

**TRABALHO DE PARTO E PARTO**..... 1039

**TROMBOFLEBITE VENOSA SUPERFICIAL**..... 1040

**EMBOLIA PULMONAR** ..... 1040

**TROMBOPROFILAXIA** ..... 1044

O risco de trombose venosa e embolia pulmonar em mulheres saudáveis é considerado mais elevado durante a gravidez e o puerpério. De fato, em um estudo recente do Reino Unido com cerca de 1 milhão de mulheres em idade reprodutiva, os riscos de tromboembolismo venoso para essas mulheres durante o terceiro trimestre e as primeiras seis semanas de pós-parto foram calculados em 6 e 22 vezes mais altos, respectivamente, do que para as mulheres não grávidas (Sultan, 2011). A incidência dos eventos tromboembólicos tem uma média de 1 para 1.000 gestações, sendo a mesma quantidade identificada no anteparto e puerpério. Em estudo recente, na Noruega, de mais de 600.000 gestações, Jacobsen e colaboradores (2008) relataram que apenas a trombose de veia profunda era mais comum antes do parto, e a embolia pulmonar mostrava-se mais frequente nas primeiras seis semanas após o parto.

A frequência da doença tromboembólica venosa durante o puerpério diminuiu acentuadamente à medida que a deambulação precoce se tornou mais praticada. Mesmo assim, a taxa de tromboembolismo aumentou significativamente durante as duas últimas décadas (Callaghan, 2012). Embora esse aumento possa refletir as sensibilidades mais altas de modalidades diagnósticas mais recentes, a embolia pulmonar ainda permanece uma causa importante de morte materna nos Estados Unidos (Tabela 1-3). (O'Connor, 2011). Especificamente, Berg e colaboradores (2010) reportaram que cerca de 10% das mortes ma-

ternas associadas à gravidez nos EUA entre 1998 e 2005 foram causadas pela embolia pulmonar trombótica.

**FISIOPATOLOGIA**

Rudolf Virchow (1856) postulou que a estase, o trauma local para a parede dos vasos e a hipercoagulabilidade predispõe ao desenvolvimento da trombose venosa. O risco para cada um desses aumenta durante a gravidez normal. Por exemplo, a compressão das veias pélvicas e veia cava inferior pelo útero alargado torna o sistema venoso da extremidade inferior particularmente vulnerável à estase. A partir de sua revisão, Marik e Plante (2008) citam uma redução de 50% na velocidade do fluxo venoso das pernas que dura do início do terceiro trimestre até seis semanas após o parto. Tal estase é o fator de risco mais constante para a trombose venosa. A estase venosa e o parto também podem contribuir para a lesão da célula endotelial. Por fim, como listado no Apêndice, aumentos acentuados na síntese da maioria dos fatores de coagulação durante a gravidez favorecem a coagulação.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de tromboembolismo durante a gravidez são mostrados na Tabela 52-1. O mais importante desses é a história pessoal de trombose. Na verdade, 15 a 25% de todos os casos de tromboembolismo venoso durante a gravidez são eventos recorrentes (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). A magnitude de outros fatores de risco foi estimada por James e colaboradores (2006) usando dados da Agency of Healthcare Research and Quality de todas as altas hospitalares durante 2000 e 2001. Eles identificaram o diagnóstico de tromboembolismo venoso em 7.177 mulheres durante a gravidez e 7.158 durante o período de pós-parto. Os riscos calculados para tromboembolismo foram próximos ao dobro em mulheres com gestação multifetal, anemia, hiperêmese, hemorragia e cesariana. O risco foi ainda maior em gestações complicadas pela infecção pós-parto. Em um estudo de caso-controle mais recente de aproximadamente 100.000 mulheres com acompanhamento de 10 anos, Waldman e colaboradores (2013) descobriram que o risco de tromboembolismo venoso era um pouco mais alto



TABELA 52-1 Alguns fatores de risco associados a maior risco de tromboembolismo

Fatores de risco <sup>a</sup>	Capítulo de referência
<b>Obstétricos</b>	
Cesariana	30
Diabetes	57
Gestação multifetal	45
Hemorragia e anemia	41
Hiperêmese	54
Imobilidade, repouso prolongado no leito	—
Infecção puerperal	37
Multiparidade	
Pré-eclâmpsia	40
<b>Gerais</b>	
Anemia falciforme	56
Câncer	63
Cirurgia ortopédica	46
Desidratação	54
Doença do tecido conectivo	59
Doença mieloproliferativa	56
Imobilidade, viagem de longa duração	8
Infecção e doença inflamatória	37
Obesidade	48
Paraplegia	60
Síndrome nefrótica	53
Tabagismo	8
35 anos de idade ou mais	8
Tromboembolismo prévio	52
Trombofilia	52
Uso de contraceptivo oral	38

<sup>a</sup>Fatores de risco são listados alfabeticamente.

nas mulheres com idade materna avançada e cerca de o dobro em mulheres com grande paridade, distúrbio de hipertensão, cesariana ou obesidade. Os riscos eram significativamente maiores entre mulheres que tiveram uma natimortalidade ou foram submetidas a uma histerotomia periparto. No Parkland

Hospital, o risco de tromboembolismo pós-parto mais recente é de cerca de 1 em 5.350 partos, com todos esses fatores de risco confirmados.

A probabilidade de desenvolver uma trombose durante a gravidez é, em especial, maior em mulheres com certos fatores de risco genéticos. Na verdade – e provavelmente relacionado – após a história pessoal de trombose, o fator de risco individual seguinte mais importante é a trombofilia. Um número estimado de 20 a 50% das mulheres que desenvolvem trombose venosa durante a gravidez ou pós-parto têm um distúrbio genético subjacente identificável (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011).

TROMBOFILIAS

Várias importantes proteínas regulatórias agem como inibidoras na cascata de coagulação. Os valores normais para muitas dessas proteínas durante a gravidez são encontrados no Apêndice. As deficiências herdadas ou adquiridas nestas proteínas regulatórias são coletivamente referidas como *trombofilias*, as quais podem levar à hipercoagulabilidade e ao tromboembolismo venoso recorrente.

Embora tais distúrbios estejam coletivamente presentes em cerca de 15% das populações europeias brancas, elas são responsáveis por mais de 50% dos eventos tromboembólicos durante a gravidez (Lockwood, 2002; Pierangeli, 2011). Alguns aspectos mais comuns herdados das trombofilias são resumidos na Tabela 52-2 e na Figura 52-1.

Trombofilias hereditárias

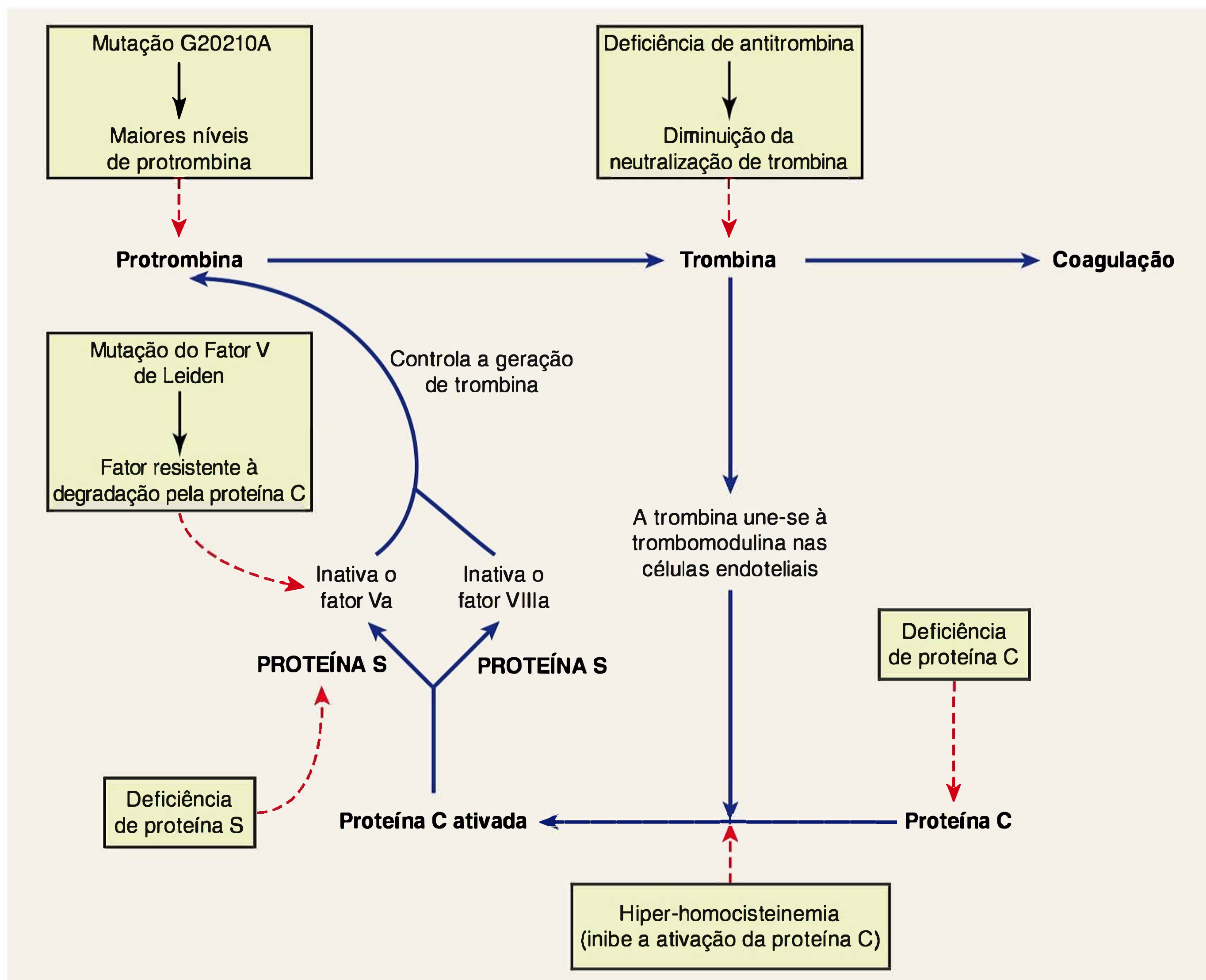
Os pacientes com distúrbios trombofílicos herdados muitas vezes têm uma história familiar de trombose. As trombofilias herdadas também são encontradas em até 50% de todas as pacientes que se apresentam com tromboembolismo venoso antes dos 45 anos, em particular naquelas mulheres cujo evento ocorreu na ausência de fatores de risco bem conhecidos, como cirurgia ou imobilização ou com provocação mínima como após um voo de longa distância ou após a ingestão de estrogênios. Com maior significância está uma história familiar de morte súbita devido à embolia pulmonar ou uma história de vários membros da família que requereram terapia por anticoagulação em longo prazo devido à trombose recorrente (Anderson, 2011).

TABELA 52-2 Trombofilias herdadas e sua associação com o tromboembolismo venoso (TEV) na gravidez

	Prevalência na população geral (%)	Risco de TEV por gestação (sem história) (%)	Risco de TEV por gestação (TEV prévio) %	Todos TEV (%)
Fator V de Leiden (heterozigose)	1 a 15	0,5 a 1,2	10	40
Fator V de Leiden (homozigose)	< 1	4	17	2
Gene de protrombina (heterozigose)	2 a 5	< 0,5	> 10	17
Gene de protrombina (homozigose)	< 1	2 a 4	> 17	0,5
Fator V de Leiden/protrombina dupla (heterozigose)	0,01	4 a 5	> 20	1 a 3
Atividade de antitrombina III (< 60%)	0,02	3 a 7	40	1
Atividade de proteína C (< 50%)	0,2 a 0,4	0,1 a 0,8	4 a 17	14
Antígeno da proteína S livre (< 55%)	0,03 a 0,13	0,1	0 a 22	3

Adaptada do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013.





**FIGURA 52-1** Resumo das trombofilias herdadas e seus efeitos sobre a cascata de coagulação. (Adaptada de Seligsohn, 2001.)

### Deficiência da antitrombina

Sintetizada no fígado, a antitrombina é um dos inibidores mais importantes da trombina na formação de coágulo. A antitrombina funciona como um anticoagulante natural unindo e inativando a trombina e os fatores de coagulação ativados IXa, Xa, XIa e XIIa (Franchini, 2006). É importante observar que a taxa de interação de antitrombina com suas proteases-alvo é acelerada pela heparina (Anderson, 2011). A deficiência de antitrombina pode resultar de centenas de diferentes mutações que são quase sempre autossômicas dominantes. A deficiência do tipo I é o resultado da síntese reduzida da antitrombina biologicamente normal e a deficiência do tipo II é caracterizada por níveis normais de antitrombina com atividade funcional reduzida (Anderson, 2011). A deficiência antitrombínica homozigótica é letal (Katz, 2002).

A deficiência de antitrombina é rara, afetando cerca de um de 2.000 a 5.000 indivíduos, e sendo a mais trombogênica das coagulopatias hereditárias. Na verdade, o risco de trombose durante a gravidez entre mulheres com deficiência de antitrombina sem história pessoal ou familiar é de 3 a 7%, sendo de 11

a 40% com tal história (Lockwood, 2012). Especificamente, as mulheres afetadas têm aproximadamente um risco de 50% de tromboembolismo venoso.

Sabadell e colaboradores (2010) estudaram os desfechos de 18 gestações complicadas pela deficiência de antitrombina. Dessas, 12 foram tratadas com heparina de baixo peso molecular e seis não foram tratadas porque a deficiência de antitrombina ainda não tinha sido diagnosticada. Três das pacientes não tratadas sofreram um episódio tromboembólico comparadas com nenhuma no grupo tratado. As mulheres não tratadas também tinham um risco de 50% de natimortalidade e restrição do crescimento fetal. Por comparação, nenhuma das mulheres tratadas teve natimortalidade e cerca de 25% desenvolveu restrição de crescimento fetal. Seguin e colaboradores (1994) revisaram os desfechos de 23 recém-nascidos com deficiência de antitrombina e descreveram 11 casos de trombose e 10 mortes.

Devido a tal risco, as mulheres afetadas são tratadas durante a gravidez com heparina independentemente de terem tido uma trombose prévia. Quando a anticoagulação é neces-



sariamente retida, como durante a cirurgia ou o parto, Paidas e colaboradores (2013) descobriram que o tratamento com antitrombina humana recombinante protegeu contra o desenvolvimento de tromboembolismo venoso em 21 pacientes com deficiência de antitrombina hereditária. Sharpe e colaboradores (2011) descreveram o uso bem-sucedido de infusões de concentrado de antitrombina mais anticoagulação terapêutica em uma gestante com deficiência de antitrombina que desenvolveu trombose durante o terceiro trimestre apesar das doses terapêuticas de heparina de baixo peso molecular.

### Deficiência de proteína C

Quando a trombina é unida à trombomodulina nas células endoteliais dos pequenos vasos, suas atividades pró-coagulantes são neutralizadas. Essa união também ativa a proteína C, um anticoagulante natural que na presença de proteína S controla a geração de trombina, em parte, pela inativação dos fatores Va e VIIIa (ver [Figura 52-1](#)). A proteína C ativada também inibe a síntese do inibidor do ativador de plasminogênio 1.

A atividade da proteína C é quase imutável na gravidez ([Apêndice](#)). Contudo, com base em seu estudo de 440 mulheres saudáveis, Said e colaboradores (2010b) descobriram que a atividade da proteína C aumenta de forma modesta, porém de modo significativo, durante a primeira metade da gravidez. Esses investigadores propuseram que esse aumento pode desempenhar um papel na manutenção no início da gravidez por meio das trajetórias de regulação anticoagulante e inflamatória.

Mais de 100 diferentes mutações autossômicas dominantes para o gene da proteína C foram descritas. A prevalência da deficiência de proteína C é de 2 a 3 por 1.000, mas muitos desses indivíduos não apresentam história de trombose porque a expressão fenotípica é altamente variável (Anderson, 2011). Essas estimativas de predominância correspondem aos valores de corte da atividade funcional de 50 a 60%, usados pela maioria dos laboratórios e colaboradores a um aumento no risco de 6 a 12 vezes para tromboembolismo venoso (Lockwood, 2012).

### Deficiência de proteína S

Esse anticoagulante circulante é ativado pela proteína C, que intensifica sua capacidade de inativar os fatores Va e VIIIa (ver [Figura 52-1](#)). A deficiência de proteína S pode ser causada por mais de 100 diferentes mutações com uma predominância agregada de cerca de 2 por 1.000 (Lockwood, 2012). A deficiência de proteína S é medida pelos níveis de S livres antígenoicamente determinados, funcionais e totais. Esses três níveis caem de forma substancial durante a gestação normal, assim o diagnóstico em gestantes – bem como nas que tomam certos contraceptivos orais – é difícil (Archer, 1999). Se o rastreamento durante a gravidez for necessário, os valores limiares para os níveis do antígeno da proteína S livre no segundo e terceiro trimestres foram identificados em menos de 30% e em menos de 24%, respectivamente. Entre aquelas com uma história familiar positiva, o risco de tromboembolismo venoso na gravidez tem sido registrado como sendo de 6 a 7% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

Conard e colaboradores (1990) descreveram trombose em 5 de 29 gestantes com deficiência de proteína S; uma mulher teve trombose da veia cerebral. De maneira similar, Burneo e colaboradores (2002) relataram trombose da veia cerebral em 14 semanas de gestação. A deficiência da proteína C ou S ho-

mozigótica neonatal geralmente está associada a um fenótipo clínico grave conhecido como púrpura fulminante. Isso é caracterizado por tromboes extensas na microcirculação logo após o nascimento levando à necrose cutânea (Salonvaara, 2004).

### Resistência à proteína C ativada (mutação do fator V de Leiden)

Essa é a mais predominante das síndromes de trombofilias conhecida, caracterizada pela resistência de plasma aos efeitos anticoagulantes da proteína C ativada. Várias mutações foram descritas, mas a mais comum é a mutação do fator V de Leiden, que foi nomeada após a cidade na qual foi descrita. Essa mutação *missense* no gene do fator V resulta de uma substituição de glutamina por arginina na posição 506 no polipeptídeo do fator V, que ganha resistência à degradação pela proteína C ativada. A proteína do fator V anormal livre conserva sua atividade pró-coagulante e predispõe à trombose (ver [Figura 52-1](#)).

A hereditariedade heterozigótica para o fator V de Leiden é a trombofilia hereditária mais comum. Ela é encontrada em 3 a 15% das populações europeias selecionadas e 3% de afro-americanos, mas é praticamente ausente nos negros africanos e asiáticos (Lockwood, 2012). Como mostrado na [Tabela 52-2](#), as mulheres que são heterozigóticas para o fator V de Leiden são responsáveis por cerca de 40% dos casos de tromboembolismo venoso durante a gravidez. Contudo, o risco real entre as gestantes que são heterozigóticas e que não têm uma história pessoal de parente em primeiro grau com episódio trombótico antes dos 50 anos é de 5 a 12 por 1.000. Em contrapartida, esse risco aumenta para pelo menos 10% entre as mulheres com uma história pessoal ou familiar. As gestantes que são homozigóticas sem uma história pessoal ou familiar têm um risco de 1 a 4% de tromboembolismo venoso, enquanto aquelas com tal história têm um risco de aproximadamente 17% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

Como descrito posteriormente, o diagnóstico durante a gravidez é realizado por análise de DNA para o gene do fator V mutante. Isso ocorre porque o bioensaio é confundido pelo fato de que a resistência costuma ser aumentada após o início da gravidez devido às alterações em outras proteínas de coagulação (Walker, 1997). Importante observar que a resistência à proteína C ativada também pode ser causada pela síndrome antifosfolípide, que é posteriormente descrita e também detalhada no [Capítulo 59](#) (Eldor, 2001; Saenz, 2011).

Para avaliar a significância prognóstica da mutação do fator V de Leiden materno durante a gravidez, Kjellberg e colaboradores (2010) compararam os desfechos de 491 portadores com 1.055 controles. Todos os três eventos de tromboembolismo ocorreram entre os portadores. Mas não houve diferenças no parto pré-termo, peso ao nascer ou complicações de hipertensão entre os dois grupos. De maneira similar, Hammerová e colaboradores (2011) descobriram que os eventos adversos da gravidez não aumentaram entre as mulheres com mutações heterozigóticas. Em um estudo observacional prospectivo meticulosamente realizado com cerca de 5.000 mulheres, conduzido pela Maternal-Fetal Medicine Units Network, Dizon-Townson e colaboradores (2005) descobriram que a incidência do gene mutante heterozigoto era de 2,7%. De três casos de embolias pulmonares e um de trombose da veia profunda – uma taxa de 0,8 por 1.000



gestações – nenhuma estava entre esses portadores. Não houve aumento no risco de pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, restrição de crescimento fetal ou perda da gravidez em mulheres heterozigóticas. Os investigadores concluíram que não são indicadas avaliação pré-natal para a mutação de Leiden e profilaxia para portadores sem tromboembolismo venoso anterior. Clark e colaboradores (2002) concluíram que tal rotina de avaliação pré-natal não era custo-efetiva.

### Mutação da protrombina G20210A

A mutação missense no gene da protrombina leva ao acúmulo de protrombina, que então pode ser convertida em trombina. Assim como o fator V de Leiden, uma história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso em um parente de primeiro grau antes dos 50 anos aumenta o risco de tromboembolismo venoso durante a gravidez (ver [Tabela 52-2](#)). Para uma portadora heterozigótica com tal história, o risco excede 10%. Sem tal história, as portadoras heterozigóticas da mutação têm menos de 1% de risco de tromboembolismo venoso durante a gravidez (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

As pacientes homozigóticas e as que co-herdam a mutação G20210A com mutação do fator V de Leiden correm um risco ainda maior de tromboembolismo. Stefano e colaboradores (1999) realizaram um estudo de coorte retrospectivo de 624 não gestantes com um episódio prévio de trombose da veia profunda. Eles descobriram que aquelas mulheres duplamente heterozigóticas tinham um aumento de 2,6 vezes no risco de recorrência em relação àquelas com a mutação de Leiden heterozigóticas isoladas. Eles concluíram que as portadoras das duas mutações são candidatas à anticoagulação pela vida toda após um primeiro episódio de trombose.

Em uma análise secundária do estudo da Maternal-Fetal Medicine Units Network descrito anteriormente, Silver e colaboradores (2010) testaram aproximadamente 4.200 mulheres para a mutação da protrombina G20210A. Um total de 157, ou 3,8%, das mulheres portavam a mutação e apenas uma era homozigótica. As portadoras tinham taxas similares de perda gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento e descolamento da placenta quando comparadas com não portadoras. Os três eventos tromboembólicos ocorreram em mulheres cujos testes foram negativos para a mutação.

### Hiper-homocisteinemia

A causa mais comum da homocisteína elevada é a mutação termolábil C667T, 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR). A hereditariedade é autossômica recessiva. Os níveis elevados de homocisteína também podem resultar da deficiência de uma das várias enzimas envolvidas no metabolismo da metionina e das deficiências nutricionais corrigíveis de ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub> ou vitamina B<sub>12</sub> (Hague, 2003; McDonald, 2001). Durante a gravidez normal, as concentrações médias de plasma de homocisteína diminuem (López-Quesada, 2003; McDonald, 2001). Assim, para fazer um diagnóstico na gravidez, Lockwood (2002) recomenda um nível de corte em jejum superior a 12 µmol/L para definir a hiper-homocisteinemia.

Embora a hiper-homocisteinemia fosse previamente registrada como um fator de risco moderado para tromboembolismo venoso, dados mais recentes indicam que um nível de homocisteinemia elevado é, na verdade, um fator de risco fraco (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

Em uma metanálise interessante, den Heijer e colaboradores (2005) descobriram que estudos internacionais de polimorfismos MTHFR estavam coletivamente associados a riscos significativos levemente aumentados para trombose – razão das probabilidades, 1,15 a 1,6. Em contraste, estudos conduzidos na América do Norte não demonstraram coletivamente tal associação. Os autores especularam que a suplementação com ácido fólico poderia explicar a diferença. É importante lembrar que o ácido fólico serve como um cofator na remetilação da reação da homocisteína à metionina. De maneira similar, a American College of Obstetricians and Gynecologists concluiu que a falta de uma associação com tromboembolismo poderia refletir as reduções fisiológicas nos níveis de homocisteína associados à gravidez e os efeitos da suplementação pré-natal difundida com ácido fólico (Bates, 2012).

Em um estudo de acompanhamento de 167 mulheres que desenvolveram um tromboembolismo venoso durante a gravidez e 128 controles, Kovac e colaboradores (2010) não encontraram diferença na prevalência de homozigotas C677T MTHFR entre os dois grupos. A American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) concluiu que não há evidência suficiente para apoiar a avaliação de polimorfismos MTHFR ou medida de níveis de homocisteína em jejum na avaliação do tromboembolismo venoso.

### Outras mutações de trombofilia

Uma série de polimorfismos potencialmente trombofílicos está sendo descoberta em um índice cada vez maior. Infelizmente, informações sobre o significado do prognóstico dessas raras mutações recentemente descobertas são limitadas. Por exemplo, a proteína Z é uma proteína dependente da vitamina K que serve como cofator na inativação do fator Xa. Estudos em pacientes não grávidas verificaram que os níveis mais baixos de proteína Z estão associados a um aumento no risco de tromboembolismo (Santacroce, 2006). Da mesma forma, o inibidor do ativador plasminogênio tipo 1 (PAI-1) é um importante regulador da fibrinólise. Certos polimorfismos no promotor do gene estão associados a pequenos riscos no aumento de tromboembolismo venoso. Essas trombofilias e outras, incluindo mutações alternativas no gene do fator V e mutação de intensificação da atividade em vários genes do fator de coagulação, parecem exercer pouco risco independente para tromboembolismo venoso. E, embora elas possam exacerbar o risco entre pacientes quando co-herdadas com outras trombofilias, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) concluiu que não há evidência suficiente para recomendar o rastreamento.

Como uma divagação interessante, Galanaud e colaboradores (2010) formularam a hipótese de que a trombofilia paterna poderia aumentar o risco de tromboembolismo materno. Especificamente, esses investigadores descobriram que uma trombofilia paterna – o alelo 6936G PROCR – afeta o receptor de proteína C endotelial. Esse receptor é expresso por trofoblasto viloso e assim é exposto ao sangue materno. Embora esta pesquisa seja preliminar ela poderia ajudar a explicar a patogênese das trombooses idiopáticas recorrentes nas gestantes.

### Trombofilias adquiridas

Alguns exemplos de estados de hipercoagulação adquiridos incluem a síndrome antifosfolípídica ([Capítulo 59](#)), a trombocitopenia induzida por heparina e o câncer ([Capítulo 63](#)).



Anticorpos antifosfolípideo

Os anticorpos antifosfolípeos consistem em autoanticorpos detectados em cerca de 2% das pacientes com trombose venosa não traumática. Os anticorpos são direcionados contra as cardiolipinas ou proteínas de ligação de fosfolípideo, como a glicoproteína-β<sub>2</sub> I. Eles são comumente, porém nem sempre, encontrados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, sendo descritos em detalhes no [Capítulo 59](#). As mulheres com níveis desses anticorpos de moderado a alto podem ter síndrome antifosfolípideo, a qual, como resumida pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), é definida por uma série de aspectos clínicos. Além das trombooses vasculares, incluem: (1) pelo menos uma morte fetal não explicada em 10 semanas ou mais; (2) pelo menos um parto pré-termo antes de 34 semanas devido à eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária; ou (3) pelo menos três abortos espontâneos consecutivos não explicados antes de 10 semanas.

Nessas pacientes, o tromboembolismo, venoso ou arterial, envolve mais comumente as extremidades inferiores. De maneira importante, a síndrome também deve ser considerada em mulheres com trombooses em locais incomuns, como as veias

porta, mesentérica, esplênica, subclávia, axilar ou cerebral. Os anticorpos antifosfolípeos predisõem a trombooses arteriais, que podem ocorrer em locais relativamente incomuns, como as artérias da retina, subclávia, braquial ou dos dedos. Os mecanismos trombóticos associados à síndrome antifosfolípídica foram recentemente revisados por Giannakopoulos e Krilis (2013).

O risco de trombose aumenta significativamente durante a gravidez em mulheres com a síndrome antifosfolípídica. Na verdade, até 25% dos eventos trombóticos em mulheres com a síndrome ocorrem durante a gravidez ou no puerpério. Olhando para isso de um modo diferente, as mulheres com síndrome antifosfolípídica têm um risco de 5 a 12% de trombose durante a gravidez ou no puerpério (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

Trombofilias e complicações da gravidez

A atenção tem sido direcionada para possíveis relações entre trombofilias herdadas e outras complicações da gravidez além da trombose. A [Tabela 52-3](#) resume os achados de 25 estudos sistematicamente revistos por Robertson e colaboradores (2005) que foram incorporados nas recomendações mais re-

TABELA 52-3 Complicações obstétricas associadas a trombofilias

Tipo de trombofilia	Perda inicial	Perda recorrente no primeiro trimestre	Perda não recorrente no segundo trimestre	Perda tardia	Pré-eclâmpsia	Descolamento prematuro de placenta	Restrição ao crescimento fetal
Fator V de Leiden (homozigose)	<b>2,71</b> (1,32 a 5,58)	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	1,98 (0,40 a 9,69)	1,87 (0,44 a 7,88)	8,43 (0,41 a 171,20)	4,64 (0,19 a 115,68)
Fator V de Leiden (heterozigose)	<b>1,68</b> (1,09 a 2,58)	<b>1,91</b> (1,01 a 3,61) <sup>a</sup>	<b>4,12</b> (1,91 a 8,81) <sup>a</sup>	<b>2,06</b> (1,10 a 3,86)	<b>2,19</b> (1,46 a 3,27)	<b>4,70</b> (1,13 a 19,59)	2,68 (0,59 a 12,13)
Mutação do gene protrombina (heterozigose)	<b>2,49</b> (1,24 a 5,00)	<b>2,70</b> (1,37 a 5,34)	<b>8,60</b> (2,18 a 33,95)	<b>2,66</b> (1,28 a 5,53)	<b>2,54</b> (1,52 a 4,23)	<b>7,71</b> (3,01 a 19,76)	2,92 (0,62 a 13,70)
C677T MTHFR (homozigose)	1,40 (0,77 a 2,55)	0,86 (0,44 a 1,69)	ND	1,31 (0,89 a 1,91)	<b>1,37</b> (1,07 a 1,76)	1,47 (0,40 a 5,35)	1,24 (0,84 a 1,82)
Deficiência de antitrombina	0,88 (0,17 a 4,48)	ND	ND	7,63 (0,30 a 196,36)	3,89 (0,16 a 97,19)	1,08 (0,06 a 18,12)	ND
Deficiência de proteína C	2,29 (0,20 a 26,43)	ND	ND	3,05 (0,24 a 38,51)	5,15 (0,26 a 102,22)	5,93 (0,23 a 151,58)	ND
Deficiência de proteína S	3,55 (0,35 a 35,72)	ND	ND	<b>20,09</b> (3,70 a 109,15)	2,83 (0,76 a 10,57)	2,11 (0,47 a 9,34)	ND
Anticorpos anticardiolipina	<b>3,40</b> (1,33 a 8,68)	<b>5,05</b> (1,82 a 14,01)	ND	<b>3,30</b> (1,62 a 6,70)	<b>2,73</b> (1,65 a 4,51)	1,42 (0,42 a 4,77)	<b>6,91</b> (2,70 a 17,68)
Lúpus anticoagulante (inibidor não específico)	<b>2,97</b> (1,03 a 9,76)	ND	<b>14,28</b> (4,72 a 43,20)	2,38 (0,81 a 6,98)	1,45 (0,70 a 4,61)	ND	ND
Hiper-homocistemia	<b>6,25</b> (1,37 a 28,42)	<b>4,21</b> (1,28 a 13,87)	ND	0,98 (0,17 a 5,55)	<b>3,49</b> (1,21 a 10,11)	2,40 (0,36 a 15,89)	ND

<sup>a</sup>Portadoras homozigóticas e heterozigóticas foram agrupadas; não é possível extrair dados de cada estado. Os dados são apresentados como razão de chance (OR, de *odds ratios* [índice de confiança de 95%] e são derivados de Robertson, 2005. Os números em *bold* são estatisticamente significativos. MTHFR, metilenotetrahidrofolato redutase; ND, não disponível. De Bates, 2012.



centes do American College of Obstetricians and Gynecologists (Bates, 2012). De maneira importante, a heterogeneidade considerável e os amplos intervalos de confiança ilustram a incerteza dessas associações.

Investigações recentes continuam a salientar a heterogeneidade dos desfechos. Por exemplo, Kahn e colaboradores (2009) não encontraram maior risco de pré-eclâmpsia de início precoce ou grave em mulheres com a mutação do fator V de Leiden, mutação G20210A protrombina, polimorfismo C677T MTHFR ou hiper-homocisteinemia. Said e colaboradores (2010a) rastreamos prospectivamente mais de 2.000 nulíparas saudáveis para o fator V de Leiden, mutação do gene protrombina, C677T MTHFR, A1298C MTHFR e polimorfismo trombomodulina. As mulheres que portam a mutação do gene protrombina tinham um aumento de 3,6 vezes no risco de desfecho adverso da gravidez, incluindo pré-eclâmpsia grave, restrição do fator de crescimento, descolamento da placenta ou natimortalidade. Contudo, nenhum dos outros polimorfismos conferiu um risco aumentado desses desfechos adversos. Além disso, esse grupo de investigadores não encontrou associação entre polimorfismo PAI-1 4G/5G e desfecho adverso da gravidez (Said, 2012). De maneira similar, com base em seu estudo prospectivo de 750 gestações complicadas pela natimortalidade, Korteweg e colaboradores (2010) concluíram que o teste de trombofilia de rotina após a morte fetal é desaconselhável.

Devido às incertezas associadas à magnitude do risco, bem como a quaisquer benefícios da profilaxia em prevenir as complicações da gravidez em mulheres com trombofilias hereditárias, permanece sem provas que a avaliação esteja no melhor dos interesses dessas mulheres, posição com a qual concordamos. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) concluiu que um elo causal definitivo não pode ser feito entre trombofilias herdadas e desfechos adversos da gravidez. De maneira similar, o American College of Chest Physicians recentemente concluiu que não estava evidente se o rastreamento para trombofilias herdadas é prudente em mulheres com complicações na gravidez (Bates, 2012). Em contraste, e como mostrado na [Tabela 52-3](#) e detalhado no [Capítulo 59](#), a associação entre síndrome antifosfolípídica e desfechos adversos da gravidez – incluindo perda

fetal, perda gestacional recorrente e pré-eclâmpsia – é muito mais forte.

Rastreamento para trombofilia

Considerando a alta incidência de trombofilia na população e a baixa incidência de tromboembolismo venoso, o rastreamento universal durante a gravidez não é custo-efetivo (Carbone, 2010). Assim, uma estratégia de rastreamento seletiva é requerida. A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam que para o rastreamento da trombofilia sejam consideradas as seguintes circunstâncias clínicas: (1) história pessoal de tromboembolismo venoso que estava associada com um fator de risco não recorrente como fraturas, cirurgia e/ou imobilização prolongada e (2) um parente de primeiro grau (pai ou irmão) com uma história de alto risco para trombofilia ou tromboembolismo venoso antes dos 50 anos na ausência de outros fatores de risco.

Como descrito anteriormente, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) concluiu que o teste para trombofilias herdadas em mulheres que tiveram perda fetal recorrente ou descolamento da placenta não é recomendado porque há insuficiência de evidência clínica de que a profilaxia por heparina antes do parto previna a recorrência. De maneira similar, o teste não é recomendado para mulheres com uma história de restrição de crescimento fetal ou pré-eclâmpsia. O American College of Chest Physicians também não recomenda o rastreamento de mulheres com complicações de gestação prévias (Bates, 2012). Contudo, como abordado no [Capítulo 59](#), o rastreamento para anticorpos antifosfolípídicos pode ser adequado para mulheres que tiveram uma perda fetal.

Testes de triagem

Os métodos de triagem para as trombofilias hereditárias mais comuns são mostrados na [Tabela 52-4](#). Sempre que possível, o teste laboratorial deve ser realizado em pelo menos seis semanas após o evento tromboembólico, enquanto a paciente não está grávida e quando ela não está recebendo anticoagulantes ou terapia hormonal. Devido à falta de asso-

TABELA 52-4 Teste de trombofilia hereditária

Trombofilia	Método de teste	O teste é confiável durante a gravidez?	O teste é confiável durante a trombose aguda?	O teste é confiável com a anticoagulação?
Mutação do Fator V de Leiden	Ensaio de resistência à proteína C ativada (segunda geração)	Sim	Sim	Não
	Se anormal: análise de DNA	Sim	Sim	Sim
Mutação G20210A no gene da protrombina	Análise de DNA	Sim	Sim	Sim
Deficiência de proteína C	Atividade da proteína C (< 60%)	Sim	Não	Não
Deficiência de proteína S	Ensaio funcional (< 55%)	Não <sup>a</sup>	Não	Não
Deficiência de antitrombina	Atividade de antitrombina (< 60%)	Sim	Não	Não

<sup>a</sup>Nas pacientes não gestantes, a deficiência de proteína S deve ser inicialmente avaliada com um ensaio funcional. Um valor inferior a 55% deve ser acompanhado por medida dos níveis da proteína S livre. Um valor de antígeno de proteína S livre inferior a 55% é consistente com a deficiência de proteína S. Se o rastreamento na gravidez é necessário, os valores limiares para os níveis do antígeno da proteína S livre no segundo e terceiro trimestres foi identificado a menos de 30% e menos de 24%, respectivamente. Adaptada do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013.



ciação entre mutações do gene metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) – a causa mais comum de hiper-homocisteinemia – e os desfechos adversos da gravidez, o rastreamento com níveis de homocisteína em jejum ou análise da mutação MTHFR não é recomendado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

## TROMBOSE DA VEIA PROFUNDA

### ■ Apresentação clínica

A maioria dos casos de trombose venosa durante a gravidez fica provavelmente confinada às veias profundas da extremidade inferior. Cerca de 70% dos casos estão localizados nas veias iliofemorais sem envolvimento das veias da panturrilha. As trombozes da veia ilíaca isolada e da veia da panturrilha ocorrem em cerca de 17 e 6%, respectivamente (Chan, 2010).

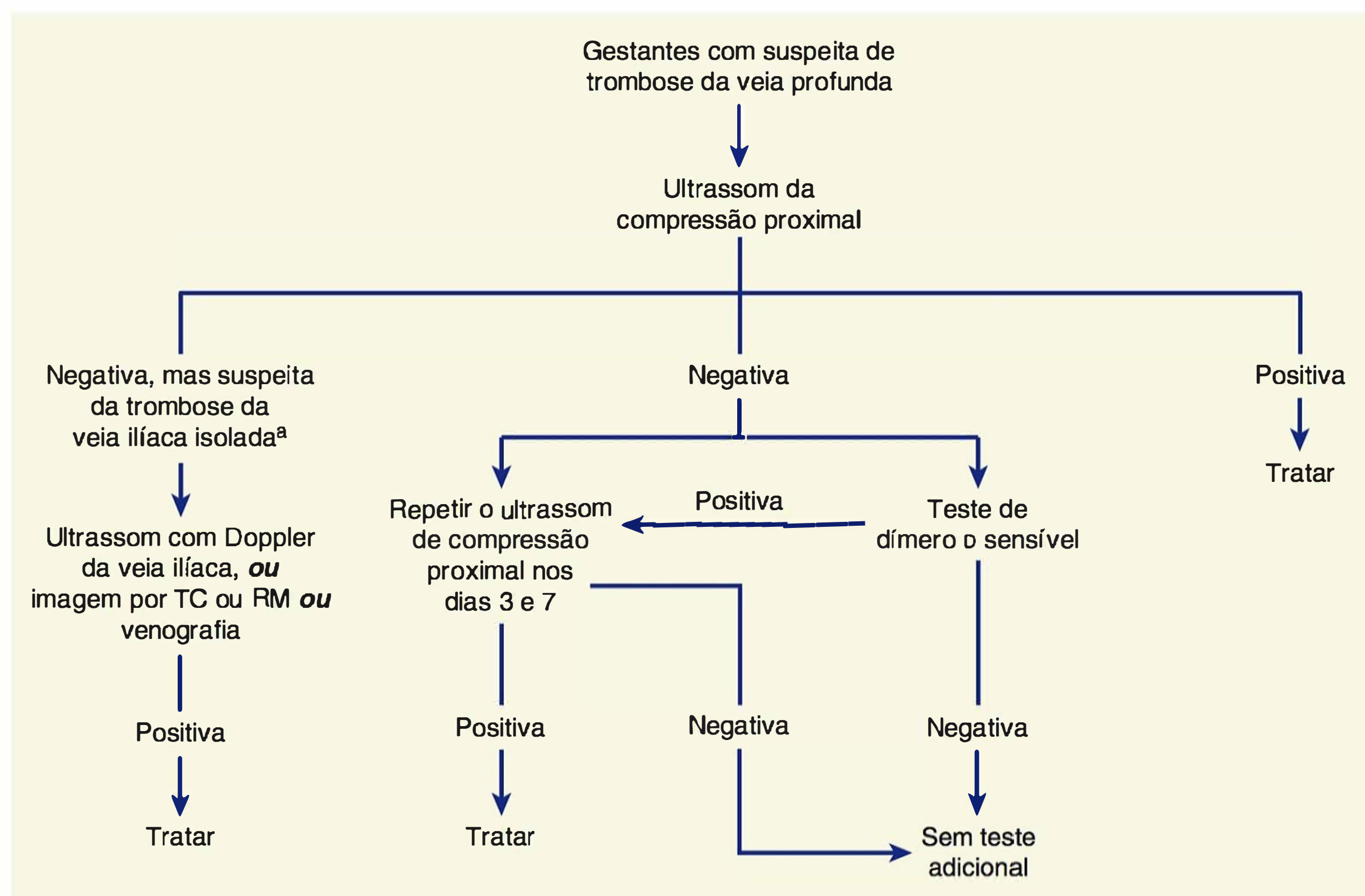
Os sinais e sintomas variam, dependendo muito do grau de oclusão e da intensidade da resposta inflamatória. A maioria dos casos durante a gravidez são deixados de lado. Ginsberg e colaboradores (1992) relataram que 58 de 60 mulheres antes do parto, 97%, tinham trombose na perna esquerda. Blanco-Molina e colaboradores (2007) registraram envolvimento da perna esquerda em 78%. As nossas experiências no Parkland Hospital são similares – aproximadamente 90% das trombozes das extremidades inferiores envolvidas na perna esquerda. Greer (2003) formulou a hipótese de que isso pode resultar da compressão da veia ilíaca esquerda pela artéria ilí-

aca direita e ovariana, ambas as quais cruzam a veia apenas no lado esquerdo. No entanto, como descrito no [Capítulo 53](#), a uretra é mais comprimida no lado direito.

A trombose clássica envolvendo a extremidade inferior é de início abrupto, e há dor, bem como edema na perna e na coxa. A trombose da extremidade inferior típica envolve grande parte do sistema venoso profundo para a região iliofemoral. Por vezes, o espasmo arterial reflexo ocasiona uma extremidade pálida, fria com pulsações diminuídas. Inversamente, pode haver apreciável formação de coágulo, ainda que com pouca dor, calor ou inchaço. De maneira importante, a dor na panturrilha espontânea ou em resposta a um aperto ou alongamento do tendão do calcâneo –  *sinal de Homans*  – pode ser causada por um músculo contraído ou contusão. Entre 30 e 60% das mulheres com uma trombose da veia profunda aguda na extremidade inferior confirmada têm uma embolia pulmonar assintomática.

### ■ Diagnóstico

Como o diagnóstico clínico da trombose da veia profunda é difícil, outros métodos são imperativos para a confirmação. Em um estudo de gestantes, o diagnóstico clínico foi confirmado em apenas 10% (Hull, 1990). Na [Figura 52-2](#), está mostrado um algoritmo de diagnóstico recomendado pelo American College of Chest Physicians que pode ser usado para avaliação de gestantes (Guyatt, 2012). Com poucas modificações, seguimos uma avaliação similar no Parkland Hospital.



**FIGURA 52-2** Algoritmo para a avaliação da suspeita de trombose da veia profunda na gravidez. TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética. (Adaptada do American College of Chest Physicians, Guyatt, 2012.) <sup>a</sup>Sinais e sintomas incluem edema de toda a perna com ou sem dor no flanco, nádega ou costas.



### Ultrassonografia de compressão

Em gestantes com suspeita de trombose da veia profunda, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomenda ultrassonografia da compressão das veias proximais no teste diagnóstico inicial. De acordo com o American College of Chest Physicians, a técnica não invasiva é atualmente o teste de primeira linha mais usado para detectar trombose da veia profunda (Guyatt, 2012). O diagnóstico baseia-se na não compressibilidade e típica ecoarquitetura de uma veia com trombose.

Para as pacientes *não gestantes* com suspeita de trombose, a segurança da anticoagulação de retenção foi estabelecida para as que têm exames de compressão em série normais durante uma semana (Birdwell, 1998; Heijboer, 1993). Especificamente, as trombozes da panturrilha isoladas que se estendem para as veias proximais em cerca de 25% das pacientes farão isso em 1 a 2 semanas da apresentação. Além disso, essas são geralmente detectadas pela compressão ultrassonográfica seriada.

Nas *gestantes*, o aviso importante é que os achados normais com os resultados da ultrassonografia venosa nem sempre excluem uma embolia pulmonar. Isso ocorre porque a trombose pode já ter provocado a embolia ou porque ela surgiu das veias ilíacas ou de outras pélvicas profundas, que são menos acessíveis à avaliação por ultrassom (Goldhaber, 2004). A trombose associada com embolia pulmonar durante a gravidez frequentemente se origina das veias ilíacas. Embora as investigações em série sejam recomendadas por muitos, Le Gal e colaboradores (2012) estudaram o uso de ultrassonografia de compressão proximal e distal não serial em 226 mulheres gestantes e no pós-parto com suspeita de trombose da veia profunda. A trombose da veia profunda foi diagnosticada em 10%. Das 177 mulheres sem trombose da veia profunda e que não receberam anticoagulação, duas tiveram uma trombose objetivamente confirmada diagnosticada em três meses. Assim, esses dados preliminares sugerem que um estudo de ultrassonografia de compressão completa simples possa excluir com segurança o diagnóstico de trombose da veia profunda na maioria das gestantes.

### Imagem por ressonância magnética

Essa técnica de imagem permite uma excelente delineação do detalhe anatômico acima do ligamento inguinal. Assim, em muitos casos, a ressonância magnética (RM) é imensamente útil para o diagnóstico da trombose das veias iliofemoral e pélvica. O sistema venoso também pode ser reconstruído usando a venografia pela RM, como discutido no [Capítulo 46 \(Figura 46-5\)](#).

Erdman e colaboradores (1990) reportam que a imagem por RM era 100% sensível e 90% específica para a detecção de trombose venosa profunda venograficamente comprovada em pacientes não gestantes. De maneira importante, quase metade daquelas sem trombose da veia profunda foram consideradas como tendo condições não trombóticas que incluíam celulite, miosite, edema, hematomas e flebite superficial.

Khalil e colaboradores (2012) usaram venografia por ressonância magnética para estudar a história natural de trombose da veia profunda após o parto vaginal. Entre as 30 pacientes *assintomáticas* que estavam em quatro dias do parto, 30% tiveram uma trombose definitiva nas veias ilíaca ou ovariana e

outras 37% tiveram suspeita de trombose. A nossa experiência com centenas de exames de RM no pós-parto não apoia esses achados. Assim, embora a significância clínica de seus achados seja incerta, parece evidente que algum grau de defeito de preenchimento intraluminal da veia pélvica possa ser um achado normal.

### Rastreamento com teste de dímero D

Esses produtos de degradação da fibrina são gerados quando a fibrinolisa degrada a fibrina, como ocorre no tromboembolismo ([Capítulo 41](#)). A sua medida é frequentemente incorporada aos algoritmos diagnósticos para tromboembolismo venoso em pacientes não gestantes (Kelly, 2002; Wells, 2003). Contudo, a avaliação com o teste de dímero D na gravidez é problemática devido a uma série de razões. Como mostrado no Apêndice, dependendo da sensibilidade do ensaio, os níveis séricos de dímero D aumentam com a idade gestacional junto com concentrações elevadas de fibrinogênio no plasma (McCrae, 2014). Os níveis também são afetados pela gestação multifetal e cesariana (Morikawa, 2011). Em um estudo serial de 50 mulheres saudáveis, Kline e colaboradores (2005) descobriram que os níveis de dímero D aumentavam progressivamente durante a gravidez. Além disso, 22% das mulheres no segundo trimestre de gestação e nenhuma mulher no terceiro trimestre tinha uma concentração de dímero D abaixo de 0,50 mg/L – um limiar convencional usado para excluir tromboembolismo. As concentrações de dímero D também podem estar elevadas em determinadas complicações da gravidez como descolamento da placenta, pré-eclâmpsia e síndrome séptica. Por essas razões, seu uso durante a gravidez permanece incerto, mas um teste de dímero D negativo deve ser considerado reconfortante (Lockwood, 2012; Marik, 2008).

### Venografia

A venografia por contraste invasiva é o padrão de excelência para excluir a trombose da veia profunda da extremidade inferior (Chunilal, 2001). Ela tem um valor preditivo negativo de 98% e, como discutido no [Capítulo 46](#), a exposição à radiação fetal sem proteção é de cerca de 3 mGy (Nijkeuter, 2006). Sendo assim, a venografia está associada a significativas complicações, incluindo trombose, e é demorada e incômoda. Em função disso, os métodos não invasivos são primariamente usados para confirmar o diagnóstico e a venografia raramente é empregada nos dias atuais.

### Tratamento

O tratamento ideal do tromboembolismo venoso durante a gravidez não foi submetido a estudos clínicos importantes para fornecer práticas baseadas em evidência. Contudo, há um consenso sobre o tratamento com anticoagulação e atividade limitada. Se o teste para trombofilia for realizado, deve ser feito antes da anticoagulação porque a heparina reduz um declínio nos níveis de antitrombina, e a varfarina diminui as concentrações das proteínas C e S (Lockwood, 2002).

A anticoagulação deve ser iniciada com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular. Contudo, embora ambos os tipos sejam aceitáveis, a maioria recomenda uma das heparinas de baixo peso molecular. Em suas diretrizes recentemente publicadas, o American College of Chest Physicians sugere o



uso preferencial de heparina de baixo peso molecular durante a gravidez devido a sua melhor biodisponibilidade, meia-vida de plasma mais longa, resposta de dose mais previsível, riscos reduzidos de osteoporose e trombocitopenia e dosagem menos frequente (Bates, 2012).

Durante a gravidez, a terapia com heparina deve ser continuada, devendo a anticoagulação, para as mulheres no período de pós-parto, ser iniciada simultaneamente com a varfarina. É importante lembrar que a embolia pulmonar se desenvolve em até 60% das pacientes com trombose venosa não tratada, e a anticoagulação diminui esse risco para menos de 5%. Nas pacientes não grávidas, a taxa de mortalidade é de cerca de 1% (Douketis, 1998; Pollack, 2011).

Ao longo de vários dias, a dor na perna se dissipa. Após os sintomas terem diminuído, a deambulação gradual deve ser iniciada. As meias elásticas são adequadas, e a anticoagulação prossegue. A recuperação nesse estágio ocorre geralmente entre 7 a 10 dias. As meias de compressão graduadas devem prosseguir por dois anos após o diagnóstico de modo a reduzir a incidência de síndrome pós-trombótica (Brandjers, 1997). Essa síndrome pode incluir parestesias ou dor crônica na perna, edema intratável, mudanças na pele e úlceras na perna.

■ Heparina não fracionada

Esse agente deve ser considerado para o tratamento inicial de tromboembolismo e em situações nas quais o parto, a cirurgia

ou a trombólise possam ser necessárias. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). A heparina não fracionada (HNF) pode ser administrada por uma de duas alternativas: (1) terapia intravenosa inicial seguida por HNF subcutânea de dose ajustada administrada a cada 12 horas; ou (2) HNF subcutânea de dose ajustada, duas vezes ao dia, com doses ajustadas para prolongar o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) na variação terapêutica 6 horas após a injeção (Bates, 2012). Como mostrado na [Tabela 52-5](#), a dose terapêutica para a HNF subcutânea é geralmente de 10.000 unidades ou mais a cada 12 horas.

Para a teapia intravenosa, há uma série de protocolos aceitáveis. Em geral, a HNF é iniciada com uma dose de *bolus* intravenoso de 70 a 100 U/kg, cerca de 5.000 a 10.000 U, seguida por infusões intravenosas contínuas iniciando a 1.000 U/h ou 15 a 20 U/kg/h, titulada para atingir um TTPa de 1,5 a 2,5 vezes os valores de controle (Brown, 2010). A anticoagulação intravenosa deve ser mantida por pelo menos 5 a 7 dias, tempo após o qual o tratamento é convertido para heparina subcutânea para manter o TTPa em pelo menos 1,5 a 2,5 vezes o controle durante todo o intervalo da dose. Para as mulheres com a síndrome antifosfolipídica, um TTPa não serve para avaliar com precisão a anticoagulação da heparina; assim, os níveis de antifator Xa são preferíveis.

Há variação na duração da anticoagulação total e não existem estudos que tenham definido a duração ideal para

TABELA 52-5 Definições do esquema de anticoagulação

Esquema de anticoagulação	Definições
HBPM profilática <sup>a</sup>	Enoxaparina, 40 mg SC uma vez ao dia Dalteparina, 5.000 unidades SC uma vez ao dia Tinzaparina, 4.500 unidades uma vez ao dia
HBPM terapêutica <sup>b</sup>	Enoxaparina, 1 mg/kg a cada 12 horas Dalteparina, 200 unidades/kg uma vez ao dia Tinzaparina, 175 unidades/kg uma vez ao dia Dalteparina, 100 unidades/kg a cada 12 horas Pode visar um nível anti-Xa na variação terapêutica de 0,6-1,0 unidades/mL para o esquema de duas vezes ao dia; doses ligeiramente mais altas podem ser necessárias para um esquema de uma vez ao dia
Minidose profilática de HNF	HNF, 5.000 unidades SC a cada 12 horas
HNF profilática	HNF, 5.000-10.000 unidades SC a cada 12 horas HNF, 5.000-7.500 unidades SC a cada 12 horas no primeiro trimestre HNF, 7.500-10.000 unidades SC a cada 12 horas no segundo trimestre HNF, 10.000 unidades ou mais SC a cada 12 horas no terceiro trimestre, a menos que o TTPa esteja elevado
HNF terapêutica <sup>b</sup>	HNF, 10.000 unidades ou mais SC a cada 12 horas em doses ajustadas para visar o TTPa em sua variação terapêutica (1,5-2,5) 6 horas após a injeção
Anticoagulação pós-parto	HBPM/HNF profilática por 4-6 semanas ou antagonistas da vitamina K por 4-6 semanas com uma INR-alvo de 2,0-3,0, com sobreposição de terapia por HNF ou HBPM inicial até a INR ser de 2,0 ou mais por dois dias.
Inspeção	Vigilância clínica e investigação objetiva adequada de mulheres com suspeita de sintomas de trombose da veia profunda ou embolia pulmonar

TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; INR, relação internacional normalizada; HBPM, heparina de baixo peso molecular; SC, subcutâneo; HNF, heparina não fracionada.

<sup>a</sup>Embora a extremos do peso corporal, a modificação da dose pode ser requerida.

<sup>b</sup>Também referida como dose de tratamento completa ajustada ao peso.

De Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin Nº 138. American College of Obstetricians and Gynecologists.. Obstet Gynecol 2013; 122:706-17.



tromboembolismo relacionado à gravidez. Nas pacientes não grávidas com tromboembolismo venoso, a evidência sustenta uma duração de tratamento mínima de três meses (Kearon, 2012). Para pacientes gestantes, o American College of Chest Physicians recomenda a anticoagulação durante toda a gravidez e pós-parto por uma duração total mínima de três meses (Bates, 2012). Lockwood (2012) recomenda que a anticoagulação plena seja mantida por no mínimo 20 semanas, seguida por doses profiláticas se a mulher ainda estiver grávida. As doses profiláticas de heparina não fracionada subcutânea podem variar de 5.000 a 10.000 unidades tituladas a cada 12 horas para manter um antifator de nível Xa de 0,1 a 0,2 unidades, medido 6 horas após a última injeção. Se o tromboembolismo venoso ocorrer durante o período de pós-parto, Lockwood (2012) recomenda um mínimo de seis meses de tratamento com anticoagulação.

### ■ Heparina de baixo peso molecular

Consiste em uma família de derivados da heparina não fracionada, variando seus pesos moleculares de 4.000 a 5.000 daltons em comparação com 12.000 a 16.000 daltons para a heparina convencional. Nenhuma dessas heparinas cruza a placenta, e todas exercem sua atividade anticoagulante pela ativação da antitrombina. A diferença primária está em sua atividade inibitória relativa contra o fator Xa e a trombina (Garcia, 2008). Especificamente, a heparina não fracionada tem atividade equivalente contra o fator Xa e trombina, mas as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) têm uma atividade contra o fator Xa maior do que a trombina. Elas também têm uma resposta anticoagulante mais previsível e menos complicações de sangramento do que a heparina não fracionada devido a sua melhor biodisponibilidade, meia-vida mais longa, depuração independente da dose e diminuição da interferência com plaquetas (Tapson, 2008). Esses componentes da HBPM são depurados pelos rins e devem ser usados com cuidado quando há disfunção renal.

Uma série de estudos mostrou que o tromboembolismo venoso é efetivamente tratado com a heparina de baixo peso molecular (Quinlan, 2004; Tapson, 2008). Usando venogramas seriais, Breddin e colaboradores (2001) observaram que as heparinas de baixo peso molecular eram mais efetivas que a forma não fracionada na redução do tamanho do trombo sem aumentar os índices de mortalidade nem causar complicações de sangramento maiores. Vários esquemas diferentes de tratamento usando HBPM de dose ajustada para o tratamento do tromboembolismo venoso são recomendados pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) e são listados na [Tabela 52-2](#).

### Farmacocinética na gravidez

Várias heparinas de baixo peso molecular estão disponíveis para o uso na gravidez, como a enoxaparina, dalteparina e tinzaparina. As farmacocinéticas da enoxaparina foram estudadas por Rodie e colaboradores (2002) em 36 mulheres com tromboembolismo venoso durante a gravidez ou imediatamente no pós-parto. A dose foi de aproximadamente 1 mg/kg, administrada duas vezes ao dia com base no peso do início da gravidez. O tratamento foi monitorado pelo pico da atividade do antifator Xa 3 horas após a injeção, com uma variação tera-

pêutica alvo de 0,4 a 1 U/mL. Em 33 mulheres, a enoxaparina forneceu anticoagulação satisfatória. Nas outras três mulheres, a redução da dose foi necessária. Nenhuma desenvolveu tromboembolismo recente ou complicações de sangramento. Smith e colaboradores (2004) relataram resultados similares com tinzaparina administrada como dose de 50 U/kg uma vez ao dia. Eles descobriram que uma dosagem de 75 a 175 U/kg/dia era necessária para atingir um pico nos níveis do antifator Xa de 0,1 a 1,0 U/mL.

As farmacocinéticas da dalteparina foram estudadas por Barbour (2004) e Jacobsen (2003) e seus colaboradores em estudos longitudinais de 13 e 20 gestantes, respectivamente. Ambos os grupos de investigadores concluíram que doses iniciais convencionais de dalteparina – 100 U/kg a cada 12 horas – provavelmente não eram suficientes para manter a anticoagulação plena e que doses um pouco mais altas do que aquelas mostradas na [Tabela 52-2](#) podem ser requeridas. A propósito, vários grupos de investigadores encontraram em estudos preliminares que o uso de dalteparina está associado com trabalhos de parto mais curtos (Ekman-Ordeberg, 2010; Isma, 2010). Se essas observações forem verificadas, então o mecanismo de ação pode envolver aumento da secreção de citocina, como o estudo *in vitro* sugere.

### Dosagem e monitoramento

As dosagens-padrão profiláticas e terapêuticas recomendadas pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) para as várias HBPM são listadas na [Tabela 52-2](#). Há controvérsias sobre o fato de tais dosagens requerem ajustes durante o curso da gravidez (Cutts, 2013). Alguns sugerem a medida periódica dos níveis do antifator Xa 4 a 6 horas após uma injeção com ajuste de dose para manter um nível terapêutico. De acordo com Bates e colaboradores (2012), há carência de grandes estudos que usem pontos de corte clínicos que demonstrem um alcance terapêutico ideal ou que mostrem ajustes de doses aumentando a segurança ou eficácia da terapia. Além disso, a precisão e confiabilidade da medida do ensaio são incertas; há carência das correlações com o sangramento e riscos de recorrência e os custos do ensaio são altos. Assim, o American College of Chest Physicians concluiu que o monitoramento de rotina com níveis anti-Xa é difícil de justificar.

### Segurança na gravidez

As revisões iniciais feitas por Sanson (1999) e Lepercq (2001), cada uma com seus colaboradores, concluíram que as heparinas de baixo peso molecular eram seguras e efetivas. Apesar disso, em 2002, o fabricante da enoxaparina alertou que seu uso na gravidez estava associado a anomalias congênitas e a maior risco de hemorragia. Após sua própria revisão extensiva, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2002) concluiu que esses riscos eram raros, que sua incidência não era maior do que o esperado, e que nenhuma relação de causa e efeito foi estabelecida. A associação concluiu posteriormente que a enoxaparina e a dalteparina poderiam conferir segurança durante a gravidez e relatos subsequentes têm continuado a confirmar sua segurança (Andersen, 2010; Bates, 2012; Deruelle, 2007; Galambosi, 2012).

Nelson-Piercy e colaboradores (2011) avaliaram o perfil de segurança da tinzaparina por meio de um estudo pormenoriza-



do de 1.267 gestantes tratadas em 28 hospitais participantes na América do Norte e na Europa. Não houve mortes maternas ou complicações provenientes da analgesia regional. Embora a trombocitopenia se desenvolvesse em 1,8%, não houve casos de trombocitopenia induzida por heparina. A incidência de alergia foi de 1,3%. As fraturas osteoporóticas em três mulheres (0,2%) foram consideradas como estando relacionadas à tinzaparina. Um total de 43 mulheres (3,4%) precisou de intervenção médica para sangramento. Das 15 natimortalidades, quatro foram consideradas como possivelmente relacionadas ao uso da tinzaparina. Porém, nenhuma das mortes neonatais ou anormalidades congênitas foi atribuída à tinzaparina. Os autores concluíram que a tinzaparina durante a gravidez era segura para mãe e feto.

Da mesma forma que a heparina não fracionada, as HBPM são seguras durante a amamentação. Embora possam haver níveis detectáveis destes fármacos no leite materno, a biodisponibilidade quando oralmente ingeridas é fraca e não há efeito anticoagulante no bebê (Lim, 2010).

As advertências são que as HBPM devem ser evitadas em mulheres com insuficiência renal (Krivak, 2007). Quando ministrados 2 horas depois da cesariana, esses agentes aumentam o risco de hematoma na ferida (van Wijk, 2002). Lee e Goodwin (2006) descreveram o desenvolvimento de um hematoma subcoriônico massivo associado ao uso de enoxaparina. Frosnes e colaboradores (2009) registraram uma mulher que desenvolveu hematoma peridural toracolombar espontâneo que requeria drenagem cirúrgica.

### Trabalho de parto e parto

As mulheres que recebem anticoagulação terapêutica ou profilática devem trocar a HBPM por uma HNF de meia-vida mais curta no último mês de gestação ou antes, se o parto parecer iminente. O propósito da troca para a HNF tem menos a ver com qualquer risco de sangramento materno no momento do parto, e mais com o bloqueio neuraxial complicado por um hematoma epidural ou espinal (Capítulo 25). O American College of Chest Physicians recomenda que mulheres que programaram um parto planejado e que estão recebendo HNF ou HBPM subcutânea de dose ajustada, duas vezes ao dia, interrompam sua heparina 24 horas antes da indução do trabalho de parto ou cesariana. As pacientes que recebem a HBPM uma vez ao dia devem ingerir apenas 50% de sua dose normal pela manhã no dia anterior ao parto (Bates, 2012). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) aconselha que a HBPM ou HNF subcutânea de dose ajustada deve ser interrompida 24 a 36 horas antes da indução do trabalho de parto ou cesariana programada. A American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine recomenda suspender o bloqueio neuraxial por 10 a 12 horas após a última dose profilática de HBPM ou 24 horas após a última dose terapêutica (Horlocker, 2010).

Se uma mulher começar com o trabalho de parto enquanto toma HNF, a depuração pode ser verificada por um TTPa. A remoção da heparina com sulfato de protamina raramente é requerida e não é contraindicada com uma dose profilática de heparina. Para mulheres nas quais a terapia por anticoagulação foi temporariamente interrompida, dispositivos de compressão pneumáticos são recomendados (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011).

### Anticoagulação com componentes de varfarina

Os derivados da varfarina geralmente são contraindicados porque logo cruzam a placenta e causam a morte fetal e as malformações por hemorragias (Capítulo 12). Contudo, da mesma forma que HNF e a HBPM, eles não se acumulam no leite materno e não induzem um efeito anticoagulante no bebê e são, portanto, seguros durante a amamentação.

A trombose venosa pós-parto costuma ser tratada com heparina intravenosa e varfarina oral iniciadas simultaneamente. A dose inicial de varfarina costuma ser de 5 a 10 mg pelos primeiros dois dias. Doses subsequentes são tituladas para atingir uma relação internacional normalizada (INR) de 2 a 3. Para evitar trombose paradoxal e necrose cutânea do efeito precoce antiproteína C da varfarina, essas mulheres são mantidas em doses terapêuticas de HNF ou HBPM durante cinco dias e até a INR estar no alcance terapêutico (2,0-3,0) por dois dias consecutivos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Stewart, 2010). A necrose cutânea por varfarina foi descrita em uma paciente no pós-parto com deficiência de proteína S (Cheng, 1997).

O tratamento no puerpério pode requerer doses maiores de anticoagulantes. Brooks e colaboradores (2002) compararam a anticoagulação em mulheres no período pós-parto com as controles não gestantes combinadas. As mulheres que deram à luz recentemente requereram uma dose média total de varfarina significativamente maior, 45 *versus* 24 mg, e um tempo mais longo, sete *versus* quatro dias, para atingir a INR-alvo. Mais ainda, a dose de manutenção média foi levemente mais alta nas mulheres em período de pós-parto em comparação com aquelas do grupo-controle, 4,9 *versus* 4,3 mg.

### Agentes recentes

Vários anticoagulantes orais recentemente se tornaram disponíveis. Esses agentes inibem trombina – dabigatran, ou fator Xa – rivaroxaban ou apixaban. Estudos preliminares em pacientes não grávidas foram extremamente promissores (Cohen, 2013; Schulman, 2013). Em um estudo de aproximadamente 2.500 gestantes, a anticoagulação com apixaban reduziu significativamente o risco de tromboembolismo venoso recorrente sem aumentar complicações hemorrágicas maiores (Agnelli, 2013). No momento, não existem estudos sobre esses agentes recentes durante a gravidez e, assim, os riscos reprodutivos humanos são desconhecidos (Bates, 2012).

### Complicações da anticoagulação

Três complicações significativas, associadas à anticoagulação, consistem em hemorragia, trombocitopenia e osteoporose. As duas últimas são únicas da heparina e seu risco pode ser reduzido com heparinas de baixo peso molecular. A complicação mais séria é a hemorragia, mais provável em caso de cirurgia ou lacerações recentes. O sangramento preocupante também será mais provável se a dosagem da heparina for excessiva. Infelizmente, os esquemas de tratamento usando teste laboratorial que visa identificar quando uma dosagem de heparina é suficiente para inibir uma trombose futura e não causar hemorragia foram desapontadores.



### Trombocitopenia induzida pela heparina (TIH)

Existem dois tipos. O mais comum é uma trombocitopenia reversível, benigna, não imune que se desenvolve dentro de alguns dias de terapia e se resolve em aproximadamente cinco dias sem o término da terapia. O segundo é a forma mais grave de TIH, que resulta de reação imune envolvendo anticorpos imunoglobulina (Ig) G direcionados contra complexos do fator 4 plaquetário e heparina. Quando mais grave, a TIH causa, paradoxalmente, trombose, a apresentação mais comum.

A incidência da TIH é de aproximadamente 3 a 5% em mulheres não gestantes. Contudo, de modo interessante, Fausett e colaboradores (2001) não relataram nenhum caso de TIH entre 244 gestantes tratadas com heparina comparada com 10 entre 244 controles não gestantes. Por conseguinte, o American College of Chest Physicians estima que a incidência de TIH em pacientes obstétricas é menor do que 0,1% (Linkins, 2012). Nas últimas diretrizes, além do mais, o American College of Chest Physicians não recomenda o monitoramento de contagem de plaquetas quando o risco de TIH é considerado menor que 1%. Em outros, eles sugerem o monitoramento a cada 2 a 3 dias a partir do quarto dia até o 14º dia (Linkins, 2012). Kelton e colaboradores (2013) recentemente forneceram uma revisão acadêmica da TIH.

### Tratamento

Quando a TIH é diagnosticada, a terapia por heparina é interrompida e a anticoagulação alternativa é iniciada. A HBPM pode não ser totalmente segura porque ela carrega uma reatividade cruzada com a heparina não fracionada. O American College of Chest Physicians recomenda danaparoide – um heparinoide de glicosaminoglicano sulfatado (Bates, 2012; Linkins, 2012). Em uma revisão de quase 50 gestantes com TIH ou uma erupção cutânea, Lindhoff-Last e colaboradores (2005) concluíram que o danaparoide – disponível apenas no Canadá – era uma alternativa razoável. Contudo, eles registraram duas hemorragias maternas fatais e três mortes fetais. Magnani (2010) revisou 30 relatos de casos de gestantes tratadas com danaparoide. Embora ele fosse efetivo, duas pacientes tiveram morte relacionada à hemorragia, três sofreram hemorragia maior não fatal e três mulheres desenvolveram eventos tromboembólicos que não responderam ao danaparoide.

Outros agentes são fondaparinux e argatroban (Kelton, 2013; Linkins, 2012). O argatroban é um inibidor de trombina direto disponível neste país para tratar da TIH (Chapman, 2008; Tapson, 2008). O fondaparinux é um pentassacarídeo inibidor do fator Xa que também é usado para TIH (Kelton, 2013). O uso bem-sucedido na gravidez foi registrado (Knol, 2010; Mazzolai, 2006). Tanimura e colaboradores (2012) usaram com sucesso o argatroban e posteriormente o fondaparinux para manejar a TIH em uma gestante com deficiência de antitrombina hereditária. Interessantemente, os anticorpos dependentes da heparina não reaparecem invariavelmente com o uso subsequente da heparina (Warkentin, 2001).

### Osteoporose induzida pela heparina

A perda óssea pode desenvolver-se com a administração em longo prazo da heparina – em geral, seis meses ou mais –, sendo predominante nos tabagistas (Capítulo 58). A HNF pode causar osteopenia e isso é menos provável com a HBPM (Druelle, 2007). As mulheres tratadas com qualquer heparina de-

vem ser estimuladas a tomar um suplemento diário de 1.500 mg de cálcio (Cunningham, 2005; Lockwood, 2012). Em um estudo, Rodger e colaboradores (2007) descobriram que o uso em longo prazo por uma média de 212 dias com dalteparina não estava associado com diminuição significativa na densidade mineral óssea.

### Anticoagulação e aborto

O tratamento da trombose venosa profunda com heparina não impede o término da gravidez pela curetagem cuidadosa. Após os produtos serem removidos sem traumatismo ao trato reprodutivo, a heparina de dose total pode ser reiniciada em algumas horas.

### Anticoagulação e parto

Os efeitos da heparina na perda sanguínea, no parto, dependem de uma série de variáveis: (1) dose, via e momento da administração; (2) número e profundidade das incisões e lacerações; (3) intensidade das contrações miométriais no pós-parto e (4) presença de outros defeitos de coagulação. A perda sanguínea não deverá aumentar muito com o parto vaginal se a episiotomia de linha média for modesta em profundidade, não existirem lacerações e o útero logo se contrair. Infelizmente, tais circunstâncias ideais nem sempre prevalecem. Por exemplo, Mueller e Lebherz (1969) descrevem 10 mulheres com tromboflebite antes do parto tratadas com heparina. Três mulheres que continuaram a receber heparina durante o parto sangraram acentuadamente, desenvolvendo grandes hematomas. Assim, a terapia com heparina costuma ser interrompida durante o parto. A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomendam restringir a HNF ou a HBPM não antes de 4 a 6 horas após o parto vaginal ou 6 a 12 horas após a cesariana. É nossa prática, contudo, esperar pelo menos 24 horas se houver lacerações significativas ou após um grande procedimento cirúrgico.

A administração intravenosa lenta de sulfato de protamina em geral reverte o efeito da heparina pronta e efetivamente. Ela não deve ser administrada acima da quantidade necessária para neutralizar a heparina, porque ela também tem um efeito anticoagulante. O sangramento grave pode ocorrer quando a heparina nas doses normais é administrada à mulher que se submeteu à cesariana nas 24 a 48 horas anteriores.

### TROMBOFLEBITE VENOSA SUPERFICIAL

A trombose limitada estritamente às veias superficiais do sistema safeno deve ser tratada com analgesia, suporte elástico e descanso. Se não ceder em seguida ou se houver suspeita de envolvimento venoso profundo, as medidas diagnósticas apropriadas devem ser executadas. A heparina deverá ser administrada se o envolvimento venoso profundo for confirmado. A tromboflebite superficial verifica-se em associação a varicosidades ou como sequela a cateter intravenoso.

### EMBOLIA PULMONAR

Embora cause cerca de 10% das mortes maternas, a embolia pulmonar é relativamente incomum durante a gravidez e o



puerpério. A incidência varia em cerca de 1 a 7.000 gestações. A predominância para a embolia de antes e a de depois do parto é quase a mesma, mas a que se desenvolve depois do parto possui um índice de mortalidade mais alto. De acordo com Marik e Plante (2008), 70% das mulheres que se apresentam com embolia pulmonar também têm evidência clínica associada de trombose venosa profunda. É preciso lembrar que entre 30 e 60% das mulheres com uma trombose da veia profunda terão uma embolia pulmonar silenciosa coexistente.

### ■ Apresentação clínica

Achados do registro de embolia pulmonar cooperativo internacional foram reportados por Goldhaber e colaboradores (1999). Durante um período de dois anos, quase 2.500 pacientes não gestantes com embolia pulmonar comprovada foram alistadas. Os sintomas comuns consistiram em dispneia em 82%, dor no peito em 49%, tosse em 20%, síncope em 14% e hemoptise em 7%. Pollack e colaboradores (2011) apresentaram resultados de um estudo similar com 1.880 pacientes não grávidas que se apresentaram à emergência e foram consideradas como tendo uma embolia pulmonar comprovada. Metade teve dispneia em repouso, 40% teve dor torácica pleurítica, 27% teve dispneia com esforço e 25% teve tosse. Outros achados clínicos predominantes foram taquipneia, apreensão e taquicardia. Em alguns casos, há um som de fechamento pulmonar acentuado, estertores e/ou atrito de fricção.

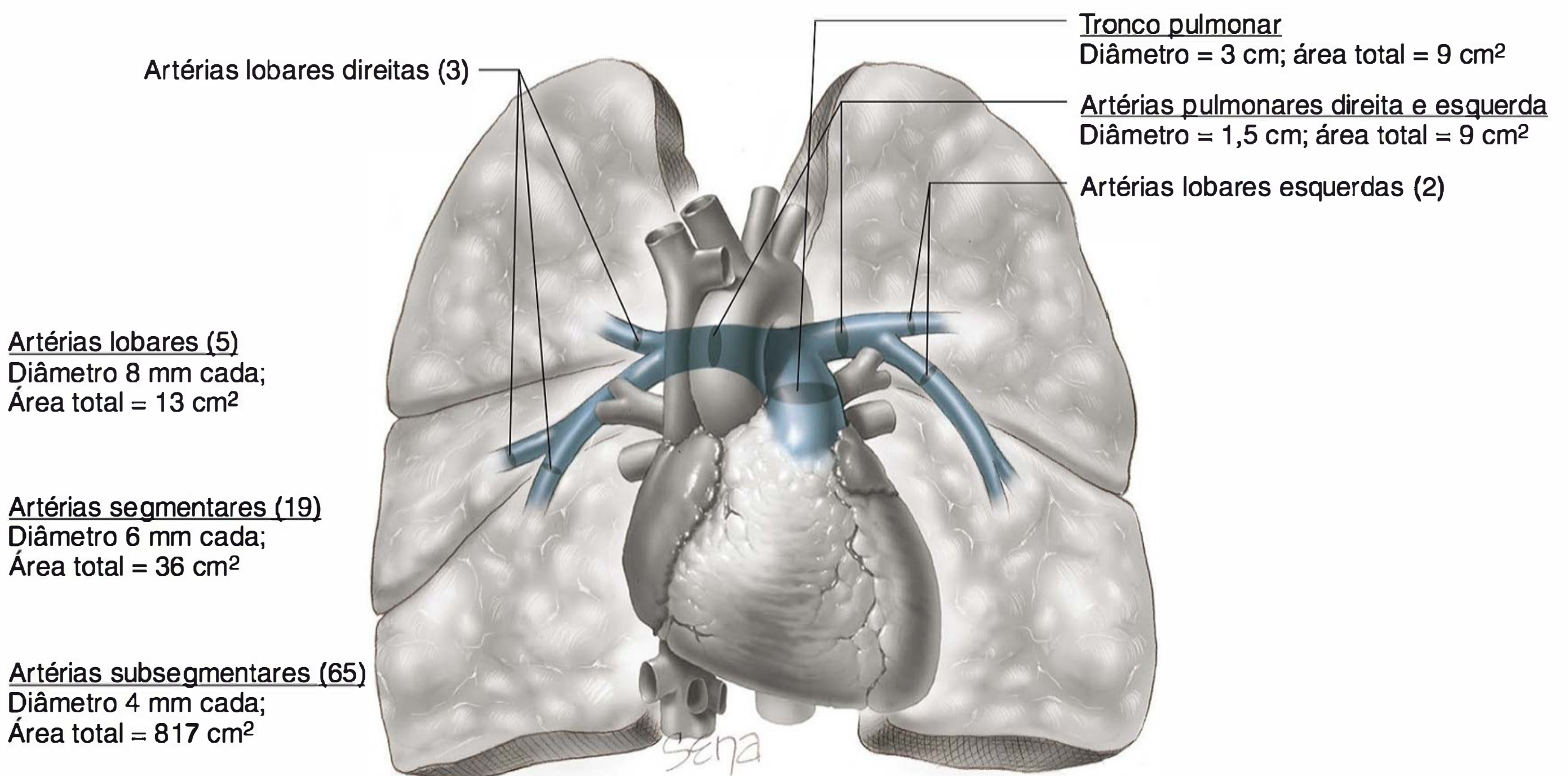
O desvio do eixo direito e a inversão da onda T no tórax anterior podem ser evidentes no eletrocardiograma (ECG). Em pelo menos 50%, a radiografia torácica é normal, mas há atelectasia, um infiltrado ou uma efusão em 14% das pacientes não

grávidas (Pollack, 2011). Pode haver também perda de marcadores vasculares na região pulmonar supridos pela artéria obstruída. Embora a maioria das mulheres se mostre hipoxêmica, enfatiza-se que uma análise de gasometria arterial normal não exclui a embolia pulmonar. Cerca de 33% das pacientes jovens têm valores de  $PO_2$  superiores a 80 mmHg. Em contraste, a diferença da tensão de oxigênio arterial-alveolar é um indicador mais útil da doença. Mais de 86% das pacientes com embolia pulmonar aguda terá uma diferença arterial-alveolar de mais de 20 mmHg (Lockwood, 2012). Contudo, mesmo com as embolias pulmonares massivas, os sinais, sintomas e dados laboratoriais para sustentar o diagnóstico poderão ser decepcionantemente não específicos.

### ■ Embolia pulmonar massiva

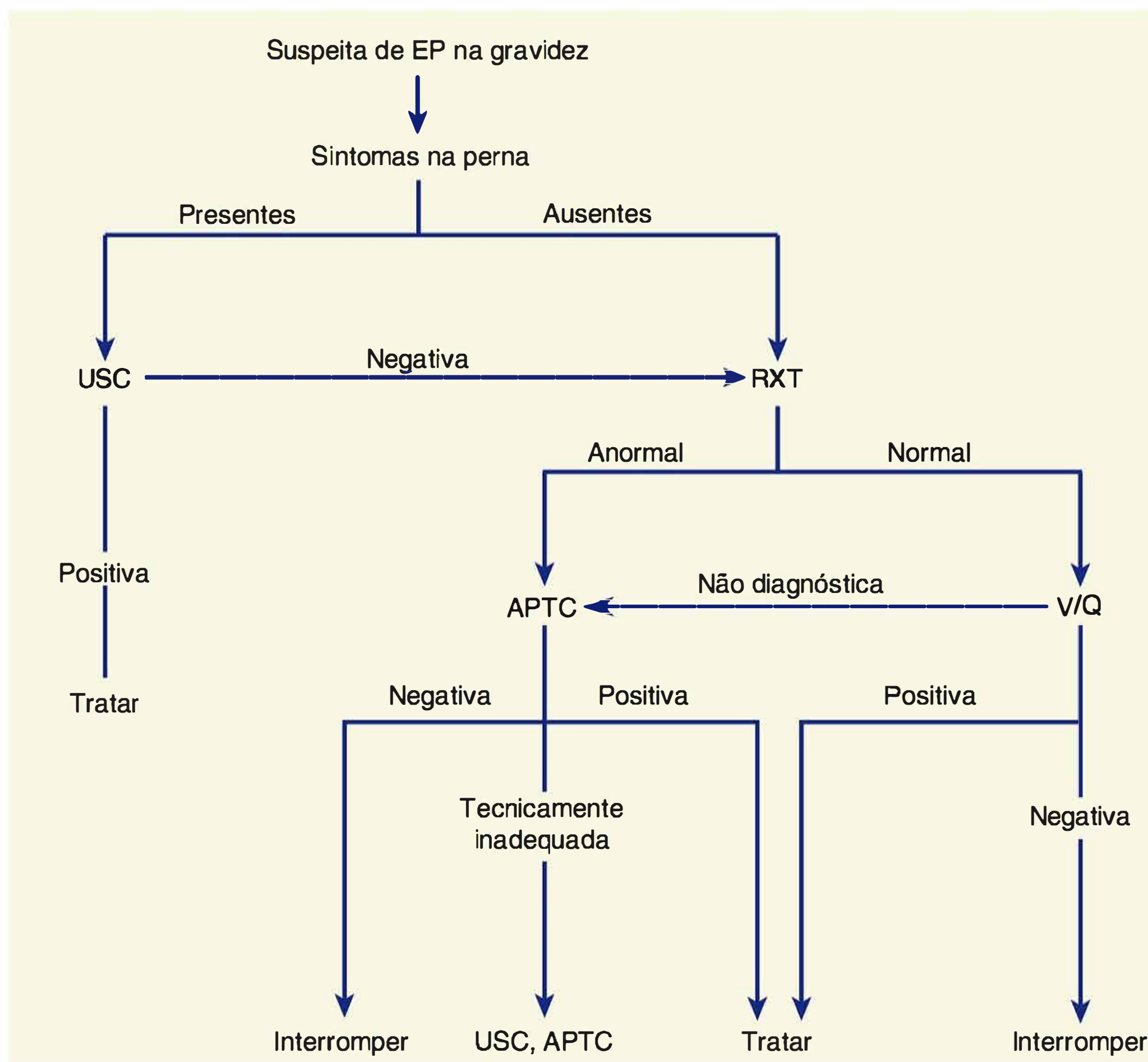
Definida como a embolia que causa instabilidade hemodinâmica (Tapson, 2008). A obstrução mecânica aguda da vasculatura pulmonar provoca aumento da resistência vascular e hipertensão pulmonar, seguida por dilatação ventricular direita aguda. Em pacientes saudáveis, a hipertensão pulmonar significativa não se desenvolve até que 60 a 75% da árvore vascular pulmonar estejam ocluídos (Guyton, 1954). Além disso, o colapso circulatório requer 75 a 80% de obstrução. Isso é esquematicamente representado na **Figura 52-3** e enfatiza que a maioria das embolias agudamente sintomáticas são grande e provavelmente uma embolia em sela. Há suspeita delas quando a pressão da artéria pulmonar aumenta substancialmente como estimado pela ecocardiografia.

Se houver evidência de disfunção ventricular direita, o índice de mortalidade chegará perto de 25% em comparação



**FIGURA 52-3** Figura esquemática da circulação da artéria pulmonar. Observar que a área da seção cruzada do tronco pulmonar e as artérias pulmonares combinadas estão a 9 cm<sup>2</sup>. Uma grande embolia em sela pode ocluir 50 a 90% da árvore pulmonar causando instabilidade hemodinâmica. À medida que as artérias saem dos ramos distais, a área total da superfície aumenta rapidamente, isto é, 13 cm<sup>2</sup> para as cinco artérias lobares combinadas, 36 cm<sup>2</sup> para as 19 artérias segmentares combinadas e mais de 800 cm<sup>2</sup> para os 65 ramos arteriais subsegmentares totais. Assim, a instabilidade hemodinâmica é menos provável com as embolias passadas das artérias lobares. (Dados de Singhal, 1973).





**FIGURA 52-4** O algoritmo de diagnóstico da American Thoracic Society e Society of Thoracic Radiology para suspeita de embolia pulmonar durante a gravidez. APTC, angiografia pulmonar por tomografia computadorizada; USC, ultrassonografia por compressão; RXT, raios X torácicos; EP, embolia pulmonar; V/Q, cintilografia ventilação/perfusão. (Redesenhada de Leung, 2011, com permissão.)

com 1% sem tal disfunção (Kinane, 2008). É importante, nesses casos, infundir os cristaloides com cuidado e não sustentar a pressão arterial com vasopressores. O tratamento com oxigênio, a intubação traqueal e a ventilação mecânica devem ser executados em preparação à trombólise, colocação do filtro ou embolectomia (Tapson, 2008).

### Diagnóstico

Na maioria dos casos, o reconhecimento de uma embolia pulmonar requer um alto índice de suspeita que propicie uma avaliação objetiva. Em 2011, a American Thoracic Society e a Society of Thoracic Radiology desenvolveram um algoritmo – mostrado na [Figura 52-4](#) – para o diagnóstico da embolia pulmonar durante a gravidez (Leung, 2011). Além da ultrassonografia por compressão, que foi previamente discutida, o algoritmo inclui angiotomografia pulmonar (APTC) e cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q).

### Angiotomografia pulmonar

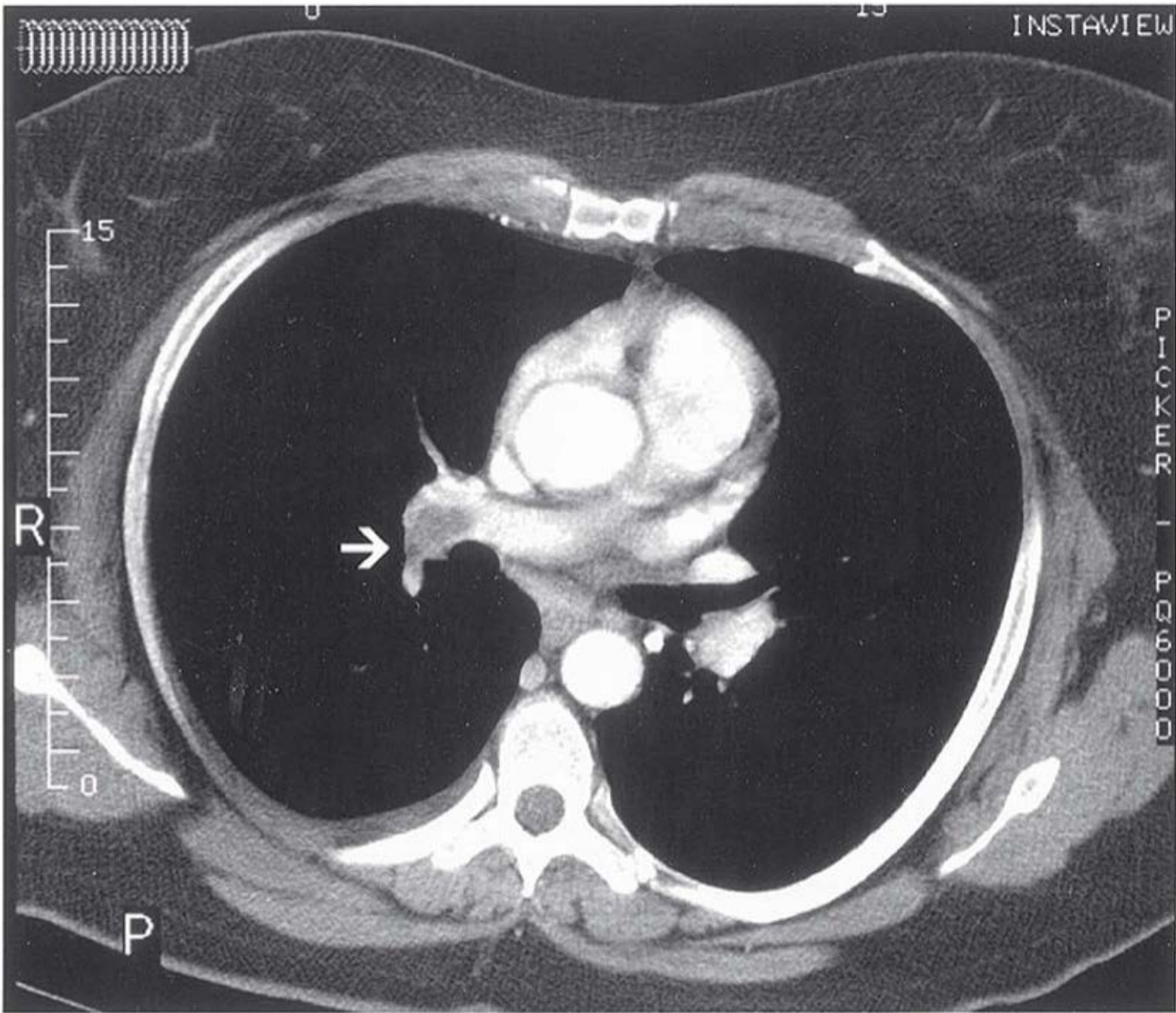
A tomografia computadorizada com múltiplas fileiras de detectores com angiografia pulmonar é atualmente a técnica mais empregada usada para o diagnóstico da embolia pulmonar em

pacientes não grávidas (Bourjeily, 2012; Pollack, 2011). A técnica é descrita em detalhes no [Capítulo 46](#), e um exemplo de imagem é mostrado na [Figura 52-5](#).

Há alguma controvérsia sobre o melhor método de imagem a ser usado na gravidez. O American College of Radiology concluiu que a APTC é a mais precisa. Com uma radiografia torácica normal, contudo, o rastreamento de perfusão isolado com radioisótopos é similarmente preciso e o rastreamento de ventilação pode ser omitido. Como as gestantes frequentemente apresentam uma radiografia torácica de acompanhamento normal, a British Society of Haemostasis and Thrombosis recomenda o rastreamento de perfusão como o procedimento inicial preferido (Cutts, 2013). Por fim, a dose mamária estimada de 10 a 70 mGy atribuível a APTC excede em muito aquela de cerca de 0,5 mGy com a cintilografia pulmonar (Cutts, 2013; Revel, 2011).

Em estudo prospectivo com 102 pacientes não gestantes consecutivas com suspeita de embolia pulmonar que se submeteram à TC helicoidal com múltiplas fileiras de detectores, Kavanagh e colaboradores (2004) verificaram que, durante o período médio de acompanhamento de nove meses, apenas uma paciente teve um exame falso-negativo. Bourjeily e colaboradores (2012) realizaram um estudo de acompanhamento similar





**FIGURA 52-5** Imagem axial do tórax a partir de um exame de tomografia computadorizada helicoidal com múltiplas fileiras de detectores de quatro canais, executado após a administração de contraste intravenoso. Há um aumento da artéria pulmonar com um grande trombo à direita (seta) compatível com a embolia pulmonar. (Imagem fornecida pelo Dr. Michael Landry).

com 318 gestantes que tiveram uma APTC negativa realizada para suspeita de embolia pulmonar. Todas foram observadas três meses após sua apresentação inicial ou em seis semanas de pós-parto. Nenhuma dessas mulheres foi subsequentemente diagnosticada com tromboembolismo venoso.

Embora a técnica tenha muitas vantagens, verificamos que uma resolução melhor permite a detecção das embolias distais menores anteriormente inacessíveis que têm significado clínico incerto. Anderson (2007) e Hall (2009) e colaboradores tiveram resultados semelhantes. Outros verificaram que a circulação hiperdinâmica e o maior volume de plasma associado à gestação levaram a uma quantidade maior de estudos não diagnósticos comparados às pacientes não gestantes (Ridge, 2011; Scarsbrook, 2006).

**Cintilografia de ventilação-perfusão-exame do pulmão**

Essa técnica é usada com menos frequência nos EUA. Envolve uma pequena dose de radiotraçador, como tecnécio-99m macroagregado de albumina. Conforme mostrado na Tabela 52-6, há ínfima exposição à radiação fetal. O exame pode não fornecer um diagnóstico definitivo porque muitas outras condições, por exemplo, pneumonia ou broncospasmo local, podem causar defeitos na perfusão. Os exames de ventilação com xênon-133 ou tecnécio-99m foram adicionados aos exames de perfusão para detectar as áreas anormais de ventilação em áreas com perfusão normal, como pneumonia ou hipoventilação. O método não é preciso, e, embora o exame de ventilação aumente a probabilidade de um diagnóstico preciso com grandes defeitos de perfusões em imperfeições de ventilação, os achados do exame V/Q normal não excluem a embolia pulmonar. Chan e colaboradores (2002) descobriram que um quarto dos exames

**TABELA 52-6** Dosimetria de radiação fetal média estimada do exame pulmonar de ventilação-perfusão (V/Q) com tomografia computadorizada (TC) helicoidal com quatro fileiras de múltiplas fileiras de detectores

Duração da gestação	Cintilografia V/Q		Exame de TC helicoidal	
	mGy	mrem	mGy	mrem
Precoce	0,46	46	0,04	4
Primeiro trimestre	0,46	46	0,04	4
Segundo trimestre	0,57	57	0,11	11
Terceiro trimestre <sup>a</sup>	0,45	45	0,31	31

<sup>a</sup>No final da gravidez, a exposição máxima com exames de TC helicoidal pode exceder a média estimada por um fator de 5 a 7, em virtude do aumento da proximidade do feto ao feixe primário.  
Dados fornecidos como cortesia do Dr. Jon Anderson.

de V/Q nas gestantes não eram diagnósticos. Nessas circunstâncias, a APTC é preferida.

Revel e colaboradores (2011) compararam retrospectivamente o desempenho da cintilografia pulmonar e APTC em 137 gestantes com suspeita de embolia pulmonar. Eles descobriram que as duas modalidades tinham desempenhos comparáveis e não foram encontradas diferenças significativas entre as proporções de resultados positivos, negativos ou indeterminados. Especificamente, a proporção de resultados indeterminados para ambos era de aproximadamente 20%. Em termos de comparação, cerca de um quarto da população não grávida têm estudos indeterminados. Os investigadores atribuíram essa diferença à idade mais jovem das gestantes.

**Angiorressonância**

Embora a angiorressonância (ARM) convencional possua alta sensibilidade para a detecção da embolia pulmonar central, a sensibilidade para a detecção da embolia subsegmentar é menos precisa (Scarsbrook, 2006). Em estudo com 141 pacientes não gestantes com suspeita de embolia pulmonar, Oudkerk e colaboradores (2002) realizaram a ARM antes da angiografia convencional. Cerca de um terço das pacientes foram consideradas como tendo embolia. A sensibilidade da ARM para embolia pulmonar subsegmentar isolada, segmentar e central, ou lobar foi de 40, 84 e 100%, respectivamente. Não houve registros envolvendo especificamente a ARM durante a gravidez.

**Angiografia pulmonar intravascular**

Requer a cateterização do lado direito do coração, sendo o estudo mais definitivo para a embolia pulmonar. Contudo, com scanners de TC com múltiplas fileiras de detectores da nova geração, o papel da angiografia pulmonar invasiva tem sido questionado (Kuriakose, 2010). Outras depreciações dessa modalidade são que ela é demorada, desconfortável e associada à alergia induzida pelo corante e insuficiência renal. Na verdade, a taxa de mortalidade relacionada ao procedimento é de cerca de 1 em 200 (Stein, 1992). Ela é usada para a confirmação quando os testes menos invasivos não são conclusivos.



## Tratamento

O tratamento imediato da embolia pulmonar é a anticoagulação total similar à da trombose venosa profunda, como discutido anteriormente, e uma série de procedimentos complementares pode ser indicada.

### Filtros de veia cava

A mulher que sofreu recentemente uma embolia pulmonar e que deve se submeter à cesariana apresenta um problema particularmente sério. A reversão da anticoagulação pode ser seguida por outra embolia e cirurgia, enquanto estiver em anticoagulação total, e resulta frequentemente em hemorragia com risco de vida ou com hematomas preocupantes. Nestes, deve-se considerar a colocação de um filtro de veia cava antes da cirurgia (Marik, 2008). Embora uma ocorrência incomum, nós viemos obtendo bons resultados no Parkland Hospital com a colocação de um filtro em curto prazo. A colocação rotineira de filtro não tem nenhuma vantagem adicional em relação à heparina (Decousus, 1998). Em circunstâncias bem raras, nas quais a terapia com heparina falha em prevenir a embolia pulmonar recorrente da pelve para as pernas, ou quando a embolia se desenvolve a partir desses locais apesar do tratamento com heparina, um filtro de veia cava pode ser indicado. Tais filtros também podem ser usados com a embolia maciça em pacientes que não são candidatas à trombólise (Deshpande, 2002). O dispositivo pode ser inserido através da veia jugular ou femoral e pode ser inserido durante o trabalho de parto (Jamjute, 2006).

Os filtros recuperáveis podem ser usados como proteção em curto prazo contra a embolia. Estes podem ser removidos antes de se tornarem endotelizados ou podem ser deixados no local de forma permanente (Tapson, 2008). Liu e colaboradores (2012) descreveram o uso bem-sucedido de filtros recuperáveis no dia da cesariana em 15 mulheres com trombose da veia profunda e então removidos 1 a 2 semanas mais tarde.

### Trombólise

Comparados com a heparina, os agentes trombolíticos fornecem uma lise mais rápida dos coágulos pulmonares e melhora da hipertensão pulmonar (Tapson, 2008). Konstantinides e colaboradores (2002) estudaram 256 pacientes não gestantes recebendo heparina para uma embolia pulmonar submaciça. Elas também foram randomicamente designadas a um placebo ou alteplase (ativador do plasminogênio tecidual recombinante). As que receberam o placebo tinham aumento triplicado no risco de morte ou reajuste no tratamento em comparação com as que receberam alteplase. Agnelli e colaboradores (2002) realizaram uma metanálise de nove ensaios randomizados envolvendo 461 mulheres não gestantes. Eles registraram que o risco de recorrência ou morte era significativamente mais baixo em pacientes que receberam heparina isolada – 10 *versus* 17%. De forma importante, havia cinco – 2% – episódios de sangramento fatal no grupo da trombólise e nenhum no grupo somente com heparina.

Existem poucos estudos de trombólise durante a gravidez. Em sua revisão da literatura, Leonhardt e colaboradores (2006) identificaram 28 relatos de terapia trombolítica usando o ativador do plasminogênio durante a gravidez. Desses casos, 10 eram de tromboembolismo. Os índices de complicação eram similares em comparação aos relatos de pacientes não grávidas,

tendo os autores concluído que tal terapia não deve ser interrompida durante a gravidez, se indicado. Os registros mais recentes do uso bem-sucedido da trombólise para a embolia pulmonar maciça em cinco gestantes sustentam essa conclusão (Fasullo, 2011; Hoklen, 2011; Lonjaret, 2011). As nossas experiências sem comprovação científica com esses fármacos também têm sido favoráveis. O ativador do plasminogênio no tecido não cruza a placenta.

### Embolectomia

A embolectomia cirúrgica não costuma ser indicada com o uso de trombólise e filtros. A experiência publicada com embolectomia de emergência durante a gravidez é limitada aos relatos de caso, como os de Funakoshi (2004) e Taniguchi (2008) e seus colaboradores. Com base em sua revisão, Ahearn e colaboradores (2002) verificaram que, embora o risco operatório à mãe seja razoável, o índice de natimortos é de 20 a 40%.

## TROMBOPROFILAXIA

A maior parte das recomendações sobre trombopprofilaxia durante a gravidez origina-se a partir de orientações de consenso e, assim, não são todas congruentes. Okoroh e colaboradores (2012) realizaram uma revisão sistemática de orientações com base na evidência para trombopprofilaxia publicada entre 2000 e 2011. A partir de nove orientações separadas, eles concluíram que “há uma carência de concordância geral sobre quais grupos de mulheres deveriam receber trombopprofilaxia durante ou após a gravidez ou receber teste para trombopprofilaxia”. A confusão restante proporcionou um fértil terreno para o surgimento de ações legais. Cleary-Goldman e colaboradores (2007) supervisionaram 151 colaboradores do American College of Obstetricians and Gynecologists e registraram que a intervenção sem uma indicação concreta é comum. As Tabelas 52-7 e 52-8 listam várias recomendações de consenso para trombopprofilaxia. Em alguns casos, uma série de opiniões diferentes está listada, ilustrando, assim, a discordância que atualmente predomina.

Em geral, e como mostrado na Tabela 52-8, a supervisão antes do parto ou a profilaxia com heparina são recomendadas para as mulheres sem fatores de risco recorrentes, como trombofilia desconhecida. Contudo, o estudo feito por Tengborn e colaboradores (1989) sugeriu que tal profilaxia não é efetiva. Eles registraram desfechos em 87 mulheres suecas grávidas que tiveram doença tromboembólica prévia e não foram testadas para trombofilias. Apesar da profilaxia com heparina, que era geralmente de 5.000 U duas vezes ao dia, 3 de 20, ou 15%, mulheres desenvolveram recorrência anteparto comparadas com 8 de 67, ou 12%, mulheres que não receberam heparina.

Brill-Edwards e colaboradores (2000) estudaram prospectivamente 125 gestantes com um episódio simples anterior de tromboembolismo venoso. A heparina antes do parto não foi administrada, mas a terapia com anticoagulante foi ministrada por 4 a 6 semanas após o parto. Seis mulheres tiveram trombose venosa recorrente, três antes e três após o parto. Não houve recorrências nas 44 mulheres sem trombofilia conhecida ou cuja trombose anterior estava associada a fator de risco temporário. Tais achados implicam que a heparina profilática pode não ser requerida para esses dois grupos de mulheres. Diferentemente, as mulheres com trombose anterior em associação



TABELA 52-7 Recomendações do American College of Chest Physicians para trombopprofilaxia após a cesariana

Fatores de risco maiores	Fatores de risco menores
Imobilidade (rigoroso repouso no leito antes do parto por ≥ 1 semana)	Índice de massa corporal > 30 kg/m <sup>2</sup>
Hemorragia pós-parto ≥ 1 L com cirurgia	Gravidez multifetal
Tromboembolismo venoso prévio	Hemorragia pós-parto > 1 L
Trombofilia	Tabagismo > 10 cigarros/dia
Deficiência de antitrombina	Restrição de crescimento fetal (idade gestacional + peso ao nascer ajustado por sexo < 25º percentil)
Fator V de Leiden (homozigose ou heterozigose)	Trombofilia
Protrombina G20210A (homozigose ou heterozigose)	Deficiência de proteína C
Condições clínicas	Deficiência de proteína S
Lúpus eritematoso sistêmico	Pré-eclâmpsia
Doença cardíaca	
Anemia falciforme	
Transfusão sanguínea	
Infecção pós-parto	
Malignidade simultânea	

Se não houver fatores de risco, recomenda-se a mobilização inicial.  
Se houver um fator de risco maior ou dois menores, recomenda-se heparina de baixo peso molecular profilática ou profilaxia mecânica (meias elásticas ou de compressão intermitente) naquelas com contraindicações a anticoagulantes enquanto estiverem hospitalizadas.  
Se estiverem correndo um altíssimo risco, recomenda-se heparina de baixo peso molecular mais profilaxia mecânica.  
Se os fatores de risco persistirem após o parto, a profilaxia deve ser estendida por até seis semanas de pós-parto.  
Adaptada de Bates, 2012.

com trombofilia, ou na ausência de fator de risco temporário, geralmente devem receber a profilaxia antes e depois do parto (ver [Tabela 52-8](#)).

Mais recentemente, De Stefano e colaboradores (2006) estudaram 1.104 mulheres que tiveram um primeiro episódio de tromboembolismo venoso antes dos 40 anos. Após excluí-las com anticorpos antifosfolipídeos, 88 mulheres foram identificadas havendo tido posteriormente 155 gestações e não tendo recebido a profilaxia antitrombótica. Houve 19 mulheres, 22%, que tiveram uma cirurgia subsequente, ou tromboembolismo venoso relacionado ao puerpério. Das 20 mulheres cuja trombose original estava associada a fator de risco passageiro – não incluindo gravidez ou uso de contraceptivos orais –, não houve recorrências durante a gravidez, mas duas durante o puerpério. Igual aos achados de Brill-Edwards e colaboradores (2000), esses dados sugerem que, para as mulheres com tromboembolismo venoso anterior, a profilaxia antitrombótica durante a gravidez pode ser executada de acordo com as circunstâncias do evento original. Deve-se enfatizar que mais dados são necessários.

Durante muitos anos, nossa prática no Parkland Hospital com mulheres tendo história de tromboembolismo anterior foi administrar heparina não fracionada subcutânea, 5.000 a 7.500 unidades duas ou três vezes ao dia. Com esse esquema, a recorrência da embolização de trombose venosa profunda documentada foi rara. Com início há cerca de 10 anos, nós usamos com sucesso 40 mg de enoxaparina administrada diariamente de modo subcutâneo.

Cesariana

Por muitos anos, nos EUA, a trombopprofilaxia para mulheres submetidas à cesariana não foi amplamente empregada. Em um ensaio com 157 membros da Society for Maternal-Fetal Medicine, por exemplo, Casele e Grobman (2007) verificaram que apenas 8% das mulheres submetidas à cesariana responderam que usavam rotineiramente a trombopprofilaxia – defi-

nida como botas de compressão, meias ou heparina. Friedman e colaboradores (2013) descobriram que a taxa de profilaxia pós-cesariana aumentou de 8% em 2003 para 41% em 2010. O risco para trombose da veia profunda e especialmente para tromboembolismo fatal se multiplicou em mulheres após a cesariana em comparação com o parto vaginal. Quando se considera que 33% das mulheres que dão à luz anualmente, nos EUA, submetem-se à cesariana, é facilmente compreensível que a embolia pulmonar seja a causa principal da mortalidade materna ([Capítulo 1](#)).

Por essas razões, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) recentemente recomendou a colocação de dispositivos de compressão pneumáticos antes da cesariana para todas as mulheres que já não recebem profilaxia. Para as pacientes submetidas à cesariana com fatores de risco adicionais para tromboembolismo, os dispositivos de compressão pneumática e a heparina não fracionada ou de baixo peso molecular podem ser recomendados. A cesariana em um cenário de emergência não deve ser retardada devido ao tempo necessário para implementar a trombopprofilaxia. O American College of Chest Physicians recomenda a abordagem ajustada ao risco para a trombopprofilaxia mostrada na [Tabela 52-7](#) (Bates, 2012).

Repouso no leito antes do parto prolongado

Não existem recomendações sobre a trombopprofilaxia para mulheres colocadas em repouso no leito por uma série de indicações obstétricas. Esse perigo é possivelmente amenizado porque o repouso no leito estrito raramente é indicado ou estimulado. Na inspeção anteriormente citada feita por Caseele e Grobman (2007), 25% dos especialistas em medicina materno-fetal usam rotineiramente alguma forma de trombopprofilaxia para mulheres em repouso no leito por 72 horas ou mais. Parece razoável considerar tais medidas se fatores de risco adicionais forem identificados, por exemplo, a obesidade ou o diabetes.



**TABELA 52-8** Recomendações variadas para a trombopprofilaxia durante a gravidez

Quadro clínico	Gravidez		Pós-parto	
	ACOG <sup>a</sup>	ACCP <sup>b</sup>	ACOG <sup>a</sup>	ACCP <sup>b</sup>
<b>TEV simples prévio</b>				
Fator de risco não mais presente	Apenas inspeção	Apenas inspeção	Anticoagulação pós-parto <sup>c</sup> "Apenas inspeção reconhecida por alguns especialistas"	HBPM profilática ou de dose intermediária <b>ou</b> varfarina visando a INR 2,0-3,0 x seis semanas.
Relacionada à gravidez ou ao estrogênio ou sem associação conhecida (idiopática) <b>e</b> não recebendo terapia em longo prazo	HNF ou HBPM profilática <b>ou</b> "Inspeção apenas reconhecida por alguns especialistas"	HBPM de dose intermediária ou profilática	Anticoagulação pós-parto <sup>c</sup>	HBPM de dose intermediária ou profilática <b>ou</b> varfarina visando a INR 2,0-3,0 x seis semanas
Recebendo varfarina em longo prazo	NEC	HBPM de dose ajustada ou 75% de uma dose terapêutica de HBPM	NEC	Retomar a anticoagulação em longo prazo
Associada com alto risco de trombofilia <sup>d</sup> <b>e</b> não recebendo anticoagulação em longo prazo ou um parente em primeiro grau afetado	HBPM ou HNF profilática, intermediária ou de dose ajustada	NEC	Anticoagulação pós-parto <sup>c</sup> <b>ou</b> HBPM intermediária ou de dose ajustada ou HNF x seis semanas <sup>c</sup>	HBPM profilática ou de dose ajustada <b>ou</b> varfarina visando a INR 2,0-3,0 x seis semanas
Associada a um baixo risco de trombofilia <sup>e</sup> e não recebendo tratamento	HBPM ou HNF profilática ou de dose intermediária <b>ou</b> apenas inspeção	NEC	Anticoagulação pós-parto <b>ou</b> HBPM ou HNF de dose intermediária	HBPM profilática ou de dose intermediária <b>ou</b> varfarina visando INR 2,0-3,0 x seis semanas
<b>Dois ou mais TEV prévios com ou sem trombofilia</b>				
Não recebendo terapia em longo prazo	HNF ou HBPM profilática ou de dose terapêutica	NEC	Anticoagulação pós-parto <sup>c</sup> <b>ou</b> HBPM ou HNF de dose terapêutica por seis semanas	HBPM profilática ou de dose intermediária <b>ou</b> varfarina visando INR 2,0-3,0 x seis semanas
Recebendo anticoagulação em longo prazo	HBPM ou HNF de dose terapêutica	HBPM de dose ajustada <b>ou</b> 75% de uma dose terapêutica de HBPM	Retomada da anticoagulação em longo prazo	Retomada da anticoagulação em longo prazo
<b>Ausência de TEV prévio</b>				
Alto risco de trombofilia	Apenas inspeção <b>ou</b> HBPM ou HNF profilática ou de dose intermediária	HBPM profilática ou de dose intermediária	Anticoagulação pós-parto <sup>c</sup>	HBPM de dose intermediária <b>ou</b> varfarina visando INR 2,0-3,0 x seis semanas
História familiar positiva de TEV <b>e</b> homozigose para mutação do fator V de Leiden ou protrombina 20210A	NEC	HBPM profilática ou de dose intermediária	NEC	HBPM profilática ou de dose intermediária <b>ou</b> varfarina visando INR 2,0-3,0 x seis semanas
História familiar negativa de TEV e homozigose para mutação do fator V de Leiden ou protrombina 20210A	Inspeção apenas <b>ou</b> HBPM ou HNF profilática	Apenas inspeção	Anticoagulação pós-parto <sup>c</sup>	HBPM profilática ou de dose intermediária <b>ou</b> varfarina visando INR 2,0-3,0 x seis semanas
História familiar positiva de TEV e trombofilias de baixo risco <sup>e</sup>	Apenas inspeção	Apenas inspeção	Anticoagulação pós-parto <sup>c</sup> <b>ou</b> HBPM ou HNF de dose intermediária	HBPM profilática ou de dose intermediária <b>ou</b> em mulheres sem deficiência de proteína C ou S, varfarina visando INR 2,0-3,0



TABELA 52-8 Continuação

Quadro clínico	Gravidez		Pós-parto	
	ACOG <sup>a</sup>	ACCP <sup>b</sup>	ACOG <sup>a</sup>	ACCP <sup>b</sup>
Baixo risco de trombofilia <sup>e</sup>	Apenas inspeção	Inspeção apenas se não houver história familiar	Apenas inspeção; anti-coagulação pós-parto com fatores de risco adicionais <sup>f</sup>	Apenas inspeção se não houver história familiar
<b>Anticorpos antifosfolipídeos</b>				
História de TEV	Anticoagulação profilática com HNF ou HBPM (? mais ácido acetilsalicílico de dose baixa)	NEC	Anticoagulação profilática; <sup>c</sup> encaminhar a um especialista <sup>g</sup>	NEC
Sem TEV prévia	Inspeção apenas <b>ou</b> HBPM ou HNF profilática <b>ou</b> HBPM ou HNF mais ácido acetilsalicílico de dose baixa se houver perda gestacional recorrente prévia ou natimortalidade	HNF profilática ou de dose intermediária <b>ou</b> HBPM de dose profilática, ambas administradas com ácido acetilsalicílico, 75-100 mg/dia <sup>h</sup>	Heparina profilática mais ácido acetilsalicílico de dose baixa por seis semanas se houver perda gestacional recorrente prévia ou natimortalidade <sup>g</sup>	NEC

<sup>a</sup>American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012, 2013.  
<sup>b</sup>American College of Chest Physicians (Bates, 2012).  
<sup>c</sup>Os níveis de tratamento no pós-parto devem ser iguais ou superiores ao tratamento antes do parto.  
<sup>d</sup>Deficiência de antitrombina; duplamente heterozigoto ou homozigoto para protrombina 20210A e fator V de Leiden.  
<sup>e</sup>Heterozigoto para o fator V de Leiden ou protrombina 20210A; deficiência de proteína S ou C.  
<sup>f</sup>Parente em primeiro grau com TEV em 50 anos ou menos; outros fatores de risco trombóticos importantes, por exemplo, obesidade, imobilidade prolongada.  
<sup>g</sup>Mulheres com síndrome antifosfolipídica não devem tomar contraceptivos que contenham estrogênio.  
<sup>h</sup>O tratamento é recomendado se o diagnóstico de síndrome antifosfolípide for baseado em três ou mais perdas gestacionais.  
HBPM, heparina de baixo peso molecular; HNF, heparina não fracionada; INR, relação internacional normalizada; NEC, não especificamente citado; TEV, tromboembolismo venoso.  
Os esquemas profiláticos, intermediários ou de dose ajustada são listados na Tabela 52-5.

REFERÊNCIAS

Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T: Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism. Arch Intern Med 162: 2537, 2002  
Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 368:699, 2013  
Ahearn GS, Hadjiladis D, Govert JA, et al: Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. Arch Intern Med 162:1221, 2002  
American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 7th ed., 2012  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Safety of Lovenox in pregnancy. Committee Opinion No. 276, October 2002  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123, September 2011  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132, December 2012  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138, September 2013  
Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T: Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. cta Obstet Gynecol 89:15, 2010  
Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al: Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. JAMA 298:2743, 2007  
Anderson JA, Weitz JI: Hypercoagulable states. Crit Care Clin 27:933, 2011  
Archer DF, Mammen EF, Grubb GS: The effects of a low-dose monophasic preparation of levonorgestrel and ethinyl estradiol on coagulation and other hemostatic factors. Am J Obstet Gynecol 181:S63, 1999  
Barbour LA, Oja JL, Schultz LK: A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. Am J Obstet Gynecol 191:1024, 2004  
Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. Chest 141:e691S, 2012  
Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. Obstet Gynecol 116:1302, 2010  
Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al: The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. Ann Intern Med 128:1, 1998  
Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al: Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 97:186, 2007  
Bourjeily G, Khalil H, Raker C, et al: Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. Lung 190:105, 2012  
Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al: Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 349:759, 1997  
Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, et al: Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with DVT. N Engl J Med 344:626, 2001  
Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al: Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. N Engl J Med 343:1439, 2000  
Brooks C, Rutherford JM, Gould J, et al: Warfarin dosage in postpartum women: a case-control study. Br J Obstet Gynaecol 109:187, 2002  
Brown HL, Hiatt AK: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management. Clin Obstet Gynecol 53:345, 2010  
Burneo JG, Elias SB, Barkley GL: Cerebral venous thrombosis due to protein S deficiency in pregnancy. Lancet 359:892, 2002  
Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV: Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. Obstet Gynecol 120:1029, 2012  
Carbone JF, Rampersad R: Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. Clin Lab Med 30:747, 2010



- Casale HL, Grobman WA: Management of thromboprophylaxis during pregnancy among specialists in maternal—fetal medicine. *J Reprod Med* 52:1085, 2007
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al: Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 162:1170, 2002
- Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS: Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 182:657, 2010
- Chapman ML, Martinez-Borges AR, Mertz HL: Lepirudin for treatment of acute thrombosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 112:432, 2008
- Cheng A, Scheinfeld NS, McDowell B, et al: Warfarin skin necrosis in a postpartum woman with protein S deficiency. *Obstet Gynecol* 90:671, 1997
- Chunilal SD, Ginsberg JS: Advances in the diagnosis of venous thromboembolism—a multimodal approach. *J Thromb Thrombolysis* 12:53, 2001
- Clark P, Twaddle S, Walker ID, et al: Cost-effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. *Lancet* 359:1919, 2002
- Cleary-Goldman J, Bettles B, Robinson JN, et al: Thrombophilia and the obstetric patient. *Obstet Gynecol* 110:669, 2007
- Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al: Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 368:513, 2013
- Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, et al: Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 63:319, 1990
- Cunningham FG: Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 353:1975, 2005
- Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ: New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 208(2):102, 2013
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al: A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 338:409, 1998
- Den Heijer M, Lewington S, Clarke R: Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Thromb Haemost* 3:292, 2005
- Deruelle P, Coulon C: The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy—how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:573, 2007
- Deshpande KS, Hatem C, Karwa M, et al: The use of inferior vena cava filter as a treatment modality for massive pulmonary embolism. A case series and review of pathophysiology. *Respir Med* 96:984, 2002
- De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al: The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 135:386, 2006
- Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al: The relationship of the Factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 106:517, 2005
- Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al: Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 279:458, 1998
- Ekman-Ordeberg G, Åkerud A, Dubicke A, et al: Does low molecular weight heparin shorten term labor? *Acta Obstet Gynecol Scand* 89:147, 2010
- Eldor A: Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 86:104, 2001
- Erdman WA, Jayson HT, Redman HC, et al: Deep venous thrombosis of extremities: role of MR imaging in the diagnosis. *Radiology* 174:425, 1990
- Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al: Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Am J Emerg Med* 29:698.e1, 2011
- Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, et al: Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 185:148, 2001
- Forsnes E, Occhino A, Acosta R: Spontaneous spinal epidural hematoma in pregnancy associated with low molecular weight heparin. *Obstet Gynecol* 113:532, 2009
- Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, et al: Inherited thrombophilia. *Crit Rev Clin Lab Sci* 43:249, 2006
- Friedman AM, Ananth CV, Lu YS: Underuse of postcesarean thromboembolism prophylaxis. *Obstet Gynecol* 122(6):1197, 2013
- Funakoshi Y, Kato M, Kuratani T, et al: Successful treatment of massive pulmonary embolism in the 38th week of pregnancy. *Ann Thorac Surg* 77:694, 2004
- Galambosi PJ, Kaaja RJ, Stefanovic V, et al: Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 163:154, 2012
- Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E, Alonso S, et al: Paternal endothelial protein C receptor 219Gly variant as a mild and limited risk factor for deep vein thrombosis during pregnancy. *J Thromb Haemost* 8:707, 2010
- Garcia DA, Spyropoulos AC: Update in the treatment of venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med* 29:40, 2008
- Giannakopoulos B, Krilis SA: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 368(11):1033, 2013
- Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al: Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 67:519, 1992
- Goldhaber SZ, Tapson VF, DVT FREE Steering Committee: A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 93:259, 2004
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353:1386, 1999
- Greer IA: Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med* 24:123, 2003
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al: Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141:7S, 2012
- Guyton AC, Lindsey AW, Gilluly JJ: The limits of right ventricular compensation following acute increase in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res* 2:326, 1954
- Hague WM: Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17:459, 2003
- Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, et al: The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 169:1961, 2009
- Hammerová L, Chabada J, Drobný A, et al: Factor V Leiden mutation and its impact on pregnancy complications. *Acta Med* 54:117, 2011
- Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, et al: A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 329:1365, 1993
- Holden EL, Ranu H, Sheth A, et al: Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy—a report of three cases and follow up over a two year period. *Thromb Res* 127:58, 2011
- Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al: Executive summary: Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guideline, 3rd ed. *Reg Anesth Pain Med* 35:102, 2010
- Hull RD, Raskob GF, Carter CJ: Serial IPG in pregnancy patients with clinically suspected DVT: clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 112:663, 1990
- Isma N, Svensson PJ, Lindblad B, et al: The effect of low molecular weight heparin (dalteparin) on duration and initiation of labour. *J Thromb Thrombolysis* 30:149, 2010
- Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM: Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG* 110:139, 2003
- Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM: Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 198:233.e1, 2008
- James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 194:1311, 2006
- Jamjute P, Reed N, Hinwood D: Use of inferior vena cava filters in thromboembolic disease during labor: case report with a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19:741, 2006
- Kahn SR, Platt R, McNamara H, et al: Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 200:151.e1, 2009
- Katz VL: Detecting thrombophilia in OB/GYN patients. *Contemp Ob/Gyn*, October 2002
- Kavanagh EC, O'Hare A, Hargaden G, et al: Risk of pulmonary embolism after negative MDCT pulmonary angiography findings. *AJR Am J Roentgenol* 182:499, 2004
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al: Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141:e419S, 2012
- Kelly J, Hunt BJ: Role of D-dimers in diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 359:456, 2002
- Kelton JG, Arnold DM, Bates SM: Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 368:737, 2013
- Khalil H, Avruck L, Olivier A, et al: The natural history of pelvic vein thrombosis on magnetic resonance venography after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 206:356.e1, 2012
- Kinane TB, Grabowski EF, Sharma A, et al: Case 7-2008: a 17-year-old girl with chest pain and hemoptysis. *N Engl J Med* 358:941, 2008



- Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, et al: Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 203:469.e1, 2010
- Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J: D-Dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 51:825, 2005
- Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, et al: Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 8:1876, 2010
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al: Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 347:1143, 2002
- Korteweg FJ, Erwich JJ, Folkeringa N, et al: Prevalence of parental thrombophilic defects after fetal death and relation to cause. *Obstet Gynecol* 116:355, 2010
- Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, et al: Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obstet Invest* 69:223, 2010
- Krivak TC, Zorn KK: Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 109:761, 2007
- Kuriakose J, Patel S: Acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am* 48:31, 2010
- Lee RH, Goodwin TM: Massive subchorionic hematoma associated with enoxaparin. *Obstet Gynecol* 108:787, 2006
- Le Gal G, Kercret G, Yahmed KB, et al: Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 344:e2635, 2012
- Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al: Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 21:271, 2006
- Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al: Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 108:1134, 2001
- Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al: An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1200, 2011
- Lim W: Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis* 29:233, 2010
- Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN: Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 93:63, 2005
- Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 141:e495S, 2012
- Liu Y, Sun Y, Zhang S, et al: Placement of a retrievable inferior vena cava filter for deep venous thrombosis in term pregnancy. *J Vasc Surg* 55:1042, 2012
- Lockwood C: Thrombosis, thrombophilia, and thromboembolism: clinical updates in women's health care. *American College of Obstetricians and Gynecologists Vol. VI, No. 4, October 2007, Reaffirmed 2012*
- Lockwood CJ: Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 99:333, 2002
- Lonjaret L, Lairez O, Galinier M: Thrombolysis by recombinant tissue plasminogen activator during pregnancy: a case of massive pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 29:694.e1, 2011
- López-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM: Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 108:45, 2003
- Magnani HN: An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). *Thromb Res* 125:297, 2010
- Marik PE, Plante LA: Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 359:2025, 2008
- Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F, et al: Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood* 108:1569, 2006
- McCrae KR, Kenny L, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- McDonald SD, Walker MC: Homocysteine levels in pregnant women who smoke cigarettes. *Med Hypotheses* 57:792, 2001
- Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al: Changes in D-dimer levels after cesarean section in women with singleton and twin pregnancies. *Thromb Res* 128:e33, 2011
- Mueller MJ, Lebherz TB: Antepartum thrombophlebitis. *Obstet Gynecol* 34:867, 1969
- Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg J-Y, et al: Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 159:293, 2011
- Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV: Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost* 4:496, 2006
- O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ, III, et al: Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Ann Vasc Surg* 25:9, 2011
- Okoroh E, Azonobi I, Grosse S, et al: Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *J Women Health* 21:611, 2012
- Oudkerk M, van Beek JR, Wielopolski P, et al: Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 359:1643, 2002
- Paidas M, Triche E, James A, et al: Recombinant human antithrombin (rhAT) for prevention of venous thromboembolism (VTE) in pregnant patients with hereditary antithrombin deficiency (HD). *Am J Obstet Gynecol* 208:S234, 2013
- Pierangeli SS, Leader B, Barilaro G, et al: Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 38:271, 2011
- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al: Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department. *JACC* 57:700, 2011
- Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW: Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 140:143, 2004
- Revel M-P, Cohen S, Sanchez O, et al: Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 258:590, 2011
- Ridge CA, Mhuircheartaigh JN, Dodd JD, et al: Pulmonary CT angiography protocol adapted to the hemodynamic effects of pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 197:1058, 2011
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 132:171, 2005
- Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al: Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 5:1600, 2007
- Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, et al: Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *Br J Obstet Gynaecol* 109:1020, 2002
- Sabadell J, Casellas M, Alijotas-Reig J, et al: Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149:47, 2010
- Saenz AJ, Johnson NV, Van Cott, EM: Acquired activated protein C resistance cause by lupus anticoagulants. *Am J Clin Pathol* 136:344, 2011
- Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al: Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 115:5, 2010a
- Said JM, Ignjatovic V, Monagle PT, et al: Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy. *Thromb Haemost* 103:984, 2010b
- Said JM, Tsui R, BorgAJ, et al: The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women. *J Thromb Haemost* 10:881, 2012
- Salonvaara M, Kuusmanen K, Mononen T, et al: Diagnosis and treatment of a newborn with homozygous protein C deficiency. *Acta Paediatr* 93:137, 2004
- Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al: Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 81:668, 1999
- Santacroce R, Sarno M, Cappucci F, et al: Low protein Z levels and risk of occurrence of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 4:2417, 2006
- Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, et al: Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Radiol* 61:1, 2006
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368:709, 2013
- Seguin J, Weatherstone K, Nankervis C: Inherited antithrombin III deficiency in the neonate. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148:389, 1994
- Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344:1222, 2001
- Sharpe CJ, Crowther MA, Webert KE, et al: Cerebral venous thrombosis during pregnancy in the setting of type I antithrombin deficiency: case report and literature review. *Transf Med Rev* 25:61, 2011



- Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al: Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 115:14, 2010
- Singhal S, Henderson R, Horsfield K, et al: Morphometry of the human pulmonary arterial tree. *Circ Res* 33:190, 1973
- Smith MP, Norris LA, Steer PJ, et al: Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 190:495, 2004
- Stefano VD, Martinelli I, Mannucci PM, et al: The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 341:801, 1999
- Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 85:462, 1992
- Stewart A: Warfarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate (human). *Am J Health-Syst Pharm* 67:901, 2010
- Sultan AA, West J, Tata LJ, et al: Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 156:366, 2011
- Taniguchi S, Fukuda I, Minakawa M, et al: Emergency pulmonary embolectomy during the second trimester of pregnancy: report of a case. *Surg Today* 38:59, 2008
- Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, et al: Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency. *J Obstet Gynaecol Res* 38:749, 2012
- Tapson VF: Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 358:1037, 2008
- Tengborn L, Bergqvist D, Matzsch T, et al: Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium: is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 160:90, 1989
- van Wijk FH, Wolf H, Piek JM, et al: Administration of low molecular weight heparin within two hours before caesarean section increases the risk of wound haematoma. *Br J Obstet Gynaecol* 109:955, 2002
- Virchow R: *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt: Medinger Sohn & Co., 1856, p 219
- Waldman M, Sheiner E, Vardi IS: Can we profile patients at risk for thrombo-embolic events after delivery: a decade of follow up. *Am J Obstet Gynecol* 208:S234, 2013
- Walker MC, Garner PR, Keely EJ, et al: Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 177:162, 1997
- Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 344:1286, 2001
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349:1227, 2003



# Distúrbios dos Tratos Urinário e Renal

MUDANÇAS DO TRATO URINÁRIO INDUZIDAS PELA GRAVIDEZ ..... 1051

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO ..... 1052

NEFROLITÍASE ..... 1056

GRAVIDEZ APÓS TRANSPLANTE RENAL ..... 1057

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA..... 1058

DOENÇAS GLOMERULARES ..... 1058

DOENÇA RENAL CRÔNICA ..... 1060

LESÃO RENAL AGUDA..... 1063

LESÕES DO TRATO GENITAL INFERIOR ..... 1064

Os distúrbios renais e do trato urinário são comumente encontrados na gravidez; alguns a precedem – um exemplo é a nefrolitíase. Em certas mulheres, as mudanças induzidas pela gravidez podem predispor ao desenvolvimento ou a piora dos distúrbios do trato urinário, como risco acentuado de pielonefrite. Por fim, podem ocorrer complicações exclusivas da gravidez, como a pré-eclâmpsia. Mas, com cuidado pré-natal adequado, a maioria das mulheres que tem esses distúrbios provavelmente não desenvolverá consequências sérias em longo prazo.

MUDANÇAS DO TRATO URINÁRIO INDUZIDAS PELA GRAVIDEZ

As mudanças significativas na estrutura e na função que ocorrem no trato urinário durante a gravidez normal são discutidas no Capítulo 4. Os rins ficam maiores e, como mostrado na Figura 53-1, a dilatação dos cálices renais e uretras pode ser assustadora. Alguma dilatação se desenvolve antes de 14 semanas, devendo-se provavelmente ao relaxamento induzido pela progesterona nas camadas musculares. A dilatação mais acentuada é evidente, começando na metade da gravidez devi-

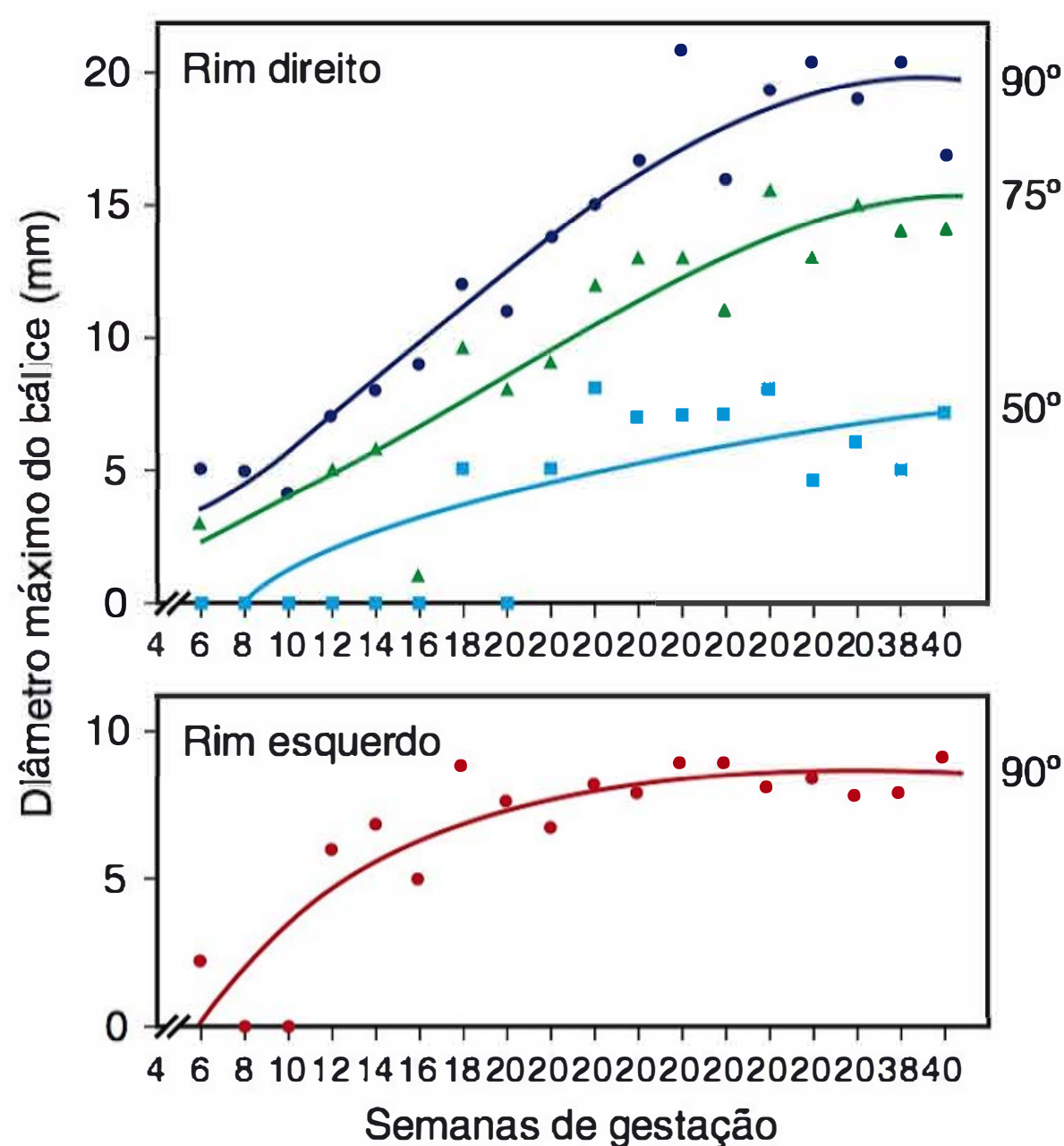
do à compressão ureteral, em especial no lado direito (Faúndes, 1998). Ocorre algum refluxo vesicoureteral durante a gravidez. A importante consequência dessas mudanças fisiológicas é o maior risco de infecção do trato urinário superior e, por vezes, a interpretação equivocada dos estudos feitos para avaliar a obstrução.

A hipertrofia funcional fica evidente logo após a concepção. Os glomérulos são maiores, embora o número de células não aumente (Strevens, 2003). A dilatação intrarrenal induzida pela gravidez – as resistências aferentes e eferentes diminuem – leva ao aumento do fluxo de plasma renal efetivo e à filtração de glomérulos (Helal, 2012; Hussein, 2014). Por volta de 12 semanas de gestação, a taxa de filtração de glomérulos já aumentou 20% acima dos valores não gravídicos (Hladunewich, 2004). Por fim, o fluxo de plasma e a filtração glomerular aumentam em cerca de 40 e 65%, respectivamente. Como consequência, as concentrações de soro de creatinina e ureia diminuem de forma substancial durante a gravidez e os valores em um alcance normal de não gravidez podem ser anormais na gravidez (ver Apêndice). Outras alterações são relacionadas com a manutenção da homeostase acidobásica normal, osmorregulação e retenção de líquido e eletrólito.

Avaliação da função renal durante a gravidez

A urinálise não é essencialmente modificada durante a gravidez, com exceção da glicosúria ocasional. Embora a excreção de proteína normalmente seja maior, raramente atinge níveis detectados pelos métodos de avaliação normais. Como abordado no Capítulo 4, Higby e colaboradores (1994) relataram a excreção de proteína em 24 horas como sendo de 115 mg com um nível de confiança de 95% de 260 mg/dia. Não houve diferenças significativas por trimestre. A albumina constitui apenas uma pequena parte da excreção total de proteína, variando de 5 a 30 mg/dia. A partir de sua revisão, Airol di e Weinstein (2007) concluíram que a proteinúria deve exceder 300 mg/dia para ser considerada anormal. A maioria considera 500 mg/dia importante na hipertensão gestacional. A quantificação da relação





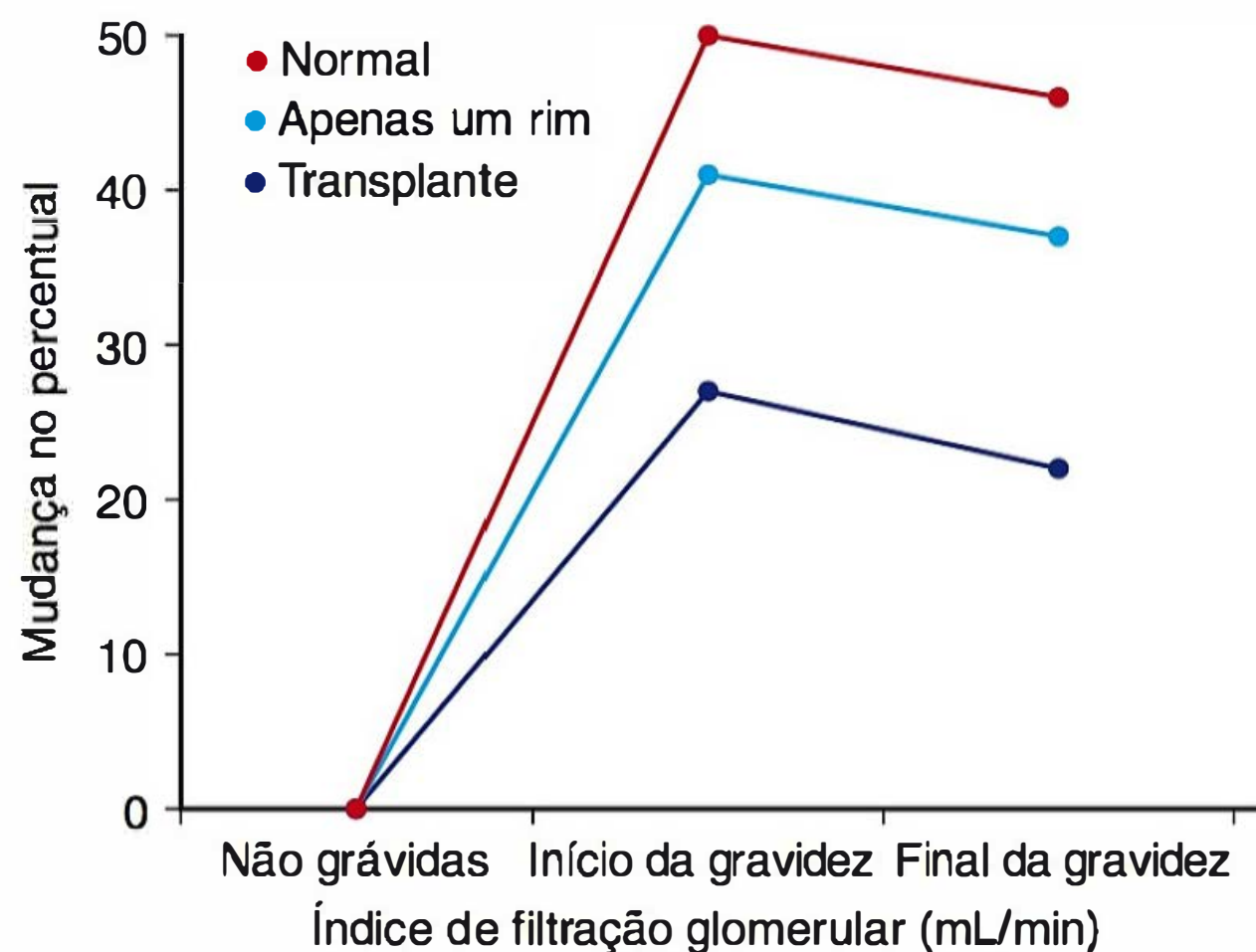
**FIGURA 53-1** Os 50°, 75° e 90° percentis para diâmetros de cálices renais maternos medidos, usando a ultrassonografia, em 1.395 mulheres grávidas de 4 a 42 semanas. (Redesenhada de Friedman, 1998.)

albumina/creatinina (RAC) urinária em uma amostra de urina – idealmente do primeiro jato matinal – é útil para estimar uma relação de excreção de albumina (REA) em 24 horas na qual a RAC (mg/g) se aproxima da REA (mg/24 horas). Alguns laboratórios medem as proteínas totais em vez da albumina.

Stehman-Breen e colaboradores (2002) verificaram que 3% de 4.589 nulíparas tinham *hematúria idiopática*, definida como 1+ ou maior de sangue nas tiras reagentes para análise de urina quando avaliado antes de 20 semanas. Eles relataram também que essas mulheres tinham risco dobrado de pré-eclâmpsia. Em outro estudo de 1.000 mulheres avaliadas durante a gravidez, Brown e colaboradores (2005) relataram uma incidência de 15% de hematúria nas tiras reagentes. A maioria das mulheres tinha traços de níveis de hematúria, e o índice falso-positivo foi de 40%.

Se a creatinina sérica exceder de forma persistente 0,9 mg/dL (75  $\mu$ mol/L), deverá se suspeitar de doença renal intrínseca. Nesses casos, alguns profissionais determinam a depuração da creatinina como uma estimativa do índice de filtração glomerular. A ultrassonografia (US) fornece uma imagem do tamanho renal e consistência relativa, bem como elementos de obstrução (ver [Figura 53-1](#)). A sequência completa da *pielografia intravenosa* não é feita de forma rotineira, mas a injeção por meio de contraste com uma ou duas radiografias abdominais pode ser indicada pela situação clínica ([Capítulo 46](#)). As indicações clínicas usuais para a *cistoscopia* são seguidas. Há uma taxa de complicação de aproximadamente 5% da *ureteroscopia* feita para remoção de pedras durante a gravidez (Johnson, 2012; Semins, 2009). A imagem por ressonância magnética (RM) das massas renais mostrou excelentes resultados (Putra, 2009).

Embora a *biópsia renal* seja executada com relativa segurança durante a gravidez, geralmente ela costuma ser adiada, a menos que seja possível mudar a terapia. A partir de uma revisão de 243 biópsias em gestantes, a incidência de complicação foi de 7%, isso é comparado com 1% nas mulheres no pós-parto



**FIGURA 53-2** Aumento no índice de filtração glomerular com a gravidez em mulheres normais, naquelas estáveis após a nefrectomia unilateral e naquelas com transplante renal bem-sucedido. (Dados de Newcastle-upon-Tyne, 1974-2006, cortesia do Dr. John Davison.)

(Picoli, 2013). Lindheimer e colaboradores (2007a) recomendam sua consideração para a rápida deterioração da função renal sem um caso óbvio ou para a síndrome nefrótica sintomática. Nós e outros consideramos a biópsia útil em casos selecionados para direcionar o manejo (Chen, 2001; Piccoli, 2013). Strevens e colaboradores (2003) executaram uma biópsia renal em 12 voluntárias grávidas *normais*, relatando que cinco tinham endoteliose glomerular leve a moderada. Em contraste, as 27 mulheres com hipertensão proteinúrica possuíam endoteliose, a qual foi em todas, com exceção de uma, de moderada a grave.

### Gravidez após nefrectomia unilateral

Após a remoção de um rim e se o rim remanescente estiver normal, há hipertrofia da função renal. Além disso, com a gravidez, o rim sobrevivente é submetido à hipertrofia adicional da função ([Figura 53-2](#)). Devido a isso, as mulheres com um rim normal não têm, em sua maioria, dificuldade na gravidez (Baylis, 1991). A avaliação funcional minuciosa do rim remanescente é essencial. Por fim, não existem consequências adversas em longo prazo da doação do rim antes da gravidez (Ibrahim, 2009).

## INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Constituem as infecções bacterianas mais comuns durante a gravidez. Embora a *bacteriúria* assintomática seja a mais comum, a infecção sintomática consistem em *cistite* ou ela pode envolver os cálices renais, pelve e parênquima – *pielonefrite*.

Os organismos que causam infecções urinárias são os da flora perineal normal. Cerca de 90% das cepas da *Eschericia coli* que causam pielonefrite não obstrutiva têm *adesinas* como fímbria P e fímbria S. Essas são estruturas de proteína da superfície celular que aumentam a adesão bacteriana e, por causa disso, a virulência (Foxman, 2010; Hooton, 2012). Estas adesões promovem a ligação com as células vaginais e uroepiteliais por meio da expressão do gene *PapG* que codifica a extremidade da fímbria P, bem como pela produção de toxinas e outros fatores de virulência (Spurbeck, 2011).



Os dados sugerem que as gestantes têm sequelas mais graves provenientes da sepse urinária. A reversão das células T auxiliares – razão Th1/Th2 – da gravidez normal é discutida no **Capítulo 4**. Existem várias perturbações da expressão de citocina que foram registradas (Chaemsathong, 2013). As mortes maternas foram atribuídas ao *E. coli* contendo Dr<sup>+</sup> e adesinas P (Sledzinska, 2011). Embora a própria gravidez não aumente esses fatores de virulência, a estase urinária e o refluxo vesicoureteral predis põem a infecções urinárias superiores sintomáticas (Czaja, 2009; Twickler, 1994).

No puerpério, existem vários fatores de risco que predis põem uma mulher a infecções urinárias. A sensibilidade da bexiga ao líquido intravesical muitas vezes é diminuída como uma consequência do trauma do trabalho de parto ou da analgesia de condução (**Capítulo 36**). A sensação da distensão da bexiga também pode ser diminuída pelo desconforto causado por uma episiotomia, lacerações periuretrais ou hematomas na parede vaginal. A diurese pós-parto normal pode piorar a distensão excessiva da bexiga e a cateterização para aliviar a retenção comumente causa infecção urinária. A pielonefrite no pós-parto é tratada de modo semelhante às infecções renais anteparto (McDonnold, 2012).

**Bacteriúria assintomática**

Refere-se a bactérias persistentes que se multiplicam ativamente no trato urinário de mulheres assintomáticas. Sua predominância em mulheres não grávidas é de 5 a 6%, conforme a paridade, raça e estado socioeconômico (Hooton, 2000). A maior incidência é nas múltiparas afro-americanas com trato da célula falciforme, e a incidência mais baixa ocorre nas mulheres brancas afluentes de baixa paridade. A infecção assintomática também é mais comum nas diabéticas (Schneeberger, 2014). Como a maioria das mulheres tem bacteriúria recorrente ou persistente, com frequência descobre-se durante o cuidado pré-natal. A incidência durante a gravidez é similar àquela em mulheres não grávidas, variando de 2 a 7%.

A bacteriúria costuma estar presente na primeira consulta pré-natal. Um resultado positivo inicial de cultura de urina autoriza o tratamento, após o qual menos de 1% das mulheres desenvolve uma infecção do trato urinário (Whalley, 1967). Uma amostra de urina limpa contendo mais de 100.000 organismos por mililitro é o padrão diagnóstico. Pode ser prudente tratar quando as concentrações mais baixas são identificadas, porque a pielonefrite se desenvolve em algumas mulheres com contagens de colônias de 20.000 a 50.000 organismos/mL (Lucas 1993).

**Significado**

Se a bacteriúria assintomática não for tratada, cerca de 25% das mulheres infectadas desenvolverão infecção sintomática durante a gravidez. A erradicação da bacteriúria com agentes antimicrobianos previne a maioria dessas infecções. A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), bem como a U.S. Preventative Task Force (2008) recomendam a avaliação para bacteriúria na primeira consulta pré-natal (**Capítulo 9**). As culturas de urina padrão podem não ser custo-efetivas quando a predominância é baixa. Contudo, os testes de rastreamento menos dispendiosos, como a tira reagente de nitrito da esterase leucocitária, são feitos quando a prevalência é de 2% ou menos

(Rouse, 1995). Devido à alta prevalência no Parkland Hospital – 5 a 8% –, o rastreamento da cultura é feito na maioria das mulheres. A determinação da suscetibilidade não é necessária porque o tratamento inicial é empírico (Hooton, 2012). A técnica de cultura em tiras reagentes para a análise da urina tem excelentes valores de predição positivos e negativos (Mignini, 2009). Com isso, uma tira reagente especial, revestida com ágar, é primeiro colocada na urina e então serve também como uma placa de cultura.

Em alguns estudos, a bacteriúria assintomática esteve associada a fetos prematuros ou com baixo peso no nascimento (Kass, 1962). É ainda mais controverso se a erradicação da bacteriúria diminui essas complicações. Avaliando uma coorte de 25.476 pares de mães e bebês, Schieve e colaboradores (1994) registraram infecção do trato urinário estando associada ao aumento nos riscos de bebês com baixo peso ao nascer, parto pré-termo, hipertensão associada à gravidez e anemia. Tais achados variam daqueles de Gilstrap e colaboradores (1981b) e Whalley (1967). Na maioria dos estudos, a infecção assintomática não é avaliada em separado da infecção renal aguda (Banhidy, 2007). Uma revisão do banco de dados de Cochrane feita por Vasquez e Abalos (2011) descobriu que os benefícios do tratamento para a bacteriúria assintomática são limitados à redução da incidência de pielonefrite.

**Tratamento**

A bacteriúria responde ao tratamento empírico com qualquer um dos vários esquemas antimicrobianos listados na **Tabela 53-1**. Embora a seleção possa ser baseada em suscetibilidades *in vitro*, em nossa extensa experiência, o tratamento oral empí-

**TABELA 53-1** Agentes antimicrobianos orais usados para tratamento das gestantes com bacteriúria assintomática

<b>Tratamento de dose única</b>
Amoxicilina, 3 g
Ampicilina, 2 g
Cefalosporina, 2 g
Nitrofurantoína, 200 mg
Sulfametoxazol-trimetoprima 320/1.600 mg
<b>Curso de três dias</b>
Amoxicilina, 500 mg três vezes ao dia
Ampicilina, 250 mg quatro vezes ao dia
Cefalosporina, 250 mg quatro vezes ao dia
Ciprofloxacina, 250 mg duas vezes ao dia
Levofloxacina, 250 ou 500 mg diários
Nitrofurantoína, 50 a 100 mg quatro vezes ao dia; 100 mg duas vezes ao dia
Sulfametoxazol-trimetoprima, 160/800 mg duas vezes ao dia
<b>Outra</b>
Nitrofurantoína, 100 mg quatro vezes ao dia durante 10 dias
Nitrofurantoína, 100 mg duas vezes ao dia por 5 a 7 dias
Nitrofurantoína, 100 mg na hora de dormir durante 10 dias
<b>Falhas no tratamento</b>
Nitrofurantoína, 100 mg quatro vezes ao dia durante 21 dias
<b>Supressão para a persistência ou recorrência bacteriana</b>
Nitrofurantoína, 100 mg na hora de dormir pelo restante da gravidez



rico durante 10 dias com macrocristais de nitrofurantoína, 100 mg na hora de dormir, geralmente é efetivo. Lumbiganon e colaboradores (2009) relataram resultados satisfatórios com um curso de sete dias de nitrofurantoína, 100 mg administrados duas vezes/dia. A terapia antimicrobiana de dose única também tem sido usada com sucesso para a bacteriúria. A advertência importante é que, independentemente do esquema empregado, a taxa de recorrência é de aproximadamente 30%. Isso pode indicar infecção oculta do trato superior e a necessidade de uma terapia mais longa.

A inspeção periódica é necessária para prevenir as infecções urinárias recorrentes (Schneeberger, 2012). Para a bacteriúria recorrente, temos tido sucesso com a nitrofurantoína, 100 mg administrados por via oral, na hora de dormir, durante 21 dias (Lucas, 1994). Para as mulheres com recorrências persistentes ou frequentes de bacteriúria, a terapia supressiva para o restante da gravidez pode ser aplicada. Rotineiramente, usamos a nitrofurantoína, 100 mg via oral na hora de dormir. Esse fármaco raramente pode causar uma reação pulmonar aguda que se dissipa com a interrupção do tratamento (Bogges, 1996).

### ■ Cistite e uretrite

A infecção do trato urinário inferior durante a gravidez pode se desenvolver sem bacteriúria assintomática antecedente (Harris, 1981). A cistite caracteriza-se pela disúria, urgência e frequência, mas com poucos achados sistêmicos associados. Piúria e bacteriúria geralmente são encontradas. A hematúria microscópica é comum, e às vezes há uma hematúria grosseira proveniente da cistite hemorrágica (Fakhoury, 1994). Embora a cistite geralmente não seja complicada, o trato urinário superior pode ficar envolvido pela infecção ascendente. Quase 40% das gestantes com pielonefrite aguda têm sintomas precedentes de infecção no trato inferior (Gilstrap, 1981a).

As mulheres com cistite logo respondem a qualquer um de vários regimes. A maioria dos regimes de três dias listados na [Tabela 53-1](#) é 90% efetiva (Fihn, 2003). A terapia de dose única é menos efetiva, e, se usada, a pielonefrite concomitante deve ser excluída com segurança.

Os sintomas do trato urinário inferior com piúria acompanhada de cultura de urina estéril podem ser da uretrite causada por *Chlamydia trachomatis*. A cervicite mucopurulenta geralmente coexiste, e a terapia com eritromicina é efetiva. ([Capítulo 65](#)).

### ■ Pielonefrite aguda

A infecção renal é uma das complicações médicas mais sérias da gravidez. Em um estudo da Nationwide Inpatient Sample de 2006, feito por Jolley e colaboradores (2012), houve quase 29.000 hospitalizações por pielonefrite aguda. As taxas foram mais altas para adolescentes em 17,5 por 1.000 e para mulheres hispânicas em 10,1 por 1.000. Em outro estudo de mais de 70.000 gestações em uma organização de cuidado, Gazmararian e colaboradores (2002) relataram que 3,5% das admissões anteparto eram por infecção urinária. A seriedade potencial é salientada pelas observações de Snyder e colaboradores (2013) de que a pielonefrite era a causa principal do choque séptico durante a gravidez. E, em um balanço de dois anos de admissões no Parkland Hospital Obstetrical Intensive Care Unit, 12% das admissões anteparto eram para a síndrome de sepse causada pela pielonefrite (Zeeman, 2003). Existe também a preocupa-

ção de que a sepse urinária possa estar relacionada com um aumento na incidência da paralisia cerebral em fetos prematuros (Jacobsson, 2002). Felizmente, parece não haver sequelas maternas sérias em longo prazo (Raz, 2003).

### Achados clínicos

A infecção renal se desenvolve com mais frequência no segundo trimestre e nuliparidade e idade jovem são os fatores de risco associados (Hill, 2005). A pielonefrite é unilateral e do lado direito em mais da metade dos casos, e é bilateral em um quarto. Costuma ocorrer um início abrupto com febre, calafrios e dor aguda em uma ou em ambas as regiões lombares. Anorexia, náuseas e vômitos podem piorar a desidratação. Em geral, a sensibilidade pode ser extraída pela percussão em um dos ou em ambos os ângulos costovertebrais. O sedimento urinário contém muitos leucócitos, frequentemente em cachos, e numerosas bactérias. A bacteriemia é demonstrada em 15 a 20% dessas mulheres. O *E. coli* é isolado da urina ou sangue em 70 a 80% das infecções. A *Klebsiella pneumoniae* em 3 a 5%. As espécies de *Enterobacter* ou *Proteus* em 3 a 5% e os organismos gram-positivos, incluindo *Streptococcus* do grupo B e *S. aureus*, em até 10% dos casos (Hill, 2005; Wing, 2000). O diagnóstico diferencial inclui, entre outros, parto, corioamnionite, apendicite, descolamento prematuro de placenta ou infarto de miocárdio. A evidência da síndrome séptica é comum, o que se discute em detalhes no [Capítulo 47](#).

A creatinina do plasma deve ser monitorada porque os estudos iniciais reportam que 20% das mulheres grávidas desenvolveram disfunção renal. Contudo, mais achados recentes mostram isso como sendo apenas de 5% com a reanimação agressiva de líquido (Hill, 2005). Estudos de acompanhamento demonstram que tal dano induzido pela endotoxina é reversível em longo prazo. Graus variados de insuficiência respiratória da lesão alveolar induzida pela endotoxina manifestam-se em até 10% das mulheres, podendo resultar em edema pulmonar franco (Cunningham, 1987; Sheffield, 2005; Snyder, 2013). Em alguns casos, a lesão pulmonar pode ser tão grave que chegue a causar *síndrome da angústia respiratória aguda* (SARA) ([Figura 53-3](#)).

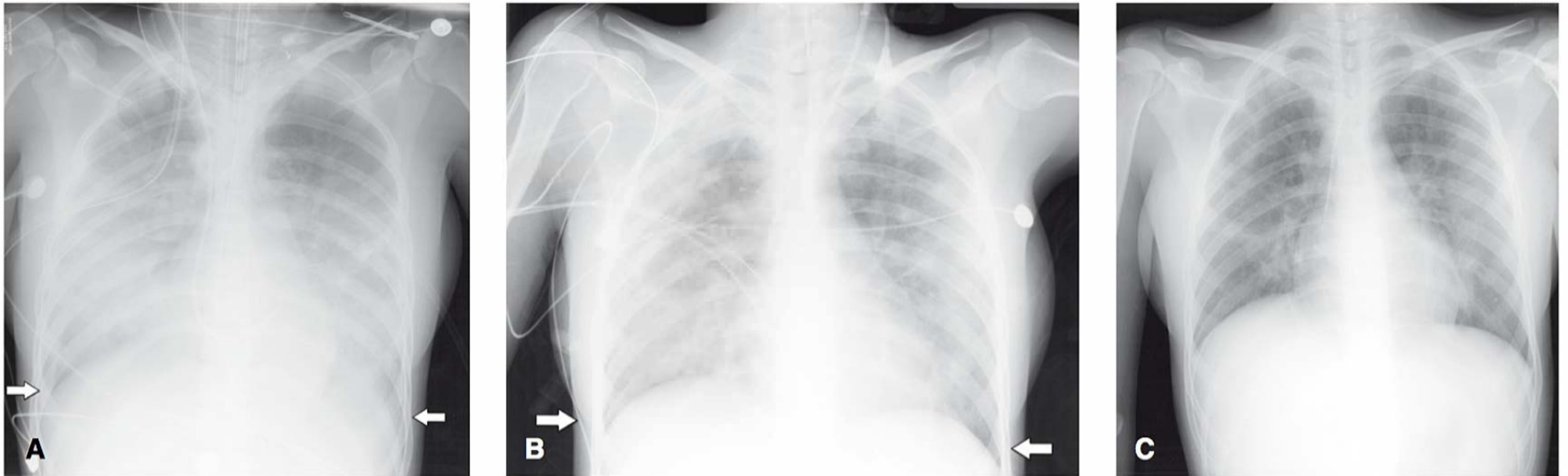
A atividade uterina por endotoxina é comum, estando relacionada à gravidade da febre (Graham, 1993). No estudo de Millar e colaboradores (2003), as mulheres com pielonefrite tinham uma média de cinco contrações por hora na admissão, diminuindo para duas por hora em 6 horas de administração de líquido intravenoso e antimicrobiano. Como discutido no [Capítulo 47](#), a terapia com  $\beta$ -agonista para a tocolise aumenta a probabilidade de insuficiência respiratória, pelo edema relacionado à permeabilidade, por causa das propriedades de retenção de líquido e sódio desses agentes (Lamont, 2000). A incidência do edema pulmonar em mulheres com pielonefrite que receberam  $\beta$ -agonistas foi reportada em 8%, um aumento de quatro vezes sobre o esperado (Towers, 1991).

A *hemólise* induzida pela endotoxina é comum, e aproximadamente 33% das pacientes com pielonefrite desenvolvem anemia (Cox, 1991). Com a recuperação, a regeneração da hemoglobina é normal porque a infecção aguda não afeta a produção de eritropoietina (Cavenee, 1994).

### Tratamento

Um esquema de tratamento da pielonefrite aguda é mostrado na [Tabela 53-2](#). Embora nós rotineiramente obtenhamos culturas de urina e sangue, ensaios prospectivos as mostram com





**FIGURA 53-3** Uma série de radiografias torácicas de projeção anteroposterior da melhora da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) em uma gestante no segundo trimestre com pielonefrite grave. **A.** Um processo de infiltração extenso e obliteração total do diafragma (*setas brancas*) é observado. **B.** É observada aeração melhorada dos campos pulmonares bilateralmente à medida que a doença pleural se resolve (*setas*). **C.** Visualização acentuadamente melhorada dos campos pulmonares com atelectasia semelhante à placa residual e aparência normal do diafragma.

utilidade clínica limitada (Wing, 2000). A *hidratação intravenosa para assegurar o desfecho urinário adequado é o principal marco do tratamento*. Os antimicrobianos também devem ser prontamente iniciados, contudo sua administração pode, no início, piorar a endotoxemia da lise bacteriana. A contínua supervisão para a piora da síndrome da sepsse deve ser monitorada pela determinação seriada do débito urinário, pressão arterial, pulso e temperatura. A febre alta deve ser abaixada com uma cobertura de resfriamento ou paracetamol. Isso é especialmente importante no início da gravidez devido aos possíveis efeitos teratogênicos da hipertermia (**Capítulo 14**).

A terapia antimicrobiana geralmente costuma ser empírica; e a ampicilina mais gentamicina, cefazolina ou ceftriaxona, ou um antibiótico de amplo espectro tiveram efetividade de 95% nos ensaios randomizados (Sanchez-Ramos, 1995; Wing, 1998, 2000). Menos da metade das cepas da *E. coli* é sensível à ampicilina *in vitro*, mas as cefalosporinas e gentamicina geralmente têm excelente atividade. A creatinina sérica deve ser monitorada se são administrados fármacos nefrotóxicos. O tratamento inicial no Parkland Hospital é ampicilina mais gentamicina. Alguns profissionais recomendam substitutos adequados se os estudos bacterianos mostrarem resistência *in*

*vitro*. Com qualquer um dos regimes discutidos, a resposta é, na maioria dos casos, relativamente imediata, e 95% das mulheres não têm mais febre em 72 horas (Hill, 2005; Sheffield, 2005; Wing, 2000). Após a alta, a maioria recomenda terapia oral por 7 a 14 dias (Hooton, 2012).

**Infecção persistente.** Em geral, a hidratação intravenosa e a terapia antimicrobiana são acompanhadas por liquefação gradual de aproximadamente  $-17^{\circ}\text{C}$  por dia. Com a febre persistente ou falta de melhora clínica em 48 a 72 horas, a obstrução do trato urinário ou outra complicação, ou ambas, são consideradas. A ultrassonografia renal é recomendada para procura por obstrução manifestada por dilatação ureteral ou pielocalicial (Seidman, 1998). Embora a maioria das mulheres com infecção contínua não apresente evidência de obstrução, algumas são consideradas como tendo cálculos. Mesmo que a ultrassonografia renal detecte hidronefrose, a litíase nem sempre é visualizada na gravidez (Butler, 2000; Maikranz, 1987). Se houver forte suspeita de litíase apesar de uma US não diagnóstica, uma radiografia abdominal simples identificará em quase 90% das vezes. O *pielograma intravenoso de uma tomada* – uma radiografia simples obtida 30 minutos após a injeção de contraste – quase sempre fornece a imagem adequada (Butler, 2000).

Em algumas mulheres, a imagem por RM pode revelar a causa da infecção persistente (Spencer, 2004). Mesmo sem a obstrução urinária, a infecção persistente pode ocorrer devido a um abscesso intrarrenal ou perinéfrico, ou fleimão (Cox, 1988; Rafi, 2012). O alívio da obstrução é importante e um método é a colocação cistoscópica de um *stent* ureteral duplo J (Rodriguez, 1988). Como esses *stents* são geralmente deixados no local até após o parto, eles com frequência tornam-se encrustados e requerem substituição. Nós descobrimos que a nefrostomia percutânea é preferível porque os *stents* são substituídos com mais facilidade. Por fim, a remoção cirúrgica das pedras pode ser necessária em algumas mulheres.

**Manejo da pielonefrite ambulatorial.** O manejo ambulatorial é uma opção para as mulheres não grávidas com pielonefrite não complicada (Hooton, 2012). Wing e colaboradores (1999) descreveram o tratamento ambulatorial em 92 gestantes que inicialmente receberam duas doses de 1 g de ceftriaxona intramuscular no hospital com um intervalo de 24 horas. Nesse

**TABELA 53-2** Tratamento de mulher grávida com pielonefrite aguda

Hospitalizar a paciente
Obter culturas de sangue e urina
Avaliar o hemograma, a creatinina sérica e os eletrólitos
Monitorar com frequência os sinais vitais, incluindo o débito urinário – considerar um cateter interno
Estabelecer o débito urinário $\geq 50$ mL/hora com solução cristaloide intravenosa
Administrar terapia antimicrobiana intravenosa (ver texto)
Obter radiografia torácica se houver dispneia ou taquipneia
Repetir a hematologia e os estudos químicos em 48 horas
Mudar para antimicrobianos orais quando afebril
Dar alta quando estiver afebril por 24 horas, considerar a terapia antimicrobiana por 7 a 10 dias
Repetir a cultura de urina 1 a 2 semanas após conclusão da terapia antimicrobiana

Modificada de Lucas, 1994; Sheffield, 2005.



ponto, 33% foram consideradas candidatas à terapia ambulatorial, tendo sido randomizadas para receber alta e para antimicrobianos orais ou para continuar hospitalizadas recebendo a terapia intravenosa. Cerca de 33% do grupo de manejo ambulatorial foram incapazes de aderir ao seu respectivo regime de tratamento, tendo sido hospitalizadas. Estes achados sugerem que o tratamento ambulatorial é aplicável em pouquíssimas gestantes.

### Inspeção

A infecção recorrente, assintomática ou sintomática, é comum, desenvolvendo-se em 30 a 40% das mulheres após a conclusão do tratamento para a pielonefrite (Cunningham, 1973). A menos que outras medidas sejam tomadas para garantir a esterilidade da urina, a nitrofurantoína, 100 mg por via oral na hora de dormir, deve ser administrada pelo restante da gravidez (Van Dorsten, 1987).

### Nefropatia de refluxo

O refluxo vesicoureteral no início da infância pode causar infecções do trato urinário recorrentes e, assim, a nefrite intersticial crônica subsequente foi atribuída à *pielonefrite crônica*. Além disso, descobriu-se também que o refluxo estéril de alta pressão prejudicava o crescimento renal normal. Combinados, isso levou à cicatrização intersticial em placa, à atrofia tubular e a uma perda de massa metanéfrica, e é chamado de *nefropatia de refluxo*. Nos adultos, as complicações em longo prazo incluem hipertensão, que pode ser bem grave se houver um dano real visível (Diamond, 2012; Köhler, 2003).

Talvez metade das mulheres com nefropatia de refluxo foi tratada durante a infância para infecções renais. Dessas, muitas também tiveram correção cirúrgica do refluxo na infância e comumente apresentaram bacteriúria quando grávidas (Mor, 2003). Na outra metade das mulheres com nefropatia de refluxo, não há uma história evidente de cistite recorrente, pielonefrite aguda ou doença obstrutiva (Diamond, 2012). Registros descrevendo 939 gestações em 379 mulheres com nefropatia de refluxo indicam que a função renal prejudicada e a cicatrização renal bilateral estavam associadas ao aumento nas complicações maternas (El-khatib, 1994; Jungers, 1996; Köhler, 2003). A doença renal crônica e o desfecho da gravidez são abordados posteriormente.

## NEFROLITÍASE

A litíase renal se desenvolve em 7% das mulheres durante sua vida, com idade média de início aos 30 anos (Asplin, 2012). Os sais de cálcio compreendem aproximadamente 80% dos cálculos, e até a metade das mulheres afetadas têm *hipercalcúria idiopática familiar* poligênica (Worcester, 2010). O hiperparatireoidismo deve ser descartado. Embora os cálculos de oxalato de cálcio nas mulheres jovens não gestantes são mais comuns, a maioria dos cálculos na gravidez – 65 a 75% – são fosfato de cálcio ou hidroxapatita (Ross, 2008; Tan, 2013). Os pacientes que têm um cálculo formam outro a cada 2 a 3 anos.

De modo contrário aos ensinamentos anteriores, uma dieta pobre em cálcio *promove* a formação de cálculo. A prevenção das recorrências com hidratação, bem como dieta baixa em sódio e proteína é atualmente recomendada (Asplin, 2012). Os diuréticos de tiazida também diminuem a formação de cálcu-

los. Em geral, obstrução, infecção, dor intratável e sangramento intenso são indicações para a remoção de cálculos. A remoção em uma cesta flexível via cistoscopia, embora usada com menos frequência que no passado, ainda é uma consideração razoável para gestantes. Nas pacientes não grávidas, na maioria dos casos, a destruição do cálculo pela *litotripsia* é preferida, em vez da terapia cirúrgica. Contudo, há informação limitada sobre o uso desses procedimentos durante a gravidez, não sendo eles recomendados.

### Litíase durante a gravidez

A incidência de litíase que complica a gravidez tem sido registrada com a variabilidade disseminada. Na parte inferior, Butler e colaboradores (2000) descobriram a incidência sendo de 0,3 admissões por 1.000 gestações em mais de 186.000 partos no Parkland Hospital. Em um estudo com base na população israelita, a incidência em quase 220.000 gestações foi 0,8 por 1.000 (Rosenberg, 2011). Em um estudo com base na população do estado de Washington, Swartz e colaboradores (2007) registraram uma incidência de 1,7 por 1.000 gestações. Os cálculos renais são raros, mas infecção recorrente e trabalho de parto obstruído pelos cálculos foram registrados (Ait Benkaddour, 2006; Ruan, 2011).

Os dados são conflitantes a respeito de se as mulheres com cálculos renais têm ou não um risco aumentado de baixo peso ao nascer e bebês pré-termo. O estudo de controle de caso feito por Swartz e colaboradores (2007) de 2.239 mulheres com nefrolitíase registrou parto pré-termo excessivo – 10,6 *versus* 6,4% – comparado com os controles normais. O mais recente estudo de caso-controle com base na população nacional proveniente de Taiwan também registrou aumentos de 20 a 40% no baixo peso ao nascer e em partos pré-termo (Chung, 2013). Ao contrário, um estudo de caso-controle da Hungria registrou que os desfechos da gravidez, incluindo o parto pré-termo, foram similares em mulheres com cálculos e controles normais (Banhidy, 2007). As conclusões comparáveis foram extraídas do estudo populacional israelita observado anteriormente (Rosenberg, 2011).

### Diagnóstico

Há alguma evidência que de as gestantes possam ter menos sintomas com a passagem do cálculo devido à dilatação do trato urinário (Hendricks, 1991; Tan, 2013). Mais de 90% das gestantes com nefrolitíase apresentam dor. A hematúria grosseira é menos comum do que nas mulheres não grávidas e foi registrada como um sintoma presente em 23% das mulheres descritas por Butler e colaboradores (2000). Contudo, em outro estudo, Lewis e colaboradores (2003) descobriram que apenas 2% tinham hematúria. A ultrassonografia é geralmente selecionada para visualizar os cálculos, mas, como abordado anteriormente, muitos não são detectados porque a hidronefrose pode obscurecer os achados (McAleer, 2004). Se houver dilatação anormal sem visualização de cálculo, o pielograma de uma tomada poderá ser útil. A ultrassonografia com Doppler colorido transabdominal para detectar a ausência de “jatos” ureterais de urina na bexiga foi usada para excluir a obstrução (Asrat, 1998).

O rastreamento por tomografia computadorizada (TC) helicoidal é o método de imagem para mulheres não grávidas, contudo, se possível, ela é evitada durante a gravidez. (Brown, 2010). Se for usada, os cortes podem ser ajustados conforme



necessário (**Capítulo 46**). Para as gestantes, White e colaboradores (2007) recomendam a TC helicoidal não aumentada e citam uma dose de radiação fetal média de 7 mGy. Essas exigências têm levado alguns profissionais a recomendar a imagem por RM como teste de segunda linha após a ultrassonografia não diagnóstica (Masselli, 2013).

### Tratamento

O tratamento depende dos sintomas e da idade gestacional (Semins, 2013). Hidratação intravenosa e analgésicos devem sempre ser administrados. Na metade das mulheres com cálculos sintomáticos, a infecção será identificada e é tratada de forma incisiva. Embora os cálculos não causem com frequência obstrução sintomática durante a gravidez, a pielonefrite persistente deve incitar a procura pela obstrução devido à nefrolitíase.

Cerca de 65 a 80% das mulheres assintomáticas terão melhora com a terapia conservadora e os cálculos somem de forma espontânea (Tan, 2013). Outras requerem um procedimento invasivo como o *stent* ureteral, ureteroscopia, nefrostomia percutânea, litotripsia a *laser* transuretral ou extração com cesta (Butler, 2000; Semins, 2010). A necessidade pela fluoroscopia limita a utilidade da nefrolitotomia percutânea (Toth, 2005). No estudo de caso-controle anteriormente citado por Swartz e colaboradores (2007), houve 623 procedimentos realizados em 2.239 gestantes sintomáticas, mas menos de 2% precisou de exploração cirúrgica.

Como observado anteriormente, a litotripsia por ondas de choque extracorpórea é contraindicada na gravidez. Watterson e colaboradores (2002) descreveram um Holmium transuretral bem-sucedido: litotripsia com YAG *laser* em 9 de 10 mulheres. Semins e Matlaga (2010) descobriram que a remoção ureteroscópica também é segura na gravidez.

## GRAVIDEZ APÓS TRANSPLANTE RENAL

Em 2013, houve aproximadamente 97.000 registros na lista de espera para um transplante de rim por meio do Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) (2013). O índice de sobrevivência ao enxerto de um ano é de 95% para os enxertos de doadores vivos e 89% para os de doadores mortos (Carpenter, 2008). Os índices de sobrevivência quase dobraram entre 1988 e 1996 devido, em grande parte, à introdução da ciclosporina e muromonabe CD3 (anticorpo monoclonal OKT3) para prevenir e tratar a rejeição do órgão. Desde então, o micofenolato de mofetila e o tacrolimo têm reduzido episódios de rejeição aguda; contudo, o micofenolato de mofetila é considerado teratogênico (Briggs, 2011). No relato do National Transplant Pregnancy, 23% dos fetos expostos ao micofenolato apresentaram defeitos no nascimento (Coscia, 2010). É importante salientar que a recuperação da função renal após o transplante restaura prontamente a fertilidade nas mulheres em idade reprodutiva (Hladunecich, 2011; Lessan-Pezeshki 2004). Mais de 50% das receptoras de transplante registraram que não foram aconselhadas sobre a contracepção (French, 2013).

### Desfechos da gravidez

Coscia e colaboradores (2010) revisaram os desfechos de 2.000 gestações em transplantadas como registrado no National Transplantation Pregnancy Registry. A maioria foi tratada com ciclosporina e tacrolimo e cerca de 75% das gestações resultaram

em um nascido vivo. Desfechos similares foram descritos para o Australian and New Zealand Transplant Registry por Wyld e colaboradores (2013). Bramham e colaboradores (2012) identificaram 105 gestações em receptoras de transplante renal no United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS). Excluídos nove abortamentos, houve apenas uma morte perinatal e 97 crianças vivas. Metade nasceu antes de 37 semanas de gestação, mas apenas 9% antes de 32 semanas. Metade nasceu pesando menos de 2.500 g e um quarto teve restrição de crescimento. É importante salientar que a incidência de malformações fetais não aumentou, com exceção daquelas que não tomaram micofenolato de mofetila (Coscia, 2010). A gestação gemelar também foi descrita após o transplante renal (Gizzo, 2014).

A incidência de pré-eclâmpsia é alta em todas as receptoras de transplante (Brosens, 2013). No UK National Cohort Study registrado por Bramham e colaboradores (2013), a incidência de pré-eclâmpsia foi de 22%. A partir de sua revisão, Josephson e McKay (2011) citam uma incidência de 33% das gestações, mas questionam a validade desta frequência. Em alguns casos, é difícil distinguir a rejeição da pré-eclâmpsia. Sendo assim, a incidência de episódios de rejeição foi de apenas 3%. As infecções virais – em especial as infecções por *polyomavirus hominis* 1, também chamado de vírus BK, são frequentes. Além disso, o diabetes gestacional é encontrado em cerca de 5%. Ambos provavelmente estão relacionados com a terapia por imunossupressão. Resultados similares têm sido registrados por vários outros investigadores (Al Duraihimh, 2008; Cruz Lemini, 2007; Gharafi, 2008; Gutierrez, 2005).

Lindheimer (2007a) e Josephson (2011) e colaboradores recomendam que as mulheres que se submetem à transplante devem preencher vários requisitos antes de tentar engravidar. Primeiro, elas devem gozar de boa saúde geral por pelo menos 1 a 2 anos antes do transplante. Também, devem ter a função renal estável sem insuficiência renal grave – creatinina sérica inferior a 2 mg/dL e preferivelmente inferior a 1,5 mg/dL – e proteinúria inferior a 500 mg/dia. Não deve haver evidência de rejeição ao enxerto por seis meses e a distensão pielocalicial por meio da urografia não deve ser aparente. Por fim, não deve receber fármacos teratogênicos, e a terapia à base de fármacos é reduzida aos níveis de manutenção.

A ciclosporina ou o tacrolimo são rotineiramente administrados aos receptores de transplante renal (Jain, 2004). Os níveis de ciclosporina no sangue durante a gravidez diminuem, embora isso não seja reportado como estando associado a episódios de rejeição (Thomas, 1997). Infelizmente, tais agentes são nefrotóxicos podem causar hipertensão renal. Na verdade, provavelmente contribuam de forma substancial para a doença renal crônica que se desenvolve em 10 a 20% das pacientes com transplante de órgão sólido não renal (Goes, 2007).

Persiste uma preocupação sobre a possibilidade de efeitos tardios na prole sujeita à terapia de imunossupressão no útero, como malignidade, disfunção da célula germinativa e malformações nas crianças da prole. Além disso, a ciclosporina é secretada no leite materno e, pelo menos em uma oportunidade, produziu níveis séricos terapêuticos na criança que amamentava (Moretti, 2003).

Por fim, embora a hiperfiltração renal induzida pela gravidez possa teoricamente, em longo prazo, prejudicar a sobrevivência do enxerto, Sturgiss e Davison (1995) não encontraram evidência para isso em um estudo caso-controle de 34 receptores de aloenxerto seguido de uma média de 15 anos.



## Tratamento

A supervisão próxima é necessária. A bacteriúria assintomática deve ser tratada e, se recorrente, o tratamento supressivo deve ser realizado pelo restante da gravidez. As concentrações seriadas de enzimas hepáticas e contagens sanguíneas devem ser monitoradas para efeitos tóxicos da azatioprina e ciclosporina. Recomenda-se a medida dos níveis de ciclosporina sérica. O diabetes gestacional será mais comum se corticosteroides forem administrados, e o diabetes assintomático deve ser excluído com teste de tolerância à glicose feito em cerca de 26 semanas de gestação. A supervisão para infecções oportunistas provenientes do vírus do herpes, do citomegalovírus e da toxoplasmose é importante porque essas infecções são comuns. Alguns recomendam a inspeção para o vírus BK em mulheres com história de infecção (Josephson, 2011). O tratamento é complicado.

A função renal deve ser monitorada, e, como mostrado na **Figura 53-2**, o índice de filtração glomerular geralmente aumenta 20 a 25%. Se for detectado um aumento significativo na creatinina sérica, sua causa deverá ser determinada. As possibilidades consistem em rejeição aguda, toxicidade da ciclosporina, pré-eclâmpsia, infecção e obstrução do trato urinário. A evidência de pielonefrite ou rejeição ao enxerto deve evocar a internação para o tratamento agressivo. Estudos de imagem e biópsia do rim podem ser indicados. A mulher deve ser cuidadosamente monitorada para desenvolvimento ou piora da hipertensão subjacente e, em especial, da pré-eclâmpsia sobreposta. O tratamento da hipertensão durante a gravidez é o mesmo que para as pacientes não transplantadas.

Em virtude do aumento nas incidências da restrição ao crescimento fetal e parto pré-termo, uma supervisão fetal atenta é indicada (**Capítulos 42 e 44**). Embora a cesariana seja reservada para indicações obstétricas, às vezes o rim transplantado obstrui o parto. Em todas as mulheres com transplante renal, o índice de cesariana excede 60% (Bramham, 2013; Rocha, 2013).

## DOENÇA RENAL POLICÍSTICA

Essa doença geralmente sistêmica, autossomicamente dominante, afeta em primeiro lugar os rins. Sua fisiopatologia básica é a de uma *ciliopatía* (Hildebrandt, 2011). A doença é encontrada em um de cada 800 nascidos vivos e causa aproximadamente 10% da doença renal terminal nos EUA (Bargman, 2012). Embora geneticamente heterogênea, quase 85% dos casos devem-se a mutações no gene PKD1 no cromossomo 16, e os 15% restantes a mutações no gene PKD2 no cromossomo 4 (Salant, 2012). O diagnóstico pré-natal fica disponível se a mutação foi identificada em um membro da família ou a ligação foi estabelecida na família.

As complicações renais são mais comuns em homens do que em mulheres, e os sintomas costumam aparecer na terceira ou quarta décadas de vida. Dor no flanco, hematúria, proteinúria, massas abdominais e cálculos associados, bem como infecção, constituem achados comuns. A hipertensão desenvolve-se em 75%, e a progressão para a insuficiência renal é um grande problema. A insuficiência renal aguda sobreposta também pode se desenvolver da infecção ou obstrução da angulação ureteral pelo deslocamento do cisto.

Outros órgãos costumam ser envolvidos. O envolvimento hepático é mais comum e mais agressivo em mulheres do que

homens (Chapman, 2003). Os *cistos hepáticos* assintomáticos coexistem em 33% dos pacientes com rins policísticos. É importante salientar que aproximadamente 10% das pacientes com doença renal policística morrem da ruptura de *aneurisma saculado intracraniano*. Até um quarto das pacientes possuem *lesões valvares cardíacas*, com prolapso da valva mitral e insuficiências mitral, aórtica e tricúspide.

## Desfechos da gravidez

O prognóstico da gravidez em mulheres com doença renal policística depende do grau de hipertensão associada e de insuficiência renal. As infecções do trato urinário são comuns. Chapman e colaboradores (1994) compararam a gravidez em 235 mulheres afetadas que tiveram 605 gestações com as de 108 membros da família não afetados que tiveram 244 gestações. Os índices da complicação perinatal composta foram similares – 33 *versus* 26% –, mas a hipertensão, incluindo pré-eclâmpsia, era mais comum em mulheres com rins policísticos. A gravidez não parece acelerar o curso natural da doença (Lindheimer, 2007b).

## DOENÇAS GLOMERULARES

O glomérulo e seus capilares estão sujeitos a uma grande quantidade e variedade de condições, e agentes que podem levar a doenças agudas e crônicas. O dano glomerular pode ser causado por vários agentes como toxinas ou infecções, ou por doenças sistêmicas como hipertensão ou diabetes. Ele também pode ser idiopático. Quando há inflamação capilar, o processo é chamado de *glomerulonefrite* e, em muitos desses casos, um processo autoimune está envolvido. A doença glomerular ou glomerulonefrite pode resultar de um simples estímulo como infecções estreptocócicas do grupo A. Contudo, ela pode ser uma manifestação de uma doença multissistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico ou diabetes (Sethi, 2012).

A glomerulonefrite persistente eventualmente leva ao declínio da função renal. A progressão é variável e muitas vezes só se torna aparente depois que a insuficiência renal crônica é diagnosticada, conforme discutido adiante. Lewis e Neilsen (2012) agrupam lesões glomerulares em seis síndromes com base nos padrões clínicos (**Tabela 53-3**). Algumas doenças subjacentes – os exemplos incluem infecções, vasculites e diabetes – podem resultar em um padrão clínico em indivíduos diferentes. Por fim, dentro de cada uma dessas categorias, existem doenças encontradas em mulheres jovens e, portanto, podem anteceder ou se manifestar pela primeira vez durante a gravidez.

## Síndrome nefrítica aguda

A glomerulonefrite aguda pode resultar de qualquer uma de várias causas, como mostrado na **Tabela 53-3**. A apresentação clínica normalmente inclui hipertensão, hematúria, cilindros hemáticos, piúria e proteinúria. Existem variados graus de insuficiência renal, bem como retenção de sal e água, que causam edema, hipertensão e congestão circulatória (Lewis, 2012). O prognóstico e o tratamento de síndromes nefríticas dependem da sua etiologia. Algumas desaparecem de forma espontânea ou com tratamento. Contudo, em algumas pacientes, a *glomerulonefrite rapidamente progressiva* leva à insuficiência renal



**TABELA 53-3** Padrões de glomerulonefrite clínica

<b>Síndromes nefríticas agudas:</b> pós-estreptocócica, endocardite infecciosa, LES, doença antimembrana basal glomerular, nefropatia por IgA, vasculite do ANCA, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, glomerulonefrite membranoproliferativa e mesangioproliferativa
<b>Síndromes pulmão-rim:</b> síndrome de Goodpasture, vasculite do ANCA, púrpura de Henich-Schönlein, crioglobulinemia.
<b>Síndromes nefróticas:</b> doença de lesão mínima, glomerulosclerose segmentar focal, glomerulonefrite membranosa, diabetes, amiloidose, outras.
<b>Síndromes da membrana basal:</b> doença anti-MBG, outras.
<b>Síndromes vasculares glomerulares:</b> aterosclerose, hipertensão crônica, doença da célula falciforme, microangiopatias trombóticas, síndrome do anticorpo antifosfolípido, vasculite do ANCA, outras.
<b>Síndromes associadas com doença infecciosa:</b> pós-estreptocócica, endocardite infecciosa, HIV, HBV, HCV, sífilis, outras.

ANCA, anticorpo anticitoplasma do neutrófilo; anti-MBG, antimembrana basal glomerular; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IgA, imunoglobulina A; LES, lúpus eritematoso sistêmico.  
Adaptada de Lewis, 2012.

terminal, ao passo que, em outras, a *glomerulonefrite crônica* desenvolve-se com a doença renal de avanço lento.

O protótipo é a *glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda*, que é de interesse histórico porque foi confundida com eclâmpsia até a metade do século XIX. A *nefropatia por imunoglobulina (Ig)A*, também conhecida como *doença de Berger*, é a forma mais comum de glomerulonefrite aguda em todo o mundo (Wyatt, 2013). A forma isolada ocorre esporadicamente e pode estar relacionada à *púrpura de Henoch-Schönlein* como a forma sistêmica (Donadio, 2002). A nefrite isolada pode ser devida a anticorpos antimembrana basal glomerular (MBG). Eles também podem envolver os pulmões para se manifestarem como uma síndrome pulmão-rim com hemorragia alveolar, denominada *síndrome de Goodpasture* (Bazari, 2012; Vasilou, 2005).

## Gravidez

As síndromes nefríticas durante a gravidez podem ser difíceis de diferenciar da pré-eclâmpsia grave ou da eclâmpsia. Um exemplo é o lúpus eritematoso sistêmico com um surto durante a segunda metade da gravidez (Bramham, 2012; Zhao, 2013). Em alguns casos, a biópsia renal pode ser necessária para determinar a etiologia, bem como para direcionar o tratamento (Lindheimer, 2007a; Ramin, 2006). Isso é discutido com mais detalhes no [Capítulo 59](#).

Qualquer que seja a etiologia subjacente, a glomerulonefrite aguda tem profundos efeitos sobre o desfecho da gravidez. Em um estudo mais antigo, Packham e colaboradores (1989) descreveram 395 gestações em 238 mulheres com glomerulonefrite *primária* diagnosticada antes da gravidez. As lesões mais comuns na biópsia foram glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite da IgA e glomerulonefrite mesangial difusa. Embora a maioria dessas mulheres tivesse função renal normal, metade desenvolveu hipertensão, 25% deram à luz pré-termo e o índice de mortalidade perinatal após 28 semanas de gestação foi de 80 por 1.000. Conforme esperado, os piores desfechos perinatais foram em mulheres com função renal prejudicada, hipertensão precoce ou grave, e proteinúria de padrão nefrótico.

Desfechos similares foram relatados para gestações em mulheres com nefropatia da IgA. Em revisão de mais de 300 gestações complicadas pela nefropatia da IgA, Lindheimer e colaboradores (2000) concluíram que o desfecho da gravidez dependia do grau da insuficiência renal e da hipertensão. Ronkainen e colaboradores (2006) acompanharam uma coorte de crianças com nefrite da IgA durante uma média de 19 anos.

Eles descreveram 22 gestações das quais 50% foram complicadas por hipertensão e 33% tiveram parto pré-termo.

## Síndrome nefrótica

A proteinúria excessiva é o marco principal das síndromes nefróticas, que podem ser causadas por várias doenças renais primárias e secundárias. Podem causar lesão imunológica ou tóxica com defeito na parede capilar glomerular que permite a filtração excessiva das proteínas de plasma. Além de excreção excessiva de proteína na urina, a síndrome é caracterizada por hipoalbuminemia, hiperlipidemia e edema. Muitas vezes há hipertensão e, junto com a nefrotoxicidade de albumina, eventualmente desenvolve-se insuficiência renal.

Algumas das causas mais comuns da síndrome nefrótica são mostradas na [Tabela 53-4](#). Em muitos casos, a biópsia renal mostra anormalidades microscópicas que podem ajudar a direcionar o tratamento, que depende da etiologia. O edema é problemático, em especial durante a gravidez (Jakobi, 1995). Devem ser estimuladas quantidades normais de proteína alimentar de alto valor biológico, as dietas ricas em proteína apenas aumentam a proteinúria. A incidência da tromboembolia aumenta, variando em relação à gravidade da hipertensão, proteinúria e insuficiência renal (Stratta, 2006). Embora ocorram as trombooses arterial e venosa, a trombose da veia renal é particularmente preocupante. O valor, se tiver, da anticoagulação profilática é incerto. Alguns casos de nefrose proveniente da doença glomerular primária respondem aos glicocorticosteroides e outros imunossupressores ou terapia com fármaco citotóxico. Na maioria desses casos causados pela infecção ou pelos fármacos, a proteinúria diminui quando a causa subjacente é tratada.

## Gravidez

Os desfechos materno e perinatal nas mulheres com síndromes nefróticas dependem de sua causa e gravidade subjacente. Sempre que possível, devem ser determinadas e a biópsia renal pode ser indicada para determinar se há uma etiologia que responda ao tratamento. Metade das mulheres com proteinúria de alcance nefrótico terão aumento na excreção de proteína diária à medida que a gravidez avança (Packham, 1989). Nas mulheres com nefrose cuidadas no Parkland Hospital, registramos que 66% tinha excreção de proteína que excedia 3 g/dia (Stettler, 1992). Ao mesmo tempo, contudo, se essas mulheres tivessem apenas graus brandos de disfunção renal, elas teriam filtração



**TABELA 53-4** Causas da síndrome nefrótica em adultos e percentual de casos associados

<b>Doença de lesão mínima (DLM) (10-15%):</b> idiopática primária (a maioria dos casos), induzida por drogas (AINE), alergias, infecções virais
<b>Glomerulosclerose segmentar focal (GESF) (35%):</b> vírus, hipertensão, nefropatia de refluxo, doença falciforme
<b>Glomerulonefrite membranosa (30%):</b> idiopática (a maioria), malignidade, infecção, doenças do tecido conectivo
<b>Nefropatia diabética:</b> a causa mais comum da DRT
<b>Amiloidose</b>

DRT, doença renal terminal; AINE, agentes anti-inflamatórios não esteroides.  
Adaptada de Lewis, 2012.

glomerular normalmente aumentada durante a gravidez (Cunningham, 1990).

O manejo do edema durante a gravidez pode ser particularmente desafiador à medida que ele é intensificado pela pressão hidrostática normalmente aumentada nas extremidades inferiores. Em algumas mulheres, o edema vulvar maciço pode se desenvolver como descrito por Jakobi e colaboradores (1995) nas mulheres diabéticas. O edema vulvar maciço associado com a síndrome nefrótica causada pela sífilis secundária é mostrado na **Figura 53-4**. Outro problema importante é que até metade dessas mulheres têm hipertensão crônica que pode requerer tratamento (**Capítulo 50**). Nestas, bem como nas mulheres previamente normotensas, a pré-eclâmpsia é comum e se desenvolve com frequência cedo na gravidez.

A maioria das mulheres com nefrose renal que não têm hipertensão grave ou insuficiência renal possui o desfecho da gravidez favorável. Por outro lado, se houver insuficiência renal, hipertensão moderada a grave, ou ambas, o prognóstico é muito pior. As nossas experiências com mulheres com 65 gestações tratadas no Parkland Hospital observaram que existem complicações frequentes (Stettler, 1992). A excreção de proteína durante a gravidez tinha uma média de 4 g/dia e 33% das mulheres apresentavam síndrome nefrótica clássica. Foi encontrado um certo grau de insuficiência renal em 75%, hipertensão crônica em 40% e anemia persistente em 25%. É importante salientar que a pré-eclâmpsia se desenvolveu em

60%, e 45% tiveram partos pré-termo. Ainda assim, excluindo os abortos, 53 de 57 bebês nasceram vivos. Stratt e colaboradores (2006) registraram restrição de crescimento fetal em 33% dessas mulheres.

**Prognóstico em longo prazo**

As mulheres identificadas com síndromes nefróticas antes ou durante a gravidez correm risco de sérios desfechos adversos em longo prazo. Nas mulheres tratadas no Parkland Hospital citadas no relato anterior, todas as 21 mulheres que subsequentemente foram submetidas à biópsia renal apresentaram achados histológicos anormais (Stettler, 1992). Pelo menos 20% das mulheres acompanhadas por 10 anos avançaram para a insuficiência renal de estágio final. De maneira similar, Chen e colaboradores (2001) registraram desfechos em curto prazo em 15 mulheres com síndromes nefróticas, nas quais foi realizada uma biópsia renal durante a gravidez. Por volta de dois anos, três dessas mulheres tinham morrido, três desenvolveram insuficiência renal crônica e duas tinham avançado para a doença renal de estágio final. No relato feito por Imbasciati e colaboradores (2007), as mulheres cujo nível de creatinina sérica estava superior a 1,4 mg/dL e aquelas cuja excreção de proteína em 24 horas excedia 1 g/dia apresentaram os menores tempos de sobrevivência renal após a gravidez.

**DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Isso descreve um processo fisiopatológico que pode avançar para a doença renal de estágio final. A National Kidney Foundation descreve seis estágios da doença renal crônica definida pela diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Ela avança a partir do estágio 0, TFG superior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para o estágio 5, TFG inferior a 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Existe uma série de doenças que resultam em declínio progressivo da função renal e muitas resultam de uma das doenças glomerulares que foram anteriormente discutidas. Aquelas que causam com mais frequência a doença de estágio final requerendo diálise e transplante renal, e suas porcentagens apropriadas incluem: diabetes, 33%; hipertensão, 25%; glomerulonefrite; 20% e doença renal policística, 15% (Abboud, 2010; Bargman, 2012).

A maioria das mulheres em idade reprodutiva com essas doenças apresentam graus variados de insuficiência renal ou proteinúria, ou ambas. Para aconselhar sobre fertilidade e desfecho da gravidez, são avaliados o grau de dano funcional renal e a hipertensão associada. O desfecho bem-sucedido da gravidez em geral pode estar mais relacionado com esses dois fatores do que com o distúrbio renal subjacente específico. Po-



**FIGURA 53-4** Edema vulvar maciço em gestante com a síndrome nefrótica devido à sífilis secundária. (Fotografia contribuição do Dr. George Wendel Jr.)



de-se estimar um prognóstico geral considerando-se mulheres com doença renal crônica em categorias arbitrárias da função renal (Davison, 2011). Essas incluem *dano normal* ou *brando*, definido como creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL; *dano moderado*, definido como creatinina sérica 1,5 a 3,0 mg/dL; e *insuficiência renal grave*, definida como creatinina sérica superior a 3,0 mg/dL. Embora alguns tenham sugerido a adoção da classificação da National Kidney Foundation, outros recomendam o uso de categorias mais antigas (Davison, 2011; Piccoli, 2010a, 2011). Assim, o obstetra deve estar familiarizado com ambas as categorias.

■ Gravidez e doença renal crônica

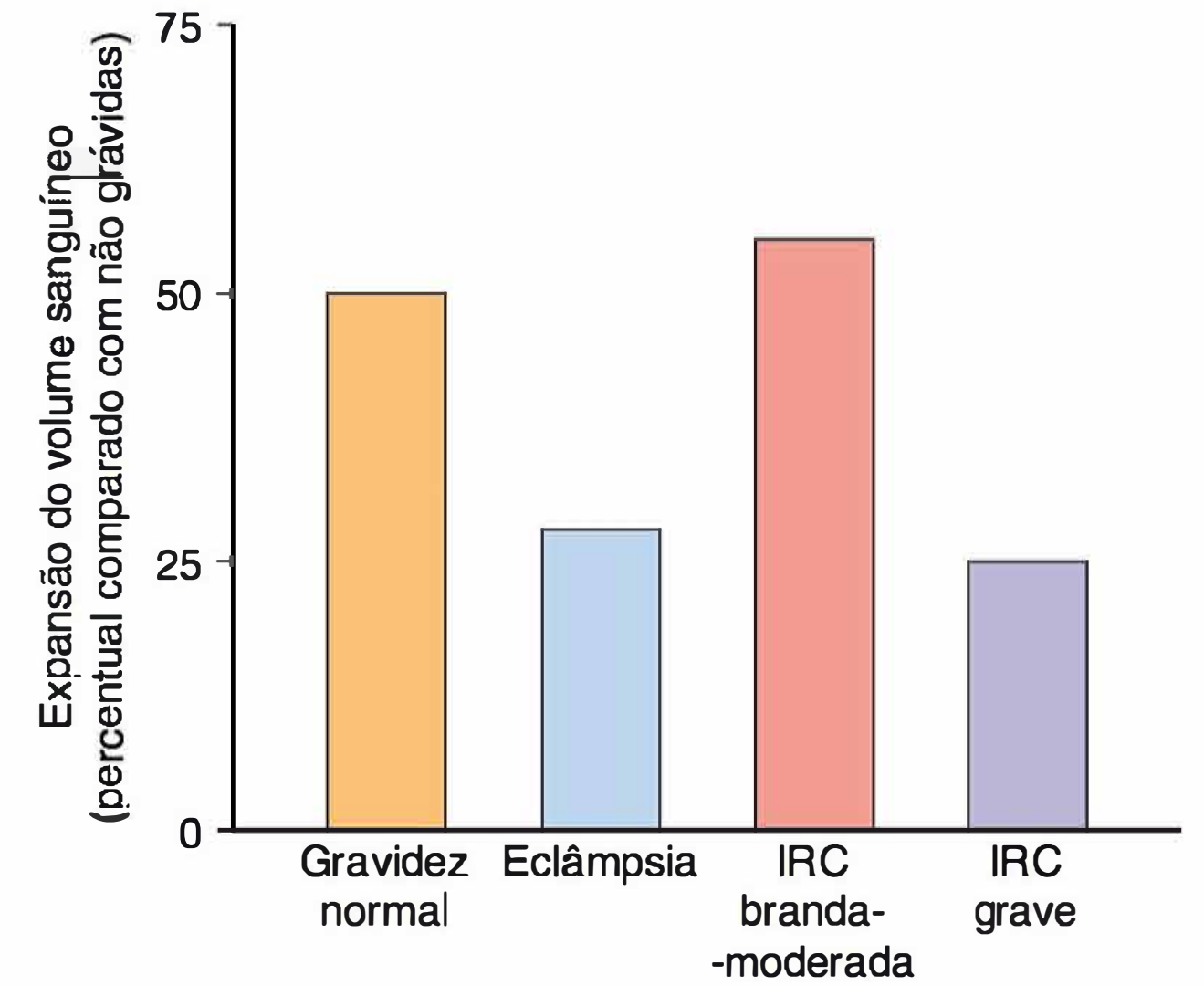
A maioria das mulheres têm insuficiência renal relativamente branda e sua gravidade junto com a hipertensão subjacente é prognóstica do desfecho da gravidez. A doença renal com comorbidades secundárias a um distúrbio sistêmico – por exemplo, diabetes ou lúpus eritematoso sistêmico – prenuncia um prognóstico pior (Davison, 2011; Fischer, 2004). Para todas as mulheres com doença renal crônica, as incidências de hipertensão e pré-eclâmpsia, bebês pré-termo e com restrição de crescimento e outros problemas, são altas. Apesar dessas, o National High Blood Pressure Education Program Working Group (2000) concluiu que o prognóstico melhorou de modo substancial desde a década de 1980. Isso foi subsequentemente verificado por várias revisões (Davison, 2011; Nevis, 2011; Ramin, 2006).

A perda de tecido renal está associada à vasodilatação intrarrenal compensatória e à hipertrofia dos néfrons sobreviventes. A hiperperusão e hiperfiltração resultantes por fim danificam os néfrons sobreviventes, causando *nefroesclerose* e piora da função renal. Com a insuficiência renal leve, a gravidez causa grande aumento do fluxo de plasma renal e filtração glomerular (Baylis, 2003; Helal, 2012). Com o declínio progressivo da função renal, há pouco aumento, se houver, do fluxo de plasma renal. Em um estudo, apenas 50% das mulheres com insuficiência renal moderada demonstrou filtração glomerular aumentada pela gravidez e as mulheres com doença grave, não apresentaram aumento (Cunningham, 1990).

É importante salientar que a insuficiência renal crônica também restringe a hipervolemia induzida pela gravidez normal. Contudo, a expansão do volume sanguíneo durante a gravidez depende da gravidade da doença e correlaciona-se inversamente com a concentração de creatinina sérica. Como mostrado na Figura 53-5, as mulheres com disfunção leve a moderada têm hipervolemia induzida pela gravidez normal em média de 55%. Com a insuficiência renal grave, contudo, a hipervolemia fica na média de apenas 25%, que é similar àquela observada com hemoconcentração proveniente da pré-eclâmpsia. Além disso, essas mulheres têm graus variados de anemia crônica devido à doença renal intrínseca.

Doença renal crônica com função preservada

Em algumas mulheres, embora a doença glomerular ainda não tenha causado disfunção renal, ainda há um aumento na incidência de complicações da gravidez. Como mostrado na Tabela 53-5, essas complicações são menos frequentes do que nas coortes de mulheres com insuficiência renal moderada e grave. Dois estudos ilustram isso. Em um, Surian e colaboradores



**FIGURA 53-5** Comparação da expansão do volume sanguíneo em 44 mulheres tendo gravidez normal a termo com 29 que tiveram pré-eclâmpsia; 10 com creatinina sérica de insuficiência renal crônica (IRC) moderada, 1,5 a 2,9 mg/L; e quatro com creatinina sérica de IRC grave de 3 mg/dL ou mais. (Dados de Zeeman, 2009; Cunningham, 1990.)

(1984) descreveram desfechos em 123 gestações nas mulheres com doença glomerular provada pela biópsia. Embora apenas poucas dessas mulheres apresentassem disfunção renal, 40% desenvolveram complicações obstétricas ou renais. Em outro estudo, Packham e colaboradores (1989) descreveram desfechos de 395 gestações em mulheres com glomerulonefrite preexistente e insuficiência renal mínima. Durante a gravidez, 15% dessas mulheres desenvolveram função renal prejudicada e 60% tiveram piora na proteinúria. Apenas 12% tiveram hipertensão crônica antecedente, contudo, mais de 50% das 395 gestações foram complicadas pela hipertensão. A taxa de mortalidade perinatal foi de 140 por 1.000, mas mesmo sem hipertensão de início precoce ou grave ou proteinúria de alcance nefrótico, a taxa foi de 50 por 1.000. É importante salientar que, em 5%, a piora da função renal foi permanente.

**TABELA 53-5** Complicações (%) associadas à doença renal crônica durante a gravidez

Complicação	Função preservada	Insuficiência renal	
		Moderada e grave	Grave
Hipertensão crônica	25	30 a 70	50
Hipertensão gestacional	20 a 50	30 a 50	75
Função renal piorada	8 a 15	20 a 43	35
Disfunção permanente	4 a 5	10 a 20	35
Parto pré-termo	7	30 a 60	73
Restrição de crescimento fetal	8 a 14	30 a 38	57
Mortalidade perinatal	5 a 14	4 a 7	0

Dados de Alsuwaida, 2011; Cunningham, 1990; Farwell, 2013; Imbasciati, 2007; Maruotti, 2012; Nevis, 2011; Packham, 1989; Piccoli, 2010a, 2011; Stettler, 1992; Surian, 1984; Trevisan, 2004.



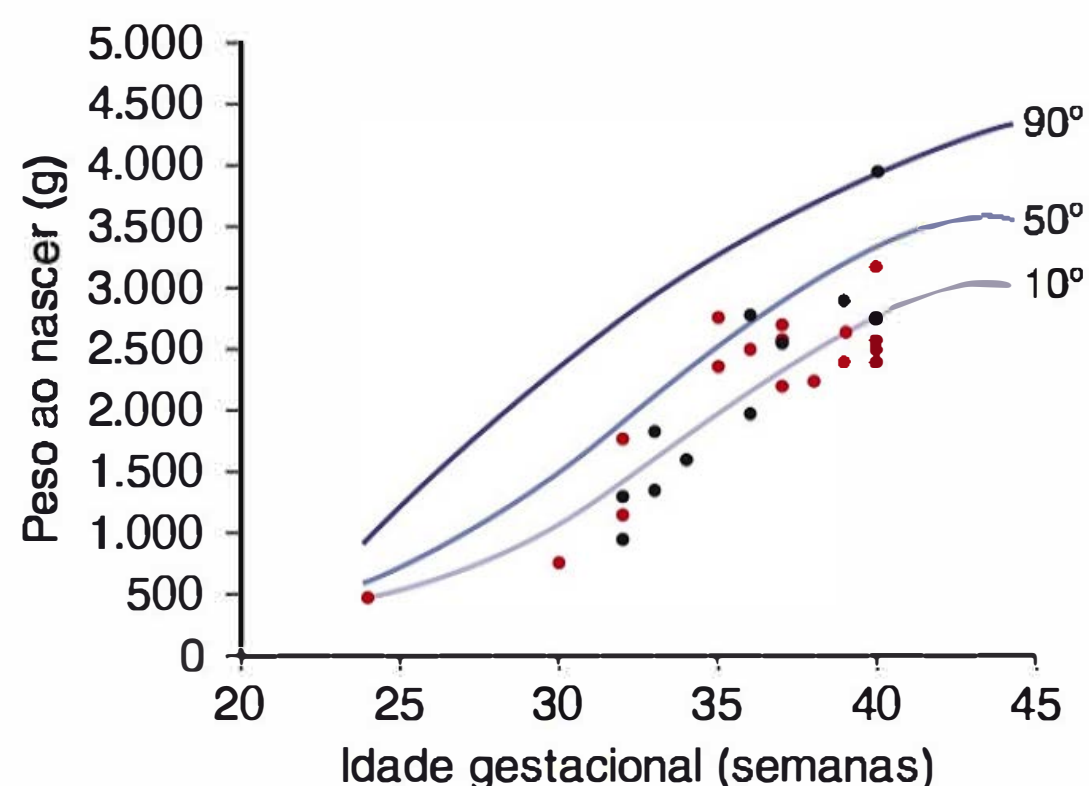
## Insuficiência renal crônica

Como indicado, as taxas de complicação gestacional são maiores nas mulheres com doença renal crônica que também têm insuficiência renal comparadas com mulheres com a função renal intacta. Em geral, os desfechos adversos estão diretamente relacionados ao grau de dano renal. Dos relatos mais recentes mostrados na [Tabela 53-5](#), os desfechos de mulheres com insuficiência renal moderada *versus* grave, como anteriormente definido, em geral não estão separados. Sendo assim, Piccoli e colaboradores (2010a) descreveram 91 gestações complicadas pela doença renal crônica de estágio 1. Em primeiro lugar, devido à hipertensão, 33% nasceram pré-termo e 13% tiveram restrição de crescimento fetal. Alsuwaida e colaboradores (2011) registraram observações similares.

Outros investigadores descreveram as gestações complicadas pela insuficiência renal moderada ou grave (Cunningham, 1990; Imbasciati, 2007; Jones, 1996). Apesar da alta incidência de hipertensão crônica, anemia, pré-eclâmpsia, parto pré-termo e restrição ao crescimento fetal, os desfechos perinatais foram geralmente bons. Como mostrado na [Figura 53-6](#), o crescimento fetal costuma ser prejudicado e relacionado à gravidade da disfunção renal.

## Manejo

Existem vários aspectos importantes do cuidado pré-natal para mulheres com doença renal crônica. O monitoramento frequente da pressão arterial é imperioso e os níveis de creatinina sérica e a excreção de proteína em 24 horas são quantificados quando indicado. A bacteriúria é tratada para diminuir o risco de pielonefrite e adicional perda de néfron. As dietas com restrição de proteína não são recomendadas (Lindheimer, 2000; Ruggenti, 2001). Em algumas mulheres com anemia proveniente da insuficiência renal crônica, uma resposta é vista com eritropoietina recombinante. Contudo, a hipertensão é um efeito colateral comum. A ultrassonografia serial é realizada para acompanhar o crescimento fetal ([Capítulo 44](#)). A diferenciação entre piora da hipertensão e pré-eclâmpsia sobreposta é problemática. Dados preliminares indicam que os biomarcadores angiogênicos do fator de crescimento placentário (PIGF) e



**FIGURA 53-6** Percentis de peso no nascimento de bebês nascidos de 29 mulheres no Parkland Hospital com insuficiência renal leve a moderada, creatinina sérica de 1,4 a 2,4 mg/dL (*pontos pretos*), e insuficiência renal grave, creatinina sérica de 2,5 mg/dL ou mais (*pontos vermelhos*). (Dados de Cunningham, 1990; Stettler, 1992. As curvas de crescimento são aquelas relatadas por Alexander, 1996).

do seu receptor solúvel (sFlt-1) podem ser úteis para separar a hipertensão crônica da hipertensão gestacional. Isso é descrito no [Capítulo 40](#).

## Prognóstico em longo prazo

Em algumas mulheres, a gravidez pode acelerar a progressão da doença renal crônica pelo aumento da hiperfiltração e pressão glomerular para piorar a nefroesclerose (Baylis, 2003; Heal, 2012). As mulheres com insuficiência renal mais grave têm aumento na suscetibilidade. Por exemplo, Jungers e colaboradores (1995) relataram alguns efeitos adversos relacionados à gravidez em longo prazo em 360 mulheres com glomerulonefrite crônica e função renal normal antecedente. Nas mulheres com insuficiência renal crônica, contudo, a insuficiência renal pode piorar durante a gravidez (Abe, 1991; Jones, 1996). No estudo feito por Imbasciati e colaboradores (2007), a piora da função renal era mais provável de ocorrer em mulheres que tinham uma creatinina sérica igual ou superior a 1,4 mg/dL e excreção de proteína superior a 1 g/dia.

Como observado, a progressão é comum para muitas mulheres com distúrbios renais crônicos. Em um ano após a gravidez, Jones e Hayslett (1996) registraram que 10% das mulheres tinha desenvolvido insuficiência renal de estágio final, doença renal crônica de estágio 5. Em um estudo do Parkland Hospital, nós descobrimos que 20% das gestantes com insuficiência moderada à grave tinham desenvolvido insuficiência renal de estágio final em uma média de quatro anos (Cunningham, 1990). Achados similares em mulheres com um acompanhamento médio de três anos foram descritos por Imbasciati e colaboradores (2007). Por volta desse período de tempo, a doença de estágio final estava aparente em 30% das mulheres cuja creatinina sérica era igual ou superior a 1,4 mg/dL e que tinham proteinúria superior a 1 g/dia. A proteinúria crônica também é um marcador para o desenvolvimento subsequente da insuficiência renal. Em outro relato do Parkland Hospital, nós descobrimos que 20% das mulheres com proteinúria crônica descoberta durante a gravidez avançaram para a insuficiência renal de estágio final em alguns anos (Stettler, 1992).

## Diálise durante a gravidez

A função renal significativamente prejudicada é acompanhada pela subfertilidade, que pode ser corrigida com terapia de reposição renal crônica, hemodiálise ou diálise peritoneal (Hladunewich, 2011; Shahir, 2013). Não surpreende que essas gestações possam ser complicadas. Chou e colaboradores (2008) revisaram 131 casos reportados desde 1990, verificando que o peso médio no nascimento era mais alto em mulheres que deram à luz enquanto se submetiam à diálise, 1.530 g *versus* 1.245 g em mulheres que deram à luz antes de iniciar a diálise. Isso também se aplica a 77 gestações registradas no Australian and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry (Jesudason, 2014). Desfechos similares provenientes de vários relatos desde 1999 são mostrados na [Tabela 53-6](#).

Esses relatos descreveram desfechos similares com hemodiálise ou diálise peritoneal. Assim, para a mulher já submetida a um dos métodos, parece razoável continuar com esse método considerando sua frequência crescente. Na mulher que nunca foi submetida à diálise, o limiar para início durante a gravidez é incerto. Lindheimer e colaboradores (2007a) recomendam iniciar a diálise quando os níveis de creatinina



TABELA 53-6 Desfechos de gravidez em 156 mulheres que se submeteram à diálise durante a gravidez

Estudo (ano)	Gestações			Resultados da gravidez (%)			
	N	Parto (semanas)	Peso no nascimento (g)	Hipertensão	Polidrâmnio	Mortalidade perinatal	Fetos sobreviventes
Toma (1999)	54	31,9	1.545	35	44	33	67
Chao (2002)	13	32	1.540	72	46	31	69
Tan (2006)	11	31	1.390	36	18	18	82
Chou (2008)	13	30,8	1.510	57	71	50	50
Luders (2010)	52	32,7	1.555	67	40	13	87
Shahir (2013)	13	NE	2.130	19 <sup>a</sup>	14	22	78
Jesudason (2014)	77	33,8	1.750	NE	NE	20	80
Médias aproximadas	233	~32	~1.600	~45 a 5	~44	~20 a 5	~80

<sup>a</sup>Apenas pré-eclâmpsia.  
NE, não especificado.

sérica estiverem entre 5 e 7 mg/dL. Como é importante evitar mudanças abruptas no volume que causem hipotensão, a frequência da diálise pode ser estendida para 5 a 6 vezes por semana (Reddy, 2007).

Hladunewich e colaboradores (2011) recomendam atenção para determinados protocolos que incluam reposição de substâncias perdidas durante a diálise. As doses de multivitamina são dobradas e sais de cálcio e ferro são fornecidos juntamente com proteína e calorias alimentares suficientes. A anemia crônica é tratada com eritropoietina. Para satisfazer as mudanças da gravidez, uma dose extra de cálcio é adicionada ao dialisato juntamente com menos bicarbonato.

As complicações maternas são comuns, consistindo em hipertensão grave, descolamento prematuro de placenta, insuficiência cardíaca e sepse. Piccoli e colaboradores (2010b) revisaram desfechos registrados em 90 gestações em 78 mulheres. Eles descobriram que esses estudos eram heterogêneos para definições, tipos de diálise, frequência e prescrição, e desfechos perinatais. Embora fossem estimulados por seus achados, eles descreveram altas incidências de hipertensão materna e anemia, bebês pré-termo e com restrição de crescimento, natimortalidade e polidrâmnio.

LESÃO RENAL AGUDA

Anteriormente chamada de *insuficiência renal aguda*, a lesão renal aguda é agora usada para descrever o dano súbito da função renal com retenção de nitrogênio e outros produtos de desgaste normalmente excretados pelos rins (American Society of Nephrology, 2005; Waikar, 2012). A lesão renal aguda tornou-se menos comum nos dias de hoje. Por exemplo, em um período de seis anos a incidência global na Mayo Clinic foi de 0,4% (Gurrieri, 2012). Embora a incidência de lesão renal aguda na gravidez tenha diminuído de forma substancial, ela ocasionalmente ainda causa uma significativa morbidade obstétrica e as mulheres que requerem diálise aguda têm suas taxas de mortalidade aumentadas (Kuklina, 2009; Singri, 2003). Os resultados estão disponíveis a partir de quatro estudos antigos, compreendendo um total de 266 mulheres com insuficiência renal (Drakeley, 2002; Nzerue, 1998; Sibai, 1990; Tureny, 1989). Cerca de 70% tiveram pré-eclâmpsia, 50% tiveram hemorragia obstétrica e 30% tiveram um descolamento da placenta. Quase 20% pre-

cisou de diálise e a taxa de mortalidade materna nestas foi de aproximadamente 15%.

Os casos obstétricos de lesão renal aguda que requerem diálise se tornaram menos comuns atualmente. Entretanto, a isquemia renal aguda ainda costuma estar associada à pré-eclâmpsia grave e à hemorragia (Gurrieri, 2012). Particularmente, os contribuintes são a síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzima hepática, contagem baixa de plaquetas) e o descolamento da placenta (Audibert, 1996; Drakeley, 2002). A septicemia é outra comorbidade comum, em especial em países de poucos recursos (Acharya, 2013; Srinil, 2011; Zeeman, 2003). A lesão renal aguda é igualmente comum em mulheres com fígado gorduroso na gravidez (Sibai, 2007). Nelson e colaboradores (2013) registraram algum grau de insuficiência renal em praticamente todas das 52 mulheres cuidadas no Parkland Hospital (Capítulo 55). Outra mulher do Parkland Hospital desenvolveu lesão renal aguda proveniente da desidratação causada pela hiperêmese gravídica em 15 semanas (Hill, 2002). O seu nível de creatinina sérica era de 10,7 mg/dL, e ela precisou de hemodiálise durante cinco dias. Outras causas que são discutidas no Capítulo 56 incluem microcoagulopatias trombóticas (Ganesan, 2011).

Diagnóstico e tratamento

Na maioria das mulheres, a insuficiência renal desenvolve-se no pós-parto, assim o manejo não é complicado pelas considerações fetais. Um aumento agudo na creatinina sérica é geralmente devido à isquemia renal (Abuelo, 2007). A oligúria é um importante sinal da função renal agudamente prejudicada. Nos casos obstétricos, ambos os fatores, pré e intrarrenal, costumam ser operatórios. Por exemplo, com o descolamento total da placenta, a hipovolemia grave em geral provém da hemorragia maciça e a pré-eclâmpsia frequentemente associada causa isquemia renal preexistente.

Quando a azotemia é evidente, e a oligúria grave persiste, alguma forma de hemofiltração ou diálise é iniciada antes que a deterioração se acentue. As medidas hemodinâmicas são normalizadas. Os ajustes na dose da medicação são imperativos e o sulfato de magnésio é um exemplo proeminente (Singri, 2003, Waikar, 2012). A diálise inicial parece reduzir de forma considerável a taxa de mortalidade e pode intensificar a extensão da recuperação da função renal. Com o tempo, a função renal costuma retornar ao normal ou próximo do normal.



## Prevenção

A lesão renal aguda na obstetrícia ocorre com mais frequência devido à perda sanguínea aguda, em especial aquela associada com a pré-eclâmpsia. Assim, ela pode ser muitas vezes prevenida por meio das seguintes medidas:

1. Pronta e vigorosa reposição de volume com soluções de cristalóide e sangue em instâncias de hemorragia massiva, como no descolamento abrupto de placenta, placenta anterior, ruptura uterina e atonia uterina pós-parto (**Capítulo 41**).
2. Parto ou término das gestações complicadas pela pré-eclâmpsia ou eclâmpsia grave e cuidadosa transfusão sanguínea se a perda for excessiva (**Capítulo 40**).
3. Observação atenta dos sinais iniciais da síndrome séptica e choque em mulheres com pielonefrite, aborto séptico, corioamnionite ou sepse de outras infecções pélvicas (**Capítulo 47**).
4. Evitando os diuréticos potenciais para tratar a oligúria antes de assegurar que o volume sanguíneo e o débito cardíaco sejam adequados à perfusão renal.
5. Usando de forma criteriosa os vasoconstritores para tratar a hipotensão, mas somente depois que for determinado que a vasodilatação patológica é a causa da hipotensão.

A insuficiência renal isquêmica irreversível causada por *necrose cortical aguda* tornou-se extraordinariamente incomum na obstetrícia. Antes da disponibilidade amplamente difundida da diálise, complicava um quarto dos casos de insuficiência renal obstétrica (Grünfeld, 1987; Turney, 1989). A maioria dos casos seguiu o descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia-eclâmpsia e choque induzido por endotoxina. Uma vez comum com aborto séptico, hoje é uma causa rara nos Estados Unidos (Lim, 2011; Srinil, 2011). Histologicamente, a lesão parece resultar da trombose de segmentos do sistema vascular renal. As lesões podem ser focal, irregular, confluyente ou grosseira. Clinicamente, a necrose cortical renal segue o curso da insuficiência renal aguda, e sua diferenciação da necrose tubular aguda não é possível durante a fase inicial. O prognóstico depende da extensão da necrose. Há uma recuperação variável da função e o resultado é a insuficiência renal estável (Lindheimer, 2007a).

## Insuficiência renal obstrutiva

Raramente, a compressão ureteral bilateral por um útero grávido muito grande é grandemente exagerada, resultando em obstrução ureteral que pode causar oligúria grave e azotemia. Um exemplo extremo é mostrado na **Figura 53-7**. Brandes e Fritsche (1991) reviram 13 casos que eram a consequência de um útero acentuadamente distendido. Eles descreveram uma mulher com gêmeos que desenvolveu anúria e um nível de creatinina sérica de 12,2 mg/dL com 34 semanas. Após a amniotomia, o fluxo de urina retomou a 500 mL/hora, seguido de um rápido declínio nos níveis de creatinina sérica até a variação normal. Eckford e Gingell (1991) descreveram 10 mulheres nas quais a obstrução ureteral foi aliviada pelo *stent*. Os *stents* foram deixados no lugar por uma média de 15,5 semanas e removidos de 4 a 6 semanas pós-parto. Sadan e colaboradores (1994) relataram uma experiência similar em oito mulheres que se submeteram à colocação de *stent* em uma média de 29 semanas para hidronefrose moderada a grave. Os *stents* permaneceram no local por uma média de nove semanas, tempo no qual a função renal permaneceu normal.



**FIGURA 53-7** **A.** Imagem de ressonância magnética em um plano coronal de uma mulher grávida com hidronefrose unilateral causada por obstrução ureteral. A creatinina sérica era de 8 mg/dL e diminuiu para 0,8 mg/dL depois que foi colocado um tubo de nefrostomia percutâneo. **B.** Rim esquerdo (*seta*) e hidronefrose associada (*asterisco*) são novamente observados nesta imagem de plano axial.

Temos observado esse fenômeno em várias ocasiões (Satin, 1993). A obstrução ureteral parcial pode ser acompanhada pela retenção de líquido e hipertensão significativa. Quando a uropatia obstrutiva é aliviada, a diurese segue e a hipertensão se dissipa. Em uma mulher com polidrâmnio grave (9,4 L) e um feto anencéfalo, a amniocentese e a remoção de um pouco do líquido amniótico foram seguidas pela diurese, diminuindo a concentração de creatinina no plasma e a melhora da hipertensão. Em nossa experiência, as mulheres com cirurgia do trato urinário anterior são mais propensas a apresentar essas obstruções.

## LESÕES DO TRATO GENITAL INFERIOR

### Divertículo uretral

Poucas vezes complicando a gravidez, esse tipo de divertículo origina-se de um abscesso da glândula parauretral aumentado que se rompe dentro do lúmen da uretra. À medida que a infecção diminui, o saco diverticular dilatado remanescente e seu óstio dentro da uretra persistem. Urina dentro e pingando do saco diverticular, dor, massa palpável e infecções urinárias recorrentes podem ser achados associados. Em geral, um divertículo é tratado de forma expectante durante a gravidez. Raramente, a drenagem é necessária ou a cirurgia é requerida (Iyer, 2013). Se for necessário uma avaliação pré-natal adicional, a imagem por ressonância magnética é preferida por sua resolução de tecidos moles superiores e capacidade de definir divertículos complexos (Dwarkasing, 2011; Pathi, 2013).

### Fístulas do trato genital

As fístulas encontradas durante a gravidez provavelmente existiam antes, mas em casos raros, elas se formam durante a gravidez. Em países desenvolvidos, *fístula vesicovaginal* após uma cerclagem de McDonald foi relatada (Massengill, 2012). Essas fístulas também podem se formar com trabalho de parto



obstruído prolongado que é mais visto em países com poucos recursos. Nesses casos, o trato genital é comprimido entre a cabeça fetal e a pelve óssea. Uma leve pressão não é significativa, mas uma pressão prolongada causa necrose de tecido com subsequente formação de fístula (Wall, 2012). Foram descritas *fistulas vesicouterinas* que se desenvolveram após cesariana anterior (DiMarco, 2012; Manjunatha, 2012). Raramente, a *fistula vesicocervical* pode acompanhar cesariana ou se formar se o lábio cervical anterior for comprimido contra a sínfise púbica (Dudderidge, 2005).

## REFERÊNCIAS

- Abboud H, Henrich WL: Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 362(1):56, 2010
- Abe S: An overview of pregnancy in women with underlying renal disease. *Am J Kidney Dis* 17:112, 1991
- Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357:797, 2007
- Acharya A, Santos J, Linde B, et al: Acute kidney injury in pregnancy—current status. *Adv Chronic Kidney Dis* 20:215, 2013
- Airolidi J, Weinstein L: Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 62(2):117, 2007
- Ait Benkaddour Y, Aboulfalah A, Abbassi H: Bladder stone: uncommon cause of mechanical dystocia. *Arch Gynecol Obstet* 274(5):323, 2006
- Al Duraihimh H, Ghamdi G, Moussa D, et al: Outcome of 234 pregnancies in 140 renal transplant recipients from five Middle Eastern countries. *Transplantation* 85:840, 2008
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al: A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 87:163, 1996
- Alsuwaida A, Mousa D, Al-Harbi A, et al: Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(12):1432, 2011
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 7th ed. Washington, 2012, p 113
- American Society of Nephrology: American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 16:1886, 2005
- Asplin JR, Coe FL, Favus MJ: Nephrolithiasis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2382
- Asrat T, Roossin M, Miller EI: Ultrasonographic detection of ureteral jets in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 178:1194, 1998
- Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, et al: Diagnostic criteria for HELLP syndrome: tedious or "helpful"? *Am J Obstet Gynecol* 174:454, 1996
- Banhidy F, Acs N, Puho EH, et al: Pregnancy complications and birth outcomes of pregnant women with urinary tract infections and related drug treatments. *Scand J Infect Dis* 39:390, 2007
- Bargman JM, Shorecki K: Chronic kidney disease. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p. 2308
- Baylis C: Impact of pregnancy on underlying renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 10:31, 2003
- Baylis C, Davison J: The urinary system. In Hytten F, Chamberlain G (eds): *Clinical Physiology in Obstetrics*, 2nd ed. London, Blackwell, 1991, p 245
- Bazari H, Guimaraes AR, Kushner YB: Case 20–2012: A 77-year-old man with leg edema, hematuria, and acute renal failure. *N Engl J Med* 366(26):2503, 2012
- Boggess KA, Benedetti TJ, Raghu G: Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity during pregnancy: a report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 41:367, 1996
- Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, et al: Pregnancy in renal transplant recipients: a UK National Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 8(2):290, 2013
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C: Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 21(12):1271, 2012
- Brandes JC, Fritsche C: Obstructive acute renal failure by a gravid uterus: a case report and review. *Am J Kidney Dis* 18:398, 1991
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G: Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies. *Transplantation* 96(3):227, 2013
- Brown MA, Holt JL, Mangos GK, et al: Microscopic hematuria in pregnancy: relevance to pregnancy outcome. *Am J Kidney Dis* 45:667, 2005
- Brown MA, Mangos GJ, Peek M: Renal disease in pregnancy. In De Swiet M (ed): *Medical Disorders in Obstetric Practice*, 4th ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2010, p 182
- Butler EL, Cox SM, Eberts E, et al: Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 96:753, 2000
- Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH: Transplantation in the treatment of renal failure. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, p 1776
- Cavenee MR, Cox SM, Mason R, et al: Erythropoietin in pregnancies complicated by pyelonephritis. *Obstet Gynecol* 84:252, 1994
- Chaemsaihong P, Romero R, Korzeniewski SJ, et al: Soluble TRAIL in normal pregnancy and acute pyelonephritis: a potential explanation for the susceptibility of pregnant women to microbial products and infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(16):1568, 2013
- Chao AS, Huang JY, Lien R, et al: Pregnancy in women who undergo long-term hemodialysis. *Am J Obstet Gynecol* 187(1):152, 2002
- Chapman AB: Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management. *Adv Ren Replace Ther* 10:24, 2003
- Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA: Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 5:1178, 1994
- Chen HH, Lin HC, Yeh JC, et al: Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:888, 2001
- Chou CY, Ting IW, Lin TH, et al: Pregnancy in patients on chronic dialysis: a single center experience and combined analysis of reported results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136:165, 2008
- Chung SD, Chen YH, Keller JJ, et al: Urinary calculi increased the risk for adverse pregnancy outcomes: a nationwide study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92:69, 2013
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 65, 2010
- Cox SM, Cunningham FG: Acute focal pyelonephritis (lobar nephronia) complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:510, 1988
- Cox SM, Shelburne P, Mason R, et al: Mechanisms of hemolysis and anemia associated with acute antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 164:587, 1991
- Cruz Lemini MC, Ibarguengoitia Ochoa F, Villanueva Gonzalez MA: Perinatal outcome following renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 95:76, 2007
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al: Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:453, 1990
- Cunningham FG, Lucas MJ, Hankins GCV: Pulmonary injury complicating antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 156:797, 1987
- Cunningham FG, Morris GB, Mickal A: Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. *Obstet Gynecol* 42:112, 1973
- Czaja CA, Rutledge BN, Cleary PA, et al: Urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus: survey of female participants in the epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *J Urol* 181(3):1129, 2009
- Davison JM, Lindheimer MD: Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 31(1):86, 2011
- Diamond DA, Mattoo TK: Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 366(13):1218, 2012
- DiMarco CS, DiMarco DS, Klingele CJ, et al: Vesicouterine fistula: a review of eight cases. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 17(4):395, 2006
- Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347:738, 2002
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, et al: Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 186:253, 2002
- Dudderidge TJ, Haynes SV, Davies AJ, et al: Vesicocervical fistula: rare complication of cesarean section demonstrated by magnetic resonance imaging. 65(1):174, 2005
- Dwarkasing RS, Dinkelaar W, Hop WC, et al: MRI evaluation of urethral diverticula and differential diagnosis in symptomatic women. *AJR* 197(3):676, 2011
- Eckford SD, Gingell JC: Ureteric obstruction in pregnancy—diagnosis and management. *Br J Obstet Gynaecol* 98:1137, 1991
- El-Khatib M, Packham DK, Becker GJ, et al: Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 41:50, 1994
- Fakhoury GF, Daikoku NH, Parikh AR: Management of severe hemorrhagic cystitis in pregnancy: a report of two cases. *J Reprod Med* 39:485, 1994



- Farwell J, Emerson J, Wyatt S, et al: Outcomes of pregnancies complicated by chronic kidney disease. Abstract No. 346, Am J Obstet Gynecol 208(1 Suppl):S153, 2013
- Faúndes A, Bricola-Filho M, Pinto e Silva JC: Dilatation of the urinary tract during pregnancy: proposal of a curve of maximal caliceal diameter by gestational age. Am J Obstet Gynecol 178:1082, 1998
- Fihn SD: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 349:259, 2003
- Fischer MJ, Lechner SD, Hebert JR, et al: Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. Am J Kidney Dis 43:415, 2004
- Foxman B: The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol 7(12):653, 2010
- French VA, Davis, JB, Savies HS, et al: Contraception and fertility awareness among women with solid organ transplants. Obstet Gynecol 122:809, 2013
- Ganesan C, Maynard SE: Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. J Nephrol 24(5):554, 2011
- Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, et al: Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. Obstet Gynecol 100:94, 2002
- Ghafari A, Sanadgol H: Pregnancy after renal transplantation: ten-year single-center experience. Transplant Proc 40:251, 2008
- Gilstrap LC III, Cunningham FG, Whalley PJ: Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. Obstet Gynecol 57:409, 1981a
- Gilstrap LC III, Leveno KJ, Cunningham FG, et al: Renal infection and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 141:708, 1981b
- Gizzo S, Noventa M, Saccardi C, et al: Twin pregnancy after kidney transplantation: what's on? A case report and review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med February 3, 2014 [Epub ahead of print]
- Goes NB, Calvin RB: Case 12-2007: A 56-year-old woman with renal failure after heart-lung transplantation. N Engl J Med 356:1657, 2007
- Graham JM, Oshiro BT, Blanco JD, et al: Uterine contractions after antibiotic therapy for pyelonephritis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 168:577, 1993
- Grünfeld JP, Pertuiset N: Acute renal failure in pregnancy: 1987. Am J Kidney Dis 9:359, 1987
- Gurrieri C, Garovic VD, Gullo A, et al: Kidney injury during pregnancy: associated comorbid conditions and outcomes. Arch Gynecol Obstet 286(3):567, 2012
- Gutierrez MJ, Acebedo-Ribo M, Garcia-Donaire JA, et al: Pregnancy in renal transplant recipients. Transplant Proc 37:3721, 2005
- Harris RE, Gilstrap LC III: Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. Obstet Gynecol 57:578, 1981
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, et al: Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms, and clinical implications. Nat Rev Nephrol 8:293, 2012
- Hendricks SK, Ross SO, Krieger JN: An algorithm for diagnosis and therapy of management and complications of urolithiasis during pregnancy. Surg Gynecol Obstet 172:49, 1991
- Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al: Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 171:984, 1994
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N: Ciliopathies. N Engl J Med 364(16):1533, 2011
- Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, et al: Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol 105:38, 2005
- Hill JB, Yost NP, Wendel GD Jr: Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol 100:1119, 2002
- Hladunewich M, Herca AE, Keunen J, et al: Pregnancy in end stage renal disease. Semin Dial 24(6):634, 2011
- Hladunewich MA, Lafayette RA, Derby GC, et al: The dynamics of glomerular filtration in the puerperium. Am J Physiol Renal Physiol 286:F496, 2004
- Hooton TM: Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med 366(11):1028, 2012
- Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al: A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. N Engl J Med 343:992, 2000
- Hussein W, Lafayette RA: Renal function in normal and disordered pregnancy. Curr Opin Nephrol Hypertens 23:46, 2014
- Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al: Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med 360:459, 2009
- Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al: Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis 49:753, 2007
- Iyer S, Minassian VA: Resection of urethral diverticulum in pregnancy. Obstet Gynecol 122(2 Pt 2):467, 2013
- Jacobsson B, Hagberg G, Hagberg B, et al: Cerebral palsy in preterm infants: a population-based case-control study of antenatal and intrapartum risk factors. Acta Paediatr 91:946, 2002
- Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, et al: Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. Transplantation 77:897, 2004
- Jakobi P, Friedman M, Goldstein I, et al: Massive vulvar edema in pregnancy: a case report. J Reprod Med 40:479, 1995
- Jesudason S, Grace BS, McDonald SP: Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after contraception in women with ESRD. Clin J Am Soc Nephrol 9:143, 2014
- Jolley JA, Kim S, Wing DA: Acute pyelonephritis and associated complications during pregnancy in 2006 in US hospitals. J Matern Fetal Neonatal Med 25(12):2494, 2012
- Johnson EB, Krambeck AE, White WM, et al: Obstetric complications of ureteroscopy during pregnancy. J Urol 188(1):151, 2012
- Jones DC, Hayslett JP: Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med 335:226, 1996
- Josephson MA, McKay DB: Pregnancy and kidney transplantation. Semin Nephrol 31(1):100, 2011
- Jungers P, Houillier P, Chauveau D, et al: Pregnancy in women with reflux nephropathy. Kidney Int 50:593, 1996
- Jungers P, Houillier P, Forget D, et al: Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. Lancet 346:1122, 1995
- Kass EH: Pyelonephritis and bacteriuria. Ann Intern Med 56:46, 1962
- Köhler JR, Tencer J, Thysell H, et al: Long-term effects of reflux nephropathy on blood pressure and renal function in adults. Nephron Clin Pract 93:c35, 2003
- Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, et al: Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005. Obstet Gynecol 113:293, 2009
- Lamont RF: The pathophysiology of pulmonary edema with the use of beta-agonists. Br J Obstet Gynaecol 107:439, 2000
- Lessan-Pezeshki M, Ghazizadeh S, Khatami MR, et al: Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in women. Transplant Proc 36:1405, 2004
- Lewis DF, Robichaux AG III, Jaekle RK, et al: Urolithiasis in pregnancy: diagnosis, management and pregnancy outcome. J Reprod Med 48:28, 2003
- Lewis JB, Neilsen EG: Glomerular diseases. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2334
- Lim LM, Tsai KB, Hwang DY, et al: Anuric acute renal failure after elective abortion. Inter Med 50(16):1715, 2011
- Lindheimer MD, Conrad KP, Karumanchi SA: Renal physiology and diseases in pregnancy. In Alpern R, Hebert S (eds): Seldin and Giebisch's The Kidney, Elsevier, 2007a, p 2339
- Lindheimer MD, Davison JM: Pregnancy and CKD: Anyprogress? Am J Kidney Dis 49:729, 2007b
- Lindheimer MD, Grünfeld JP, Davison JM: Renal disorders. In Barron WM, Lindheimer MD (eds): Medical Disorders During Pregnancy, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2000, p 39
- Lucas MJ, Cunningham FG: Urinary infection in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 36:855, 1993
- Lucas MJ, Cunningham FG: Urinary tract infections complicating pregnancy. Williams Obstetrics, 19th ed. (Suppl 5). Norwalk, Appleton & Lange, February/March 1994
- Luders C, Martins MC, Titak SM, et al: Obstetric outcome in pregnancy women on long-term dialysis: a case series. Am J Kidney Dis 56(1):77, 2010
- Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, et al: One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Obstet Gynecol 113:339, 2009
- Maikrantz P, Coe FL, Parks J, et al: Nephrolithiasis in pregnancy. Am J Kidney Dis 9:354, 1987
- Manjunatha YC, Sonwalkar P: Spontaneous antepartum vesicouterine fistula causing severe oligohydramnios in a patient with a previous cesarean delivery. J Ultrasound Med 31(8):1294, 2012
- Maruotti GM, Sarno L, Napolitano R, et al: Preeclampsia in women with chronic kidney disease. J Matern Fetal Neonatal Med 25(8):1367, 2012
- Masselli G, Derme M, Laghi F, et al: Imaging of stone disease in pregnancy. Abdom Imaging 38(6):1409, 2013
- Massengill JC, Baker TM, Von Pechmann WS, et al: Commonalities of cerclage-related genitourinary fistulas. Female Pelvic Med Reconstr Surg 18(6):362, 2012
- McAleer SJ, Loughlin KR: Nephrolithiasis and pregnancy. Curr Opin Urol 14:123, 2004
- McDonnold M, Friedman A, Raker C, et al: Is postpartum pyelonephritis associated with the same maternal morbidity as antepartum pyelonephritis? J Matern Fetal Neonatal Med 25(9):1709, 2012



- Mignini L, Carroli G, Abalos E, et al: Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 113(1):346, 2009
- Millar LK, DeBuque L, Wing DA: Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth. *J Perinat Med* 31:41, 2003
- Mor Y, Leibovitch I, Zalts R, et al: Analysis of the long-term outcome of surgically corrected vesicoureteric reflux. *BJU Int* 92:97, 2003
- Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al: Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 75:2144, 2003
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:S1, 2000
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG: Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected durations of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 209(5):456.e1, 2013
- Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al: Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2587, 2011
- Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Nwawka C: Acute renal failure in pregnancy: a review of clinical outcomes at an inner city hospital from 1986–1996. *J Natl Med Assoc* 90:486, 1998
- Organ Procurement and Transplantation Network. Data. 2013. Available at: <http://optn.transplant.hrsa.gov/data>. Accessed August 24, 2013
- Packham DK, North RA, Fairley KF, et al: Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med* 71:537, 1989
- Pathi SD, Rahn DD, Sailors JL, et al: Utility of clinical parameters, cystourethroscopy, and magnetic resonance imaging in the preoperative diagnosis of urethral diverticula. *Int Urogynecol J* 24(2):319, 2013
- Piccoli GB, Attini R, Vasario E, et al: Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:844, 2010a
- Piccoli GB, Conijn A, Attini R, et al: Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language. *J Nephrol* 24(03):282, 2011
- Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, et al: Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin J Am Soc Nephrol* 5:62, 2010b
- Piccoli GB, Daidola G, Attini R, et al: Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counseling? A systematic narrative review. *BJOG* 120(4):412, 2013
- Putra LGJ, Minor TX, Bolton DM, et al: Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 74:535, 2009
- Rafi J, Smith RB: Acute lobar nephronia in pregnancy: a rarely reported entity in obstetric renal medicine. *Arch Gynecol Obstet* 286(3):797, 2012
- Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, et al: Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 108(6):1531, 2006
- Raz R, Sakran W, Chazan B, et al: Long-term follow-up of women hospitalized for acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 37:1014, 2003
- Reddy SS, Holley JL: Management of the pregnant chronic dialysis patient. *Adv Chronic Kidney Dis* 14:146, 2007
- Rocha A, Cardoso A, Malheiro J, et al: Pregnancy after kidney transplantation: graft, mother, and newborn complications. *Transplant Proc* 45(3):1088, 2013
- Rodriguez PN, Klein AS: Management of urolithiasis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 166:103, 1988
- Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H, et al: Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 21:1266, 2006
- Rosenberg E, Sergienko R, Abu-Ghanem S: Nephrolithiasis during pregnancy: characteristics, complications, and pregnancy outcome. *World J Urol* 29(6):743, 2011
- Ross AE, Handa S, Lingeman JE, et al: Kidney stones during pregnancy: an investigation into stone composition. *Urol Res* 36:99, 2008
- Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, et al: Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis. A cost-effectiveness and cost benefit analysis. *Obstet Gynecol* 86:119, 1995
- Ruan JM, Adams SR, Carpinito G, et al: Bladder calculus presenting as recurrent urinary tract infections: a late complication of cervical cerclage placement: a case report. *J Reprod Med* 56(3–4):172, 2011
- Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 357:1601, 2001
- Sadan O, Berar M, Sagiv R, et al: Ureteric stent in severe hydronephrosis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 56:79, 1994
- Salant DJ, Patel PS: Polycystic kidney disease and other inherited tubular disorders. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2355
- Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, et al: Pyelonephritis in pregnancy: once a day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. A randomized double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 172:129, 1995
- Satin AJ, Seiken GL, Cunningham FG: Reversible hypertension in pregnancy caused by obstructive uropathy. *Obstet Gynecol* 81:823, 1993
- Schieve LA, Handler A, Hershow R, et al: Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health* 84:405, 1994
- Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, et al: Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009279, 2012
- Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE: Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. *Curr Opin Infect Dis* 27:106, 2014
- Seidman DS, Soriano D, Dulitzki M, et al: Role of renal ultrasonography in the management of pyelonephritis in pregnant women. *J Perinatol* 18:98, 1998
- Semins MJ, Matlaga BR: Management of stone disease in pregnancy. *Curr Opin Urol* 20(2):174, 2010
- Semins MJ, Matlaga BR: Management of urolithiasis in pregnancy. *Int J Womens Health* 5:590, 2013
- Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR: The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 181(1):139, 2009
- Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366(12):1119, 2012
- Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, et al: An observational outcomes study from 1966–2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry. *Nephrology* 18(4):276, 2013
- Sheffield JS, Cunningham FG: Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol* 106:1085, 2005
- Sibai BM: Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 109:956, 2007
- Sibai BM, Villar MA, Mabie BC: Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 162(3):777, 1990
- Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure. *JAMA* 289:747, 2003
- Sledzińska A, Mielech A, Krawczyk B, et al: Fatal sepsis in a pregnant woman with pyelonephritis caused by *Escherichia coli* bearing Dr and P adhesions: diagnosis based on postmortem strain genotyping. *BJOG* 118(2):266, 2011
- Snyder CC, Barton JR, Habli M, et al: Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(5):503, 2013
- Spencer JA, Chahal R, Kelly A, et al: Evaluation of painful hydronephrosis in pregnancy: magnetic resonance urographic patterns in physiological dilatation versus calculous obstruction. *J Urol* 171:256, 2004
- Spurbeck RR, Stapleton AE, Johnson JR, et al: Fimbrial profiles predict virulence of uropathogenic *Escherichia coli* strains: contribution of ygi and yad fimbriae. *Infect Immun* 79(12):4753, 2011
- Srinil S, Panaput T: Acute kidney injury complicating septic unsafe abortion: clinical course and treatment outcomes of 44 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 37(11):1525, 2011
- Stehman-Breen CO, Levine RJ, Qian C, et al: Increased risk of preeclampsia among nulliparous pregnant women with idiopathic hematuria. *Am J Obstet Gynecol* 187:703, 2002
- Stettler RW, Cunningham FG: Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 167:1219, 1992
- Stratta P, Canavese C, Quaglia M: Pregnancy in patients with kidney disease. *Nephrol* 19:135, 2006
- Stevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, et al: Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 110:831, 2003
- Sturgiss SN, Davison JM: Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 26:54, 1995
- Surian M, Imbasciati E, Cosci P, et al: Glomerular disease and pregnancy: a study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron* 36:101, 1984
- Swartz MA, Lydon-Rochelle MT, Simon D, et al: Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol* 109(5):1099, 2007
- Tan LK, Kanagalingam D, Tan HK, et al: Obstetric outcomes in women with end-stage renal failure requiring renal dialysis. *Int J Gynaecol Obstet* 94:17, 2006
- Tan YK, Cha DY, Gupta M: Management of stones in abnormal situations. *Urol Clin North Am* 0(1):79, 2013



- Thomas AG, Burrows L, Knight R, et al: The effect of pregnancy on cyclosporine levels in renal allograft patients. *Obstet Gynecol* 90:916, 1997
- Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, et al: Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant* 14(6):1511, 1999
- Toth C, Toth G, Varga A, et al: Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. *Int Urol Nephrol* 37:1, 2005
- Towers CV, Kaminskis CM, Garite TJ, et al: Pulmonary injury associated with antepartum pyelonephritis: can patients at risk be identified? *Am J Obstet Gynecol* 164:974, 1991
- Trevisan G, Ramos JG, Martins-Costa S, et al: Pregnancy in patients with chronic renal insufficiency at Hospital de Clinicas of Porto Alegre, Brazil. *Ren Fail* 26:29, 2004
- Turney JH, Ellis CM, Parsons FM: Obstetric acute renal failure 1956–1987. *Br J Obstet Gynaecol* 96:679, 1989
- Twickler DM, Lucas MJ, Bowe L, et al: Ultrasonographic evaluation of central and end-organ hemodynamics in antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 170:814, 1994
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults. Reaffirmation recommendation statement. 2008. Available at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/asymptbact/asbactrs.htm>. Accessed August 25, 2013
- Van Dorsten JP, Lenke RR, Schiffrin BS: Pyelonephritis in pregnancy: the role of in-hospital management and nitrofurantoin suppression. *J Reprod Med* 32:897, 1987
- Vasilou DM, Maxwell C, Prakesykumar S, et al: Goodpasture syndrome in a pregnant woman. *Obstet Gynecol* 106:1196, 2005
- Vasquez JC, Abalos E: Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 19(1): CD002256, 2011
- Waikar SS, Bonventure JV: Acute kidney injury. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2293
- Wall LL: Preventing obstetric fistulas in low-resource countries: insights from a Haddon matrix. *Obstet Gynecol Surv* 67(2):111, 2012
- Watterson JD, Girvan AR, Beiko DT, et al: Management strategy for ureteral calculi in pregnancy. *Urology* 60:383, 2002
- Whalley PJ: Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 97:723, 1967
- White WM, Zite NB, Gash J, et al: Low-dose computed tomography for the evaluation of flank pain in the pregnant population. *J Endourol* 21(11):1255, 2007
- Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, et al: A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 92:249, 1998
- Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, et al: Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* 94:683, 1999
- Wing DA, Park AS, DeBuque L, et al: Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 182:1437, 2000
- Worcester EM, Coe FL: Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 363(10):954, 2010
- Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, et al: Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 13:3173, 2013
- Wyatt RJ, Julian BA: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 368(25):2402, 2013
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 28:127, 2009
- Zeeman GG, Wendel GD Jr, Cunningham FG: A blueprint for obstetric critical care. *Am J Obstet Gynecol* 188:532, 2003
- Zhao C, Zhao J, Huang Y, et al: New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol* 32(6):815, 2013



# Distúrbios Gastrointestinais

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ..... 1069

LAPAROTOMIA E LAPAROSCOPIA ..... 1070

SUORTE NUTRICIONAL ..... 1070

DISTÚRBIOS DO TRATO GASTRINTESTINAL SUPERIOR ... 1070

HIPERÊMESE DA GRAVIDEZ ..... 1070

SANGRAMENTO GASTRINTESTINAL SUPERIOR ..... 1074

DISTÚRBIOS DO INTESTINO DELGADO E DO COLO ..... 1074

DIARREIA AGUDA ..... 1074

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA..... 1075

OBSTRUÇÃO INTESTINAL ..... 1077

APENDICITE ..... 1078

Durante a gravidez normal, o trato gastrointestinal e seus apêndices passam por notáveis mudanças anatômicas, fisiológicas e funcionais. Essas mudanças, que são discutidas em detalhes no [Capítulo 4](#), podem alterar sensivelmente os achados clínicos responsáveis pelo diagnóstico e pelo tratamento dos distúrbios gastrointestinais. Além disso, à medida que a gravidez avança, torna-se mais difícil avaliar os sintomas gastrointestinais. Os achados físicos muitas vezes são ocultados pelo útero grande, que desloca os órgãos abdominais e pode alterar a localização e a intensidade da dor e da sensibilidade.

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

### Técnicas diagnósticas

#### Endoscopia

Vários métodos podem avaliar o trato gastrointestinal durante a gravidez sem depender das técnicas de raio X. Os instrumentos endoscópicos de fibra óptica têm revolucionado o diagnóstico e o manejo de muitas condições gastrointestinais, e eles são

particularmente adequados para uso durante a gravidez. Com endoscopia, o esôfago, o estômago, o duodeno e o colo podem ser inspecionados (Cappell, 2006, 2011). A parte proximal do jejuno também pode ser estudada e a ampola de Vater canulada realiza a *colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER)* (Fogel, 2014; Kamani, 2012; Tang, 2009). A experiência com videoendoscopia por cápsula, para avaliação do intestino delgado durante a gravidez, é limitada (Storch, 2006).

A *endoscopia gastrointestinal superior* é utilizada para tratamento, bem como para diagnóstico de vários problemas. A exploração e a drenagem do ducto biliar comum são utilizadas para tratar a coledocolitíase, conforme descrito no [Capítulo 55](#). A endoscopia também é usada para escleroterapia e para auxiliar a colocação dos tubos de *gastrostomia endoscópica percutânea (PEG)*. Várias revisões concisas foram fornecidas (Cappell, 2011; Fogel, 2014; Gilinsky, 2006).

A *sigmoidoscopia flexível* pode ser usada com segurança em mulheres grávidas (Siddiqui, 2006). Em pacientes não grávidas, a *colonoscopia* é indispensável para visualizar todo o colo e o íleo distal para diagnóstico e tratamento de doença intestinal inflamatória. Exceto para o segundo trimestre, os registros de colonoscopia durante a gravidez são limitados, mas os resultados preliminares são animadores e ela deve ser realizada quando indicada (Cappell, 2010, 2011). A preparação intestinal é concluída usando soluções de fosfato de sódio ou eletrolíticas de polietileno glicol. Com elas, a desidratação materna grave, que pode causar perfusão uteroplacentária diminuída, deve ser evitada.

#### Técnicas de imagem não invasivas

A técnica para avaliação gastrointestinal ideal é a ultrassonografia abdominal. Como o uso da tomografia computadorizada (TC) é limitado na gravidez devido à exposição de radiação, a imagem por ressonância magnética (RM) costuma ser usada para avaliar o abdome e o espaço retroperitoneal (Khandelwal, 2013). Um exemplo é a colangiopancreatografia por ressonância magnética (MRCP) (Oto, 2009). Essas e outras modalidades de imagem e sua segurança para o uso na gravidez são consideradas em detalhes no [Capítulo 46](#).



Laparotomia e laparoscopia

A cirurgia pode salvar vidas em determinadas condições gastrintestinais, sendo que o exemplo mais comum é a apendicite perfurada. Do banco de dados do Registro Sueco até 1981, a exploração abdominal por laparotomia ou laparoscopia foi realizada em 1.331 de 720.000 gestações, cerca de 1 a cada 500 (Mazze, 1989). Uma incidência similar de 1 em 635 em quase 50.000 gestações foi descrita por Kort (1993). Nos dois estudos, as indicações mais comuns para cirurgia foram apendicite, uma massa anexial e colecistite.

Os procedimentos laparoscópicos têm substituído as técnicas cirúrgicas tradicionais para muitos distúrbios abdominais durante a gravidez (Carter, 2004). No registro atualizado do banco de dados do Registro Sueco, 2.181 mulheres grávidas se submeteram à laparoscopia e 1.522 fizeram laparotomia para indicações não obstétricas (Reedy, 1997). A incidência para todos os procedimentos foi similar ao seu primeiro estudo, cerca de 1 a cada 800 gestações. Ambos foram realizados antes de 20 semanas e foram considerados seguros. Por fim, estudos de supervisão em longo prazo sugerem ausência de efeitos nocivos para a mãe ou para a criança (Rizzo, 2003).

Os procedimentos laparoscópicos não ginecológicos mais comuns realizados durante a gravidez são a colecistectomia e a apendicectomia (Fatum, 2001; Rollins, 2004). Para mais detalhes e descrições da técnica cirúrgica, ver Capítulo 46, bem como o *Operative Obstetrics*, 2ª edição (Gilstrap, 2002). As diretrizes para diagnóstico, tratamento e uso de laparoscopia para problemas cirúrgicos durante a gravidez têm sido fornecidas pela Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (Pearl, 2011).

Suporte nutricional

O suporte nutricional especializado pode ser administrado de forma enteral, geralmente via tubo nasogástrico, ou de forma parenteral com nutrição administrada por acesso venoso periférico ou central.

Quando possível, a alimentação enteral é preferível porque apresenta menos complicações graves (Bistrian, 2012; Hamaoui, 2003). Em pacientes obstétricas, poucas condições proíbem a nutrição enteral como um primeiro esforço para prevenir o catabolismo. Mesmo em casos extremos, como a hiperêmese da gravidez recalcitrante, a gastrostomia endoscópica percutânea com uma extensão jejunal – tubo PEG (J) – tem sido descrita (Saha, 2009).

O objetivo da *alimentação parenteral*, ou *hiperalimentação*, é fornecer nutrição quando o trato intestinal deve ser mantido quiescente. O acesso venoso central é necessário para nutrição parenteral total, porque sua hiperosmolaridade requer diluição rápida em um sistema vascular de alto fluxo. Essas soluções fornecem 24 a 40 kcal/kg/dia, principalmente como uma solução de glicose hipertônica.

Tem havido uma variedade de condições para as quais a nutrição parenteral total foi empregada durante a gravidez (Tabela 54-1). Os distúrbios gastrintestinais são a indicação mais comum e, nos muitos estudos citados, a duração da alimentação foi, em média, de 33 dias. É imperativo enfatizar que complicações de nutrição parenteral são frequentes e podem ser graves (Guglielmi, 2006). Em um registro anterior de 26 gestações, foi descrita uma taxa de 50% de complicações, que incluem pneumotórax, hemo-tórax e lesão do plexo braquial (Russo-Stieglitz, 1999).

TABELA 54-1 Algumas condições tratadas com nutrição parenteral durante a gravidez<sup>a</sup>

Acalasia
Acidente vascular encefálico
Anorexia nervosa
Colecistite
Desvio jejunoileal
Doença de Crohn
Gastropatia diabética
Hiperêmese da gravidez
Lesão esofágica
Malignidades
Obstrução intestinal
Pancreatite
Pré-eclâmpsia
Queimaduras
Ruptura apendicular
Síndrome do intestino curto
Trabalho de parto/ruptura das membranas pré-termo

<sup>a</sup>Os riscos estão em ordem alfabética.  
De Folk, 2004; Guglielmi, 2006; Ogura, 2003; Russo-Stieglitz, 1999; Saha, 2009; Spiliopoulos, 2013.

A complicação grave mais frequente é a sepse por cateter, e Folk (2004) descreveu uma incidência de 25% em 27 mulheres com hiperêmese da gravidez. Embora a sepse bacteriana seja mais comum, a septicemia por *Candida* tem sido descrita (Paranyuk, 2006). O Centers for Disease Control and Prevention (2002) publicou diretrizes detalhadas para prevenir sepse relacionada com cateter e elas serviram para diminuir os perigos de infecções graves. As complicações perinatais são incomuns, contudo, hematoma subdural fetal causado por deficiência de vitamina K materna foi descrito (Sakai, 2003).

Também há morbidade apreciável a partir de um *cateter central inserido periféricamente (PICC)*. Ogura (2003) registrou infecção com acesso em longo prazo em 31 de 52 gestantes. Holmgren (2008) registrou complicações em 21 de 33 mulheres, nas quais uma linha de PICC foi colocada para hiperêmese. As infecções foram as mais comuns e metade das mulheres infectadas também teve bacteriemia. A partir da revisão de 48 registros de adultas não grávidas, Turcotte e colaboradores (2006) concluíram que não houve vantagens para cateteres colocados periféricamente em comparação com aqueles colocados centralmente. Todavia, parece razoável para nutrição em curto prazo – semanas – que a colocação de PICC tem uma maior razão risco *versus* benefício (Bistrian, 2012).

DISTÚRBIOS DO TRATO GASTRINTESTINAL SUPERIOR

Hiperêmese da gravidez

As náuseas e os vômitos leves a moderados são especialmente comuns em mulheres grávidas até cerca de 16 semanas (Capítulo 9). Em algumas mulheres, contudo, esses sintomas são graves e não respondem a antieméticos e a modificações dietéticas simples. Em uma tentativa de quantificar a gravidade das náuseas e vômitos, Lacasse e colaboradores (2008) propuseram um índice de escore PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea). As náuseas e os vômitos incessantes



graves – hiperêmese da gravidez – são definidos variavelmente quando os vômitos são suficientemente graves ao ponto de produzir perda de peso, desidratação, cetose, alcalose a partir da perda de ácido clorídrico, e hipopotassemia. A acidose se desenvolve a partir de inanição parcial. Em algumas mulheres, desenvolve-se função hepática transitória e há acúmulo de lodo biliar (Matsubara, 2012). Outras causas devem ser consideradas porque a hiperêmese gravídica é um diagnóstico de exclusão (Benson, 2013).

Os critérios de estudo não foram homogêneos, portanto as incidências na população variam e parece haver uma predileção étnica ou familiar (Grjibovski, 2008). Em estudos baseados na população da Califórnia e da Nova Escócia, a taxa de hospitalização para hiperêmese foi de 0,5 a 0,8% (Bailit, 2005; Fell, 2006). Em mulheres hospitalizadas em uma gravidez prévia por hiperêmese, até 20% requerem hospitalização em uma gravidez subsequente (Dodds, 2006; Trogstad, 2005). Em geral, a probabilidade de hospitalização é menor para mulheres obesas (Cedergren, 2008).

A etiopatogênese da hiperêmese da gravidez provavelmente é multifatorial e certamente é enigmática. A hiperêmese parece estar relacionada a níveis séricos altos ou rapidamente elevados de hormônios relacionados à gravidez. Embora o estímulo exato seja desconhecido, algumas suposições incluem gonadotrofina coriônica humana (hCG), estrogênios, progesterona, leptina, hormônio placentário do crescimento, prolactina, tiroxina e hormônios adrenocorticais (Verberg, 2005). Mais recentemente envolvidos estão outros hormônios, que incluem grelina, leptina, nesfatin-1 e PYY-3 (Albayrak, 2013; Gungor, 2013).

Numerosos fatores biológicos e ambientais estão sobrepostos nessa abundância hormonal. Além disso, em alguns, mas não em todos os casos graves, existem componentes psicológicos inter-relacionados (Buckwalter, 2002; Christodoulou-Smith, 2011; McCarthy, 2011). Outros fatores que aumentam o risco de internação incluem hipertireoidismo, gravidez molar prévia, diabetes, doenças gastrointestinais, algumas dietas restritivas, asma e outros distúrbios alérgicos (Fell, 2006; Mullin, 2012). O sistema vestibular tem sido envolvido (Goodwin, 2008). Uma associação de infecção por *H. pylori* foi proposta, mas a evidência não é conclusiva (Goldberg, 2007); por motivos desconhecidos – talvez relacionado ao estrogênio – um feto do sexo feminino aumenta o risco em 1,5 vezes (Schiff, 2004; Tan, 2006; Veenendaal, 2011). Por fim, Bolin e colaboradores (2013) relataram uma associação entre hiperêmese da gravidez e trabalho de parto pré-termo, descolamento de placenta e pré-eclâmpsia.

Complicações

Os vômitos podem ser prolongados, frequentes e graves e uma lista de complicações potencialmente fatais é descrita na Tabela 54-2. Foram encontrados vários graus de lesão renal aguda a partir de desidratação (Nwoko, 2012). Nós tratamos várias mulheres com função renal acentuadamente prejudicada. O exemplo extremo é de uma mulher que precisou de cinco dias de diálise quando seu nível de creatinina sérica subiu para 10,7 mg/dL (Hill, 2002). As complicações relacionadas a vômitos contínuos incluem lacerações de Mallory-Weiss, como mostrado na Figura 54-1. Outras complicações incluem pneumotórax, pneumomediastino, ruptura diafragmática e ruptura gastroesofágica, que é a síndrome de Boerhaave (Chen, 2012; Schwartz, 1994; Yamamoto, 2001).

TABELA 54-2 Algumas complicações com risco de vida de hiperêmese gravídica recalcitrante

Complicações por hiperalimentação
Depressão – causa <i>versus</i> efeito?
Encefalopatia de Wernicke – deficiência de tiamina
Hipoprotrombinemia – deficiência de vitamina K
Lacerações de Mallory-Weiss – sangramento, pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio
Lesão renal aguda – pode requerer diálise
Ruptura diafragmática
Ruptura esofágica – síndrome de Boerhaave

Em casos mais graves, os níveis de zinco no plasma são aumentados, os níveis de cobre diminuídos e os níveis de magnésio inalterados (Dokmeci, 2004). Pelo menos duas deficiências graves de vitaminas têm sido registradas com hiperêmese na gravidez. A *encefalopatia de Wernicke* a partir da deficiência de tiamina tem sido relatada com frequência aumentada (Di Gangi, 2012; Palacios-Marqués, 2012). Em uma revisão de 49 casos, Chiossi (2006) registrou que apenas metade tinha a tríade de confusão, achados oculares e ataxia. Com a encefalopatia, um eletrencefalograma anormal (EEG) pode ser visto e normalmente existem achados de imagem por RM (Vaknin, 2006; Zara, 2012). Pelo menos três mortes maternas foram descritas e sequelas em longo prazo incluem cegueira, convulsões e coma (Selitsky, 2006). A *deficiência de vitamina K* tem sido registrada causando coagulopatia materna e hemorragia intracraniana fetal (Kawamura, 2008; Robinson, 1998; Sakai, 2003).

Tratamento

Um algoritmo para tratamento de náusea e vômitos da gravidez é mostrado na Figura 54-2. Uma revisão do banco de dados Cochrane relatou um efeito salutar a partir de vários antieméticos administrados oralmente ou por supositório retal como agentes de primeira linha (Jewell, 2000). A Food and Drug Administration (2013) aprovou recentemente Diclegis – uma

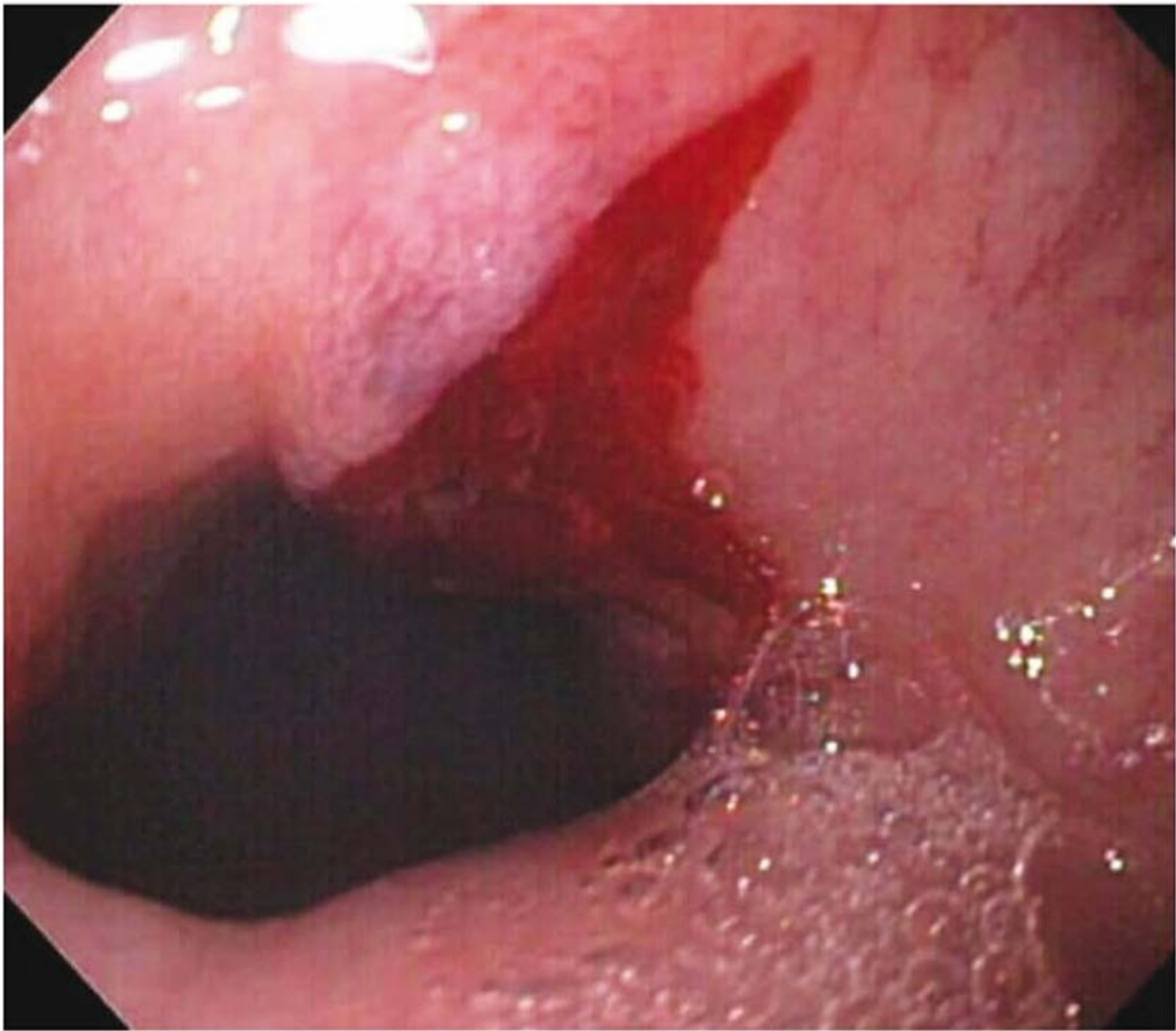


FIGURA 54-1 Visão endoscópica de laceração de Mallory-Weiss. (De Song, 2012, com autorização.)



combinação de doxilamina e piridoxina – para náusea matinal. Quando medidas simples falham, soro fisiológico ou Ringer lactato intravenosos são dados para corrigir desidratação, cetonemia, déficits de eletrólitos e desequilíbrios acidobásicos. Não existem benefícios no uso de dextrose a 5% junto com cristaloídes (Tan, 2013). A tiamina, 100 mg, é administrada para prevenir a encefalopatia de Wernicke (Niebyl, 2010).

Se os vômitos persistirem após reidratação e o tratamento ambulatorial falhar, recomenda-se hospitalização (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Os antieméticos como prometazina, proclorperazina, clorpromazina ou metoclopramida são dados de forma parenteral. Existe pouca evidência de que o tratamento com *glicocorticosteroides* é eficaz. Dois ensaios pequenos não encontraram benefícios de *metilprednisolona* comparada com placebo, mas o grupo tratado com esteroide teve significativamente menos readmissões (Duggar, 2001; Safari, 1998). Em outro estudo do Parkland Hospital, Yost (2003) comparou placebo com metilprednisolona intravenosa mais dois esquemas diferentes de esteroides orais em diminuição gradual. Um terço, em cada grupo, precisou de reinternações. Em um estudo de Bondok (2006), a terapia com hidrocortisona pulsada foi superior à metoclopramida para reduzir vômitos e readmissões. Os *antagonistas de serotonina* são os agentes mais eficazes para controlar náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (Hesketh, 2008). Quando usada para hiperêmese da gravidez, contudo, a *ondansetrona* não foi superior à prometazina (Sullivan, 1996). O uso de antagonistas de

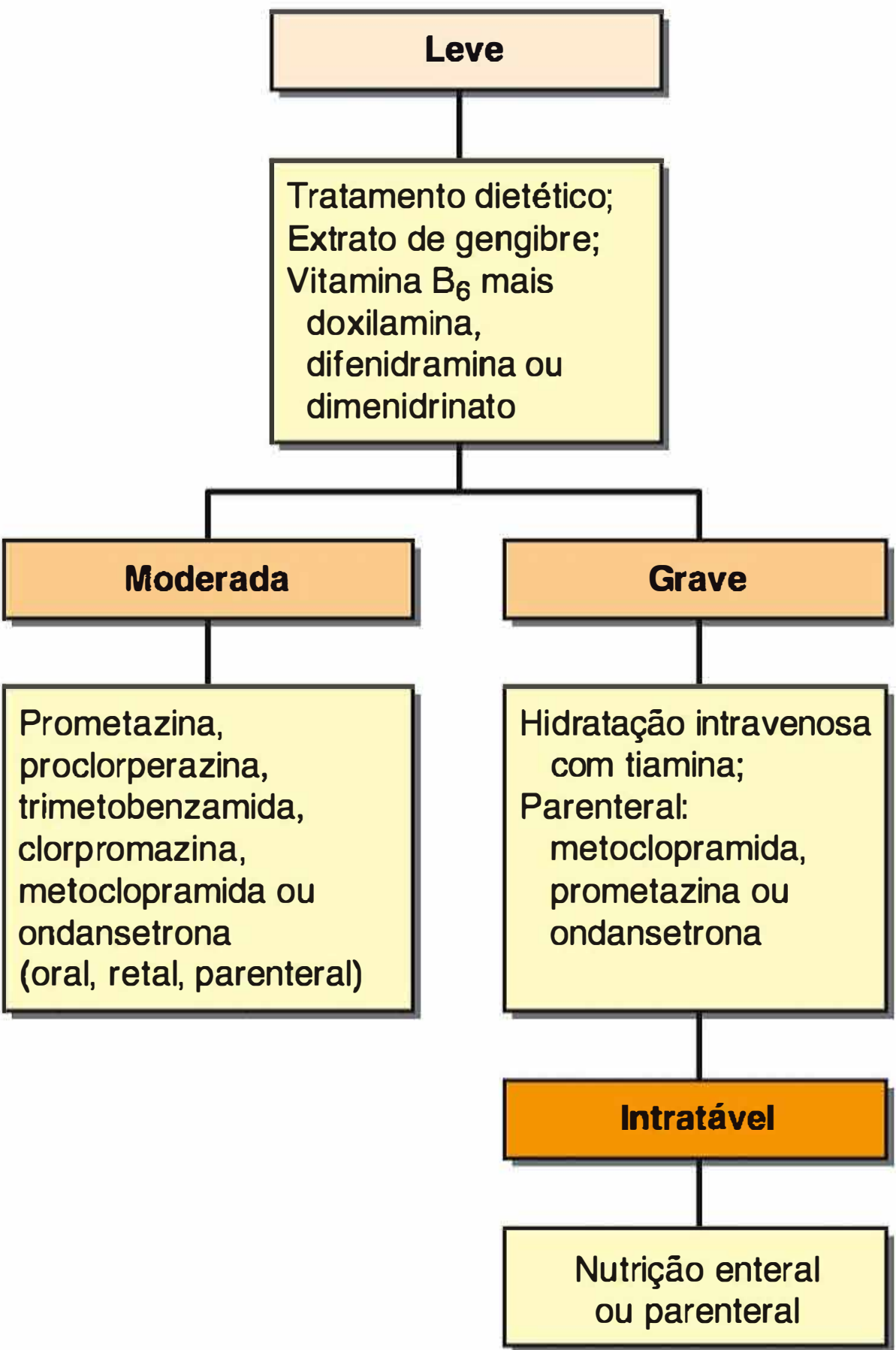
serotonina na gravidez é limitado, mas esses fármacos parecem ser seguros (Briggs, 2011).

Com vômitos persistentes após hospitalização, etapas apropriadas devem ser seguidas para excluir possíveis doenças adjacentes como uma causa de hiperêmese. Em um estudo, a endoscopia não mudou o tratamento em 49 mulheres (Debby, 2008). Outras causas potenciais incluem gastroenterite, colecistite, pancreatite, hepatite, úlcera péptica e pielonefrite. Além disso, pré-eclâmpsia grave e fígado gorduroso devem ser considerados após a metade da gravidez. Embora a tirototoxicose clínica tenha sido envolvida como uma causa de hiperêmese, é mais provável que níveis séricos de tiroxina anormalmente elevados sejam um substituto para níveis séricos de hCG mais altos do que a média (Capítulo 5). Tan (2002) descreveu isso como “hipertireoidismo químico”. Panesar e colaboradores (2006) mostraram que uma coorte de mulheres com hiperêmese teve níveis séricos de tiroxina mais baixos. Em nossas experiências, níveis séricos de tiroxina livre normalizam rapidamente com hidratação.

Após o tratamento, a maioria das mulheres tem tido uma resposta salutar e pode voltar para casa com terapia antiemética. Sua taxa de readmissão é 25 a 35% em muitos estudos prospectivos. Se fatores psiquiátricos e sociais associados contribuem para a doença, a mulher em geral melhora muito enquanto hospitalizada (Swallow, 2004). No entanto, os sintomas podem ter recidiva nessas mulheres e algumas podem desenvolver a *síndrome do estresse pós-traumático* (Christodoulou-Smith, 2011; McCarthy, 2011). Para algumas mulheres, a hiperêmese pode ser uma indicação para terminação eletiva da gravidez (Poursharif, 2007).

Na pequena porcentagem de mulheres que continuam tendo vômitos persistentes, deve-se considerar nutrição enteral. Vaisman (2004) descreveu o uso bem-sucedido de alimentação nasojejunal por até 21 dias em 11 dessas mulheres. O uso de ultrassonografia para confirmar a colocação correta do tubo foi descrito (Swartzlander, 2013). A gastrostomia endoscópica percutânea com uma porta jejunal também foi descrita (Saha, 2009; Schrag, 2007).

Em nossas experiências, apenas poucas mulheres irão requerer nutrição parenteral (Yost, 2003). No seu estudo de 166 mulheres, Folk (2004) relatou que em 16% dos casos o acesso venoso central foi estabelecido para nutrição. As complicações incluem sepse por cateter venoso central em 25% dos casos e um caso de trombose e um de endocardite infecciosa.



**FIGURA 54-2** Algoritmo para tratamento de hiperêmese da gravidez em paciente ambulatorial e hospitalizada.

**Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)**

A DRGE é vista em até 15% das mulheres não grávidas (Kahri-las, 2012). Azia, ou *pirose*, é especialmente comum no fim da gravidez e aparece em algum momento em 50 a 80% das ges-tações (Mehta, 2010). A sensação de queimação retroesternal é causada por esofagite a partir de refluxo gastroesofágico relacionado com o relaxamento do esfíncter esofágico infe-rior (Hytten, 1991). De acordo com Costigan e colaboradores (2006), o folclore comum confirma que mulheres com azia ex-cessiva dão à luz bebês com mais cabelo. As complicações de longo prazo são esofagite crônica e adenocarcinoma.

Os sintomas do refluxo normalmente respondem positi-vamente à abstinência de tabaco e de álcool, a refeições peque-nas, à elevação da cabeceira da cama, à proibição de inclinação pós-prandial e de alimentos “desencadeadores”. Os antiácidos orais são o tratamento de primeira linha. Se os sintomas gra-ves persistirem, sucralfato é administrado com um antagonista



receptor de  $H_2$  como a *cimetidina* ou a *ranitidina*. Se não resolverem, os inibidores da bomba de próton comumente usados, o *omeprazol* ou o *pantoprazol*, também são seguros para uso na gravidez (Briggs, 2011; Mahadevan, 2006b). Se mesmo assim não houver alívio, então deve-se considerar a endoscopia. O misoprostol é contraindicado porque ele estimula o trabalho de parto (**Capítulo 26**).

Para fracassos no tratamento médico em pacientes não grávidas, é realizada fundoplicadura cirúrgica (Kahrilas, 2012). Embora o procedimento não fosse feito durante a gravidez, Biertho (2006) descreveu 25 mulheres que se submeteram à fundoplicadura laparoscópica de Nissen antes da gravidez. Apenas 20% tinham sintomas de refluxo que necessitavam antiácidos durante a gravidez.

### ■ **Hérnia de hiato**

A literatura antiga é informativa quanto às hérnias de hiato durante a gravidez. As radiografias gastrointestinais superiores realizadas em 195 mulheres no final da gravidez mostraram que 20% de 116 multíparas e 5% de 79 nulíparas tinham uma hérnia de hiato. (Rigler, 1935). Das 10 mulheres estudadas após o parto, a hérnia persistiu em três por 1 a 18 meses.

A relação da hérnia de hiato com esofagite de refluxo não é bem explicada, assim como os sintomas. Um estudo demonstrou ausência de relação entre refluxo e hérnia e mostrou que o esfíncter esofágico inferior funcionava efetivamente mesmo quando deslocado intratoracicamente (Cohen, 1971). Todavia, durante a gravidez, essas hérnias de hiato podem causar vômitos, dor epigástrica e sangramento de ulceração. Schwentner (2011) relatou herniação grave requerendo reparo cirúrgico em uma mulher com 12 semanas de gestação. Curran (1999) descreveu uma gravidez de 30 semanas complicada por obstrução da saída gástrica a partir de uma hérnia paraesofágica.

### ■ **Hérnia diafragmática**

São causadas por herniação de conteúdos abdominais através do forame de Bochdalek ou do forame de Morgagni. Felizmente, é raro elas complicarem a gravidez. Kurzel e colaboradores (1988) revisaram os resultados de 18 mulheres grávidas com esse tipo de hérnia e que desenvolveram obstrução aguda. Como a taxa de mortalidade materna foi de 45%, eles recomendam reparo durante a gravidez mesmo se a mulher estiver assintomática. A herniação foi relatada em uma mulher grávida a partir de um antigo defeito diafragmático traumático e em outra mulher que realizou cirurgia antirrefluxo em uma gravidez anterior (Brygger, 2013; Flick, 1999). Vários relatos de casos também descrevem ruptura diafragmática espontânea a partir da pressão intra-abdominal aumentada durante o parto (Chen, 2012; Ortega-Carnicer, 1998; Sharifah, 2003).

### ■ **Acalasia**

Uma doença rara, a acalasia é um distúrbio de motilidade no qual o esfíncter esofágico inferior não consegue relaxar apropriadamente com a deglutição. Também há contração não peristáltica da musculatura esofágica que causa sintomas (Kahrilas, 2012; Khudyak, 2006). O defeito é causado por destruição inflamatória do mientérico, isto é, o plexo de Auerbach, de músculo liso do esôfago inferior e seu esfíncter. Os neurônios colinérgicos pós-ganglionares não são afetados; assim, há estimulação do esfíncter sem resistência. Os sintomas são disfagia,

dor no tórax e regurgitação. A radiografia de deglutição de bário demonstra estreitamento “*bico de pássaro*” ou “*às de espadas*” no esôfago distal. A endoscopia é realizada para excluir carcinoma gástrico e a manometria é comprobatória. Se a dilatação do esôfago e a terapia médica não fornecerem alívio, a miotomia é considerada (Torquati, 2006).

O relaxamento normal do esfíncter esofágico inferior durante a gravidez teoricamente não deveria ocorrer com acalasia. Ainda assim, em muitas mulheres, a gravidez não parece piorar a acalasia. Um registro de 20 mulheres grávidas afetadas encontrou ausência de esofagite de refluxo excessivo (Maybany, 1987). Khudyak e colaboradores (2006) revisaram 35 casos e descreveram a maioria como livre de sintomas, embora a dilatação esofágica fosse necessária em algumas. Descreveu-se uma morte materna em 24 semanas associada com a perfuração de um megaesôfago de 14 cm de diâmetro (Fassina, 1995).

O tratamento inclui dieta leve e fármacos anticolinérgicos. Com sintomas persistentes, outras opções incluem nitratos, antagonistas do canal de cálcio e injeção de toxina botulínica (Khudyak, 2006; Wataganara, 2009). Dilatação do esfíncter por balão pode ser necessária e 85% das pacientes não grávidas respondem a isso. Satin (1992) e Fiest (1993) e seus colaboradores registraram uso bem-sucedido de dilatação pneumática na gravidez. *É importante lembrar que a perfuração esofágica é uma complicação grave de dilatação.* Spiliopoulos e colaboradores (2013) descreveram uma gestante de 29 semanas com acalasia tratada por 10 semanas com nutrição parenteral com correção cirúrgica feita após o parto.

### ■ **Úlcera péptica**

A doença de úlcera erosiva envolve com mais frequência o duodeno em vez do estômago em mulheres jovens. As úlceras gastroduodenais em mulheres não grávidas podem ser causadas por gastrite crônica a partir de *H. pylori*, ou se desenvolvem a partir do uso de ácido acetilsalicílico ou de outros agentes anti-inflamatórios não esteroides. Nenhuma é comum na gravidez (McKenna, 2003; Weyermann, 2003). A secreção ácida também é importante e, conseqüentemente, a eficácia de agentes antissecretores (Suerbaum, 2002). A gastroproteção durante a gravidez provavelmente se deve à secreção ácida gástrica reduzida, à motilidade diminuída e à secreção de muco consideravelmente aumentada (Hytten, 1991). Apesar disso, a úlcera pode ser subdiagnosticada por causa do tratamento frequente para esofagite de refluxo (Cappell, 1998; Mehta, 2010). Nos últimos 45 anos, no Parkland Hospital, durante o tempo em que cuidamos de mais de 500.000 gestantes, encontramos poucas pacientes com doença ulcerosa sintomática. Antes que a terapia apropriada fosse comum, Clark (1953) estudou 313 gestações em 118 mulheres com úlcera comprovada e observou uma remissão clara durante a gravidez em quase 90%. Contudo, os benefícios foram de curta duração, havendo recidiva dos sintomas em mais da metade dos casos em três meses após o parto e em quase todos em dois anos.

Os antiácidos são a terapia de primeira linha e os bloqueadores do receptor de  $H_2$  ou os inibidores da bomba de próton são seguramente prescritos para aquelas pacientes que não respondem (Briggs, 2011; Diav-Citrin, 2005; Mahadevan, 2006b). O *sucralfato* é o sal alumínio de sacarose sulfatada que inibe a pepsina e fornece um revestimento protetor na base da úlcera. Apenas cerca de 10% do sal alumínio é absorvido e é considerado seguro para mulheres grávidas (Briggs, 2011).



Nas úlceras ativas, realiza-se uma busca por *H. pylori*. Os auxílios diagnósticos incluem o teste da urease, o teste sorológico, ou a biópsia endoscópica. Se algum desses testes for positivo, indica-se terapia antimicrobiana. Existem vários regimes de tratamentos orais eficazes que não incluem tetraciclina e que podem ser usados durante a gravidez. Esses regimes de 14 dias incluem amoxicilina, 1.000 mg duas vezes ao dia junto com claritromicina, 500 mg duas vezes ao dia, ou metronidazol, 500 mg duas vezes ao dia (Dzieniszewski, 2006; Mehat, 2010).

Sangramento gastrointestinal superior

Em algumas mulheres, vômitos persistentes são acompanhados por sangramento gastrointestinal superior preocupante. Por vezes, há um sangramento por ulceração péptica, contudo, a maioria dessas mulheres tem pequenas rupturas lineares da mucosa perto da junção gastroesofágica – rupturas de Mallory-Weiss, como mostrado na Figura 54-1. Em geral, o sangramento responde logo às medidas conservadoras, incluindo irrigações salinas geladas, antiácidos tópicos e bloqueadores de H2 ou inibidores da bomba de próton administrados via intravenosa. Transfusões podem ser necessárias e, se houver sangramento persistente, a endoscopia é indicada (O’Mahony, 2007). Com vômitos persistentes, a síndrome de Boerhaave – a menos comum, mas a ruptura esofágica mais grave – talvez se desenvolva a partir de pressão esofágica extremamente aumentada.

DISTÚRBIOS DO INTESTINO DELGADO E DO COLO

O intestino delgado tem motilidade diminuída durante a gravidez. Usando um carboidrato não absorvível, Lawson (1985) mostrou que os tempos de trânsito médios do intestino delgado foram de 99, 125 e 137 minutos em cada trimestre, comparados com 75 minutos quando não grávidas. Em um estudo citado por Everson (1992), o tempo de trânsito médio para um balão cheio de mercúrio do estômago até o ceco foi de 58 horas nas mulheres grávidas a termo comparado com 52 horas nas não grávidas.

O relaxamento muscular do colo é acompanhado por absorção aumentada de água e sódio que predispõe à constipação, que é relatada por quase 40% das mulheres em algum momento durante a gravidez (Everson, 1992). Em geral, tais sintomas são

apenas levemente incômodos e medidas preventivas incluem dieta rica em fibras e laxantes. As opções de tratamento foram revisadas por Wald (2003). Encontramos várias mulheres grávidas que desenvolveram megacolo de fezes impactadas. Essas mulheres quase sempre tinham abusado de laxantes estimulatórios de forma crônica.

Diarreia aguda

Muitos casos de diarreia aguda são causados por agentes infecciosos. A grande variedade de vírus, bactérias, helmintos e protozoários que causam diarreia em adultos inevitavelmente afligem as mulheres grávidas. Alguns desses são discutidos no Capítulo 64. A avaliação de diarreia aguda depende de sua gravidade e duração. De acordo com Camilleri e Murray (2012), algumas indicações para avaliação incluem diarreia profusa com desidratação, fezes totalmente sanguinolentas, febre de 38,5°C ou mais, duração maior de 48 horas sem melhora, uso recente de antimicrobiano, imunocomprometimento e novas deflações na comunidade. Os casos de diarreia moderadamente graves com leucócitos fecais ou sangue podem ser mais bem tratados com antibióticos experimentais em vez de avaliação. Algumas características das síndromes diarreicas agudas mais comuns são mostradas na Tabela 54-3.

A base do tratamento é a hidratação intravenosa usando soro fisiológico ou Ringer lactato com suplementação de potássio em quantidades suficientes para restaurar o volume sanguíneo materno e assegurar perfusão uteroplacentária. Os sinais vitais e o débito urinário são monitorados para sinais de síndrome de sepse. Para doença não febril moderadamente grave sem diarreia sanguinolenta, agentes antimotilidade como loperamida podem ser úteis. O subsalicilato de bismuto também pode aliviar os sintomas.

O uso criterioso de agentes antimicrobianos é indicado. Para mulheres moderada ou gravemente doentes, alguns autores recomendam tratamento experimental com ciprofloxacina, 500 mg, duas vezes ao dia, por 3 a 5 dias. Os patógenos específicos são tratados conforme necessário quando identificados. As síndromes para as quais o tratamento normalmente é desnecessário incluem aquelas causadas por *Escherichia coli*, estafilococos, *Bacillus cereus* e vírus semelhante a Norwalk. A doença grave causada por *Salmonella* é tratada com trimetoprima-sulfametoxazol ou azitromicina; *Campylobacter* com azitromicina; *Clostridium difficile* com metronidazol ou vancomicina oral; e *Giardia* e *Entamoeba histolytica* com metronidazol (Mehta, 2010).

TABELA 54-3 Agentes causadores e características clínicas de síndromes diarreicas infecciosas, agudas comuns

Agentes	Incubação	Vômitos	Dor	Febre	Diarreia
Produtores de toxina ( <i>Staphylococcus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>E. coli</i> enterotoxigênica)	1 a 72h	3 a 4+	1 a 2+	0 a 1+	3 a 4+, aquosa
Enteroaderente ( <i>E. coli</i> , <i>Giardia</i> , helmintos)	1 a 8 dias	0 a 1+	1 a 3+	0 a 2+	1 a 2+, aquosa, mole
Produtores de citotoxina ( <i>C. difficile</i> , <i>E. coli</i> hemorrágica)	1 a 3 dias	0 a 1+	3 a 4+	1 a 2+	1 a 3+, aquosa, depois sanguinolenta
Inflamatória					
Mínima (rotavírus, norovírus)	1 a 3 dias	1 a 3+	2 a 3+	3 a 4+	1 a 3+, aquosa
Variável ( <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Versínia</i> )	1 a 11 dias	0 a 3+	2 a 4+	3 a 4+	1 a 4+, aquosa ou sanguinolenta
Grave ( <i>Shigella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> )	1 a 8 dias	0 a 1+	3 a 4+	3 a 4+	1 a 2+, sanguinolenta

C. difficile, Clostridium difficile; E. coli, Escherichia coli. Adaptada de Camilleri, 2012.



TABELA 54-4 Algumas características compartilhadas e de diferenciação da doença inflamatória intestinal

	Colite ulcerativa	Doença de Crohn
Características compartilhadas		
Hereditária	Mais de 100 locos genéticos associados à doença — um terço compartilhado; predominância judaica; familiar em 5 a 10% dos casos; síndrome de Turner; desregulação imunológica	
Outra	Crônica e intermitente com exacerbações e remissões; artrite, eritema nodoso; uveíte	
Características de diferenciação		
Principais sintomas	Diarreia, tenesmo, sangramento retal, cólica abdominal; crônica, intermitente	<u>Fibroestenótica</u> — cólica recorrente no QID; febre <u>Fistulizante</u> — cutânea, bexiga, interentérica
Envolvimento intestinal	Mucosa e submucosa do intestino grosso; geralmente inicia no reto (40% apenas proctite)	Camadas profundas dos intestinos delgado e grosso; comumente transmural; envolvimento descontínuo; estreitamentos e fístulas
Endoscopia	Eritema da mucosa com granulação e friabilidade; envolvimento retal	Irregular; reto é poupado; envolvimento perianal
Anticorpos séricos	Anticorpo antineutrófilo citoplasma (pANCA) ~ 70%	Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ~ 50%
Complicações	Megacolo tóxico; estreitamentos; artrite; câncer (3 a 5%)	Fístulas; artrite; megacolo tóxico
Tratamento	Medicamentoso; proctocolectomia curativa	Medicamentoso; ressecção segmentar e da fístula

QID, quadrante inferior direito.  
De Friedman, 2012; Lichtenstein, 2009; Podolsky, 2002.

Doença intestinal inflamatória

As duas formas presumivelmente não infecciosas de inflamação intestinal são colite ulcerativa e doença de Crohn. A diferenciação entre as duas é importante porque o tratamento é diferente. Entretanto, ambas compartilham fatores comuns e, às vezes, é impossível distingui-las se a doença de Crohn envolver o colo. As características clínicas e laboratoriais salientes mostradas na Tabela 54-4 permitem uma diferenciação diagnóstica razoavelmente segura em muitos casos. A etiopatogênese das duas doenças é enigmática, mas existe predisposição genética para cada uma. Acredita-se que a inflamação resulte de resposta inadequada do sistema imune da mucosa à flora bacteriana normal, com ou sem um componente autoimune (Friedman, 2012).

Colite ulcerativa

É uma doença da mucosa com inflamação restrita às camadas luminais superficiais do colo, iniciando tipicamente no

reto e estendendo-se proximalmente para uma distância variável. Em cerca de 40% a doença é limitada ao reto e ao retossigmoide e 20% têm pancolite. Os achados endoscópicos incluem granulosidade e friabilidade da mucosa intercaladas com ulcerações na mucosa e um exudato mucopurulento (Figura 54-3).

Os sintomas principais de colite ulcerativa incluem diarreia, sangramento retal, tenesmo e cólicas abdominais. A doença pode ser aguda ou intermitente e é caracterizada por exacerbações e remissões. Por motivos desconhecidos, a apendicectomia prévia protege contra o desenvolvimento de colite ulcerativa (Friedman, 2012; Selby, 2002). Megacolo tóxico e hemorragia catastrófica são complicações particularmente perigosas que podem necessitar de colectomia. As manifestações extraintestinais incluem artrite, uveíte e eritema nodoso. Outro problema grave é que o risco de câncer de colo se aproxima de 1% ao ano. Na colite ulcerativa ou na doença de Crohn, também há preocupação com possíveis riscos de tromboembolismo (Kappelman, 2011; Novacek, 2010).

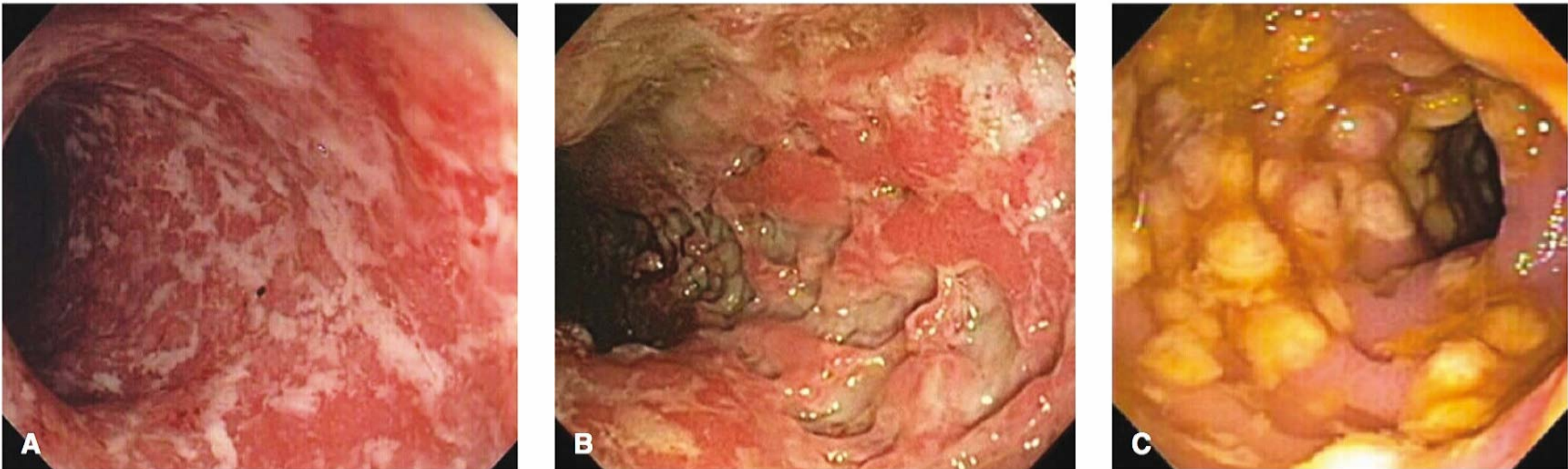


FIGURA 54-3 Causas de colite. A. Colite ulcerativa crônica com ulcerações difusas e exsudatos. B. Colite de Crohn com úlceras profundas. C. Colite pseudomembranosa com pseudomembranas amarelas. (De Song, 2012, com autorização.)



## Doença de Crohn

Também conhecida como enterite regional, ileíte de Crohn e colite granulomatosa, a doença de Crohn tem mais manifestações proteicas que a colite ulcerativa. Ela envolve não apenas a mucosa intestinal, mas também as camadas mais profundas e, às vezes, há envolvimento transmural. As lesões podem ser vistas por todo o trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus (Friedman, 2012). A doença costuma ser segmentar. Cerca de 30% dos casos têm envolvimento do intestino delgado, 25% têm envolvimento do colo isolado e 40% têm ambos, em geral com o íleo terminal e o colo envolvidos. As fístulas e os abscessos perirretais se desenvolvem em 30% daquelas com envolvimento do cólon.

Os sintomas dependem de qual segmento intestinal está envolvido. Assim, as queixas podem incluir cólica abdominal do lado inferior direito, diarreia, perda de peso, febre de baixo grau e sintomas obstrutivos. A doença é crônica com exacerbações e remissões e, principalmente, não pode ser curada com medicamentos ou de forma cirúrgica (Lichtenstein, 2009). Quase 30% das pacientes requerem cirurgia durante o primeiro ano após o diagnóstico e, depois disso, 5% por ano requerem cirurgia. A artrite reativa é comum e o risco de câncer gastrointestinal, embora não tão grande quanto com a colite ulcerativa, é substancialmente aumentado.

## Doença intestinal inflamatória e fertilidade

A subfertilidade está comumente associada à doença médica crônica. Entretanto, Mahadevan (2006a) citou uma taxa de fertilidade normal para doença intestinal inflamatória, a menos que seja realizada cirurgia para doença grave. Alstead (2003) relatou que a fertilidade feminina diminuída a partir de doença de Crohn ativa retornou ao normal com remissão. Para mulheres que requerem ressecção cirúrgica, a anastomose laparoscópica tem uma taxa de fertilidade subsequente mais alta (Beyer-Berjot, 2013). Mesmo que a fertilidade tenha melhorado após colectomia, até 50% das mulheres ainda serão inférteis (Bartels, 2012; Waljee, 2006). A subfertilidade também pode estar associada à sulfassalazina, que causa anormalidades de esperma reversíveis (Feagins, 2009).

## Doença intestinal inflamatória e gravidez

Como a colite ulcerativa e a doença de Crohn são relativamente comuns em mulheres jovens, elas são encontradas com alguma frequência durante a gravidez. Com relação a isso, algumas generalizações podem ser feitas. O consenso é que a gravidez não aumenta a probabilidade de uma exacerbação de doença intestinal inflamatória. Ao contrário disso, em uma investigação de mulheres durante 10 anos no European Collaborative on Inflammatory Bowel Disease, a probabilidade de uma exacerbação durante a gravidez foi diminuída em comparação com a taxa pré-concepcional (Riis, 2006). Essa taxa diminuída persistiu por anos após a gravidez e foi atribuída à atenção rigorosa e à monitoração de pacientes envolvidas.

Embora muitas mulheres com doença inativa no início da gravidez raramente tenham recidivas, quando uma exacerbação se desenvolve, ela pode ser grave. De modo contrário, a doença ativa no início da gravidez aumenta a probabilidade de desfecho insatisfatório de gravidez. Em geral, muitos regimes de tratamento comuns podem ser continuados durante a gravidez. Se for necessário direcionar o tratamento, devem ser feitas avaliações diagnósticas e, se indicado, deve ser realizada cirurgia.

Para mulheres que completam a gravidez com sucesso, metade experimenta melhora na qualidade de vida relacionada à saúde (Ananthakrishnan, 2012).

À primeira vista, é provável que os desfechos adversos de gravidez aumentem na doença intestinal inflamatória (Bush, 2004; Cornish, 2012; Elbaz, 2005; Mahadevan, 2005). Inicialmente, isso foi atribuído ao fato de que a maioria dos estudos incluiu mulheres com alguma forma da doença. Especificamente, foi observado que a doença de Crohn estava ligada à morbidade excessiva (Dominitz, 2002; Stephansson, 2010). Porém, de acordo com Reddy (2008) e colaboradores, esses desfechos adversos ocorreram em mulheres com doença grave e recidivas múltiplas. Na verdade, no estudo prospectivo *European case-control ECCO-EpiCom* com 332 mulheres grávidas com doença inflamatória, Bortoli e colaboradores (2011) encontraram resultados similares em mulheres com colite ulcerativa ou doença de Crohn em comparação com as mulheres grávidas normais. Até mesmo relatos de desfechos adversos descobriram que as taxas de mortalidade perinatal não são significativamente aumentadas.

**Colite ulcerativa e gravidez.** A gravidez não tem efeitos significativos sobre a colite ulcerativa. Em uma metanálise de 755 gestações, Fonager (1998) relatou que colite ulcerativa inativa na concepção piorou em cerca de um terço das gestações. Em mulheres com doença ativa no momento da concepção, cerca de 45% pioraram, 25% permaneceram inalteradas e apenas 25% melhoraram. Essas observações são semelhantes àquelas previamente descritas em uma revisão extensa feita por Miller (1986) e em um registro de Oron e colaboradores (2012).

**Suplementação de cálcio** é fornecida para osteoporose. O ácido fólico é administrado em altas doses para compensar as ações antifolato da sulfassalazina. Exacerbações podem ser causadas por estresse psicogênico e reafirmação é importante. O manejo da colite para a maior parte das gestantes é o mesmo que para as não grávidas. O tratamento de colite ativa, bem como a terapia de manutenção, é feito com fármacos que liberam o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) ou mesalamina. A sulfassalazina é o protótipo e sua porção de 5-ASA inibe a sintase de prostaglandina na mucosa do colo. Outros incluem olsalazina (Dipentum) e derivados de 5-ASA revestidos (Asacol, Pentasa, Lialda). Os glicocorticoides são administrados via oral, parenteral ou por enema para doença mais grave que não responde ao 5-ASA. A doença recalcitrante é tratada com imunomoduladores, incluindo *azatioprina*, *6-mercaptopurina* ou *ciclosporina*, que são relativamente seguros na gravidez (Briggs, 2011; Moskovitz, 2004). O *metotrexato* é contraindicado durante a gravidez. A ciclosporina intravenosa em dose alta pode ser benéfica para pacientes gravemente doentes e usada no lugar da colectomia. A nutrição parenteral pode ser necessária para mulheres com exacerbações prolongadas.

A endoscopia colorretal é realizada conforme indicado (Katz, 2002). Durante a gravidez, colectomia e ostomia para colite fulminante podem salvar a vida e têm sido realizadas durante cada trimestre. Dozois (2006) revisou 42 casos desse tipo e descobriu que, em geral, os desfechos foram bons em relatos recentes. Muitas mulheres se submeteram à colectomia parcial ou completa, mas a colostomia de descompressão com ileostomia foi descrita por Ooi e colaboradores (2003) em uma gravidez de 10 semanas e em outra de 16 semanas.

Uma bolsa ileal é construída e uma anastomose anal é realizada com mais frequência para mulheres não grávidas que se submeteram à proctocolectomia para colite ulcerativa. Para



mulheres com esse procedimento realizado antes da gravidez, a função sexual e a fertilidade melhoram (Cornish, 2007). As vantagens incluem movimentos intestinais frequentes, incontinência fecal, incluindo diarreia noturna em quase metade das pacientes, e pouchite. A *pouchite* é uma condição inflamatória da bolsa ileoanal, provavelmente devida à proliferação bacteriana, estase e liberação de endotoxina. Ela geralmente responde às cefalosporinas ou ao metronidazol. Embora essas desvantagens piorassem temporariamente durante a gravidez, elas diminuía após o parto. Em um caso raro, adesões ao útero em crescimento levaram à perfuração da bolsa ileal (Aouthmany, 2004).

As mulheres que tiveram proctocolectomia e anastomose de bolsa ileal anal podem seguramente realizar parto vaginal (Ravid, 2002). Hahnloser (2004) revisou a via de parto em 235 gestações antes e 232 gestações após a cirurgia de bolsa ileoanal. Os desfechos funcionais foram similares e foi concluído que o parto de cesariana deve ocorrer por indicações obstétricas. A obstrução da bolsa ileoanal após cesariana tem sido descrita (Malecki, 2010).

Conforme discutido anteriormente, a colite ulcerativa tem efeitos adversos mínimos sobre a gravidez. Modigliani (2000) revisou os desfechos perinatais em 2.398 gestações e relatou que eles não foram substancialmente diferentes daqueles na população obstétrica geral. Especificamente, as incidências de abortamento espontâneo, de parto prematuro e de natimortos foram notavelmente baixas. Em um estudo de coorte populacional do estado de Washington, os desfechos perinatais em 107 mulheres, com duas exceções, foram similares àqueles de 1.308 gestações normais (Dominitz, 2002). Uma das exceções foi uma incidência inexplicavelmente aumentada de malformações congênitas e a outra, a taxa de parto de cesariana, que foi aumentada de 20 para 29% comparada com a dos controles normais. O estudo ECCO-EpiCom previamente descrito registrou resultados similares em 187 mulheres com colite ulcerativa em comparação com seus controles normais (Bortoli, 2011). Existem estudos menores nos quais os riscos de parto prematuro e de peso baixo no nascimento são aumentados (Emerson, 2013).

**Doença de Crohn e gravidez.** Em geral, a atividade da doença está relacionada com seu estado perto do momento da concepção. Em um estudo de coorte de 279 gestações, para 186 mulheres cuja doença estava inativa na concepção, 25% tiveram recidivas durante a gravidez (Fonager, 1998). Contudo, em 93 mulheres com doença ativa na concepção, 66% pioraram ou ficaram inalteradas. Miller (1986) descreveu achados similares a partir de sua revisão anterior, assim como Oron e colaboradores (2012).

A suplementação de cálcio e ácido fólico é administrada para colite ulcerativa. Não há regime que seja universalmente eficaz para manutenção durante períodos assintomáticos. A *sulfassalazina* é eficaz para algumas pessoas, mas as novas formulações de 5-ASA são mais bem toleradas. Como uma classe, elas parecem ser seguras na gravidez (Briggs, 2011; Rahimi, 2008). A terapia com *prednisona* pode controlar exacerbações moderadas a graves, mas é menos eficaz para envolvimento do intestino delgado. Os imunomoduladores como *azatioprina*, *6-mercaptopurina* e *ciclosporina* são utilizados para doença ativa e para manutenção e parecem ser relativamente seguros durante a gravidez (Briggs, 2011; Moskovitz, 2004; Prefontaine, 2009). Conforme discutido no [Capítulo 12](#), o metotrexato, o micofenolato mofetil e o ácido micofenólico são contraindicados na gravidez (Briggs, 2011; Food and Drug Administration, 2008). Os anticorpos  $\alpha$ -antitumorais de fator de necrose que

incluem *infliximabe*, *adalimumabe* e *certolizumabe* também são eficazes para a doença de Crohn ativa e manutenção (Casanova, 2013; Colombel, 2010; Cominelli, 2013; Friedman, 2012; Sandborn, 2007; Schreiber, 2007). Essa classe de imunomoduladores é considerada segura na gravidez, porém os dados são limitados (Katz, 2004; Roux, 2007; Schnitzler, 2011). A hiperalimentação parenteral tem sido usada com sucesso durante recorrências graves (Russo-Stieglitz, 1999).

A endoscopia ou a cirurgia conservadora é indicada para complicações. Os casos com envolvimento do intestino delgado precisarão de cirurgia por complicações que incluem fístulas, estreitamentos, abscessos e doença intratável. Um procedimento cirúrgico abdominal foi requerido durante 5% das gestações descritas por Woolfson (1990). Conforme discutido subsequentemente, as mulheres com uma colostomia de alça ileal podem ter problemas significativos. As mulheres com fístula perianal – a menos que sejam retovaginais – normalmente podem se submeter a parto vaginal sem complicações (Forsnes, 1999; Takahashi, 2007).

Conforme discutido, há uma maior probabilidade de que a doença de Crohn esteja associada a desfechos perinatais adversos em comparação com a colite ulcerativa (Stephansson, 2010). Os resultados provavelmente estão relacionados à atividade da doença. Com base em uma revisão de 20 anos, Korelitz (1998) concluiu que os desfechos perinatais geralmente eram bons com a doença inativa. No estudo dinamarquês de caso-controle, Norgard (2007) relatou um risco duas vezes maior de neonatos pré-termos. Dominitz (2002) relatou um aumento de 2 a 3 vezes no parto pré-termo, baixo peso ao nascer, restrição de crescimento fetal e cesariana em 149 mulheres com doença de Crohn. Devemos lembrar, contudo, que o estudo ECCO-EpiCom prospectivo encontrou resultados similares aos das gestações normais.

## ■ Ostomia e gravidez

Uma colostomia ou uma ileostomia podem ser problemáticas durante a gravidez devido a sua localização. Em um relato de 82 gestações em 66 mulheres com uma ostomia, a *disfunção estomal* foi comum, mas respondeu ao tratamento conservador em todos os casos (Gopal, 1985). Porém, a intervenção cirúrgica foi necessária em 3 de 6 mulheres que desenvolveram *obstrução intestinal* e em uma quarta com *prolapso de ileostomia*, quase 10% do total. Embora apenas 33% das 82 mulheres se submeteram à cesariana, Takahashi (2007) descreveu 6 de 7 cesarianas em mulheres com doença de Crohn e um estoma. Farouk e colaboradores (2000) relataram que a gravidez não piorava a função da ostomia a longo prazo.

## ■ Obstrução intestinal

A incidência de obstrução intestinal não aumenta durante a gravidez, embora seja mais difícil de diagnosticar. Meyerson (1995), durante 20 anos, relatou a incidência de 1 em 17.000 partos em dois hospitais de Detroit. Em um estudo, a doença aderente levando à obstrução do intestino delgado foi a segunda causa mais comum de abdome agudo na gravidez após apendicite, 15 *versus* 30%, respectivamente (Unal, 2011). Conforme mostrado na [Tabela 54-5](#), cerca de metade dos casos devem-se a adesões de cirurgia pélvica prévia que inclui cesariana (Al-Sunaidi, 2006; Andolf, 2010; Lyell, 2011). Outros 25% de obstrução intestinal são causadas por volvo – do sigmoide, do ceco ou do intestino delgado. Esses relatos ocorreram no final da gra-



**TABELA 54-5** Causas de obstrução intestinal durante a gravidez e o puerpério

Causa de obstrução	Percentual
Adesões	~60
1° e 2° trimestres ~30%	
3° trimestre ~5%	
Pós-parto ~25%	
Volvo:	~25
Intestino médio ~2%	
Ceco ~5%	
Sigmoide ~10%	
Intossuscepção	~5
Hérnia, carcinoma, outra	~5

Dados de Connolly, 1995; Khan, 2012; Redlich, 2007.

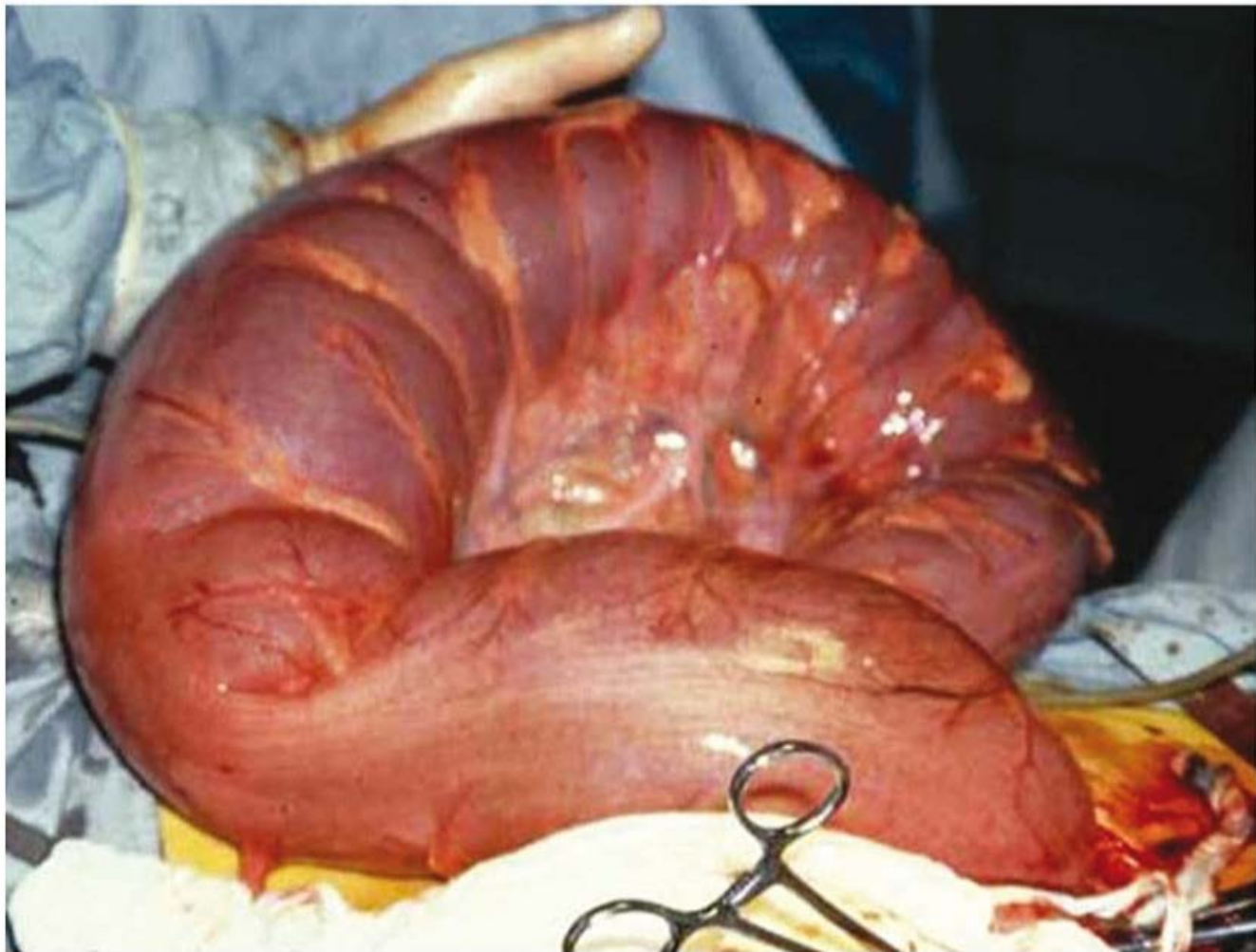
videz ou no início do puerpério (Alshaw, 2005; Biswas, 2006; Lal, 2006). Wax e colaboradores (2013) descreveram obstrução do intestino delgado na gravidez após o *bypass gástrico Roux-en-Y* atualmente popular. A intossuscepção é ocasionalmente encontrada (Gould, 2008; Harma, 2011). A obstrução intestinal subsequente à cirurgia colorretal para câncer aumentou três vezes em mulheres que tinham cirurgia aberta *versus* laparoscópica (Haggar, 2013).

Muitos casos de obstrução intestinal durante a gravidez resultam da pressão do útero em crescimento sobre as aderências intestinais. De acordo com Davis e Bohon (1983), isso ocorre mais provavelmente: (1) por volta da metade da gravidez, quando o útero torna-se um órgão abdominal; (2) no terceiro trimestre, quando a cabeça fetal desce; ou (3) imediatamente após o parto, quando há uma mudança aguda no tamanho uterino. Perdue (1992) relatou que 98% das mulheres grávidas tinham dor abdominal contínua ou colicativa e 80% tinham náuseas e vômitos. Sensibilidade abdominal foi encontrada em 70% e sons intestinais anormais em apenas 55%. As radiografias abdominais simples após contraste solúvel mostraram evidência de obstrução em 90% das mulheres. As radiografias simples são menos precisas para diagnosticar obstrução do intestino delgado e TC e RM são úteis (Biswas, 2006; Essilfie, 2007; McKenna, 2007). A colonoscopia pode ser diagnóstica e terapêutica para volvo colônico (Dray, 2012; Khan, 2012).

Durante a gravidez, as taxas de mortalidade com obstrução podem ser excessivas por causa do difícil e, conseqüentemente, atrasado diagnóstico, pela relutância em operar durante a gravidez e pela necessidade de cirurgia de emergência (Firstenberg, 1998; Shui, 2011). De 66 gestações, Perdue e colaboradores (1992) descreveram uma taxa de mortalidade materna de 6% e uma taxa de mortalidade fetal de 26%; 2 das 4 mulheres que morreram tinham volvo sigmoide ou cecal causado por adesões no final da gravidez. Como mostrado na **Figura 54-4**, a perfuração a partir do intestino maciçamente dilatado causa sepse grave.

**Pseudo-obstrução colônica**

Também conhecida como *síndrome de Ogilvie*, a pseudo-obstrução é causada por íleo colônico adinâmico. Ela é caracterizada por distensão abdominal maciça com dilatação do ceco. Cerca de 10% de todos os casos são associados à gravidez. A síndrome



**FIGURA 54-4** Colo maciçamente dilatado em uma gestante com volvo colônico. (Cortesia do Dr. Lowell Davis.)

geralmente se desenvolve no pós-parto – mais comumente após a cesariana –, mas tem sido registrada antes do parto (Tung, 2008). Embora incomum, o intestino grosso pode se romper (Singh, 2005). Em muitos casos, o tratamento por infusão intravenosa de neostigmina, 2 mg, resulta em descompressão imediata (Ponac, 1999). Em alguns casos, realiza-se descompressão colonoscópica, mas a laparotomia é feita para perfuração (Di Giorgio, 2009; Rawlings, 2010).

**Apendicite**

A suspeita de apendicite é uma das indicações mais comuns para exploração abdominal durante a gravidez. A frequência para *suspeita* de apendicite é aproximadamente de 1 em 1.000 no registro sueco de 720.000 gestações (Mazze, 1991). A apendicite foi confirmada em 65% para uma incidência de cerca de uma em 1.500 gestações. Inexplicavelmente, a incidência era muito mais baixa no registro dinamarquês de mais de 320.000 gestações – a taxa de apendicite confirmada foi de apenas 1 por 5.500 gestações (Hée, 1999).

Enfatiza-se repetidamente – e de forma apropriada – que a gravidez torna o diagnóstico de apendicite mais difícil. Náusea e vômito acompanham a gravidez normal, mas também, à medida que o útero alarga, o apêndice mais comumente se move para cima e para fora do quadrante inferior direito (Baer, 1932; Pates, 2009). Outra razão afirmada com frequência para o diagnóstico tardio é que algum grau de leucocitose acompanha a gravidez normal. Por todas essas razões, as gestantes, especialmente aquelas no final da gestação, muitas vezes não têm achados clínicos “típicos” para apendicite. Ela costuma ser confundida com colecistite, trabalho de parto prematuro, pielonefrite, cólica renal, descolamento placentário ou degeneração de um leiomioma uterino.

Muitos relatos indicam taxas de morbidade e de mortalidade crescentes com o avanço da idade gestacional. Como o apêndice é progressivamente desviado para cima pelo útero em crescimento, a retenção omental de infecção torna-se cada vez mais improvável. É incontestável que a perfuração do apêndice é mais comum durante o final da gravidez. Nos estudos de Andersson (2001) e Ueberrueck (2004), a incidência de perfuração foi em média cerca de 8, 12 e 20% em trimestres sucessivos.



## Diagnóstico

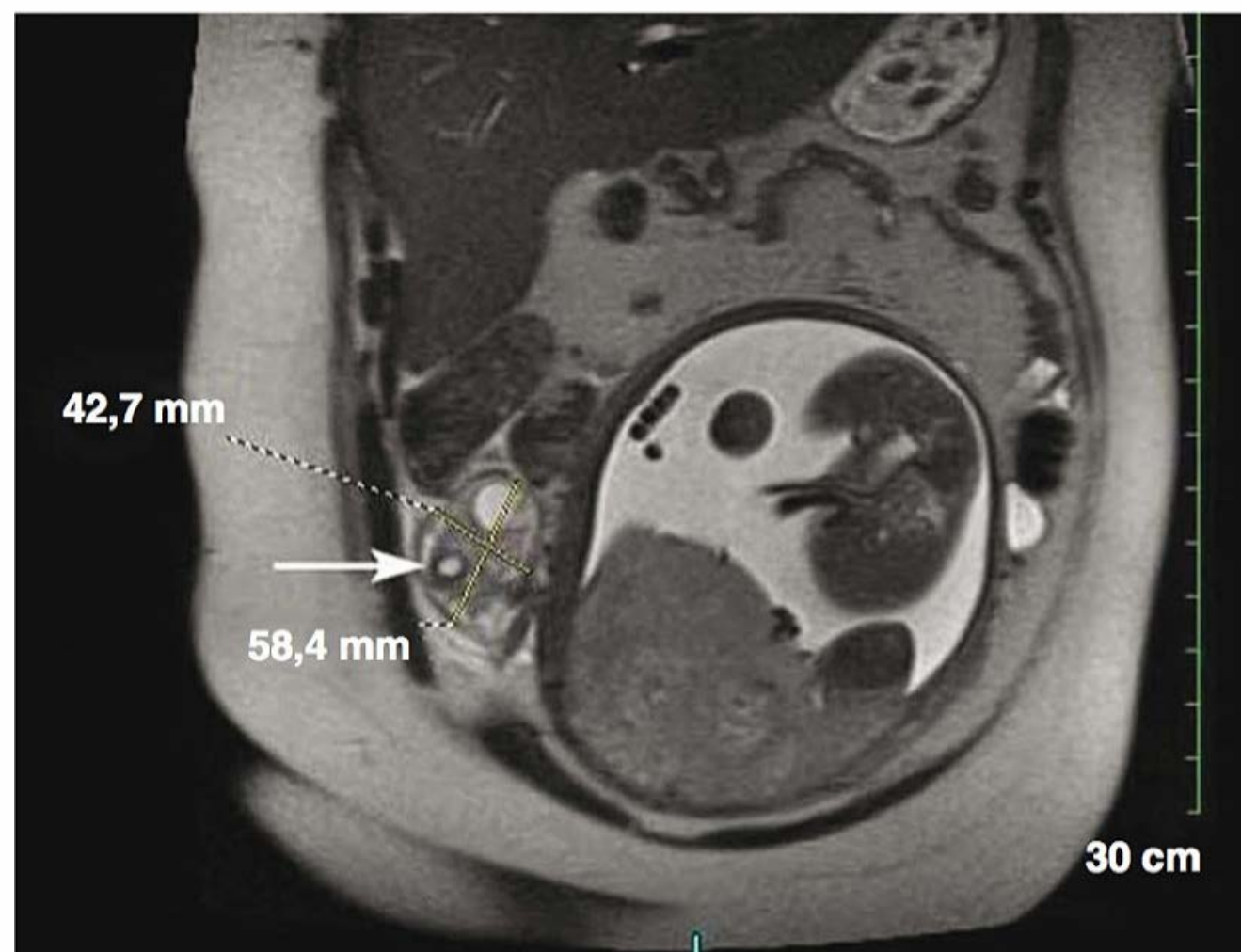
Dor abdominal persistente e sensibilidade são os achados mais reproduzidos. A dor no quadrante inferior direito é mais frequente, embora a dor migre para cima com o deslocamento do apêndice (Mourad, 2000). Para a avaliação, a imagem abdominal por ultrassonografia é razoável na suspeita de apendicite, mesmo se for para excluir uma causa obstétrica de dor no quadrante inferior direito (Butala, 2010). Entretanto, a *ultrassonografia de compressão graduada* é difícil devido ao deslocamento do ceco e à imposição uterina (Pedrosa, 2009). A *tomografia computadorizada do apêndice* é mais sensível e mais precisa do que a ultrassonografia para confirmar a suspeita de apendicite (Gearhart, 2008; Katz, 2012; Raman, 2008). Visões específicas podem ser projetadas para diminuir a exposição fetal à radiação (**Capítulo 46**). Em um estudo, a taxa de apendicetomia negativa foi de 54% somente com o diagnóstico clínico, mas apenas 8% se a ultrassonografia e o exame de TC forem usados (Wallace, 2008). A *imagem por RM* pode ser preferível e, como mostrado na **Figura 54-5**, nós e outros obtivemos bons resultados com seu uso (Dewhurst, 2013; Israel, 2008). Uma metanálise citou valores de predição positivos e negativos de 90 e 99,5%, respectivamente (Blumenfeld, 2011). Com o uso de um modelo de decisão de análise, a imagem por RM e TC foi considerada mais custo-efetiva (Kastenberg, 2013).

## Tratamento

Quando há suspeita de apendicite, o tratamento é a exploração cirúrgica imediata. Embora erros diagnósticos às vezes levem à remoção de um apêndice normal, a avaliação cirúrgica é superior à intervenção adiada e peritonite generalizada. Em registros anteriores, o diagnóstico foi verificado em apenas 60 a 70% das gestantes. Contudo, como indicado anteriormente, com a imagem por RM e TC, esses números melhoraram (Blumenfeld, 2011; Wallace, 2008). É importante salientar que a precisão do diagnóstico é inversamente proporcional à idade gestacional (Mazze, 1991).

A laparoscopia com frequência é usada para tratar da suspeita de apendicite durante os primeiros dois trimestres. A partir do banco de dados sueco, Reedy e colaboradores (1997) relataram desfechos perinatais similares em quase 2.000 apendicetomias laparoscópicas comparadas com as mais de 1.500 laparotomias feitas antes de 20 semanas. Inversamente, a partir de sua revisão, Wilasrusmee e colaboradores (2012) registraram uma perda fetal mais elevada com a laparoscopia. Ela evoluiu de modo que, em muitos centros, a apendicetomia laparoscópica é realizada na maioria dos casos durante o terceiro trimestre (Barnes, 2004; Donkervoort, 2011). Isso é sancionado e estimulado pela Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (Pearl, 2011; Soper, 2011). Alguns são da opinião de que a cirurgia laparoscópica na gravidez após 26 a 28 semanas deveria ser realizada apenas pelos cirurgiões endoscópicos mais experientes (Parangi, 2007).

Antes da exploração, a terapia antimicrobiana intravenosa é iniciada, em geral com uma cefalosporina de segunda geração ou penicilina de terceira geração. A menos que haja gangrena, perfuração ou um fleimão periapendicular, a terapia antimicrobiana pode geralmente ser interrompida após a cirurgia. Sem peritonite generalizada, o prognóstico é excelente. Raramente a cesariana é indicada no momento da apendicetomia. Contrações uterinas são comuns e, embora alguns médicos recomendem agentes tocolíticos, não recomendamos. De Veciana (1994) registrou que o uso de tocolíticos aumentou substancial-



**FIGURA 54-5** Imagem por ressonância magnética anteroposterior de um abscesso periapendicular em uma gravidez no segundo trimestre. O abscesso tem aproximadamente 5 × 6 cm e o lúmen apendicular (seta) é visível dentro da massa do quadrante inferior direito.

mente o risco de edema de permeabilidade pulmonar causado por síndrome séptica (**Capítulo 47**).

## Resultados da gravidez

A apendicite aumenta a probabilidade de abortamento ou de trabalho de parto pré-termo, especialmente se há peritonite. Em dois estudos, o trabalho de parto espontâneo após 23 semanas prosseguiu com frequência maior após a cirurgia para apendicite comparado com a cirurgia para outras indicações (Cohen-Kerem, 2005; Mazze, 1991). Em um estudo, a taxa de morte fetal foi de 22% se a cirurgia fosse realizada após 23 semanas. Houve pelo menos dois grandes estudos populacionais que confirmam os desfechos adversos da apendicite na gravidez. Nos registros do California Inpatient File, em 3.133 gestantes submetidas à cirurgia para suspeita de apendicite a taxa de perda fetal foi de 23% e ela dobrou – 6 *versus* 11% – com a doença simples *versus* a complicada (McGory, 2007). Um estudo nacional de Taiwan descobriu que havia um aumento de 1,5 a 2 vezes no risco de baixo peso ao nascer e parto pré-termo quando os desfechos em 908 mulheres com apendicite aguda foram comparados com aqueles dos controles (Wei, 2012).

As complicações em longo prazo não eram comuns. O possível elo entre sepse e lesão neurológica neonatal não foi verificado (Mays, 1995). Por fim, a apendicite durante a gravidez não parece estar associada com a subsequente infertilidade (Viktrup, 1998).

## Apendicite aguda pós-parto

Embora a apendicite de início precoce durante o puerpério imediato seja incomum, em algumas mulheres ela não é diagnosticada antes do parto. A apendicite nessas mulheres muitas vezes estimulou o trabalho de parto e quando o útero grande esvazia-se rapidamente, a infecção fora da parede é rompida, causando um abdome cirúrgico agudo. Em alguns casos, a apendicite aguda ou um abscesso periapendicular ou fleimão podem ser encontrados no momento da cesariana ou da ligação tubária no puerpério (ver **Figura 54-5**). É importante lembrar que as infecções pélvicas puerperais em geral não causam peritonite.



## REFERÊNCIAS

- Albayrak M, Karatas A, Demiraran Y, et al: Ghrelin, acylated ghrelin, leptin, and PYY-3 levels in hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(9):866, 2013
- Alshawi JS: Recurrent sigmoid volvulus in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 48:1811, 2005
- Alstead EM, Nelson-Piercy C: Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 52:159, 2003
- Al-Sunaidi M, Tulandi T: Adhesion-related bowel obstruction after hysterectomy for benign conditions. *Obstet Gynecol* 108:1162, 2006
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Nausea and vomiting of pregnancy. Practice Bulletin No. 52, April 2013
- Ananthakrishnan AN, Zadvornova Y, Naik AS, et al: Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 13(9):472, 2012
- Andersson RE, Lambe M: Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol* 30:1281, 2001
- Andolf E, Thorsell M, Käkkén K: Cesarean delivery and risk for postoperative adhesions and intestinal obstruction: a nested case-control study of the Swedish Medical Birth Registry. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):406, 2010
- Aouthmany A, Horattas MC: Ileal pouch perforation in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 47:243, 2004
- Baer JL, Reis RA, Arens RA: Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of normal appendix in pregnancy. *JAMA* 98:1359, 1932
- Bailit JL: Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 193:811, 2005
- Barnes SL, Shane MD, Schoemann MB, et al: Laparoscopic appendectomy after 30 weeks pregnancy: report of two cases and description of technique. *Am Surg* 70:733, 2004
- Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al: Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 256(6):1045, 2012
- Benson BC, Guinto RE, Parks JR: Primary hyperparathyroidism mimicking hyperemesis gravidarum. *Hawaii J Med Public Health* 72(1):11, 2013
- Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al: A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 258(2):275, 2013
- Biertho L, Sebahang H, Bamehriz F, et al: Effect of pregnancy on effectiveness of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 20:385, 2006
- Bistran BR, Driscoll DF: Enteral and parenteral nutrition therapy. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 612
- Biswas S, Gray KD, Cotton BA: Intestinal obstruction in pregnancy: a case of small bowel volvulus and review of the literature. *Am Surg* 72:1218, 2006
- Blumenfeld YJ, Wong AE, Jafari A, et al: MR imaging in cases of antenatal suspected appendicitis—a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(3):485, 2011
- Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, et al: Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 120(5):541, 2013
- Bondok RS, Sharnouby NM, Eid HE, et al: Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. *Crit Care Med* 34:2781, 2006
- Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al: Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-Epicom study, 2003–2006. *Aliment Pharmacol Ther* 34(7):724, 2011
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2011
- Brygger L, Frstrup CW, Harbo FS, et al: Acute gastric incarceration from thoracic herniation in pregnancy following laparoscopic antireflux surgery. *BMJ Case Rep pii: bcr2012008391*, 2013
- Buckwalter JG, Simpson SW: Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186:S210, 2002
- Bush MC, Patel S, Lapinski RH, et al: Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 15:237, 2004
- Butala P, Greenstein AJ, Sur MD, et al: Surgical management of acute right lower-quadrant pain in pregnancy: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 211(4):491, 2010
- Camilleri M, Murray JA: Diarrhea and constipation. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 308
- Cappell MS: Risks versus benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8(11):610, 2011
- Cappell MS: Sedation and analgesia for gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 16:1, 2006
- Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N: Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of pregnancy outcome in 20 patients. *J Reprod Med* 55(3–4):115, 2010
- Cappell MS, Garcia A: Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 27:169, 1998
- Carter JF, Soper DE: Operative laparoscopy in pregnancy. *J Soc Laparosc Surg* 8:57, 2004
- Casanova MJ, Chaparro M, Doménech E, et al: Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 108(3):433, 2013
- Cedergren M, Brynhildsen, Josefsson A, et al: Hyperemesis gravidarum that requires hospitalization and the use of antiemetic drugs in relation to maternal body composition. *Am J Obstet Gynecol* 198:412.e1, 2008
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 51(10):1, 2002
- Chen X, Yang X, Cheng W: Diaphragmatic tear in pregnancy induced by intractable vomiting: a case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(9):1822, 2012
- Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, et al: Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 61:255, 2006
- Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, et al: Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(11):1307, 2011
- Clark DH: Peptic ulcer in women. *BMJ* 1:1254, 1953
- Cohen S, Harris LD: Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 284(19):1053, 1971
- Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, et al: Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 190:467, 2005
- Colombel JF, Sanborn WJ, Reinisch W, et al: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 362(15):1383, 2010
- Cominelli F: Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 369(8):775, 2013
- Connolly MM, Unti JA, Nora PF: Bowel obstruction in pregnancy. *Surg Clin North Am* 75:101, 1995
- Cornish J, Wooding K, Tan E, et al: Study of sexual, urinary, and fecal function in females following restorative proctocolectomy. *Inflamm Bowel Dis* 18(9):1601, 2012
- Cornish JA, Tan E, Teare J, et al: The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 50:1128, 2007
- Costigan KA, Sipsma HL, DiPietro JA: Pregnancy folklore revisited: the case of heartburn and hair. *Birth* 33:311, 2006
- Curran D, Lorenz R, Czako P: Gastric outlet obstruction at 30 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 93:851, 1999
- Davis MR, Bohon CJ: Intestinal obstruction in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 26:832, 1983
- Debby A, Golan A, Sadan O, et al: Clinical utility of esophagogastroduodenoscopy in the management of recurrent and intractable vomiting in pregnancy. *J Reprod Med* 53:347, 2008
- De Giorgio R, Knowles CH: Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg* 96(3):229, 2009
- de Veciana M, Towers CV, Major CA, et al: Pulmonary injury associated with appendicitis in pregnancy: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 171(4):1008, 1994
- Dewhurst C, Beddy P, Pedrosa I: MRI evaluation of acute appendicitis in pregnancy. *J Magn Reson Imaging* 37(3):566, 2013
- Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al: The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 21:269, 2005
- Di Gangi S, Gizzo S, Patrelli TS, et al: Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(8):1499, 2012
- Dodds L, Fell DB, Joseph KS, et al: Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 107:285, 2006
- Dokmeci F, Engin-Ustun Y, Ustun Y, et al: Trace element status in plasma and erythrocytes in hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 49:200, 2004
- Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ: Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 97:641, 2002
- Donkervoort SC, Boerma D: Suspicion of acute appendicitis in the third trimester of pregnancy: pros and cons of a laparoscopic procedure. *JSLs* 15(3):379, 2011



- Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, et al: Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum* 49:64, 2006
- Dray X, Hamzi L, Lo Dico R, et al: Endoscopic reduction of a volvulus of the sigmoid colon in a pregnancy woman. *Dig Liver Dis* 44(5):447, 2012
- Duggar CR, Carlan SJ: The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized double-blind controlled study [Abstract]. *Obstet Gynecol* 97:45S, 2001
- Dzieniešewski J, Jarosz M: Guidelines in the medical treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 57(Suppl 3):143, 2006
- Elbaz G, Fich A, Levy A: Inflammatory bowel disease and preterm pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 90:193, 2005
- Emerson J, Allen A, Page J, et al: Ulcerative colitis in pregnancy. Abstract No. 171, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S83, 2013
- Essilfie P, Hussain M, Stokes IM: Small bowel infarction secondary to volvulus during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 52:553, 2007
- Everson GT: Gastrointestinal motility in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 21:751, 1992
- Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG, et al: Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 231:919, 2000
- Fassina G, Osculati A: Achalasia and sudden death: a case report. *Forensic Sci Int* 75:133, 1995
- Fatum M, Rojansky N: Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 56:50, 2001
- Feagins LA, Kane SV: Sexual and reproductive issues for men with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 104(3):768, 2009
- Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al: Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 107:277, 2006
- Fiest TC, Foong A, Chokhavatia S: Successful balloon dilation of achalasia during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 39:810, 1993
- Firstenberg MS, Malangoni MA: Gastrointestinal surgery during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 27:73, 1998
- Flick RP, Bofill JA, King JC: Pregnancy complicated by traumatic diaphragmatic rupture. A case report. *J Reprod Med* 44:127, 1999
- Fogel EL, Sherman S: ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med* 370:150, 2014
- Folk JJ, Leslie-Brown HF, Nosovitch JT, et al: Hyperemesis gravidarum: Outcomes and complications with and without total parenteral nutrition. *J Reprod Med* 49:497, 2004
- Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, et al: Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 93:2426, 1998
- Food and Drug Administration: FDA news release. FDA approves Diclegis for pregnant women experiencing nausea and vomiting. 2013. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm347087.htm>. Accessed January 17, 2014
- Food and Drug Administration: Information for Healthcare Professionals: Mycophenolate Mofetil (marketed as CellCept) and Mycophenolic Acid (marketed as Myfortic), 2008. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm124776.htm>. Accessed May 14, 2013
- Forsnes EV, Eggleston MK, Heaton JO: Enterovesical fistula complicating pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 44:297, 1999
- Friedman S, Blumberg RS: Inflammatory bowel disease. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2477
- Gearhart SL, Silen W: Acute appendicitis and peritonitis. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, p 1914
- Gilinsky NH, Muthunayagam N: Gastrointestinal endoscopy in pregnant and lactating women: emerging standard of care to guide decision-making. *Obstet Gynecol Surv* 61:791, 2006
- Gilstrap LC, Van Dorsten PV, Cunningham FG (eds): Diagnostic and operative laparoscopy. In *Operative Obstetrics*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p 453
- Goldberg D, Szilagyi A, Graves L: Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Obstet Gynecol* 110:695, 2007
- Goodwin TM, Nwankwo OA, O'Leary LD, et al: The first demonstration that a subset of women with hyperemesis gravidarum has abnormalities in the vestibuloocular reflex pathway. *Am J Obstet Gynecol* 199:417.e1, 2008
- Gopal KA, Amshel AL, Shonberg IL, et al: Ostomy and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 28:912, 1985
- Gould CH, Maybee GJ, Leininger B, et al: Primary intussusception in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 53:703, 2008
- Grijbovski AM, Vikanes A, Stoltenberg C, et al: Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87:20, 2008
- Guglielmi FW, Baggio-Bertinet D, Federico A, et al: Total parenteral nutrition-related gastroenterological complications. *Digest Liver Dis* 38:623, 2006
- Gungor S, Gurates B, Aydin S, et al: Ghrelin, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. *Clin Biochem* 46(9):828, 2013
- Haggar F, Pereira G, Preen D, et al: Maternal and neonatal outcomes in pregnancies following colorectal cancer. *Surg Endosc* 27(7):2327, 2013
- Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al: Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 47:1127, 2004
- Hamaoui E, Hamaoui M: Nutritional assessment and support during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 32:59, 2003
- Harma M, Harma MI, Karadeniz G, et al: Idiopathic ileoileal invagination two days after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 37(2):160, 2011
- Hée P, Viktrup L: The diagnosis of appendicitis during pregnancy and maternal and fetal outcome after appendectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 65:129, 1999
- Hesketh PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 358:2482, 2008
- Hill JB, Yost NP, Wendel GW Jr: Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 100:1119, 2002
- Holmgren C, Aagaard-Tillery KM, Silver RM, et al: Hyperemesis in pregnancy: an evaluation of treatment strategies with maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 198:56.e1, 2008
- Hux C: Ostomy and pregnancy. *Ostomy Wound Manage* 56(1):48, 2010
- Hyttén FE: The alimentary system. In Hyttén F, Chamberlain G (eds): *Clinical Physiology in Obstetrics*. London, Blackwell, 1991, p 137
- Israel GM, Malguira N, McCarthy S, et al: MRI vs. ultrasound for suspected appendicitis during pregnancy. *J Magn Reson Imaging* 28:428, 2008
- Jewell D, Young G: Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000145, 2000
- Kahrilas PJ, Hirano I: Diseases of the esophagus. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2427
- Kamani L, Mahmood S, Faisal N: Therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography without ultrasound or fluoroscopy in pregnancy. *Endoscopy* 44(Suppl 2):E196, 2012
- Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al: Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 60(7):937, 2011
- Kastenberg ZJ, Hurley MP, Luan A, et al: Cost-effectiveness of preoperative imaging ultrasonography in the second or third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 122:821, 2013
- Katz DS, Klein MA, Ganson G, et al: Imaging of abdominal pain in pregnancy. *Radiol Clin North Am* 50(1):149, 2012
- Katz JA: Endoscopy in the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 12:635, 2002
- Katz JA, Antonio C, Keenan GF, et al: Outcome pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 99:2385, 2004
- Kawamura Y, Kawamata K, Shinya M, et al: Vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum as a potential cause of fetal intracranial hemorrhage and hydrocephalus. *Prenat Diagn* 28:59, 2008
- Khan MR, Ur Rehman S: Sigmoid volvulus in pregnancy and puerperium: a surgical and obstetric catastrophe. Report of a case and review of the world literature. *World J Emerg Surg* 7(1):10, 2012
- Khandelwal A, Fasih N, Kielar A: Imaging of the acute abdomen in pregnancy. *Radiol Clin North Am* 51:1005, 2013
- Khudyak V, Lysy J, Mankuta D: Achalasia in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 61:207, 2006
- Korelitz BI: Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 27:214, 1998
- Kort B, Katz VL, Watson MJ: The effect of nonobstetric operation during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 177:371, 1993
- Kurzel RB, Naunheim KS, Schwartz RA: Repair of symptomatic diaphragmatic hernia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:869, 1988
- Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al: Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 198:71.e1, 2008
- Lal SK, Morgenstern R, Vinjirayer EP, et al: Sigmoid volvulus: an update. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 16:175, 2006



- Lawson M, Kern F, Everson GT: Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. *Gastroenterology* 89:996, 1985
- Lichtenstein GC, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 104(2):465, 2009
- Lyell DJ: Adhesions and perioperative complications of repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 205(6 Suppl):S11, 2011
- Mahadevan U: Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 55:1198, 2006a
- Mahadevan U, Kane S: American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 131(1):283, 2006b
- Mahadevan US, Sandborn W, Hakimian S: Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 128(Suppl 2):A322, 2005
- Malecki EA, Skagen CL, Frick TJ, et al: Ileoanal pouch inlet obstruction following cesarean section. *Am J Gastroenterol* 105(8):1906, 2010
- Matsubara S, Kuwata T, Kamozaawa C, et al: Connection between hyperemesis gravidarum, jaundice or liver dysfunction, and biliary sludge. *J Obstet Gynaecol Res* 38(2):446, 2012
- Mayberry JF, Atkinson M: Achalasia and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 94:855, 1987
- Mays J, Verma U, Klein S, et al: Acute appendicitis in pregnancy and the occurrence of major intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 86:650, 1995
- Mazze RI, Källén B: Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol* 77:835, 1991
- Mazze RI, Källén B: Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 161:1178, 1989
- McCarthy FP, Khashan AS, North RA, et al: A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PLoS One* 6(11):e27678, 2011
- McGory ML, Zingmond DS, Tillou A, et al: Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss. *J Am Coll Surg* 205:534, 2007
- McKenna D, Watson P, Dornan J: *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:845, 2003
- McKenna DA, Meehan CP, Alhajeri AN, et al: The use of MRI to demonstrate small bowel obstruction during pregnancy. *Br J Radiol* 80:e11, 2007
- Mehta N, Saha S, Chien EKS, et al: Disorders of the gastrointestinal tract in pregnancy. In Powrie R, Greene M, Camann W (eds): *de Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*, 5th ed. New Jersey, Wiley-Blackwell, 2010, p 256
- Meyerson S, Holtz T, Ehrinpreis M, et al: Small bowel obstruction in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 90:299, 1995
- Miller JP: Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 79:221, 1986
- Modigliani RM: Gastrointestinal and pancreatic disease. In Barron WM, Lindheimer MD, Davison JM (eds): *Medical Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2000, p 316
- Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al: The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 99:656, 2004
- Mourad J, Elliott JP, Erickson L, et al: Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol* 185:1027, 2000
- Mullin PM, Ching C, Schoenberg R, et al: Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(6):632, 2012
- Niebyl JR: Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 363(16):1544, 2010
- Norgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, et al: Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 102:1947, 2007
- Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al: Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 139(3):779, 2010
- Nwoko R, Plecas D, Garovic VD: Acute kidney injury in the pregnant patient. *Clin Nephrol* 78(6):478, 2012
- Ogura JM, Francois KE, Perlow JH, et al: Complications associated with peripherally inserted central catheter use during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 188:1223, 2003
- O'Mahony S: Endoscopy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 21:893, 2007
- Ooi BS, Remzi FH, Fazio VW: Turnbull-blowhole colostomy for toxic ulcerative colitis in pregnancy: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 46:111, 2003
- Oron G, Yogev Y, Shkolnik S, et al: Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(112):2256, 2012
- Ortega-Carnicer J, Ambrós A, Alcazar R: Obstructive shock due to labor-related diaphragmatic hernia. *Crit Care Med* 26:616, 1998
- Oto A, Ernst R, Ghulmiyyah L, et al: The role of MR cholangiopancreatography in the evaluation of pregnant patients with acute pancreaticobiliary disease. *Br J Radiol* 82(976):279, 2009
- Palacios-Marqués A, Delgado-García S, Martín-Bayón T, et al: Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *BMJ Case Rep* Jun 8, 2012
- Panesar NS, Chan KW, Li CY, et al: Status of anti-thyroid peroxidase during normal pregnancy and in patients with hyperemesis gravidarum. *Thyroid* 16:481, 2006
- Parangi S, Levine D, Henry A, et al: Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 193:223, 2007
- Paranyuk Y, Levin G, Figueroa R: Candida septicemia in a pregnant woman with hyperemesis receiving parenteral nutrition. *Obstet Gynecol* 107:535, 2006
- Pates JA, Avendanio TC, Zaretsky MV, et al: The appendix in pregnancy: confirming historical observations with a contemporary modality. *Obstet Gynecol* 114(4):805, 2009
- Pearl J, Price R, Richardson W: SAGES' guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 25:1927, 2011
- Pedrosa I, Lafornera M, Pandharipande PV, et al: Pregnant patients suspected of having acute appendicitis: effect of MR imaging on negative laparotomy rate and appendiceal perforation rate. *Radiology* 250(3):749, 2009
- Perdue PW, Johnson HW Jr, Stafford PW: Intestinal obstruction complicating pregnancy. *Am J Surg* 164:384, 1992
- Podolsky DK: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347(6):417, 2002
- Ponac RJ, Saunders MD, Kimmey MB: Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* 341:137, 1999
- Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, et al: Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception* 76:451, 2007
- Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al: Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000067, 2009
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al: Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 25:271, 2008
- Raman SS, Osuagwu FC, Kadell B, et al: Effect of CE on false positive diagnosis of appendicitis and perforation. *N Engl J Med* 358:972, 2008
- Ravid A, Richard CS, Spencer LM, et al: Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 45:1283, 2002
- Rawlings C: Management of postcaesarian Ogilvie's syndrome and their subsequent outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50(6):573, 2010
- Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, et al: Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 103:1203, 2008
- Reedy MB, Källén B, Kuehl TJ: Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *Am J Obstet Gynecol* 177:673, 1997
- Redlich A, Rickes S, Costa SD, et al: Small bowel obstruction in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 275(5):381, 2007
- Rigler LG, Eneboe JB: Incidence of hiatus hernia in pregnant women and its significance. *J Thorac Surg* 4:262, 1935
- Riis L, Vind I, Politi P, et al: Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 101:1539, 2006
- Rizzo AG: Laparoscopic surgery in pregnancy: long-term follow-up. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 13:11, 2003
- Robinson JN, Banerjee R, Thiet MP: Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 92:673, 1998
- Rollins MD, Chan KJ, Price RR: Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy: a new standard of care. *Surg Endosc* 18:237, 2004
- Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al: Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Rheumatology* 46:695, 2007
- Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, et al: Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. *J Matern Fetal Med* 8:164, 1999



- Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, et al: The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 179:921, 1998
- Saha S, Loranger D, Pricolo V, et al: Geeding jejunostomy for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: a case series. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33(5):529, 2009
- Sakai M, Yoneda S, Sasaki Y, et al: Maternal total parenteral nutrition and fetal subdural hematoma. *Obstet Gynecol* 101:1142, 2003
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al: Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 357:228, 2007
- Satin AJ, Twickler D, Gilstrap LC: Esophageal achalasia in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 79:812, 1992
- Schiff MA, Reed SD, Daling JR: The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 111:27, 2004
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al: Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 17(9):1846, 2011
- Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, et al: Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes: a comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis* 16:407, 2007
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al: Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 357:239, 2007
- Schwartz M, Rossoff L: Pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces in a patient with hyperemesis gravidarum. *Chest* 106:1904, 1994
- Schwentner L, Wulff C, Kreienberg R, et al: Exacerbation of a maternal hiatus hernia in early pregnancy presenting with symptoms of hyperemesis gravidarum: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 283(3):409, 2011
- Selby WS, Griffin S, Abraham N, et al: Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 97:2834, 2002
- Selitsky T, Chandra P, Schiavello HJ: Wernicke's encephalopathy with hyperemesis and ketoacidosis. *Obstet Gynecol* 107:486, 2006
- Sharifah H, Naidu A, Vimal K: Diaphragmatic hernia: an unusual cause of postpartum collapse. *Br J Obstet Gynaecol* 110:701, 2003
- Shui LH, Rafi J, Corder A, et al: Mid-gut volvulus and mesenteric vessel thrombosis in pregnancy: case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 283 (Suppl 1):39, 2011
- Siddiqui U, Denise-Proctor D: Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 16:59, 2006
- Singh S, Nadgir A, Bryan RM: Post-cesarean section acute colonic pseudo-obstruction with spontaneous perforation. *Int J Gynaecol Obstet* 89:144, 2005
- Song LMWK, Topazian M: Gastrointestinal endoscopy. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2409
- Soper NJ: SAGES' guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 25:3477, 2011
- Spiliopoulos D, Spiliopoulos M, Awala A: Esophageal achalasia: an uncommon complication during pregnancy treated conservatively. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013(639698):1, 2013
- Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al: Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8(6):509, 2010
- Storch I, Barkin JS: Contraindications to capsule endoscopy: do any still exist? *Gastrointest Endosc Clin North Am* 16:329, 2006
- Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 347:1175, 2002
- Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, et al: A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 174:1565, 1996
- Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, et al: Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol* 24:28, 2004
- Swartzlander TK, Carlan SJ, Locksmith G, et al: Sonographic confirmation of the correct placement of a nasoenteral tube in a women with hyperemesis gravidarum: case report. *J Clin Ultrasound* 41(Suppl 1):18, 2013
- Takahashi K, Funayama Y, Fukushima K, et al: Pregnancy and delivery in patients with enterostomy due to anorectal complications from Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 22:313, 2007
- Tan JY, Loh KC, Yeo GS, et al: Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 109:683, 2002
- Tan PC, Jacob R, Quek KF, et al: The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 113:733, 2006
- Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ: Dextrose saline compared with normal saline rehydration of hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 121(2 Pt1):291, 2013
- Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, et al: Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 69(3Pt 1):453, 2009
- Torquati A, Lutfi R, Khaitan L, et al: Heller myotomy vs Heller myotomy plus Dor fundoplication: cost-utility analysis of a randomized trial. *Surg Endosc* 20:389, 2006
- Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, et al: Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG* 112:1641, 2005
- Tung CS, Zigelboim I, Gardner MO: Acute colonic pseudoobstruction complicating twin pregnancy. *J Reprod Med* 53:52, 2008
- Turcotte S, Dubé S, Beauchamp G: Peripherally inserted central venous catheters are not superior to central venous catheters in the acute care of surgical patients on the ward. *World J Surg* 30:1603, 2006
- Ueberrueck T, Koch A, Meyer L, et al: Ninety-four appendectomies for suspected acute appendicitis during pregnancy. *World J Surg* 28:508, 2004
- Unal A, Sayherman SE, Ozel L, et al: Acute abdomen in pregnancy requiring surgical management: a 20-case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 159(1):87, 2011
- Vaisman N, Kaidar R, Levin I, et al: Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum—a preliminary study. *Clin Nutr* 23:53, 2004
- Vaknin Z, Halperin R, Schneider D, et al: Hyperemesis gravidarum and nonspecific abnormal EEG findings. *J Reprod Med* 51:623, 2006
- Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, et al: Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 118(11):1302, 2011
- Verberg MF, Gillott JD, Fardan NA, et al: Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 11:527, 2005
- Viktrup L, Hée P: Fertility and long-term complications four to nine years after appendectomy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:746, 1998
- Wald A: Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 32:309, 2003
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al: Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 55:1575, 2006
- Wallace CA, Petrov MS, Soybel DI, et al: Influence of imaging on the negative appendectomy rate in pregnancy. *J Gastrointest Surg* 12:46, 2008
- Wataganara T, Leelakusolvong S, Sunsaneewithayakul P, et al: Treatment of severe achalasia during pregnancy with esophagoscopy injection of botulinum toxin A: a case report. *J Perinatol* 29(9):637, 2009
- Wax JR, Pinette MG, Cartin A: Roux-en-Y gastric bypass-associated bowel obstruction complicating pregnancy—an obstetrician's map to the clinical minefield. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):265, 2013
- Wei PL, Keller JJ, Liang HH, et al: Acute appendicitis and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Gastrointest Surg* 16(6):1204, 2012
- Weyermann M, Brenner H, Adler G, et al: *Helicobacter pylori* infection and the occurrence and severity of gastrointestinal symptoms during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 189:526, 2003
- Wilasrusmee C Sukrat B, McEvoy M, et al: Systematic review and meta-analysis of safety laparoscopic versus open appendicectomy for suspected appendicitis in pregnancy. *Br J Surg* 99(11):1470, 2012
- Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS: Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 33:869, 1990
- Yamamoto T, Suzuki Y, Kojima K, et al: Pneumomediastinum secondary to hyperemesis gravidarum during early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:1143, 2001
- Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, et al: A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:1250, 2003
- Zara G, Codemo V, Palmieri A, et al: Neurological complications in hyperemesis gravidarum. *Neurol Sci* 33(1):133, 2012



# Distúrbios Hepáticos, Pancreáticos e Biliares

DISTÚRBIOS HEPÁTICOS .....	1084
COLESTASE INTRA-HEPÁTICA DA GRAVIDEZ .....	1084
FÍGADO GORDUROSO AGUDO DA GRAVIDEZ.....	1086
HEPATITE VIRAL .....	1088
DOENÇA DO FÍGADO GORDUROSO NÃO ALCÓOLICA....	1092
CIRROSE .....	1093
OVERDOSE AGUDA DE PARACETAMOL .....	1094
ADENOMA HEPÁTICO .....	1094
DISTÚRBIOS DA VESÍCULA BILIAR .....	1095
DISTÚRBIOS PANCREÁTICOS .....	1096

Os distúrbios do fígado, da vesícula biliar e do pâncreas compreendem juntos uma formidável lista de complicações que podem surgir na gravidez de condições preexistentes ou de algumas inerentes à ela. As relações de vários desses distúrbios com a gravidez podem ser fascinantes, intrigantes e desafiadoras.

## DISTÚRBIOS HEPÁTICOS

É costume dividir as doenças do fígado que complicam a gravidez em três categorias gerais. A primeira inclui aquelas especificamente relacionadas à gravidez que se resolvem de maneira espontânea ou após o parto. Exemplos são a disfunção hepática da hiperêmese gravídica, a colestase intra-hepática, a esteatose hepática aguda e o dano hepatocelular com pré-eclâmpsia – a *síndrome HELLP* (hemólise, níveis elevados de enzima hepática e baixa contagem de plaquetas) (Mufti, 2012; Reau, 2014). A segunda categoria inclui distúrbios hepáticos agudos que coincidem com a gravidez, como a hepatite viral aguda. A terceira categoria inclui doenças hepáticas crônicas que antecedem a gravidez, como hepatite crônica, cirrose ou varizes esofágicas.

Existem várias mudanças fisiológicas induzidas pela gravidez que induzem apreciáveis manifestações clínicas e laboratoriais relacionadas ao fígado ([Capítulo 4](#) e Apêndice). Os achados como fosfatase alcalina sérica aumentada, eritema palmar e angioma aracniforme, que podem sugerir doença no fígado, são comumente encontrados durante a gravidez normal. O metabolismo também é afetado, devido à alteração na expressão do sistema de citocromo P450 que é mediado por altos níveis de estrogênio, progesterona e outros hormônios. Por exemplo, na gravidez, a expressão hepática CYP1A2 é diminuída, enquanto a expressão de CYP2D6 e CYP3A4 é aumentada. É importante salientar que as enzimas do citocromo são expressas em muitos órgãos além do fígado, mais notavelmente na placenta. O efeito global é complexo e provavelmente influenciado pela idade gestacional e órgão de expressão (Isoherranen, 2013). Apesar dessas mudanças funcionais, não existem mudanças histológicas hepáticas maiores induzidas pela gravidez normal.

### Hiperêmese gravídica

A náusea e o vômito perniciosos da gravidez podem envolver o fígado. Pode haver hiperbilirrubinemia branda com os níveis séricos de aminotransferase elevados em até 50% das mulheres hospitalizadas. Contudo, esses níveis raramente excedem 200 U/L ([Tabela 55-1](#)). A biópsia do fígado pode mostrar mudanças hepáticas mínimas. A hiperêmese gravídica é abordada em detalhes no [Capítulo 54](#).

### Colestase intra-hepática da gravidez

Esse distúrbio também foi referido como icterícia recorrente da gravidez, hepatose colestática e icterícia da gestação. Ela é clinicamente caracterizada por prurido, icterícia ou ambos. Pode ser mais comum em gestações multifetais e há uma significativa influência genética (Lausman, 2008; Webb, 2014). Em função disso, a incidência do distúrbio varia por população. Por exemplo, a colestase é incomum na América do Norte, com uma incidência global de aproximadamente 1 em 500 a 1.000 gestações, mas é tão alta quanto 5,6% entre as mulheres latinas em



TABELA 55-1 Achados clínicos e laboratoriais com doenças hepáticas agudas na gravidez

Distúrbio	Início na gravidez	Achados clínicos	Hepática		Renal	Hematológica e coagulação					
			AST (U/L)	Bili (mg/d)	Cr (mg/d)	Hct	Plaq	Fib	DD	TP	Hemólise
Hiperêmese	Precoce	N e V graves	NL-300	NL-4	↑	↑↑	NL	NL	NL	NL	Não
Colestase	Tardio	Prurido, icterícia	NL-200	1-5	NL	NL	NL	NL	NL	NL	Não
Fígado gorduroso	Tardio	NEV moderados, ± HTN, insuficiência renal	200-800	4-10	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↓↓↓	↑	↑↑	↑↑↑
Pré-eclâmpsia	Meio a tardio	C, HTN	NL-300	1-4	↑	↑	↓↓	NL	↑	NL	↑-↑↑
Hepatite	Variável	Icterícia	2.000+	5-20	NL	↑	↓	NL	NL	↑	Não

↑, níveis aumentados; ↓, níveis diminuídos; AST, aspartato aminotransferase; Bili, bilirubina; Cr, creatinina; DD, Dímero D; Fib, fibrinogênio; C, cefaleia; Hct, hematócrito; HTN, hipertensão; NEV, náusea e vômito; NL, normal; Plaq, plaquetas; TP, tempo de protrombina.

Los Angeles (Lee, 2006). Em Israel, a incidência registrada por Sheiner e colaboradores (2006) é de cerca de 1 em 400. Na Suécia, ela é de 1,5%; no Chile, é de 4% (Glantz, 2004; Lee, 2006; Reyna, 1997).

Patogênese

A causa da colestase obstétrica é desconhecida. Os aumentos e as diminuições nos níveis de esteroides do sexo estão implicados, mas a pesquisa atual se concentra em numerosas mutações que foram identificadas nos muitos genes que controlam os sistemas de transporte hepatocelular. Um exemplo envolve as mutações do gene *ABCB4*, que codifica a proteína 3 de resistência a múltiplos fármacos (MRD3) associada à *colestase intra-hepática familiar progressiva*, bem como à bomba de exportação de sais biliares codificada por *ABCB11* (Anzivino, 2013; Davit-Spraul, 2010, 2012; Dixon, 2014). Outros produtos de gene potenciais de interesse incluem o receptor FXR e ATPase transportadora codificada por *ATP8B1* (David-Spraul, 2012; Müllenbach, 2005). Alguns fármacos que diminuem de maneira semelhante o transporte canalicular dos ácidos biliares agravam o distúrbio. Por exemplo, encontramos icterícia colestática expressiva em mulheres grávidas que tomam azatioprina após transplante renal.

Qualquer que seja a causa incitante, os ácidos biliares são completamente liberados e acumulam-se no plasma. A hiperbilirrubinemia resulta da retenção do pigmento conjugado, mas as concentrações de plasma total raramente excedem 4 a 5 mg/dL. A fosfatase alcalina está, em geral, mais elevada do que na gravidez normal. Os níveis séricos da aminotransferase são de normal a moderadamente elevados, mas raramente excedem 250 U/L (ver Tabela 55-1). A biópsia do fígado mostra colestase branda com *plugs* biliares nos hepatócitos e canálculos das regiões centrolobulares, mas sem inflamação ou necrose. Essas mudanças desaparecem após o parto, mas muitas vezes retornam em gestações subsequentes ou com contraceptivos que contenham estrogênios.

Apresentação clínica

O prurido se desenvolve no final da gravidez, embora ele ocasionalmente se manifeste mais cedo. Não existem sintomas constitucionais e o prurido generalizado mostra predileção pelas solas dos pés. As mudanças na pele são limitadas a escoriações por coceira. Os testes bioquímicos podem ser anor-

mais na apresentação, mas o prurido pode preceder os achados laboratoriais em várias semanas. Cerca de 10% das mulheres desenvolvem icterícia.

Com as enzimas do fígado normais, o diagnóstico diferencial de prurido inclui outros distúrbios de pele (Capítulo 62). Os achados são improváveis em razão da doença no fígado pré-eclâmtico se não existem mudanças da pressão arterial e na proteinúria. A ultrassonografia pode ser autorizada para excluir a colelitíase e a obstrução biliar. A hepatite viral *aguda* é um diagnóstico improvável por causa dos níveis séricos de aminotransferase, em geral baixos, vistos na colestase. Por outro lado, a *hepatite C crônica* está associada a um aumento significativo no risco de colestase, que pode ser de até 20 vezes entre mulheres que são RNA-positivas para hepatite C (Marschall, 2013; Paternoster, 2002).

Tratamento

O prurido pode ser problemático e ele resulta dos sais biliares séricos elevados. Os *anti-histamínicos* e *emolientes tópicos* podem fornecer algum alívio. Embora a colestiramina tenha sido registrada como efetiva, esse componente causa, também, absorção posterior diminuída das vitaminas solúveis em gordura, o que pode ocasionar deficiência de vitamina K. A coagulopatia fetal pode se desenvolver e existem relatos de hemorragia intracraniana e natimortos (Matos, 1997; Sadler, 1995).

Uma recente metanálise sugere que o *ácido ursodesoxicólico* alivia o prurido, baixa o ácido biliar e os níveis de enzima sérica e pode reduzir certas complicações neonatais como parto pré-termo, sofrimento fetal, síndrome da angústia respiratória e admissão na unidade de cuidado intensivo neonatal (UCIN) (Bacq, 2012). Lucanglioli e colaboradores (2009) documentaram uma diminuição especialmente profunda nos níveis séricos de ácido litocólico. Kondrackiene e colaboradores (2005) designaram randomicamente 84 mulheres assintomáticas para receber ácido ursodesoxicólico (8 a 10 mg/kg/d) ou colestiramina (8 g/d). Eles registraram alívio superior com o ácido ursodesoxicólico, 67 *versus* 19%, respectivamente. Glantz e colaboradores (2005) encontraram benefícios superiores nas mulheres randomicamente designadas para o ácido ursodesoxicólico *versus* dexametasona. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2006) concluiu que o ácido ursodesoxicólico alivia o prurido e melhora os desfechos fetais, embora a evidência para o último não seja convincente.



## Colestase e resultados da gravidez

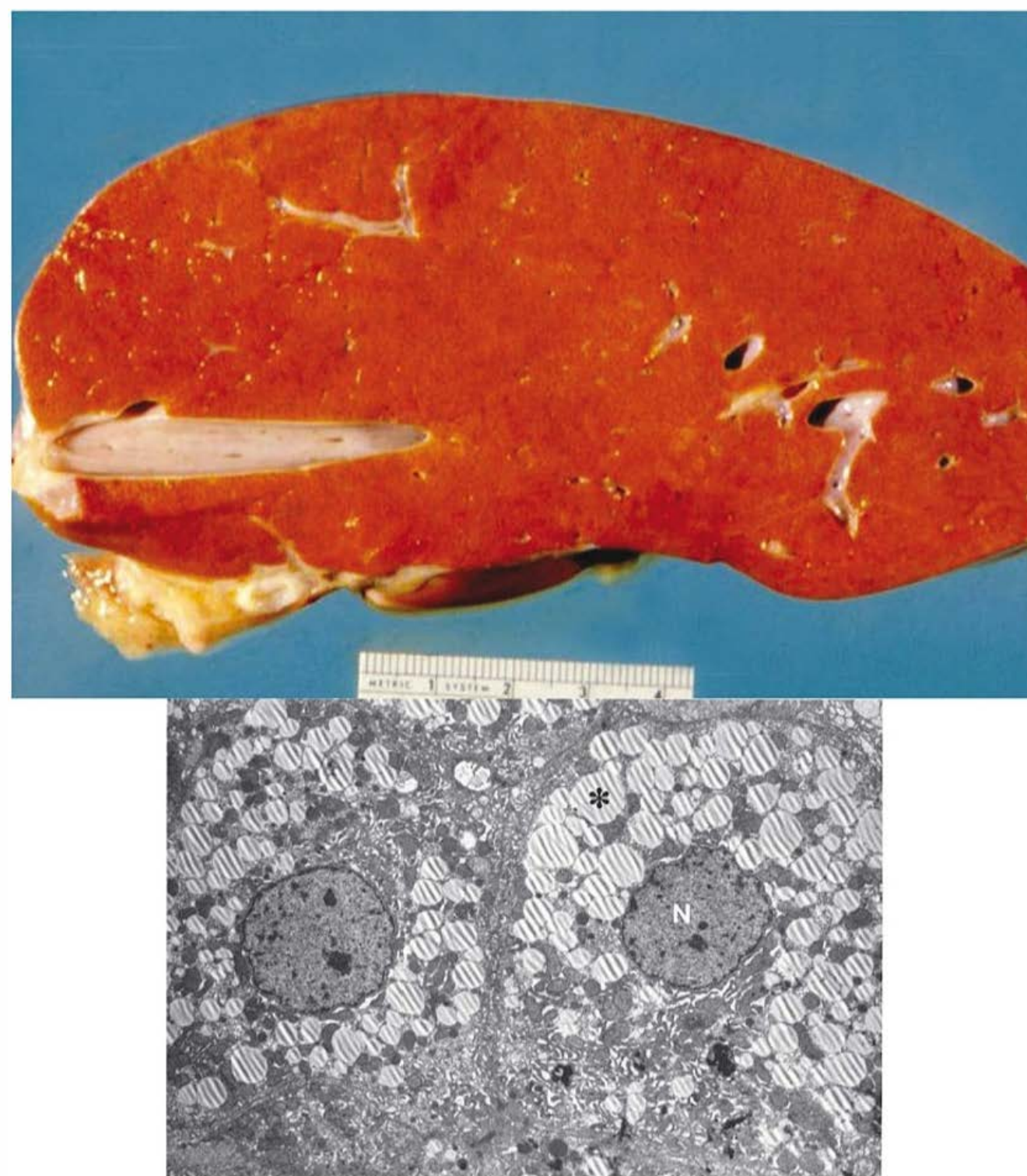
A maioria dos relatos anteriores descreveu resultados adversos excessivos de gravidez em mulheres com icterícia colestática. Dados reunidos durante as duas últimas décadas são ambíguos em relação ao aumento nos índices de mortalidade perinatal e se a supervisão fetal foi rigorosa e preventiva. Uma revisão de alguns estudos ilustra isso. Glantz e colaboradores (2004) descreveram os desfechos de 693 mulheres suecas. As taxas de mortalidade perinatal aumentaram levemente, mas a morte foi limitada a bebês de mães com doença grave caracterizada por níveis de ácido biliar totais maiores ou iguais a 40  $\mu\text{mol/L}$ . Sheiner e colaboradores (2006) não descreveram diferenças nos desfechos perinatais em 376 gestações afetadas comparadas com sua população obstétrica global. Houve, contudo, um significativo aumento nas induções do trabalho de parto e de partos de cesariana nas mulheres afetadas. Lee e colaboradores (2009) descreveram dois casos de morte fetal súbita não previstos por testes de não estresse. Rook e colaboradores (2012) registraram desfechos de 101 mulheres afetadas no Norte da Califórnia. Embora não houvesse mortes fetais a termo, 87% das mulheres foram submetidas à indução do trabalho de parto ostensivamente para evitar desfechos adversos. Todavia, as complicações neonatais ocorreram em 33% das gestações, em particular na angústia respiratória, no sofrimento fetal e líquido amniótico tinto de mecônio, todos os quais foram registrados com mais frequência com níveis mais elevados de ácido biliar total. Por fim, Wikström Shemer e colaboradores (2013) registraram desfechos para um estudo populacional sueco com 5.477 gestações complicadas pela colestase intra-hepática da gravidez entre 1.213.688 partos de apenas um bebê. Os autores registraram novas associações de colestase com pré-eclâmpsia e diabetes gestacional. Embora os neonatos tivessem maior probabilidade de apresentar um escore de Apgar em 5 minutos baixo e de serem grandes para a idade gestacional, não houve aumento no risco de natimortalidade. É importante salientar que as gestações foram ativamente manejadas para evitar natimortos e isso se refletiu nas taxas de parto pré-termo e de indução mais altas. Muitos recomendam o parto cedo pela indução do trabalho de parto para evitar a natimortalidade.

Um achado intrigante indica que os ácidos biliares podem causar morte fetal. Strehlow e colaboradores (2010) registraram que o intervalo PR na ecocardiografia fetal estava significativamente prolongado nas mulheres com colestase intra-hepática. Gorelik e colaboradores (2006) sugerem que os ácidos biliares possam causar parada cardíaca fetal após a entrada nos cardiomiócitos em quantidades anormais. Usando culturas de miócitos fetais, eles mostraram a expressão de vários genes que podem desempenhar um importante papel no transporte da bile.

## Figado gorduroso agudo na gravidez

A causa mais comum de insuficiência hepática aguda durante a gravidez é o figado gorduroso agudo, também chamado de *metamorfose adiposa aguda* ou *atrofia amarela aguda*. Em sua pior forma, a incidência tem uma probabilidade de aproximadamente 1 em 10.000 gestações (Nelson, 2013). O figado gorduroso recorrente na gravidez subsequente é incomum, mas alguns casos foram descritos (Usta, 1994).

O figado gorduroso é caracterizado pelo acúmulo de gordura microvesicular que literalmente “entope” a função hepa-



**FIGURA 55-1** Fígado gorduroso na gravidez. Seção cruzada de um fígado de uma mulher que teve morte proveniente de aspiração e insuficiência respiratória. O fígado tem uma aparência amarela oleosa, que estava presente por todo o espécime. Detalhe: a microfotografia de elétron de dois hepatócitos inchados contém inúmeras gotículas gordurosas microvesiculares (\*). Os núcleos (N) permanecem centralizados dentro das células, diferentemente do caso de depósito de gordura macrovesicular. (Fotografia contribuição do Dr. Don Wheeler.)

tocítica normal (**Figura 55-1**). Grosseiramente, o fígado fica pequeno, mole, amarelado e gorduroso.

## Etiopatogênese

Embora muito se tenha aprendido sobre esse distúrbio, a interpretação dos dados conflitantes tem levado a observações incompletas, porém intrigantes. Por exemplo, alguns, se não a maioria, dos casos de fígado gorduroso materno estão associados às anormalidades mitocondriais recessivamente herdadas de oxidação de ácido gorduroso. Esses casos são similares àqueles nas crianças com síndromes como a de Reye. Uma série de mutações foi descrita para o complexo de enzima de proteína trifuncional mitocondrial que catalisa os últimos passos oxidativos na trajetória. As mais comuns são mutações G1528C e E474Q do gene no cromossomo 2 que codifica para a 3-hidroaxil-CoA desidrogenase de cadeia longa, conhecida como LCHAD. Existem outras mutações para a desidrogenase de cadeia média (MCHAD), bem como a deficiência de carnitina-palmitoil transferase 1 (CTP1) (Santos, 2007; Ylitalo, 2005).

Sims e colaboradores (1995) observaram que algumas crianças com deficiência de LCHAD *homozigóticas* com síndromes como a de Reye tinham mães *heterozigóticas* com fígado gorduroso. Isso também foi observado em mulheres com um feto heterozigótico composto. Embora alguns médicos concluam que *apenas* as mães com deficiência de LCHAD heterozí-



góticas corram risco quando seu feto é homozigoto, isso nem sempre se aplica (Baskin, 2010).

Há uma associação controversa entre defeitos enzimáticos da β-oxidação dos ácidos graxos e pré-eclâmpsia grave, especialmente em mulheres com síndrome HELLP (Capítulo 40). A maioria dessas observações são provenientes de estudos retrospectivos de mães que deram à luz uma criança que posteriormente desenvolveu uma síndrome como a de Reye. Browning e colaboradores (2006) realizaram um estudo de caso-controle de 50 mães de crianças com defeito na oxidação do ácido graxo e 1.250 mães de bebês-controle combinados. Durante a gravidez, 16% das mães com uma criança afetada desenvolveram problemas hepáticos quando comparadas com apenas 0,9% das mulheres-controle. Estas incluíam síndrome HELLP em 12% e fígado gorduroso em 4%. Apesar dessas descobertas, os achados clínicos, bioquímicos e histopatológicos são suficientemente desiguais para sugerir que a pré-eclâmpsia grave, com ou sem síndrome HELLP, e o fígado gorduroso são síndromes distintas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a; Sibai, 2007).

Achados clínicos e laboratoriais

O fígado gorduroso agudo quase sempre se manifesta no final da gravidez. Nelson e colaboradores (2013) descreveram 51 dessas mulheres no Parkland Hospital com uma idade gestacional média de 37 semanas, variação 31,7 a 40,9. Quase 20% nasceram com 34 semanas de gestação ou antes. Dessas 51 mulheres, 41% eram nulíparas e 66% carregavam um feto do sexo masculino. Dos casos, 10 a 20% são em mulheres com uma gestação multifetal (Fesenmeier, 2005; Vigil-De Gracia, 2011).

O fígado gorduroso possui um espectro clínico de gravidade. Nos piores casos, os sintomas em geral se desenvolvem durante vários dias. Náuseas e vômitos persistentes são os principais sintomas e existem variados graus de indisposição, anorexia, dor epigástrica e icterícia progressiva. Talvez 50% das mulheres afetadas tenham hipertensão, proteinúria e edema, isolados ou em combinação, sinais sugestivos de pré-eclâmpsia. Como mostrado nas Tabelas 55-1 e 55-2, existem graus variados, de moderado a grave, de manifestação da disfunção hepática com hipofibrinogenemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia e tempos de coagulação prolongados. Os níveis de bilirrubina séricos são em geral menores do que 10 mg/dL e os níveis de transaminase sérica são modestamente elevados e em geral menores que 1.000 U/L.

Em quase todos os casos graves, há uma profunda ativação da célula endotelial com o vazamento capilar causando hemoconcentração, síndrome hepatorenal, ascite e, às vezes, e edema pulmonar por aumento da permeabilidade capilar (Bernal, 2013). Com a hemoconcentração grave, a perfusão uteroplacentária é reduzida e isso, junto com a acidose materna, pode causar morte fetal mesmo antes da apresentação para o tratamento. A acidemia materna e fetal também está relacionada a uma alta incidência de perigo fetal com uma taxa de cesariana igualmente alta.

A hemólise pode ser grave e evidenciada por leucocitose, glóbulos vermelhos nucleados, trombocitopenia de leve à moderada e níveis séricos elevados de lactato desidrogenase (LHD). Devido à hemoconcentração, contudo, o hematócrito com frequência está dentro da variação normal. O esfregaço sanguíneo periférico demonstra equinocitose, e foi sugerido que a hemólise é causada pelos efeitos da hipocolesterolemia sobre as membranas de eritrócito (Cunningham, 1985).

Várias técnicas de imagem do fígado foram usadas para confirmar o diagnóstico, mas nenhuma é particularmente confiável. Especificamente, Castro e colaboradores (1996) relataram pouca sensibilidade com a ultrassonografia (3 de 11 pacientes), com tomografia computadorizada (TC) (5 de 10) e ressonância magnética (RM) (nenhuma de cinco). De maneira similar, em uma avaliação prospectiva dos critérios de Swansea propostos por Ch'ng e colaboradores (2002), apenas 25% das mulheres apresentaram achados de ultrassonografia clássicos como ascite materna ou uma aparência hepática ecogênica (Knight, 2008). As nossas experiências são similares (Nelson, 2013).

A síndrome em geral continua e piora após o diagnóstico. A hipoglicemia é comum e a encefalopatia hepática evidente, coagulopatia grave e algum grau de insuficiência renal se desenvolvem cada uma em aproximadamente 50% das mulheres. Felizmente, o parto interrompe a deterioração da função do fígado.

Encontramos uma série de mulheres com uma *forma frustrada* desse distúrbio. O envolvimento clínico é relativamente menor e as aberrações laboratoriais, em geral apenas hemólise e fibrinogênio plasmático diminuído, denotam o problema. Assim, o espectro do envolvimento do fígado varia de casos mais brandos que passam despercebidos ou são atribuídos à pré-eclâmpsia, até insuficiência hepática sintomática com encefalopatia.

**Coagulopatia.** O grau de disfunção do coágulo também é variável e pode ser grave e com risco de vida, em especial se for realizado parto operatório. A coagulopatia é causada pela

TABELA 55-2 Achados laboratoriais em 137 mulheres com fígado gorduroso agudo da gravidez

Maioria dos valores laboratoriais anormais média ± 1 DP (variação) <sup>a</sup>					
Série	Número	Fibrinogênio (mg/dL)	Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	Creatinina (mg/d)	AST (U/L)
Castro (1996)	28	125 (32-446)	113 (11-186)	2,5 (1,1-5,2)	210 (45-1.200)
Pereira (1997)	32	NR	123 (26-262)	2,7 (1,1-8,4)	99 (25-911)
Vigil-De Gracia (2001)	10	136 ± 120	76 ± 50	NR	444 ± 358
Fesenmeier (2005)	16	NR	88 (22-226)	3,5 (0,5-8,6)	692 (122-3.195)
Nelson (2013) <sup>b</sup>	51	147 ± 96 (27-400)	99 ± 68 (9-385)	2,0 ± 0,8 (0,7-5,0)	449 ± 375 (53-2.245)
Média estimada		140	105	2,5	330

<sup>a</sup>Os valores de fibrinogênio e plaquetas listadas refletem o nadir para cada paciente, enquanto os valores de creatinina e AST refletem o pico dos valores para cada paciente.

<sup>b</sup>Dados ampliados cortesia do Dr. David Nelson.

AST, aspartato aminotransferase; DP, desvio-padrão; NR, não realizado.



diminuição da síntese pró-coagulante hepática, embora também haja evidência de consumo aumentado com a coagulação intravascular disseminada. Como mostrado na **Tabela 55-2**, a hipofibrinogenemia às vezes é profunda. De 51 mulheres com fígado gorduroso cuidadas no Parkland Hospital, quase 33% tinham um nadir de fibrinogênio no plasma inferior a 100 mg/dL. As elevações modestas dos dímeros D séricos ou dos níveis do produto da distribuição da fibrina indicam um elemento de coagulopatia de consumo. Embora modesta, às vezes há uma profunda trombocitopenia (**Tabela 55-2**). Entre as 51 mulheres do Parkland Hospital, 20% apresentavam contagens de plaquetas inferiores a 100.000/ $\mu$ L e 10% apresentavam contagens de plaquetas inferiores a 50.000/ $\mu$ L (Nelson, 2013).

### Tratamento

O cuidado de suporte intensivo e um bom manejo obstétrico são fundamentais. Em alguns casos, o feto já pode estar morto quando o diagnóstico é feito e a conduta do parto é menos problemática. Muitos fetos viáveis toleram mal o trabalho de parto. Como a procrastinação significativa na realização do parto pode aumentar os riscos materno e fetal, nós preferimos um ensaio de indução de trabalho de parto com supervisão fetal rigorosa. Embora alguns profissionais recomendem a cesariana para apressar a cura hepática, isso aumenta o risco materno quando há coagulopatia grave. Todavia, a cesariana é comum e as taxas se aproximam de 90%. As transfusões com sangue total ou com concentrado de hemácias junto com plasma fresco congelado, crioprecipitado e plaquetas são em geral necessárias se a cirurgia for feita ou se as lacerações obstétricas complicarem o parto vaginal (**Capítulo 41**).

A disfunção hepática se resolve no pós-parto. Ela em geral se normaliza em uma semana; no interim, o suporte médico de terapia intensiva pode ser requerido. Existem duas condições associadas que podem se desenvolver durante esse período. Talvez 25% das mulheres tenham evidência de *diabetes insípido passageira*. Isso deve-se presumivelmente às elevadas concentrações de vasopressinas e causadas pela produção hepática diminuída de sua enzima inativa. Por fim, a *pancreatite aguda* se desenvolve em aproximadamente 20%.

Com o cuidado de apoio, a recuperação em geral é completa. As mortes maternas são causadas por sepse, hemorragia, aspiração, insuficiência renal, pancreatite e sangramento gastrintestinal. Houve duas mortes maternas na série de 51 mulheres no Parkland Hospital. Uma foi uma mulher com encefalopatia que aspirou antes da intubação durante a transferência para o Parkland Hospital. A outra foi em uma mulher com insuficiência hepática maciça e hipotensão não responsiva (Nelson, 2013). Em alguns centros, outras medidas incluíam troca de plasma e transplante de fígado (Fesenmeier, 2005; Franco, 2000; Martin, 2008).

### Resultados maternos e perinatais

Embora as taxas de mortalidade materna com o fígado gorduroso da gravidez tenham, no passado, se aproximado de 75%, a perspectiva contemporânea é muito melhor. A partir de sua revisão, Sibai (2007) cita um índice médio de mortalidade de 7%. Ele também cita um índice de parto pré-termo de 70% e um índice de mortalidade perinatal de aproximadamente 15%, o qual no passado era de quase 90%. No Parkland Hospital, as taxas de mortalidade materna e perinatal durante as últimas quatro décadas foi de 4 e 12%, respectivamente (Nelson, 2013).

### Pré-eclâmpsia

O envolvimento hepático é relativamente comum em mulheres com pré-eclâmpsia e eclâmpsia graves (ver **Tabela 55-1**). Essas mudanças são discutidas em detalhes no **Capítulo 40**.

### Hepatite viral

Embora a maioria das síndromes de hepatite viral seja assintomática, durante os últimos 25 anos as infecções sintomáticas agudas se tornaram menos comuns nos Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2008). Existem no mínimo cinco tipos distintos de hepatite viral: A (HAV), B (HBV), D (HDV) causada pelo agente delta associado à hepatite B, C (HCV) e E (HEV). A apresentação clínica é similar em todas e embora os próprios vírus não sejam hepatotóxicos, a resposta imunológica a eles causa necrose hepatocelular (Dienstag, 2012a,b). A hepatite viral crônica assintomática permanece a principal causa de câncer hepático e a razão mais frequente para transplante de fígado.

### Hepatite aguda

Como discutido acima, as infecções agudas são em sua maioria subclínicas e *anictericas*. Quando clinicamente aparentes, náuseas, vômitos, dor de cabeça e indisposição podem preceder a icterícia em 1 a 2 semanas. A febre de grau baixo é mais comum com a hepatite A. Na ocasião do desenvolvimento da icterícia, os sintomas estão em geral melhorando. Os níveis séricos de aminotransferase variam, e seus picos não correspondem à gravidade da doença (ver **Tabela 55-1**). Os níveis máximos que variam de 400 a 4.000 U/L são, em geral, atingidos quando a icterícia se desenvolve. A bilirrubina sérica continua tipicamente aumentando, apesar da queda dos níveis de aminotransferase e picos de 5 a 20 mg/dL.

Qualquer evidência de doença grave pede uma hospitalização imediata. Essas evidências incluem náusea e vômito incessantes, tempo de protrombina prolongado, nível de albumina sérica baixo, hipoglicemia, nível elevado de bilirrubina sérica ou sintomas no sistema nervoso central. Na maioria dos casos, contudo, há uma completa recuperação clínica e bioquímica em 1 a 2 meses em todos os casos de hepatite A, na maioria dos casos de hepatite B e em apenas uma pequena proporção dos casos de hepatite C.

Quando as pacientes são hospitalizadas, suas fezes, secreções, comadres e outros artigos em contato com o trato intestinal devem ser manuseados com luvas. Precauções adicionais, como a colocação de duas luvas durante o parto e os procedimentos cirúrgicos, são recomendadas. Devido à exposição significativa do pessoal de cuidado com a saúde a hepatite B, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam a vacinação ativa e passiva. Não há vacina para a hepatite C, então as recomendações são apenas para supervisão sérica após a exposição.

A hepatite aguda tem um índice de mortalidade por caso de 0,1%. Para pacientes doentes o suficiente a ponto de serem hospitalizadas, a taxa é tão alta quanto 1%. A maioria dos casos fatais são decorrentes de *necrose hepática fulminante*, que no final da gravidez podem assemelhar-se ao fígado gorduroso agudo. Nesses casos, a encefalopatia hepática é a apresentação normal e o índice de mortalidade é de 80%. Cerca de metade das pacientes com doença fulminante têm infecção por hepatite B e a coinfeção com o agente delta é comum.



Hepatite crônica

Os Centers for Disease Control and Prevention (2012) estimam que 4,4 milhões de norte-americanos estão vivendo com hepatite viral crônica. Sem dúvida, a complicação mais frequente da hepatite B e C é o desenvolvimento subsequente de hepatite crônica, que geralmente é diagnosticada de modo sorológico (Tabela 55-3). A infecção crônica segue a hepatite aguda B em cerca de 5 a 10% dos casos nos adultos. A maioria se torna um portador assintomático, mas uma pequena porcentagem tem hepatite persistente crônica de baixo grau ou hepatite ativa crônica com ou sem cirrose. Com a hepatite aguda C, contudo, a hepatite crônica se desenvolve na maioria das pacientes. Com os testes bioquímicos persistentemente anormais, a biópsia do fígado em geral revela a inflamação ativa, a necrose contínua e a fibrose que podem levar à cirrose. A hepatite crônica é classificada pela causa; grau, definido pela atividade histológica, e estágio, isto é, grau de progressão (Dienstag, 2012b). Nesses casos, há evidência de que uma reação imune celular seja interativa com uma predisposição genética.

Embora a maioria das pessoas cronicamente infectadas seja assintomática, aproximadamente 20% desenvolvem cirrose em 10 a 20 anos (Dienstag, 2012b). Quando presentes, os sintomas são não específicos e em geral incluem fadiga. O diagnóstico pode ser confirmado pela biópsia do fígado, contudo, o tratamento é em geral dado a pacientes após o diagnóstico sorológico ou virológico. Em algumas pacientes, a cirrose com a insuficiência hepática ou o sangramento das varizes podem ser os achados presentes. O manejo da hepatite crônica B e da hepatite C é abordado em suas respectivas seções.

**Hepatite crônica e gravidez.** A maioria das mulheres jovens com hepatite crônica é assintomática ou tem apenas doença hepática branda. Para mulheres assintomáticas soropositivas, não há em geral problemas com a gravidez. Com a hepatite ativa crônica *sintomática*, o desfecho da gravidez depende primariamente da intensidade da doença e da fibrose e em especial se há hipertensão portal. As poucas mulheres que manejamos se saíram bem, mas seu prognóstico em longo prazo não é bom. Por conseguinte, elas devem ser aconselhadas sobre um possível transplante de fígado, bem como sobre aborto e opções de esterilização.

Hepatite A

Devido aos programas de vacinação, a incidência de hepatite A diminuiu 95% desde 1995. Em 2010, a taxa foi de 0,6 por

100.000 indivíduos – a taxa mais baixa já registrada nos Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2012). Esse picornavírus RNA 27-nm é transmitido pela via fecal-oral, em geral pela ingestão de alimento ou água contaminada. O período de incubação é de aproximadamente quatro semanas. As pessoas partilham o vírus em suas fezes e, durante um período relativamente breve de viremia, seu sangue também é infeccioso. Sinais e sintomas são muitas vezes não específicos e geralmente brandos, mesmo que a icterícia se desenvolva na maioria dos pacientes. Os sintomas geralmente duram menos de dois meses, embora 10 a 15% dos pacientes possam permanecer sintomáticos ou tenham uma recidiva por até seis meses (Dienstag, 2012a). A detecção sorológica inicial é pela identificação do anticorpo anti-HAV imunoglobulina (Ig) M que pode persistir durante vários meses. Durante a convalescença, o anticorpo IgG predomina e ele persiste e fornece imunidade subsequente. Não há estágio crônico da hepatite A.

O tratamento da hepatite A em mulheres grávidas consiste em dieta balanceada com diminuição da atividade física. As mulheres com doenças menos graves podem ser tratadas como ambulatoriais. Nos países desenvolvidos, os efeitos da hepatite A sobre os resultados da gravidez não são graves (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a,b ). Ambas as taxas de mortalidade perinatal e materna, contudo, aumentam substancialmente nos países de terceiro mundo. Não há evidência de que o vírus da hepatite A seja teratogênico e a transmissão para o feto é insignificante. O parto prematuro pode ser aumentado e a colestase neonatal foi reportada (Urganci, 2003). Embora o RNA da hepatite A tenha sido isolado no leite materno, não há registros de casos de hepatite A neonatal secundários à amamentação (Daudi, 2012).

Preventivamente, a vacinação durante a infância com a vacina viral para hepatite com formalina inativa tem eficácia de mais de 90%. A vacinação para a HAV é recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) e os Centers for Disease Control and Prevention (2010) para adultos em alto risco, uma categoria que inclui populações de risco comportamental e ocupacional, e viajantes para países de alto risco. Esses países são listados pelos Centers for Disease Control and Prevention no “livro amarelo” de 2014 do CDC Health Information for International Travel que está disponível em <http://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/table-of-contents>.

A imunização passiva para a mulher grávida recentemente exposta por um contato pessoal ou sexual íntimo com uma pessoa com hepatite A é fornecida por uma dose de 0,2 mL/kg de globulina imune (Centers for Disease Control and Prevention,

TABELA 55-3 Abordagem diagnóstica simplificada em pacientes com hepatite

Diagnóstico	Teste sorológico			
	HBsAg	IgM Anti-HAV	IgM Anti-HBc	Anti-HCV
Hepatite A aguda	–	+	–	–
Hepatite B aguda	+	–	+	–
Hepatite B crônica	+	–	–	–
Hepatite A aguda com B crônica	+	+	–	–
Hepatite aguda A e B	+	+	+	
Hepatite C aguda	–	–	–	+

HAV, vírus da hepatite A; HBc, núcleo da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C. Dos Centers for Disease Control and Prevention, 2010; Dienstag, 2012a.



2010). Victor e colaboradores (2007) registraram que uma dose simples de vacina HAV administrada na dose normal em duas semanas de exposição para pessoas expostas foi tão efetiva quanto a imunoglobulina sérica para prevenir a hepatite A. Em ambos os grupos, a HAV se desenvolveu em 3 a 4%.

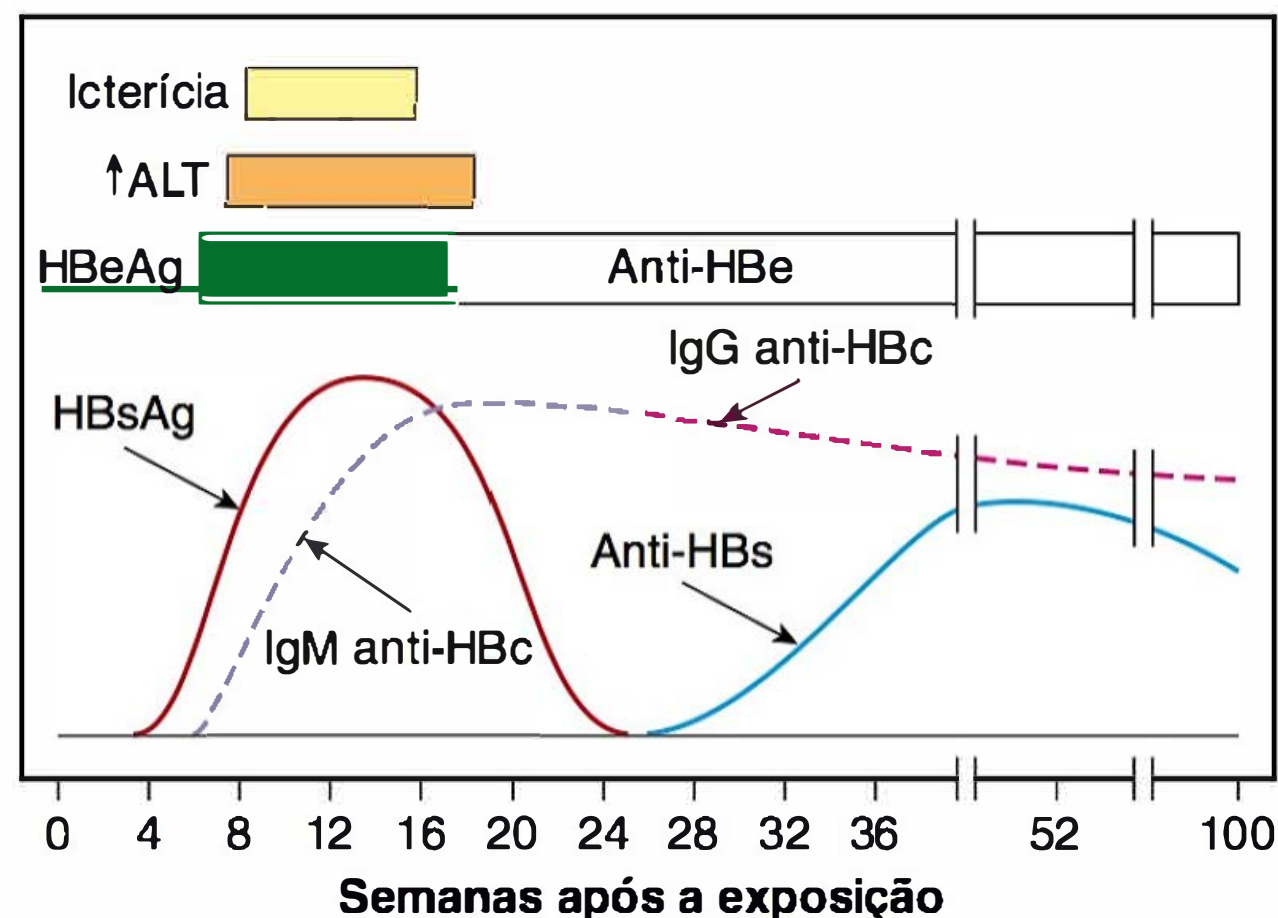
## Hepatite B

Esse é um vírus RNA de filamento simples da família *flaviviridae*; ele é encontrado no mundo todo e é endêmico na África, na Ásia Central e no sudeste asiático, na China, na Europa Oriental e no Oriente Médio, e em determinadas áreas da América do Sul, com taxas de predominância tão altas quanto 5 a 20%. A Organização Mundial de Saúde (2009) estima que mais de 2 bilhões de pessoas no mundo todo estejam infectadas com HBV e, dessas, 370 milhões têm infecção crônica. Os Centers for Disease Control and Prevention (2012) estimam que houve 43.000 casos de hepatite B aguda nos Estados Unidos em 2010 – um declínio de mais de 80% desde que a vacinação foi introduzida na década de 1980. A Organização Mundial de Saúde considera a hepatite B como estando apenas atrás do tabaco entre os cancerígenos humanos.

O vírus da hepatite B é transmitido via exposição ao sangue ou a fluídos corporais de indivíduos infectados. Nos países endêmicos, a transmissão vertical, isto é, de mãe para o feto ou recém-nascido, é responsável por pelo menos 35 a 50% das infecções por HBV crônica. Nos países de baixa predominância, como os Estados Unidos, que têm uma incidência de menos de 2%, o modo mais frequente de transmissão da HBV é via transmissão sexual ou por compartilhar agulhas contaminadas. A HBV pode ser transmitida por qualquer líquido do corpo, mas a exposição ao vírus-laden sérico é o modo mais eficiente de transmissão.

A hepatite B aguda se desenvolve após um período de incubação de 30 a 180 dias com uma média de 8 a 12 semanas. Pelo menos metade das infecções iniciais por HBV são assintomáticas. Se os sintomas estiverem presentes, eles são em geral brandos e incluem anorexia, náusea, vômito, febre, dor abdominal e icterícia. O HBV agudo responde por 50% dos casos de hepatite fulminante. A resolução completa dos sintomas ocorre em 3 a 4 meses em mais de 90% dos pacientes. A Figura 55-2 detalha a sequência de vários antígenos de HBV e anticorpos na infecção aguda. O primeiro marcador sorológico a ser detectado é o antígeno de superfície da hepatite B (HbsAg), muitas vezes precedendo o aumento nos níveis de aminotransferase. À medida que o HbsAg desaparece, os anticorpos para o antígeno de superfície desenvolvem-se (anti-HB), tornando a resolução completa da doença. O antígeno do núcleo da hepatite B é um antígeno intracelular e não detectável no soro. Contudo, o anti-HB é detectável em semanas da aparição do HbsAg. O antígeno da hepatite B (HbeAg) está presente durante os momentos de réplica viral alta e muitas vezes se correlaciona com o DNA do HBV detectável. Após a hepatite aguda, cerca de 90% das pessoas se recuperam por completo. Os 10% que permanecem cronicamente infectados são considerados como portadores de hepatite B crônica.

A infecção crônica com frequência é assintomática, mas pode ser clinicamente sugerida pela anorexia persistente, perda de peso, fadiga e hepatoesplenomegalia. As manifestações extra-hepáticas podem incluir artrite, vasculite generalizada, glomerulonefrite, pericardite, miocardite, mielite transversa e neuropatia periférica. Um fator de risco para a doença crônica é



**FIGURA 55-2** Sequência do surgimento de vários antígenos e anticorpos na hepatite B aguda. ALT, alanina aminotransferase; anti-HBc, anticorpo ao antígeno core da hepatite B; anti-HBe, anticorpo ao antígeno e da hepatite B; anti-HBs, anticorpo ao antígeno da superfície da hepatite B; HBeAg, antígeno e da hepatite B; HbsAg, antígeno da superfície da hepatite B. (Redesenhada de Dienstag, 2012a).

a idade ao contrair a doença, mais de 90% em recém-nascidos, 50% em crianças jovens e menos de 10% em adultos imunocomprometidos. Outro risco é um estado de imunocomprometimento como aquele da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), receptores de transplante ou indivíduos que recebem quimioterapia. As pessoas cronicamente infectadas podem ser portadoras assintomáticas ou têm doença crônica com ou sem cirrose. Os pacientes com doença crônica têm positividade sérica HbsAg persistente. Os pacientes com evidência de alta replicação viral – DNA HBV com ou sem HbeAg –, têm a mais alta probabilidade de desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular. O DNA HBV foi considerado como a melhor correlação de lesão hepática e risco de progressão da doença.

## Gravidez

A infecção por hepatite B não é uma causa de morbidade e mortalidade excessiva. Ela é muitas vezes assintomática e encontrada apenas no rastreamento pré-natal de rotina (Connell, 2011; Stewart, 2013). Uma revisão da National Inpatient Sample (NIS) Agency for Healthcare Research and Quality registrou um modesto aumento nas taxas de parto pré-termo em mães HBV-positivas, mas nenhum efeito sobre a restrição de crescimento fetal ou nas taxas de de pré-eclâmpsia (Reddick, 2011). Outros têm mostrado resultados similares (Connell, 2011; Safir, 2010). A transmissão viral transplacentária é incomum e Towers e colaboradores (2001) reportaram que o DNA viral é raramente encontrado no líquido amniótico ou no cordão sanguíneo. É interessante salientar que o DNA HBV tem sido encontrado nos ovários de gestantes HBV-positivas e os mais altos níveis foram encontrados em mulheres que transmitiram o HBV para seus fetos (Hu, 2012; Lou, 2010; Yu, 2012).

Na ausência de imunoprofilaxia para HBV, 10 a 20% das mulheres positivas para HbsAg transmitiram a infecção viral para seus bebês. Essa taxa aumenta para quase 90% se a mãe for HBsAg e HbeAg-positiva. A imunoprofilaxia e a vacina para hepatite B administrada a bebês nascidos de mães infectadas pelo HBV diminuiu dramaticamente a transmissão e preveniu cerca de 90% das infecções (Smith, 2012). Mas, as mulheres



com altas cargas de HBV viral, 106 a 108 cópias/mL, ou aquelas que são HBeAg-positivas, ainda têm pelo menos uma taxa de transmissão vertical de 10%, independentemente da imunoprofilaxia.

Para diminuir a transmissão vertical em mulheres em risco mais alto devido a altos níveis de DNA HBV, alguns profissionais recomendam terapia antiviral. A lamuvidina, um análogo nucleosídeo da citidina, foi considerada uma diminuidora significativa do risco de infecção fetal por HBV em mulheres com altas cargas virais de HBV (Dusheiko, 2012; Giles, 2011; Han, 2011; Shi, 2010; Xu, 2009). Os dados de segurança no início da gravidez, embora limitados, são promissores (Yi, 2012; Yu, 2012). Os relatos iniciais de duas outras medicações antivirais, telbivudina e **tenofovir**, para uso na gravidez também são promissores (Deng, 2012; Han, 2011; Liu, 2013; Pan, 2012a,b). A imunoglobulina para hepatite B (IGHB) administrada antes do parto a mulheres que correm o mais alto risco de transmissão também se mostrou efetivo na diminuição das taxas de transmissão (Shi, 2010). A terapia antiviral ou IGHB mostrou-se custo-efetiva em análises recentes (Nayeri, 2012).

**Os bebês nascidos de mães soropositivas recebem IGHB logo após o nascimento. Isso é acompanhado pela primeira de três doses de vacina recombinante para hepatite B.** Hill e colaboradores (2002) aplicaram essa estratégia em 369 bebês e reportaram que um índice de transmissão de 2,4% não aumentou com a amamentação se a vacinação for concluída. **Embora o vírus esteja presente no leite materno, a incidência de transmissão não é diminuída pela alimentação com leite de fórmula. A American Academy of Pediatrics não considera a infecção materna por HBV uma contraindicação à amamentação.**

Para mães que correm alto risco e são soronegativas, **a vacina pode ser dada durante a gravidez.** A eficácia tem sido mostrada como similar àquela para adultas não grávidas, com as taxas de soroconversão global se aproximando de 95% após três doses (Stewart, 2013). A programação de vacinação tradicional de 0, 1 e 6 meses pode ser de difícil conclusão durante a gravidez e as taxas de aceitação declinam após o parto. Sheffield e colaboradores (2006) reportaram que o esquema de três doses administrado de modo pré-natal – a princípio em 1 e 4 meses – resultou em índices de soroconversão de 56, 77 e 90%, respectivamente. Esse esquema foi observado como de fácil conclusão durante o cuidado pré-natal rotineiro.

## Hepatite D

Também chamada de *hepatite delta*, esse é um vírus de RNA defeituoso que é uma partícula híbrida com uma camada HBsAg e um núcleo delta. O vírus deve coinfectar com a hepatite B simultânea ou secundariamente. Ele não pode persistir no soro por mais tempo que o vírus da hepatite B. A transmissão é similar à hepatite B. A coinfeção crônica com hepatites B e D é mais grave e acelerada do que a HBV sozinha e até 75% das pacientes afetadas desenvolvem cirrose. A infecção por HDV é detectada pela presença de DNA anti-HDV e HDV. A transmissão neonatal é incomum porque a vacinação neonatal para a HBV geralmente previne a hepatite delta.

## Hepatite C

Esse é um vírus RNA de filamento simples da família flaviviridae. Existem pelo menos seis genótipos principais, o tipo 1 é responsável por 70% das infecções por HCV nos Estados

Unidos. A transmissão ocorre via sangue e líquidos corporais, embora a transmissão sexual seja ineficiente. Cerca de 33% das pessoas positivas para o antiHVC não apresentam nenhum fator de risco (Dienstag, 2012b). O rastreamento para HCV é recomendado para indivíduos infectados por HIV, pessoas com uso de drogas injetáveis, pacientes em hemodiálise, crianças nascidas de mães com HCV, pessoas expostas a sangue ou líquidos corporais positivos para HCV, pessoas com elevações inexplicáveis nos valores de aminotransferase e receptores de doação de sangue ou transplantados antes de julho de 1992. O rastreamento perinatal tem sido recomendado em mulheres com alto risco e, nos Estados Unidos, as taxas de soroprevalência são tão altas quanto 1 a 2,4% foram registradas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Arshad, 2011; Connell, 2011). Ela é mais alta em mulheres que são HIV-positivas e Santiago-Munoz e colaboradores (2005) descobriram que 6,3% das mulheres grávidas infectadas pelo HIV no Parkland Hospital eram coinfectadas com hepatites B ou C.

A infecção por HCV aguda é geralmente assintomática ou com sintomas brandos. Apenas 10 a 15% desenvolvem icterícia. O período de incubação varia de 15 a 160 dias, com uma média de sete semanas. Os níveis de aminotransferase são episodicamente elevados durante a infecção aguda. O teste de RNA para hepatite C agora é considerado “padrão-ouro” para o diagnóstico de HCV, os níveis podem ser detectados mesmo antes do aumento da aminotransferase e do desenvolvimento de anti-HCV. O anticorpo anti-HCV não é detectado por uma média de 15 semanas e em alguns casos o tempo pode ser de até um ano (Dienstag, 2012a).

Até 80 a 90% dos pacientes com HCV aguda ficarão cronicamente infectados. Embora a maioria permaneça assintomática, cerca de 20 a 30% avançam para cirrose em 20 a 30 anos. Os valores da aminotransferase flutuam e os níveis de RNA HCV variam com o tempo. A biópsia do fígado revela doença crônica e fibrose em até 50%; contudo, esses achados são quase sempre brandos. Em geral, o prognóstico em longo prazo para a maioria dos pacientes é excelente.

Como esperado, a maioria das gestantes diagnosticadas com HCV tem doença crônica. A infecção por HCV foi inicialmente tida como tendo efeitos limitados sobre a gravidez. Contudo, muitos relatos recentes têm observado riscos fetais modestamente aumentados para baixo peso ao nascer, admisão na UCIN, parto pré-termo e ventilação mecânica (Berkley, 2008; Pergam, 2008; Reddick, 2011). Em algumas mulheres, esses desfechos adversos podem ter sido influenciados por comportamentos de alto risco concomitantes associados à infecção por HCV.

O desfecho perinatal colateral primário é a transmissão vertical da infecção pelo HCV para o feto e o recém-nascido. Isso é mais alto em mães com viremia (Indolfi, 2014; Joshi, 2010). A partir de sua revisão, Airolidi e Berghella (2006) citaram um índice de 1 a 3% em mulheres RNA-negativas, HCV-positivas comparado com um índice de 4 a 6% naquelas RNA-positivas. Em um relato mais recente de Dublin, McMenamin e colaboradores (2008) descreveram os índices de transmissão em 545 mulheres HCV-positivas. Eles encontraram um índice de transmissão vertical de 7,1% nas mulheres RNA-positivas comparado com nenhum naquelas que eram RNA-negativas. Alguns encontraram um risco ainda maior quando a mãe está coinfectada com HIV (Ferrero, 2003). Cerca de 66% das trans-



missões pré-natais ocorrem periparto. O genótipo HCV, os procedimentos pré-natais invasivos, a amamentação e a via de parto não estão associados com a transmissão de mãe para filho (Babik, 2011; Cottrell, 2013; Ghamar Chereh, 2011; López, 2010). Sendo assim, os procedimentos invasivos, como monitoramento eletrônico interno da frequência cardíaca fetal, devem ser evitados. A infecção por HCV não é uma contraindicação para a amamentação.

Não há no momento nenhuma vacina licenciada para a prevenção do HCV. O tratamento da infecção crônica por HCV tem tradicionalmente incluído interferon- $\alpha$  (padrão e peguila-do), isolado ou em combinação com ribavirina. Esse esquema é contraindicado na gravidez devido do potencial teratogênico da ribavirina em animais (Joshi, 2010). A revisão inicial de cinco anos do Ribavirin Pregnancy Registry não encontrou evidência para teratogenicidade em humanos. Contudo, o registro convocou menos da metade dos números necessários para permitir que uma afirmação conclusiva seja feita (Roberts, 2010). O desenvolvimento e o estudo da ação direta e dos fármacos antivirais que visam o hospedeiro na década passada mostraram boas promessas para o tratamento da hepatite C crônica (Liang, 2013; Lok, 2012; Poordad, 2013). Esquemas atuais sem interferon e sem ribavirina estão sendo avaliados, embora não existam dados disponíveis para as gestantes.

### ■ Hepatite E

Esse vírus RNA nascido na água é, em geral, entericamente transmitido pelos suprimentos de água contaminados. A hepatite E é provavelmente a causa mais comum de hepatite aguda (Hoofnagle, 2012). Ele causa ataques epidêmicos em países do terceiro mundo com índices de mortalidade e morbidade substanciais. As gestantes têm uma taxa de fatalidade de caso mais alta que as não gestantes. Rein e colaboradores (2012) sugeriram uma taxa de mortalidade de 20% usando estimativas de modelo do primeiro mundo. A hepatite fulminante, embora em geral rara, é mais comum nas gestantes e contribui para o aumento das taxas de mortalidade (Labrique, 2012; Mehta, 2012).

As cargas virais de hepatite E mais altas e o aumento na secreção de citocina nas gestantes comparado com as mulheres não grávidas podem ser fatores para o desenvolvimento da hepatite fulminante (Borkakoti, 2013; Salam, 2013). A eficácia da vacina para HEV recombinante é relatada como maior que 90% e dados preliminares provenientes de gestantes inadvertidamente vacinadas não têm mostrado efeitos adversos maternos ou fetais. Ainda assim, não há disponível no momento nenhuma vacina aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) (Labrique, 2012; Wedemeyer, 2012; Wu, 2012).

### ■ Hepatite G

Essa infecção nascida no sangue com o vírus RNA igual ao flavivírus na verdade não causa hepatite (Dienstag, 2012a). Sua soroprevalência varia de 0,08 a 5% e não há, atualmente, tratamento recomendado, além das precauções básicas com sangue e líquidos corporais. A transmissão para a criança tem sido descrita (Feucht, 1996; Inaba, 1997).

### ■ Hepatite autoimune

Essa geralmente é uma hepatite crônica progressiva que é importante distinguir da hepatite viral crônica porque os tratamentos são acentuadamente diferentes. De acordo com Krawitt

(2006), um agente ambiental, vírus ou fármaco, desencadeia os eventos que medeiam as células T para destruir os antígenos do fígado em pacientes geneticamente suscetíveis. A hepatite do tipo 1 é mais comum, sendo caracterizada pelos anticorpos autoimunes múltiplos, como fatores antinucleares (FAN), bem como certos genes de leucócitos humanos. O tratamento emprega corticosteroides sozinhos ou em combinação com a azatioprina (Gossard, 2012). Em algumas pacientes, desenvolve-se cirrose ou carcinoma hepatocelular.

Igual aos outros distúrbios autoimunes, a hepatite autoimune crônica é mais comum em mulheres e coexiste com frequência com a tiroidite, colite ulcerativa, diabetes tipo 1 e artrite reumatoide. A hepatite é geralmente subclínica, mas as exacerbações podem causar fadiga e indisposição que podem ser debilitantes.

Em geral, os resultados da gravidez de mulheres com hepatite autoimune são deficientes, mas o prognóstico é bom com a doença bem controlada (Uribe, 2006). Em um estudo, Schramm e colaboradores (2006) descreveram 42 gestações em 22 mulheres alemãs com hepatite autoimune. Um quinto teve rubor anteparto e 50% tiveram rubor pós-parto. Uma mulher se submeteu a um transplante de fígado em 18 semanas de gestação e outra morreu de sepse em 19 semanas. Em sua revisão de 38 anos, Candia e colaboradores (2005) descobriram 101 gestações em 58 mulheres. Eles reportaram que a pré-eclâmpsia se desenvolveu em aproximadamente 25% e houve duas mortes maternas. Westbrook e colaboradores (2012) registraram os desfechos de 81 gestações em 53 mulheres. Os rubores ocorreram em 33% das mulheres. Eles eram mais comuns naquelas que não tomavam medicação e naquelas com doença ativa no ano anterior à concepção. Apenas uma minoria, 20 de 81, não tomava medicações. As complicações materna e fetal eram mais altas entre mulheres com cirrose, em particular com respeito aos riscos de morte ou necessidade de transplante de fígado durante a gravidez ou em 12 meses de pós-parto.

### ■ Doença do fígado gorduroso não alcoólica

A *esteato-hepatite* é uma condição cada vez mais reconhecida que pode avançar para a cirrose hepática. Como uma condição do fígado gorduroso macrovesicular, ela assemelha-se à lesão hepática induzida pelo álcool, mas é vista sem o uso abusivo de álcool. Obesidade, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia – *síndrome X* – coexistem com frequência e provavelmente são agentes etiológicos ou “desencadeadores” (McCulloch, 2006). A doença do fígado gorduroso não alcoólica (DFGNA) é comum em pessoas obesas e em até 50% daqueles com obesidade mórbida são afetados (Capítulo 48). Mais ainda, 50% das pessoas com diabetes tipo 2 têm esteato-hepatite. Browning e colaboradores (2004) usaram espectroscopia por ressonância magnética para determinar a prevalência da esteato-hepatite em Dallas County e descobriram que aproximadamente um terço dos adultos eram afetados. Isso variava por etnia, com 45% das hispânicas, 33% das brancas e 24% das negras sendo afetadas. A maioria das pessoas, 80%, com esteatose tinham enzimas hepáticas normais. Welsh e colaboradores (2013) mostraram que a doença do fígado gorduroso não alcoólica entre adolescentes aumentou de 3,9 para 10,7% entre 1988 e 1994 e 2007 a 2010. O risco aumentou com a idade, índice de massa corporal, sexo masculino e raça mexicano-americana; 50% dos adolescentes obesos eram afetados.

Existe uma série contínua ou espectro de dano ao fígado no qual o fígado gorduroso avança para a *esteato-hepatite não al-*



*cólica* (NASH) e então a *fibrose hepática* se desenvolve, podendo avançar para cirrose (Levone, 2012). Ainda, na maioria das pessoas a doença em geral é assintomática, sendo uma explicação comum para os níveis elevados de transaminase encontrados nos doadores de sangue e em outros testes de avaliação de rotina. Na verdade, ela é a causa dos níveis de aminotransferase assintomática elevados em até 90% dos casos nos quais outra doença hepática está excluída. Também é a causa mais comum de testes hepáticos anormais entre adultos nos EUA. Atualmente, a perda de peso associada ao controle do diabetes e da dislipidemia é o único tratamento recomendado.

## Gravidez

A esteatose do fígado gorduroso é provavelmente muito mais comum do que percebida em mulheres grávidas obesas e diabéticas. Durante a última década, nós encontramos um crescente número de gestantes com estes distúrbios. Uma vez que a lesão grave no fígado, isto é, o fígado gorduroso agudo da gravidez, foi excluída, nenhum efeito colateral relativo ao envolvimento do fígado foi observado nelas. Page e Girling (2011) registraram cinco mulheres que tiveram anormalidades enzimáticas hepáticas brandas após a exclusão de outras etiologias obstétricas e não obstétricas. Quatro mulheres tiveram esteatose diagnosticada pela ultrassonografia e uma quinta mulher sem anormalidades na ultrassonografia teve esteatose pós-parto confirmada por biópsia. Forbes e colaboradores (2011) estudaram mulheres com e sem uma história de diabetes gestacional que tiveram teste de tolerância de glicose não diabético no pós-parto. Embora o índice de massa corporal não diferisse significativamente, as mulheres com uma história de diabetes gestacional tinham mais que o dobro das probabilidades de ter DFGNA diagnosticado por ultrassonografia e isso se correlacionou com a dislipidemia aumentada e medidas de resistência à insulina. À medida que a obesidade endêmica piora, quaisquer efeitos adversos deste distúrbio hepático sobre o desfecho da gravidez deve se tornar aparente.

## Cirrose

A lesão hepática crônica irreversível com fibrose extensiva e nódulos regenerativos é a trajetória comum final para vários distúrbios. A *cirrose de Laënnec* da exposição crônica ao álcool é a causa mais comum na população geral. Mas nas mulheres jovens, incluindo mulheres grávidas, a maioria dos casos é causada pela *cirrose pós-necrótica* proveniente de uma hepatite B ou C. Muitos casos de *cirrose criptogênica* são agora conhecidos como causados pela doença do fígado gorduroso não alcoólica (Dienstag, 2012b). As manifestações clínicas da cirrose incluem icterícia, edema, coagulopatia, anormalidades metabólicas e hipertensão portal com varizes gastroesofágicas e esplenomegalia. A incidência da tromboembolia venoso profundo é aumentada (Søgaard, 2009). O prognóstico é ruim e 75% têm a doença progressiva levando à morte em 1 a 5 anos.

## Cirrose e gravidez

As mulheres com cirrose sintomática com frequência são inférteis. Aquelas que engravidam têm, em geral, desfechos desfavoráveis. As complicações comuns incluem insuficiência hepática passageira, hemorragia varicosa, parto prematuro, restrição ao crescimento fetal e morte materna (Tan, 2008). Em geral, os desfechos são piores se houver varizes do esôfago coexistentes.

Outra complicação potencialmente fatal da cirrose surge de aneurismas da artéria esplênica associados. Até 20% das rupturas ocorrem durante a gravidez e 70% dessas rupturas no terceiro trimestre (Tan, 2008). Em uma revisão de 32 casos destes aneurismas, Ha e colaboradores (2009) descobriram que o diâmetro médio foi de 2,25 cm e, em metade dos casos, o diâmetro era inferior a 2 cm. A taxa de mortalidade materna de 22% provavelmente estava relacionada ao diagnóstico emergente desses casos, uma vez que quase todos foram diagnosticados no momento da ruptura.

## Hipertensão portal e varizes do esôfago

Em torno de 50% dos casos de varizes do esôfago nas gestantes são causados por cirrose ou obstrução da veia porta extra-hepática, que leva à hipertensão do sistema portal. Alguns casos de hipertensão extra-hepática se desenvolvem após a trombose da veia porta associada com uma das *síndromes de trombofilia* (Capítulo 52). Outros acompanham a trombose de cateterização da veia umbilical quando a mulher é uma neonata, especialmente se for pré-termo.

Com a resistência intra-hepática ou extra-hepática ao fluxo, as pressões da veia porta aumentam da variação normal de 5 a 10 mmHg e os valores podem exceder 30 mmHg. A circulação colateral se desenvolve e leva o sangue portal à circulação sistêmica. A drenagem ocorre por meio das veias gástrica, intercostal e outras veias para o sistema esofágico, onde as varizes se desenvolvem. Em geral, o sangramento é proveniente das varizes próximas à junção gastroesofágica e a hemorragia pode ser grave. O sangramento durante a gravidez proveniente das varizes ocorre em 33 até 50% das mulheres afetadas, sendo a principal causa de mortalidade materna (Tan, 2008).

O prognóstico materno é em grande parte dependente da ocorrência de hemorragia varicosa. As taxas de mortalidade são mais altas se as varizes estão associadas à cirrose, em vez das varizes sem cirrose, 18 *versus* 2%, respectivamente. As taxas de mortalidade perinatal são altas nas mulheres com varizes e são piores se a cirrose causou as varizes.

## Tratamento

O tratamento é o mesmo das pacientes não grávidas. Preventivamente, todas as pacientes com cirrose, incluindo as gestantes, devem se submeter à endoscopia por rastreamento para identificar uma dilatação das varizes (Tan, 2008). Os fármacos  $\beta$ -bloqueadores, como o propranolol, são administrados para reduzir a pressão portal e, em virtude disso, o risco de sangramento (Groszmann, 2005).

Para o sangramento agudo, a ligadura elástica endoscópica é preferida à escleroterapia, uma vez que ela evita quaisquer riscos potenciais de injeção de agentes químicos escleroterapêuticos (Tan, 2008). Zeeman e Moise (1999) descreveram uma mulher grávida que se submeteu à ligadura *profilática* em 15, 26 e 31 semanas de gestação para prevenir o sangramento. O manejo médico agudo para as varizes que sangram verificadas pela endoscopia inclui a vasopressina intravenosa ou octreotida e somatostatina (Chung, 2005). O *tamponamento por balão* usando um tubo de lúmen triplo colocado no esôfago e no estômago para comprimir as varizes em sangramento pode ser crucial se a endoscopia não estiver disponível. O procedimento de radiologia de intervenção – *shunt intra-hepático portossistêmico* e “*stent*” (TIPS) – também pode controlar o sangramento proveniente das varizes gástricas que não responde a outras medidas



(Khan, 2006; Tan, 2008). O TIPS pode ser feito eletivamente em pacientes com hemorragia varicosa prévia.

### ■ **Overdose aguda de paracetamol**

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são comumente usados em tentativas de suicídio. Em um estudo da Dinamarca, Flint e colaboradores (2002) reportaram que mais de 50% das tentativas de suicídio feitas por 122 mulheres grávidas eram com paracetamol ou ácido acetilsalicílico. Nos EUA, o paracetamol é muito mais usado durante a gravidez, e a *overdose* pode levar à necrose hepatocelular e à insuficiência hepática aguda (Lee, 2008). A necrose maciça causa uma *overdose* de citocina e disfunção de vários órgãos. Os sintomas iniciais de *overdose* são náuseas, vômitos, diaforese, indisposição e palidez. Após um período latente de 24 a 48 horas, a insuficiência hepática ocorre e em geral começa a se resolver em cinco dias. Em um estudo dinamarquês prospectivo, apenas 35% das pacientes que foram tratadas para insuficiência hepática fulminante se recuperaram de forma espontânea antes de serem colocadas na lista de espera para transplante de fígado (Schmidt, 2007).

O antídoto é *N-acetilcisteína*, que deve ser administrado imediatamente. O fármaco atua aumentando os níveis de glutathione, que ajudam no metabolismo do metabólito tóxico *N*-acetil-p-benzoquinonaimina. A necessidade para o tratamento é baseada nas projeções de possíveis níveis hepatotóxicos no plasma em função do tempo da ingestão aguda. Muitos centros de controle de envenenamento usam o nomograma estabelecido por Rumack e Matthew (1975). Um nível no plasma é medido 4 horas após a ingestão e se o nível for maior do que 120 µg/mL, o tratamento é administrado. Se as determinações no plasma não estão disponíveis, o tratamento empírico é administrado se a quantidade ingerida excedeu 7,5 g. Uma dose oral de 140 mg/kg de *N*-acetilcisteína é seguida por 17 doses de manutenção de 70 mg/kg a cada 4 horas durante 72 horas de tempo total de tratamento. Ambos os esquemas, oral e de dose intravenosa igualmente eficiente foram recentemente revistos por Hodgman e Garrard (2012). O fármaco atinge as concentrações terapêuticas no feto, mas seus efeitos protetores são desconhecidos (Heard, 2008).

Após 14 semanas, o feto possui a atividade do citocromo p450 necessária para o metabolismo do paracetamol para o metabólito tóxico. Riggs e colaboradores (1989) reportaram dados de acompanhamento do Rocky Mountain Poison e Drug Center em 60 dessas mulheres. A probabilidade de sobrevivência materna e fetal foi melhor quando o antídoto foi administrado logo após a *overdose*. Pelo menos um feto de 33 semanas parece ter morrido como resultado direto da hepatotoxicidade dois dias após a ingestão materna. Em outro caso, Wang e colaboradores (1997) confirmaram a transferência de paracetamol placentário com níveis de sangue materno e do cordão de 41 µg/mL. A mãe e o bebê morreram de insuficiência hepatorenal.

### ■ **Hiperplasia nodular focal**

É considerada uma lesão benigna do fígado, caracterizada na maioria dos casos por um acúmulo bem delineado de hepatócitos normais, porém desordenados que circundam uma cicatriz estrelada central. Em geral, esses casos podem ser diferenciados de adenomas hepáticos na imagem por RM ou TC. Com exce-

ção da rara situação de dor incessante, poucas vezes a cirurgia é indicada e a maioria das mulheres permanece assintomática durante a gravidez. Rifai e colaboradores (2013) revisaram 20 casos em apenas um centro na Alemanha. Nenhuma das mulheres teve complicações durante a gravidez e o tamanho do tumor não variou significativamente antes, durante ou depois da gravidez. Três mulheres tiveram um crescimento tumoral de 20%; em 10 pacientes o tumor diminuiu de tamanho; e os 7 restantes permaneceram iguais durante a gravidez. Ramirez-Fuentes e colaboradores (2013) estudaram 44 lesões em 30 mulheres, que, por sua vez, foram submetidas a um mínimo de dois estudos de imagem por RM com intervalo de 12 meses. Eles registraram que 80% das lesões permaneceram imutáveis quanto ao tamanho e a maior parte do restante diminuiu de tamanho. Eles concluíram que as mudanças de tamanho não estavam relacionadas à gravidez, ao uso de contraceptivo oral ou à menopausa. Como observado no [Capítulo 38](#), essa lesão não é uma contraindicação aos contraceptivos que contêm estrogênio.

### ■ **Adenoma hepático**

Essa neoplasia benigna tem um risco significativo de hemorragia associado à ruptura, em particular na gravidez. Como discutido anteriormente, os adenomas podem em geral ser diferenciados da hiperplasia nodular focal com imagem por RM ou TC. Os adenomas têm uma predominância de 9:1 entre as mulheres e estão fortemente ligados com combinação de uso de contraceptivo oral. O risco de ruptura aumenta com o tamanho da lesão e a cirurgia geralmente é recomendada para tumores medindo mais de 5 cm. A partir de sua revisão, Cobey e Salem (2004) descobriram 27 casos na gravidez, 23 dos quais se tornaram aparentes no terceiro trimestre e no puerpério. Eles não encontraram casos de hemorragia quando o tamanho tumoral era menor que 6,5 cm. Em sua revisão, 16 de 27 (60%) mulheres com adenoma apresentaram-se com ruptura tumoral que resultou em sete mortes maternas e seis fetais. Digno de nota é o fato de que 13 de 27 mulheres se apresentaram em dois meses após o parto e em 50% a hemorragia anunciou a ruptura. Santambrogio e colaboradores (2009) forneceram um relato de caso de uma mulher com um adenoma de 12 cm que se rompeu brevemente após uma cesariana de emergência para descolamento da placenta e que por fim motivou o transplante de fígado.

### ■ **Transplante de fígado**

De acordo com o Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) do final de 2008, pacientes de transplante de fígado compreendem 16% de todos os receptores a espera de órgãos propostos. Aproximadamente 25% desses são mulheres em idade reprodutiva. O primeiro transplante de fígado em seres humanos foi realizado há 50 anos e uma recente revisão de literatura citou 450 gestações em 306 mulheres que foram submetidas ao transplante de fígado (Deshpande, 2012). Embora a taxa de nascidos vivos seja de 80% e as taxas de aborto comparadas favoravelmente com as da população geral, houve riscos significativamente aumentados de pré-eclâmpsia, cesariana e parto pré-termo. Das gestações, 25% foram complicadas por hipertensão, aproximadamente 33% resultou em parto pré-termo e em 10% houve um ou mais episódios de rejeição ([Tabela 55-4](#)). É importante salientar que 4% das mães morreram em um ano após o parto, mas essa taxa é comparável com pacientes de transplante de fígado não grávidas.



**TABELA 55-4** Complicações na gravidez (%) em 558 gestações após o transplante de fígado

Série	Número	Pré-eclâmpsia/ hipertensão	Cesariana	Rejeição	Nascido vivo
Jain (2003)	49	2-8	45	24	100
Nagy (2003)	38	21	46	17	63
Christopher (2006)	71	13-28	28	17	70
Sibanda (2007)	18	ND	63	ND	61
Coscia (2010)	281	22-33	32	6	75
Jabiry-Zieniewicz (2011)	39	8-26	79	8	100
Blume (2013)	62	6	30	13	77
Média ponderada:	558	16-28	38	10	78

ND, não disponível.

Nas mulheres grávidas que se submeteram ao transplante, a supervisão próxima é imperativa para detectar a hipertensão, a disfunção renal, a pré-eclâmpsia e a rejeição do enxerto. As considerações de manejo, incluindo terapia com imunossuppressores, foram recentemente revistas por Mastrobattista e Gomez Lobo (2008) e por McKay e Josephson (2006). Devido à liberação metabólica aumentada, os níveis séricos de alguns fármacos antirrejeição devem ser determinados. As considerações éticas da gravidez em receptoras de transplantes foram revistas por Ross (2006).

**DISTÚRBIOS DA VESÍCULA BILIAR**

**Colelitíase e colecistite**

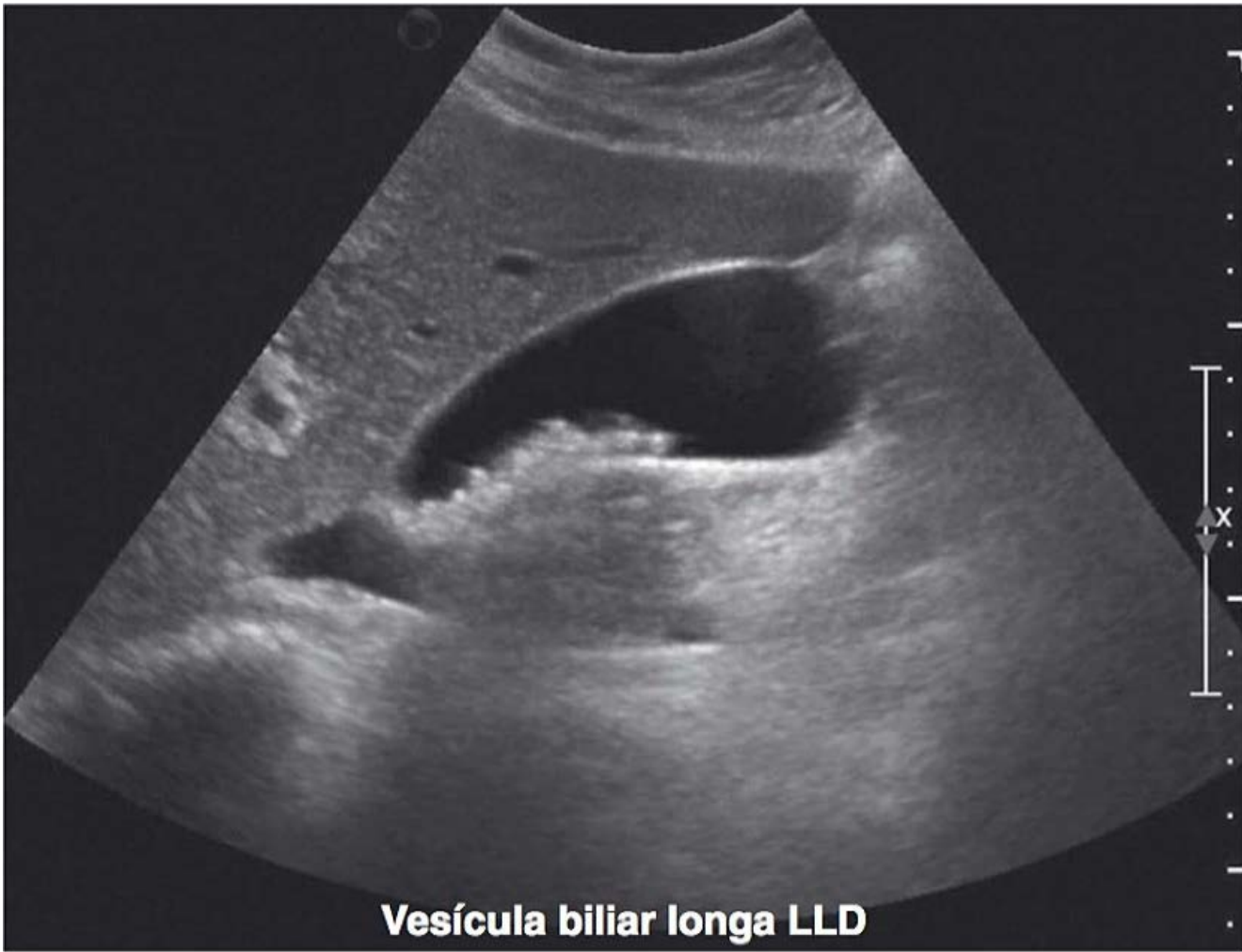
Nos EUA, 20% das mulheres com mais de 40 anos têm litíase da vesícula biliar. A maior parte dos cálculos contém colesterol e sua secreção excessiva para dentro da bile é tida como um fator principal na formação do cálculo. A lama biliar, que pode aumentar durante a gravidez, é um importante precursor para a formação de litíase da vesícula biliar. A incidência de litíases da vesícula biliar assintomáticas sonograficamente identificadas em mais do que 1.500 mulheres grávidas ou em pós-parto foi de 2,5 a 10% (Maringhini, 1993; Valdivieso, 1993). Além disso, o risco cumulativo de todas as pacientes com litíase da vesícula biliar assintomática que requerem cirurgia por sintomas ou complicações é de 10% em 5 anos, 15% em 10 anos e 18% em 15 anos (Greenberger, 2008). Por essas razões, a colecistectomia profilática não é autorizada para cálculos *assintomáticos*. Para a doença da litíase da vesícula biliar *sintomática*, abordagens não cirúrgicas foram usadas e incluem terapia de ácido biliar oral com ácido ursodesoxicólico e onda de choque extracorpórea para litotripsia. Não há experiência com esses tratamentos durante a gravidez.

A colecistite aguda em geral se desenvolve quando há obstrução do ducto cístico. A infecção bacteriana desempenha um papel em 50 a 85% dos casos. Em mais de 50% das pacientes com colecistite aguda, uma história de dor prévia no quadrante superior direito proveniente da colelitíase está presente. Com a doença aguda, a dor é acompanhada pela anorexia, náuseas e vômitos, febre baixa e leucitose branda. Como mostrado na **Figura 55-3**, a ultrassonografia pode ser usada para ver cálculos tão pequenos quanto 2 mm e as taxas falso-positivas e falso-negativas são de 2 a 4% (Greenberger, 2008).

As doenças da vesícula biliar sintomáticas em mulheres jovens incluem colecistite aguda, cólica biliar e pancreatite aguda. Raramente, uma vesícula biliar se submete à torção ou uma neoplasia é encontrada (Kleiss, 2003; Wiseman, 2008). Na maioria das pacientes sintomáticas, a colecistectomia é autorizada. Embora a colecistite aguda responda à terapia médica, o consenso contemporâneo é de que a colecistectomia inicial é indicada (Greenberger, 2008). Nos casos agudos, a terapia médica que consiste de sucção nasogástrica, líquidos intravenosos, antimicrobianos e analgésicos é instituída antes da terapia cirúrgica. A colecistectomia laparoscópica tornou-se a opção de tratamento para a maioria das pacientes.

**Doença da vesícula biliar durante a gravidez**

A incidência de colecistite durante a gravidez é relatada em aproximadamente 1 em 1.000. Não há dúvida de que a gravidez é “litogênica”. Após o primeiro trimestre, o volume em jejum da vesícula biliar, bem como o volume residual após o esvaziamento pós-prandial, são dobrados. O esvaziamento incompleto pode resultar em retenção dos cristais de colesterol, um pré-requisito para cálculos de colesterol na vesícula biliar. Maringhini e colaboradores (1993) mostraram que a incidência de lama biliar, que pode ser um precursor aos cálculos biliares, e os cálculos na gravidez são 31 e 2%, respectivamente. Ko e cola-



**FIGURA 55-3** Essa ultrassonografia mostra cálculos biliares hiperecoicos múltiplos que preenchem uma vesícula biliar anecoica.



boradores (2014), contudo, citaram uma incidência combinada inferior em cerca de 5%. No pós-parto, frequentemente há regressão da lama e às vezes os cálculos se resolverão. Após o parto, a hospitalização para a doença da vesícula biliar em um ano é relativamente comum. Ko (2006) estudou o banco de dados das altas hospitalares do estado de Washington e documentou que 0,5% das mulheres no pós-parto foram hospitalizadas em um ano por uma variedade de condições. Dessas 6.211 mulheres, 76 tinham colecistite sem complicação e 55 se submeteram à colecistectomia.

### Manejo clínico *versus* cirúrgico

A colecistite aguda durante a gravidez ou no puerpério está em geral associada à litíase da vesícula biliar ou à lama biliar. A colecistite sintomática é inicialmente tratada de maneira similar àquela das mulheres não grávidas. No passado, a maioria dos profissionais era favorável à terapia clínica. Contudo, a taxa de recorrência durante a mesma gravidez é alta e 25 a 50% das mulheres por fim requereram colecistectomia para os sintomas persistentes. Além disso, se a colecistite recorrer mais adiante na gravidez, o trabalho de parto pré-termo é mais provável e a colecistectomia é tecnicamente mais difícil.

Por essas razões, as intervenções operatórias e endoscópicas são cada vez mais favorecidas sobre as medidas conservadoras. Othman e colaboradores (2012) mostraram que as mulheres manejadas de modo conservador sofriam mais dor, mais entradas recorrentes ao departamento de emergência, mais hospitalizações e uma taxa mais elevada de cesariana. Dhupar e colaboradores (2010) registraram mais complicações com o manejo conservador da doença da vesícula biliar em comparação com a colecistectomia laparoscópica na gravidez. Estas incluíam admissões múltiplas, nutrição parenteral total prolongada e indução de trabalho de parto não planejada para a piora dos sintomas na vesícula biliar.

A colecistectomia foi realizada com segurança em todos os trimestres. Apenas 1 de 19 pacientes que foram submetidas à colecistectomia laparoscópica apresentou uma complicação, que não requereu uma cirurgia posterior. Date e colaboradores (2008) revisaram a literatura e não encontraram aumento no risco de parto pré-termo ou morte fetal para o manejo operatório comparado com o conservador. Houve, no entanto, uma taxa significativamente mais alta de morte proveniente de pancreatite da vesícula biliar quando as mulheres foram manejadas de modo conservador em comparação ao manejo cirúrgico. Não houve mortes perinatais nas 20 mulheres submetidas à colecistectomia e em nove submetidas à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. O manejo no Parkland Hospital evoluiu para uma abordagem cirúrgica mais agressiva, em especial se houver pancreatite biliar concomitante, como subseqüentemente discutido. Durante as duas últimas décadas, a colecistectomia laparoscópica evoluiu como a abordagem cirúrgica preferida e foi abordada no [Capítulo 46](#).

### Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

O alívio das litíases da vesícula biliar do ducto biliar sintomáticas durante a gravidez foi em grande parte auxiliado pelo uso da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) (Fogel, 2014; Menees, 2006). O procedimento é realizado se houver suspeita ou prova de obstrução do ducto comum, em geral proveniente de cálculos. Aproximadamente 10% das pacientes com litíase sintomática têm cálculos nos ductos comuns (Gre-

enberger, 2008). A CPRE pode ser modificada em muitos casos, de modo que a exposição à radiação da fluoroscopia seja evitada (Shelton, 2008; Simmons, 2004).

Os resultados de 68 procedimentos de CPRE executados em 65 mulheres grávidas no Parkland Hospital foram recentemente reportados por Tang e colaboradores (2009). Todas, com exceção de duas mulheres, tinham litíase da vesícula biliar e a esfínterotomia foi feita em todas as mulheres com exceção de uma. As litíases do ducto comum foram identificadas em 50% dessas 65 mulheres e em todas as litíases, com exceção de uma, foram removidas com sucesso. Um *stent* biliar foi colocado em 22% dos casos e removido após o parto. As complicações foram minimizadas e a pancreatite pós-CPRE se desenvolveu em 16%. Os desfechos da gravidez não eram diferentes do que a população obstétrica geral. Como uma abordagem menos invasiva, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) tem sido registrada como útil na gravidez, em particular com a dilatação do ducto biliar não explicada identificada na ultrassonografia (Oto, 2009). O emprego de CPRM nessa situação identificou a causa da dilatação do ducto biliar em quatro casos e excluiu a patologia obstrutiva nos quatro casos restantes.

## DISTÚRBIOS PANCREÁTICOS

### Pancreatite

A inflamação pancreática é disparada pela ativação do tripsinogênio pancreático seguido pela autodigestão. Ela é caracterizada pelo rompimento da membrana celular e proteólise, edema, hemorragia e necrose (Fogel, 2014; Whitcomb, 2006). Aproximadamente 20% têm pancreatite grave e os índices de mortalidade nessas pacientes atingem até 25% (Swaroop, 2004).

Nas pacientes não grávidas, a pancreatite aguda está quase igualmente associada à litíase biliar e ao uso abusivo de álcool. Durante a gravidez, contudo, a colelitíase é quase sempre a condição de predisposição. Outras causas são as hiperlipidemias, em geral hipertrigliceridemia; hiperparatireoidismo; anomalias do ducto congênitas e raramente a pancreatite autoimune (Crisan, 2008; Finkelberg, 2006). A pancreatite não biliar por vezes se desenvolve de modo pós-operatório ou está associada a traumatismo, fármacos ou algumas condições virais. Certas condições metabólicas, incluindo fígado gorduroso da gravidez e hipertrigliceridemia familiar, também predis põem à pancreatite (Nelson, 2013). A pancreatite aguda e crônica esteve ligada a mais de 1.000 mutações do gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (Rowntree, 2003).

No Parkland Hospital, com predominância na população México-americana, a pancreatite aguda complicou cerca de 1 em 3.300 gestações (Ramin, 1995). No Brigham and Women's Hospital, com uma população mais diversamente étnica, Hernandez e colaboradores (2007) registraram uma incidência de 1 em 4.450. Em uma revisão de três estados no meio oeste de várias instituições de mais de 305.000 gestações, Eddy e colaboradores (2008) consideraram a incidência de pancreatite aguda como 1 em 3.450.

### Diagnóstico

A pancreatite aguda é caracterizada por dor epigástrica de banda a incapacitante, náuseas e vômitos e distensão abdominal. As pacientes estão, em geral, angustiadas e têm febre baixa, taquicardia, hipotensão e sensibilidade abdominal. Até 10% têm



TABELA 55-5 Valores laboratoriais em 173 mulheres grávidas com pancreatite

Teste	Média	Variação	Normal
Amilase(mia (IU/L)	1.980	111–8.917	28–100
Lipase(mia (IU/L)	3.076	36–41.824	7–59
Bilirrubina total (mg/dL)	1,7	0,1–8.71	0,2–1,3
Aspartato transferase (U/L)	115	11–1113	10–35
Leucó(micos (por µL)	10.700	1.000–27.200	3.900–10.700

De Ramin, 1995; Tang, 2010; Turhan, 2010.

síndrome de resposta inflamatória sistêmica, que causa ativação endotelial e pode levar à síndrome da angústia respiratória aguda (Capítulo 47).

A confirmação laboratorial se dá pela detecção de níveis de amilase sérica três vezes superiores ao normal. Como mostrado na Tabela 55-5, o valor médio da amilase foi de aproximadamente 2.000 IU/L em 173 gestantes com pancreatite e o valor médio da lipase se aproximou de 3.000 IU/L. É importante salientar que não há correlação entre o grau de elevação enzimático e a gravidade da doença. Na verdade, em cerca de 48 a 72 horas, os níveis de amilase podem retornar ao normal apesar de outra evidência para a pancreatite contínua. A atividade de lipase sérica aumenta também e costuma permanecer elevada com inflamação contínua. Há, em geral, leucocitose e 25% das pacientes têm hipocalcemia. A bilirrubina sérica elevada e os níveis de aspartato aminotransferase geralmente significam litíase biliar.

Uma série de fatores prognósticos pode ser usada para prever a gravidade da doença (Whitcomb, 2006). Alguns desses fatores são insuficiência respiratória, choque, necessidade de substituição coloide maciça, hipocalcemia inferior a 8 mg/dL e líquido hemorrágico escuro na paracentese. Se três dos quatro primeiros aspectos forem documentados, a sobrevivência é de apenas 30%.

Tratamento

O tratamento clínico é semelhante àquele das pacientes não grávidas e inclui analgésicos, hidratação intravenosa e medidas para diminuir a secreção pancreática pela interdição da ingestão oral. Nenhum esquema de tratamento em particular tem resultados melhores que a terapia de apoio (Whitcomb, 2006). Em uma série de Ramin e colaboradores (1995), todas as 43 gestantes afetadas responderam ao tratamento conservador e foram hospitalizadas por uma média de oito dias e meio. A sucção nasogástrica não melhora os resultados da doença de branda a moderada, mas a terapia nutricional enteral pode ser útil uma vez que a dor melhora e o íleo se resolve. Embora tentássemos evitar a nutrição parenteral, em 65 mulheres com pancreatite aguda descritas por Eddy e colaboradores (2008), 25% receberam nutrição parenteral. Com a superinfecção bacteriana na pancreatite necrosante, os antimicrobianos são indicados. Se cálculos no ducto comum foram encontrados, então a CPRE é indicada (Fogel, 2014). Para as pacientes grávidas com pancreatite da litíase em decorrência biliar, a CPRE para a remoção dos cálculos de ductos comuns e a papilotomia foram usadas com sucesso (Simmons, 2004; Tang, 2009). A colecistectomia deve ser considerada após a inflamação diminuir se houver litíase biliar. Hernandez e colaboradores (2007) reportaram que 50% dessas mulheres que não se submeteram à colecistectomia tiveram pancreatite recorrente durante a mesma gravidez. A

pancreatite necrosante grave pode ser ameaçadora à vida, e laparotomia para debridamento e drenagem pode ser requerida (Gosnell, 2001; Robertson, 2006).

Os resultados da gravidez parecem estar relacionados à gravidade da pancreatite aguda. Eddy e colaboradores (2008) reportaram um índice de parto pré-termo de 30%, e 11% nascendo antes de 35 semanas de gestação. Houve apenas duas mortes relacionadas à pancreatite. É importante salientar que quase um terço das 73 mulheres tiveram pancreatite recorrente durante a gravidez.

Transplante pancreático

De acordo com a United Network for Organ Sharing, a sobrevivência de cinco anos do enxerto para o transplante pancreático é de 80%. Como há uma melhora na sobrevivência quando um pâncreas e um rim combinados são enxertados, para aquelas com diabetes tipo 1 e insuficiência renal, a maioria das operações inclui os dois órgãos.

Mastrobattista e Gomez-Lobo (2008) relataram resultados do National Transplantation Pregnancy Registry. Das 44 gestações em 73 mulheres após o transplante de pâncreas-rim, os resultados foram encorajadores e o parto vaginal foi descrito. Embora a incidência de hipertensão, pré-eclâmpsia, parto prematuro e restrição do crescimento fetal fosse alta, houve apenas uma morte perinatal. Houve quatro episódios de rejeição durante a gravidez que foram tratados com sucesso.

O autotransplante de ilhotas pancreáticas pode ser feito para prevenir o diabetes após a pancreatectomia e pelo menos três gestações bem-sucedidas foram descritas (Jung, 2007).

REFERÊNCIAS

Airolidi J, Berghella V: Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 61:666, 2006

American College of Obstetricians and Gynecologists: Upper gastrointestinal tract, biliary, and pancreatic disorders. *Clinical Updates in Women's Health Care*, Vol. XI, No. 4, 2012a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Viral hepatitis in pregnancy. *Practice Bulletin No. 86*, October 2007, Reaffirmed 2012b

Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, et al: ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis* 45(3):226, 2013

Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R: Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period—are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat* 18(4):229, 2011

Babik JM, Cohan D, Monto A, et al: The human fetal immune response to hepatitis C virus exposure in utero. *J Infect Dis* 203(2):196, 2011

Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al: Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 143(6):1492, 2012

Baskin B, Geraghty M, Ray PN: Paternal isodisomy of chromosome 2 as a cause of long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Am J Med Genet A* 152A(7):1808, 2010

Berkley EMF, Leslie KK, Arora S, et al: Chronic hepatitis C in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 112(2 Pt 1):304, 2008

Bernal W, Wendon J: Acute liver failure. *N Engl J Med* 369(26):2525, 2013

Blume C, Sensoy A, Gross MM, et al: A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 95(1):222, 2013

Borkakoti J, Hazam RK, Mohammad A, et al: Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy? *J Med Virol* 85(4):620, 2013

Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40(6):1387, 2004

Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, et al: Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 107:115, 2006



- Candia L, Marquez J, Espinoza LR: Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum* 35:49, 2005
- Castro MA, Ouzounian JG, Colletti PM, et al: Radiologic studies in acute fatty liver of pregnancy. A review of the literature and 19 new cases. *J Reprod Med* 41:839, 1996
- Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2006. *MMWR* 57(2):1, 2008
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases guidelines, 2010. *MMWR* 59(1):1, 2010
- Centers for Disease Control and Prevention: Viral Hepatitis Surveillance United States, 2010. August 20, 2012. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2010Surveillance/>. Accessed August 14, 2013
- Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al: Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 51(6):876, 2002
- Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, et al: Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 12:1037, 2006
- Chung RT, Podolsky DK: Cirrhosis and its complications. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, p 1858
- Cobey FC, Salem RR: A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 187(2):181, 2004
- Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, et al: Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int* 31(8):1163, 2011
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010:65
- Cottrell EB, Chou R, Wasson N, et al: Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review of the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 158(2):109, 2013
- Crisan LS, Steidl ET, Rivera-Alsina ME: Acute hyperlipidemic pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 198(5):e57, 2008
- Cunningham FG, Lowe TW, Guss S, et al: Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 153:358, 1985
- Date RS, Kaushal M, Ramesh A: A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 196(4):599, 2008
- Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, et al: Breastmilk hepatitis A virus DNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med* 7:313, 2012
- Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al: The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis* 30(2):134, 2010
- Davit-Spraul A, Gonzales E, Jacquemin E: NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug-induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 mutations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36(6):569, 2012
- Deng M, Zhou X, Gao S, et al: The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 9:185, 2012
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al: Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 18(6):621, 2012
- Dhupar R, Smaldone GM, Hamad GG: Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? *Surg Endosc* 24(1):108, 2010
- Dienstag JL: Acute viral hepatitis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012a
- Dienstag JL: Chronic hepatitis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012b
- Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, et al: A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 109:76, 2014
- Dusheiko G: Interruption of mother-to-infant transmission of hepatitis B: time to include selective antiviral prophylaxis? *Lancet* 379(9830):2019, 2012
- Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, et al: Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 112:1075, 2008
- Ferrero S, Lungaro P, Bruzzzone BM, et al: Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990–2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:229, 2003
- Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, et al: Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 192:1416, 2005
- Feucht HH, Zollner B, Polywka S, et al: Vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 347:615, 1996
- Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, et al: Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 355:2670, 2006
- Flint C, Larsen H, Nielsen GL, et al: Pregnancy outcome after suicide attempt by drug use: a Danish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:516, 2002
- Fogel EL, Sherman S: ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med* 370:150, 2014
- Forbes S, Taylor-Robinson SD, Patel N, et al: Increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in European women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia* 54(3):641, 2011
- Franco J, Newcomer J, Adams M, et al: Auxiliary liver transplant in acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol* 95:1042, 2000
- Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, et al: Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV–mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 283(2):255, 2011
- Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J: Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. *Antivir Ther* 16(5):621, 2011
- Glantz A, Marshall H, Lammert F, et al: Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 42:1399, 2005
- Glantz A, Marshall H, Mattsson L: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 40:467, 2004
- Gorelik J, Patel P, Ng'andwe C, et al: Genes encoding bile acid, phospholipid and anion transporters are expressed in a human fetal cardiomyocyte culture. *BJOG* 113:552, 2006
- Gosnell FE, O'Neill BB, Harris HW: Necrotizing pancreatitis during pregnancy: a rare case and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 5:371, 2001
- Gossard AA, Lindor KD: Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 47(5):498, 2012
- Greenberger NJ, Paumgartner G: Diseases of the gallbladder and bile ducts. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, p 1991
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al: Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 353:2254, 2005
- Ha JF, Phillips M, Faulkner K: Splenic artery aneurysm rupture in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 146(2):133, 2009
- Han L, Zhang HW, Xie JX, et al: A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 17(38):4321, 2011
- Heard KJ: Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 359:285, 2008
- Hernandez A, Petrov MS, Brooks DC, et al: Acute pancreatitis and pregnancy: a 10-year single center experience. *J Gastrointest Surg* 11:1623, 2007
- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, et al: Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 99(6):1049, 2002
- Hodgman MJ, Garrard AR: A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin* 28(4):499, 2012
- Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH: Hepatitis E. *N Engl J Med* 367:13, 2012
- Hu Y, Zhang S, Luo C, et al: Gaps in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus between recommendations and routine practices in a highly endemic region: a provincial population-based study in China. *BMC Infect Dis* 12:221, 2012
- Inaba N, Okajima Y, Kang XS, et al: Maternal–infant transmission of hepatitis G virus. *Am J Obstet Gynecol* 177:1537, 1997
- Indolfi G, Azzari C, Resti M: Hepatitis: immunoregulation in pregnancy and perinatal transmission of HCV. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11:6, 2014
- Isoherranen N, Thummel KE: Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos* 41(2):256, 2013
- Jabiry-Zieniewicz Z, Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, et al: Pregnancy outcomes among female recipients after liver transplantation: further experience. *Transplant Proc* 43(8):3043, 2011
- Jain AB, Reyes J, Marcos A, et al: Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 76(5):827, 2003



- Joshi D, James A, Quaglia A, et al: Liver disease in pregnancy. *Lancet* 375(9714):594, 2010
- Jung HS, Choi SH, Noh JH, et al: Healthy twin birth after autologous islet transplantation in a pancreatectomized patient due to a benign tumor. *Transplant Proc* 39(5):1723, 2007
- Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, et al: Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000553, 2006
- Kleiss K, Choy-Hee L, Fogle R, et al: Torsion of the gallbladder in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 48:206, 2003
- Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al: A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 57(7):951, 2008
- Ko CW: Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 101(10):2263, 2006
- Ko CW, Napolitano PG, Lee SP, et al: Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 31:39, 2014
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L: Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 129:894, 2005
- Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 354:54, 2006
- Labrique AB, Sikder SS, Krain LJ, et al: Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. *Emerg Infect Dis* 18(9):1401, 2012
- Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam E, et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: an analysis of risks and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 30(11):1008, 2008
- Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, et al: The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 26(9):527, 2006
- Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, et al: Sudden death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 113(2):528, 2009
- Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al: Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 47:1401, 2008
- Levene AP, Goldin RD: The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology* 61(2):141, 2012
- Liang TJ, Ghany MG: Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 368(20):1907, 2013
- Liu M, Cai H, Yi W: Safety of telbivudine treatment for chronic hepatitis B for the entire pregnancy. *J Viral Hepat* 20(Suppl 1):65, 2013
- Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al: Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 366(3):216, 2012
- López M, Coll O: Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther* 28(1):1, 2010
- Lou H, Ding W, Dong M, et al: The presence of hepatitis B surface antigen in the ova of pregnant women and its relationship with intra-uterine infection by hepatitis B virus. *J Int Med Res* 38(1):214, 2010
- Luciangioli SE, Castaño G, Contin MD, et al: Lithocholic acid as a biomarker of intrahepatic cholestasis of pregnancy during ursodeoxycholic acid treatment. *Ann Clin Biochem* 46(1):44, 2009
- Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, et al: Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 119(2):116, 1993
- Marschall HU, Shemer EW, Ludvigsson JF, et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population based cohort study. *Hepatology* 58(4):1385, 2013
- Martin JN Jr, Briery CM, Rose CH, et al: Postpartum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Apher* 23(4):138, 2008
- Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V: Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol* 112:919, 2008
- Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, et al: Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 89:803, 1997
- McCullough AJ: Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis—promising but not ready for prime time. *N Engl J Med* 355:2361, 2006
- McKay DB, Josephson MA: Pregnancy in recipients of solid organs—Effects on mother and child. *N Engl J Med* 354:1281, 2006
- McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, et al: Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 199:315.e1, 2008
- Mehta S, Singla A, Rajaram S: Prognostic factors for fulminant viral hepatitis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 118(2):172, 2012
- Menees S, Elta G: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 16:41, 2006
- Mufti AR, Reau N: Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis* 16(2):247, 2012
- Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, et al: ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 54(6):829, 2005
- Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, et al: Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 102(1):121, 2003
- Nayeri UA, Werner EF, Han CS, et al: Antenatal lamivudine to reduce perinatal hepatitis B transmission: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 207(3):231.e1, 2012
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG: Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected durations of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 209(5):456.e1, 2013
- Organ Procurement and Transplantation Network: 2011 Annual data report. 2012. Available at: [http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2011/default.aspx](http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/default.aspx). Accessed August 16, 2013
- Othman MO, Stone E, Hashimi M, et al: Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc* 76(3):564, 2012
- Oto A, Ernst R, Ghulmiyyah L, et al: The role of MR cholangiopancreatography in the evaluation of pregnant patients with acute pancreaticobiliary disease. *Br J Radiol* 82(976):279, 2009
- Page L, Girling J: A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non-alcoholic fatty liver disease. *BJOG* 118(12):1532, 2011
- Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al: Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10(5):520, 2012a
- Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, et al: Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci* 57(9):2423, 2012b
- Paternoster DM, Fabris F, Palù G, et al: Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:99, 2002
- Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, et al: Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology* 26:1258, 1997
- Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, et al: Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 199:38.e1, 2008
- Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al: Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 368:1, 2013
- Ramin KD, Ramin SM, Richey SD, et al: Acute pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 173:187, 1995
- Ramírez-Fuentes C, Martí-Bonmatí L, Torregrosa A, et al: Variations in the size of focal nodular hyperplasia on magnetic resonance imaging. *Radiologia* 55(6):499, 2013
- Reau N: Finding the needle in the haystack: predicting mortality in pregnancy-related liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12:114, 2014
- Reddick KLB, Jhaveri R, Gandhi M, et al: Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 18(7):e394, 2011
- Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al: The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 55(4):988, 2012
- Reyes H: Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 12:211, 1997
- Rifai K, Mix H, Krusche S, et al: No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 48(1):88, 2013
- Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, et al: Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol* 74:247, 1989
- Roberts SS, Miller RK, Jones JK, et al: The Ribavirin Pregnancy Registry: findings after 5 years of enrollment, 2003–2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(7):551, 2010
- Robertson KW, Stewart IS, Imrie CW: Severe acute pancreatitis and pregnancy. *Pancreatology* 6:309, 2006
- Rook M, Vargas J, Caughey A, et al: Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One* 7(3):e28343, 2012
- Ross LF: Ethical considerations related to pregnancy in transplant recipients. *N Engl J Med* 354:1313, 2006
- Rowntree RK, Harris A: The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 67:471, 2003
- Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 55:871, 1975
- Sadler LC, Lane M, North R: Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 102:169, 1995



- Safir A, Levy A, Sikuler E, et al: Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. *Liver Int* 30(5):765, 2010
- Salam GD, Kumar A, Kar P, et al: Serum tumor necrosis factor-alpha level in hepatitis E virus-related acute viral hepatitis and fulminant hepatic failure in pregnant women. *Hepatol Res* 43(8):826, 2013
- Santambrogio R, Marconi AM, Ceretti AP, et al: Liver transplantation for spontaneous intrapartum rupture of a hepatic adenoma. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 2):508, 2009
- Santiago-Munoz P, Roberts S, Sheffield J, et al: Prevalence of hepatitis B and C in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 193:1270, 2005
- Santos L, Patterson A, Moreea SM, et al: Acute liver failure in pregnancy associated with maternal MCAD deficiency. *J Inher Metab Dis* 30(1):103, 2007
- Schmidt LE, Larsen FS: MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 45(3):789, 2007
- Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al: Pregnancy in autoimmune hepatitis: Outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 101:556, 2006
- Sheffield J, Roberts S, Laibl V, et al: The efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy [Abstract No. 212]. *Am J Obstet Gynecol* 195:S73, 2006
- Sheiner E, Ohel I, Levy A, et al: Pregnancy outcome in women with pruritus gravidarum. *J Reprod Med* 51:394, 2006
- Shelton J, Linder JD, Rivera-Alsina ME, et al: Commitment, confirmation, and clearance: new techniques for nonradiation ERCP during pregnancy (with videos). *Gastrointest Endosc* 67:364, 2008
- Shi Z, Tang Y, Wang H, et al: Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(9):837, 2011
- Shi Z, Yang Y, Ma L, et al: Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116(1):147, 2010
- Sibai BM: Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 109:956, 2007
- Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, et al: Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation* 83:1301, 2007
- Simmons DC, Tarnasky PR, Rivera-Alsina ME, et al: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy without the use of radiation. *Am J Obstet Gynecol* 190:1467, 2004
- Sims HF, Brackett JC, Powell CK, et al: The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:841, 1995
- Smith EA, Jacques-Carroll L, Walker TY, et al: The National Perinatal Hepatitis B Prevention Program, 1994–2008. *Pediatrics* 129(4):609, 2012
- Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønback H, et al: Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 104(1):96, 2009
- Stewart RD, Sheffield JS: Hepatitis B vaccination in pregnancy in the United States. *Vaccines* 1(2):167, 2013
- Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, et al: The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 203(5):455.e1, 2010
- Swaroop VS, Chari ST, Clain JE: Severe acute pancreatitis. *JAMA* 291:2865, 2004
- Tan J, Surti B, Saab S: Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 14(8):1081, 2008
- Tang S, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, et al: Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 69:453, 2009
- Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S, et al: Acute pancreatitis during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8(1):85, 2010
- Towers CV, Asrat T, Rumney P: The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 184:1514, 2001
- Turhan AN, Gönenç M, Kapan S, et al: Acute biliary pancreatitis related with pregnancy: a 5-year single center experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 16(2):160, 2010
- Urganci N, Arapoglu M, Akyildiz B, et al: Neonatal cholestasis resulting from vertical transmission of hepatitis A infection. *Pediatr Infect Dis J* 22(4):381, 2003
- Uribe M, Chavez-Tapia NC, Mendez-Sanchez N: Pregnancy and autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 5(3):187, 2006
- Usta IM, Barton JR, Amon EA, et al: Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 171:1342, 1994
- Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, et al: Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 17:1, 1993
- Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al: Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 357:1685, 2007
- Vigil-De Gracia P, Lavergne JA: Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 72(2):193, 2001
- Vigil-de Gracia P, Montufar-Rueda C: Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(9):1143, 2011
- Wang PH, Yang MJ, Lee WL, et al: Acetaminophen poisoning in late pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 42:367, 1997
- Webb GJ, Elsharkawy AM, Hirschfield G: Editorial: the etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy: towards solving a monkey puzzle. *Am J Gastroenterol* 109:85, 2014
- Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP: Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 142(6):1388, 2012
- Welsh JA, Karpen S, Vos MB: Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *J Pediatr* 162(3):496.e1, 2013
- Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, et al: Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 38(2–3):J239, 2012
- Whitcomb DC: Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 354:2142, 2006
- Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 120(6):717, 2013
- Wiseman JE, Yamamoto M, Nguyen TD, et al: Cystic pancreatic neoplasm in pregnancy: a case report and review of the literature. *Arch Surg* 143(1):84, 2008
- World Health Organization: Weekly epidemiological Record 84(40):405, 2009
- Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al: Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology* 55(6):2038, 2012
- Xu WM, Cui YT, Wang L, et al: Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 16(2):94, 2009
- Yi W, Liu M, Cai HD: Safety of lamivudine treatment for hepatitis B in early pregnancy. *World J Gastroenterol* 18(45):6645, 2012
- Ylitalo K, Vanttinen T, Halmesmäki E, et al: Serious pregnancy complications in a patient with previously undiagnosed carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 192:2060, 2005
- Yu M, Jiang Q, Ji Y, et al: The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(9):2211, 2012
- Zeeman GG, Moise KJ: Prophylactic banding of severe esophageal varices associated with liver cirrhosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 94:842, 1999



# Distúrbios Hematológicos

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO..... 1102

ANEMIA ASSOCIADA À DOENÇA CRÔNICA ..... 1103

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA..... 1104

ANEMIA HEMOLÍTICA..... 1104

ANEMIA APLÁSICA E HIPOPLÁSICA..... 1106

POLICITEMIAS ..... 1107

HEMOGLOBINOPATIAS ..... 1107

SÍNDROMES DE TALASSEMIA..... 1112

DISTÚRBIOS DE PLAQUETAS..... 1113

DEFEITOS DE COAGULAÇÃO HERDADOS..... 1117

DOENÇA DE VON WILLEBRAND ..... 1118

As gestantes são suscetíveis a anormalidades hematológicas que podem afetar qualquer mulher em idade reprodutiva. Essas incluem distúrbios crônicos, como anemias hereditárias, trombocitopenia imunológica e malignidades, incluindo leucemias e linfomas. Outros distúrbios surgem durante a gravidez devido às demandas induzidas por ela. Dois exemplos são a deficiência de ferro e as anemias megaloblásticas. A gravidez também pode apresentar distúrbios hematológicos subjacentes, como anemias hemolíticas compensadas causadas por hemoglobinopatias ou defeitos de membranas eritrocitárias. Por fim, qualquer doença hematológica pode primeiro surgir durante a gravidez. A gestação induz mudanças fisiológicas que muitas vezes confundem o diagnóstico de distúrbios hematológicos e a avaliação de seu tratamento. Várias dessas mudanças hematológicas são discutidas em detalhes no [Capítulo 4](#).

## ANEMIAS

Medidas hematológicas extensas têm sido tomadas em mulheres não grávidas saudáveis. As concentrações de muitos

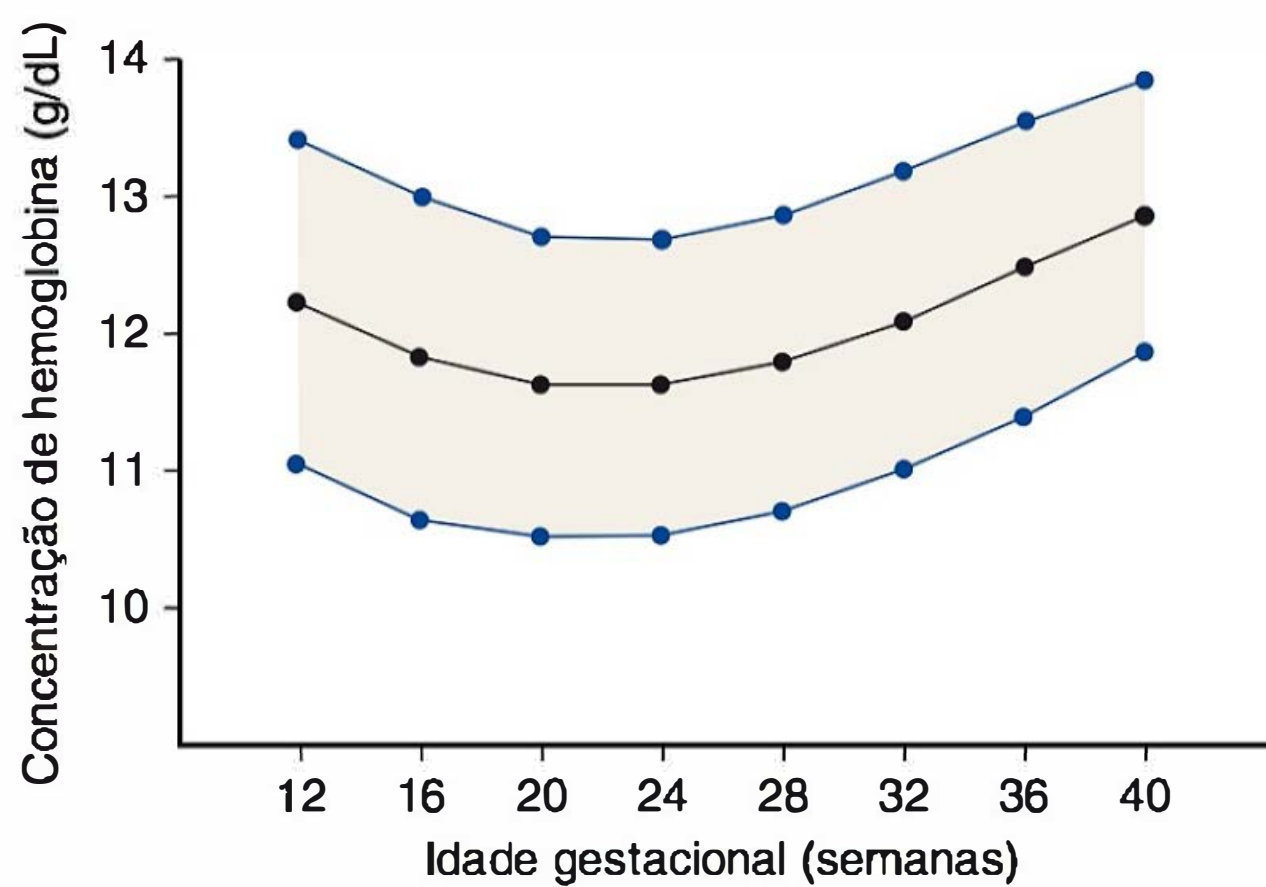
elementos celulares normais durante a gravidez são listadas no Apêndice. Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1998) definiram anemia em mulheres grávidas com suplementação de ferro usando um corte do quinto percentil, 11 g/dL no primeiro e no terceiro trimestres, e 10,5 g/dL no segundo trimestre ([Figura 56-1](#)). Um estudo com 278 mulheres está no momento avaliando a precisão de um eritrograma e os níveis de ferritina sérica para diagnóstico de anemia e a predição da capacidade de resposta ao ferro via oral (Bresani, 2013).

A queda modesta nos níveis de hemoglobina durante a gravidez é causada por uma expansão relativamente maior de volume de plasma comparada ao aumento no volume de hemácias ([Capítulo 4](#)). A desproporção entre as taxas nas quais o plasma e os eritrócitos são adicionados à circulação materna é maior durante o segundo trimestre. No final da gravidez, a expansão de plasma essencialmente cessa, enquanto a massa de hemoglobina continua aumentando.

## Considerações gerais

As causas de anemia na gravidez e sua frequência dependem de múltiplos fatores, como geografia, etnia, estado nutricional, estado de ferro preexistente e suplementação de ferro neonatal. Outros fatores são a condição socioeconômica; a anemia é mais predominante entre mulheres indígenas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Cerca de 25% de quase 48.000 gestantes israelenses tinham um nível de hemoglobina inferior a 10 g/dL (Kessous, 2013). Por exemplo, Ren e colaboradores (2007) descobriram que 22% de 88.149 mulheres chinesas estavam anêmicas no primeiro trimestre. De 1.000 mulheres indianas, 50% eram anêmicas em algum momento da gravidez e 40% durante toda a gravidez (Kumar, 2013). Em estudos dos Estados Unidos, Taylor e colaboradores (1982) relataram que os níveis de hemoglobina a termo eram em média 12,7 g/dL entre mulheres que tomavam ferro suplementar comparados a 11,2 g/dL para aquelas que não tomavam. Bodnar e colaboradores (2001) estudaram uma coorte de 59.248 gestações e encontraram uma prevalência de anemia pós-parto de 27% que se correlacionada com a anemia pré-natal e com a hemorragia no parto.





**FIGURA 56-1** Concentrações de hemoglobina médias (*linha preta*) e 5º e 95º percentis (*linhas azuis*) para mulheres grávidas saudáveis que tomam suplementos de ferro. (Dados dos Centers for Disease Control and Prevention, 1989.)

As etiologias das anemias mais comuns encontradas na gravidez são listadas na [Tabela 56-1](#). A causa específica da anemia é importante na avaliação dos efeitos sobre o desfecho da gravidez. Por exemplo, desfechos maternos e perinatais raramente são afetados por anemia por deficiência de ferro moderada, ainda que eles sejam visivelmente alterados nas mulheres com anemia de células falciformes.

Efeitos na gravidez

A maioria dos estudos sobre anemia durante a gravidez descreve grandes populações. Conforme indicado, eles provavelmente tratam de anemias nutricionais e especificamente das decorrentes de deficiência de ferro. Klebanoff e colaboradores (1991) estudaram quase 27.000 mulheres e descobriram um risco levemente aumentado de parto pré-termo com anemia no segundo trimestre. Ren e colaboradores (2007) descobriram que uma concentração de hemoglobina baixa no primeiro trimestre aumentava o risco de peso baixo ao nascer, parto pré-termo e bebês pequenos para a idade gestacional. Em um estudo da Tanzânia, Kidanto e colaboradores (2009) relataram que a incidência de parto pré-termo e baixo peso ao nascer era aumentada à medida que a gravidade da anemia aumentava. Contudo, eles não consideraram a(s) causa(s) de anemia, que foi diagnosticada em quase 80% de sua população obstétrica. Kumar e colaborado-

**TABELA 56-1** Causas de anemia durante a gravidez

<b>Adquirida</b>
Anemia por deficiência de ferro
Anemia causada por perda sanguínea aguda
Anemia por inflamação ou malignidade
Anemia megaloblástica
Anemia hemolítica adquirida
Anemia aplásica ou hipoplásica
<b>Hereditária</b>
Talassemias
Hemoglobinopatias de células falciformes
Outras hemoglobinopatias
Anemias hemolíticas hereditárias

res (2013) estudaram 1.000 mulheres indianas e também descobriram que a anemia de segundo e terceiro trimestre estava associada com parto prematuro e baixo peso ao nascer. Chang e colaboradores (2013) acompanharam 850 crianças nascidas de mulheres com deficiência de ferro no terceiro trimestre. As crianças sem a suplementação de ferro tiveram desenvolvimento mental mais baixo em 12, 18 e 24 meses de idade, sugerindo que a deficiência de ferro pré-natal está associada ao desenvolvimento mental. Tran e colaboradores (2014) registraram achados similares a partir de um estudo vietnamita.

Um achado aparentemente paradoxal é que gestantes saudáveis com uma concentração de hemoglobina mais alta também têm risco aumentado de desfechos perinatais adversos (von Tempelhoff, 2008). Isso pode resultar da expansão de volume de plasma menor que a média de gravidez simultânea com aumento normal da massa de hemácias. Murphy e colaboradores (1986) descreveram mais de 54.000 gestações únicas no Cardiff Birth Survey e registraram morbidade perinatal excessiva com concentrações *altas* de hemoglobina materna. Scanlon e colaboradores (2000) estudaram a relação entre níveis de hemoglobina materna e bebês prematuros ou com restrição de crescimento em 173.031 gestações. As mulheres cuja concentração de hemoglobina era três desvios-padrão *acima* da média em 12 ou 18 semanas tinham 1,3 a 1,8 vezes de aumento na incidência de restrição de crescimento fetal. Esses achados levaram alguns autores à conclusão ilógica de que impedir a suplementação de ferro para provocar anemia por deficiência de ferro melhoraria os desfechos de gravidez (Ziaei, 2007).

Anemia por deficiência de ferro

As duas causas mais comuns de anemia durante a gravidez e o puerpério são deficiência de ferro e perda sanguínea aguda. Os CDC (1989) estimaram que até 8 milhões de mulheres norte-americanas em idade reprodutiva tinham deficiência de ferro. Em um estudo com mais de 1.300 mulheres, 21% apresentavam anemia no terceiro trimestre, com 16% sendo devido à anemia por deficiência de ferro (Vandevijvere, 2013). Em uma gestação simples típica, a necessidade materna de ferro é em média 1.000 mg. Dessas, 300 mg são para o feto e a placenta; 500 mg para expansão de massa de hemoglobina materna e 200 mg eliminadas normalmente por meio do intestino, da urina e da pele. A quantidade total de 1.000 mg excede consideravelmente as reservas de ferro de muitas mulheres e resulta em anemia por deficiência de ferro a menos que seja administrada suplementação.

A deficiência de ferro muitas vezes manifesta-se por uma queda reconhecida na concentração de hemoglobina. No terceiro trimestre, é necessário ferro adicional para aumentar a hemoglobina materna e o transporte do feto. Como a quantidade de ferro desviada para o feto é similar em uma mãe normal e em uma mãe com deficiência de ferro, o bebê recém-nascido de uma mãe gravemente anêmica não sofre de anemia por deficiência de ferro. Conforme discutido no [Capítulo 33](#), os suprimentos de ferro neonatal estão relacionados ao estado de ferro materno e com o momento do clameamento do cordão umbilical.

Diagnóstico

A evidência morfológica clássica de anemia por deficiência de ferro, hipocromia de eritrócitos e microcitose, é menos proeminente na gestante em comparação com a da mulher não grávida. A anemia por deficiência de ferro moderada durante



a gravidez em geral não é acompanhada por mudanças morfológicas evidentes nos eritrócitos. Os níveis de ferritina sérica, contudo, são mais baixos que o normal e não há coloração de ferro na medula óssea. A anemia por deficiência de ferro durante a gravidez é consequência principalmente de expansão do volume de plasma sem expansão normal de massa de hemoglobina materna.

A avaliação inicial de uma gestante com anemia moderada deve incluir medidas de hemoglobina, hematócrito e índices de hemácias; exame cuidadoso de um esfregaço de sangue periférico; preparação de célula falciforme se a mulher for de origem africana e medida de ferro, ferritina no soro ou ambos. Os valores esperados na gravidez são encontrados no Apêndice. Os níveis de ferritina sérica normalmente diminuem durante a gravidez (Goldenberg, 1996). Níveis menores que 10 a 15 mg/L confirmam a anemia por deficiência de ferro (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Em geral, o diagnóstico de deficiência de ferro nas gestantes moderadamente anêmicas é presumível e baseado principalmente em exclusão.

Quando gestantes com anemia por deficiência de ferro moderada recebem terapia de ferro adequada, detecta-se uma resposta hematológica pela elevação na contagem de reticulócitos. A taxa de aumento de concentração de hemoglobina ou de hematócrito costuma ser mais lenta que na mulher não grávida devido aos volumes de sangue crescentes e maiores durante a gravidez.

### Tratamento

Independentemente do estado de anemia, a suplementação oral diária com 30 a 60 mg de ferro elementar e 400 µg de ácido fólico é recomendada na gravidez (Peña-Rosas, 2012, Organização Mundial de Saúde, 2012). A correção da anemia e a restituição de suprimentos de ferro podem ser realizadas com compostos de ferro simples, sulfato ferroso, fumarato ou gliconato, que fornecem cerca de 200 mg diariamente de *ferro elementar*. Se uma mulher não pode ou não irá ingerir preparações de ferro oral, então é administrada terapia parenteral. Embora ambas sejam administradas por via intravenosa, a sacarose ferrosa tem sido considerada mais segura que a dextrina férrica (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Existem aumentos equivalentes nos níveis de hemoglobina em mulheres tratadas com terapia de ferro oral ou parenteral (Bayouneu, 2002; Sharma, 2004).

### Anemia a partir da perda sanguínea aguda

No início da gravidez, a anemia causada por perda sanguínea aguda é comum em casos de aborto, gravidez ectópica e mola hidatiforme. A anemia é muito mais comum após o parto a partir de hemorragia obstétrica. A hemorragia maciça demanda tratamento imediato, conforme descrito no [Capítulo 41](#). Se uma mulher moderadamente anêmica – definida por um valor de hemoglobina em torno de 7 g/dL – está hemodinamicamente estável, é capaz de deambular sem sintomas adversos e não está séptica, então as transfusões de sangue não são indicadas. Ao contrário, a terapia com ferro é administrada por pelo menos três meses (Krafft, 2005). Em um ensaio randomizado, Van Wyck e colaboradores (2007) relataram que carboximaltose férrica intravenosa administrada semanalmente foi tão eficaz quanto os comprimidos de sulfato ferroso por via oral, três vezes/dia, para regeneração de hemoglobina com anemia pós-parto.

### Anemia associada à doença crônica

Fraqueza, perda de peso e palidez têm sido reconhecidas desde a antiguidade como características de doença crônica. Uma ampla variedade de distúrbios, como insuficiência renal crônica, câncer e quimioterapia, infecção por vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), bem como inflamação crônica, resultam em anemia moderada e às vezes grave, em geral com eritrócitos levemente hipocrômicos e microcíticos. Ela é a segunda forma mais comum de anemia no mundo todo (Weiss, 2005).

Em pacientes não grávidas com doenças inflamatórias crônicas, a concentração de hemoglobina raramente é menor que 7 g/dL, a morfologia celular da medula óssea não é alterada e a concentração de ferro sérica é diminuída, ao passo que os níveis de ferritina costumam ser elevados. Contudo, os níveis de ferritina geralmente estão elevados. Os níveis baixos de ferro são mediados pela *hepcidina*, um polipeptídeo produzido no fígado que participa no equilíbrio e no transporte de ferro (Weiss, 2005). Essas anemias partilham aspectos similares, os quais incluem alterações na função reticuloendotelial, no metabolismo de ferro e na eritropoiese diminuída (Cullis, 2013).

### Gravidez

As mulheres com distúrbios crônicos desenvolvem anemia pela primeira vez durante a gravidez. Naquelas com anemia preexistente, ela pode ser intensificada à medida que o volume de plasma se expande de modo desproporcional à expansão das hemácias. As causas incluem insuficiência renal crônica, doença do intestino inflamatório e distúrbios do tecido conectivo. Outras são infecções granulomatosas, neoplasias malignas, artrite reumatoide e condições supurativas crônicas.

Destas, a insuficiência renal crônica é o distúrbio mais comum que encontramos como causa de anemia durante a gravidez. Alguns casos são acompanhados por deficiência de eritropoietina. Como discutido no [Capítulo 53](#), durante a gravidez em mulheres com insuficiência renal crônica branda, o grau de expansão da massa de hemácias está inversamente relacionado ao dano renal. Ao mesmo tempo, a expansão do volume de plasma em geral é normal e, assim, a anemia é intensificada (Cunningham, 1990). A anemia frequentemente acompanha a pielonefrite aguda, mas é devida à destruição de eritrócitos mediada por endotoxina aguda. Com a produção de eritropoietina normal, a massa de hemácias é restaurada à medida que a gravidez avança (Cavenee, 1994; Dotters-Katz, 2013).

### Tratamento

Os suprimentos de ferro adequados devem ser garantidos. A *eritropoietina recombinante* tem sido usada com sucesso no manejo da anemia crônica (Weiss, 2005). Em gestações complicadas por insuficiência renal crônica, a eritropoietina recombinante é em geral considerada quando o hematócrito se aproxima de 20% (Ramin, 2006). Cyganek e colaboradores (2011) descreveram bons resultados em cinco receptoras de transplante renal grávidas tratadas com eritropoietina recombinante humana. Um efeito colateral perturbador é a hipertensão, que já é prevalente em mulheres com doença renal. Além disso, Casadevall e colaboradores (2002) registraram aplasia pura de hemácias e anticorpos antieritropoietina em 13 pacientes não grávidas que recebiam eritropoietina. Vários casos foram registrados. Contudo, devido a mudanças na confecção e a novas regulações, ela é uma toxicidade infrequente nos dias de hoje (McKoy, 2008).



## Anemia megaloblástica

Essas anemias são caracterizadas por anormalidades do sangue e da medula óssea a partir de síntese de DNA prejudicada. No mundo todo, a predominância da anemia megaloblástica durante a gravidez varia de forma considerável. Nos EUA, ela é rara.

### Deficiência de ácido fólico

Nos EUA, a anemia megaloblástica que começa durante a gravidez quase sempre é resultado da deficiência de ácido fólico. No passado, essa condição era chamada de *anemia perniciosa* da gravidez. Ela geralmente é encontrada em mulheres que não consomem vegetais frescos de folhas verdes, legumes ou proteína animal. À medida que a deficiência de folato e a anemia pioram, a anorexia muitas vezes se torna intensa, agravando ainda mais a deficiência dietética. Em alguns casos, a ingestão excessiva de etanol causa deficiência de folato ou contribui para ela.

Em mulheres não grávidas, a necessidade de ácido fólico é de 50 a 100 µg/dia. Durante a gravidez, as necessidades são aumentadas e a recomendação é de 400 µg/dia (ver [Capítulo 9](#)). As primeiras evidências bioquímicas são concentrações baixas de ácido fólico no plasma (ver Apêndice). As mudanças morfológicas iniciais em geral incluem neutrófilos, que são hipersegmentados, e eritrócitos recentemente formados, que são macrocíticos. Com deficiência de ferro preexistente, os eritrócitos macrocíticos não podem ser detectados pela mensuração do volume corpuscular médio. O exame cuidadoso de um esfregaço de sangue periférico, contudo, geralmente demonstra alguns macrócitos. À medida que a anemia se torna mais intensa, os eritrócitos nucleados periféricos aparecem e o exame da medula óssea revela eritropoiese megaloblástica. A anemia pode então tornar-se grave e trombocitopenia, leucopenia, ou ambas, podem se desenvolver. O feto e a placenta extraem folato da circulação materna de forma tão eficaz que o feto não fica anêmico, apesar da anemia materna grave. Houve casos em que os níveis de hemoglobina do recém-nascido eram 18 g/dL ou mais, e os valores maternos eram 3,6 g/dL (Pritchard, 1970). Uma revisão de Cochrane feita por Lassi e colaboradores (2013) avaliou a efetividade da suplementação com ácido fólico pré-natal oral isolada ou com outros micronutrientes *versus* sem ácido fólico. Não houve evidência conclusiva de benefício suplementar para os desfechos da gravidez que incluíam parto pré-termo e mortalidade perinatal. Houve, contudo, aumento no peso médio ao nascer e uma redução significativa na incidência de anemia megaloblástica.

**Tratamento.** O ácido fólico é administrado juntamente com ferro e uma dieta nutritiva é estimulada. No mínimo 1 mg de ácido fólico administrado oralmente uma vez/dia produz uma resposta hematológica notável. Em cerca de 4 a 7 dias após o início do tratamento, a contagem de reticulócitos é aumentada e a leucopenia e trombocitopenia são reparadas.

**Prevenção.** Uma dieta suficiente em ácido fólico previne a anemia megaloblástica. O papel da deficiência de folato na gênese dos defeitos do tubo neural tem sido estudado ([Capítulo 14](#)). Desde o início da década de 1990, peritos em nutrição governamentais, bem como o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c), recomendaram que todas as mulheres em idade reprodutiva consumam pelo menos 400 µg de ácido fólico diariamente. Mais ácido fólico é administrado em circunstâncias nas quais há aumento nos requerimentos, como gravidez multifetal, anemia hemolítica, doença de Crohn, alcoolismo

e distúrbios cutâneos inflamatórios. Há evidência de que as mulheres que anteriormente tiveram bebês com defeitos no tubo neural têm um índice de recorrência mais baixo se ingerirem 4 mg/dia de ácido fólico antes e durante o início da gravidez.

### Deficiência de vitamina B<sub>12</sub>

Durante a gravidez, os níveis de vitamina B<sub>12</sub> são mais baixos que nas não grávidas devido aos níveis diminuídos de proteínas de ligação, que incluem haptocorrina (transcobalaminas I e III) e transcobalamina II (Morkbak, 2007). Durante a gravidez, a anemia megaloblástica proveniente da deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, isto é, cianocobalamina, é rara. O exemplo típico é a *anemia perniciosa addisoniana*, que resulta da ausência do fator intrínseco que é requisito para a absorção alimentar da vitamina B<sub>12</sub>. Essa doença autoimune geralmente tem seu início após os 40 anos de idade (Stabler, 2013).

Em nossa experiência limitada, a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> nas gestantes é mais provavelmente encontrada após ressecção gástrica. Aquelas que foram submetidas a uma gastrectomia total requerem 1.000 µg de vitamina B<sub>12</sub> administrada de modo intramuscular a cada mês. Aquelas com uma gastrectomia parcial geralmente não necessitam de suplementação, mas os níveis de vitamina B<sub>12</sub> sérica adequados devem ser garantidos durante a gravidez (Apêndice). Outras causas de anemia megaloblástica proveniente da deficiência de vitamina B<sub>12</sub> incluem doença de Crohn, ressecção ileal e crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado (Stabler, 2013).

## Anemia hemolítica

Existem várias condições nas quais a destruição acelerada de eritrócitos é estimulada por uma anormalidade de hemácias congênicas ou por anticorpos direcionados contra as proteínas da membrana das hemácias. A causa também pode permanecer sem comprovação. Em alguns casos, a hemólise pode ser o distúrbio primário; alguns exemplos incluem doença da célula falciforme e esferocitose hereditária. Em outros casos, a hemólise se desenvolve secundária a um distúrbio adjacente, exemplos incluem lúpus eritematoso e a síndrome da pré-eclâmpsia.

### Hemólise autoimune

A causa da produção de anticorpos desproporcional nessa condição incomum é desconhecida. Em geral, testes antiglobulinas diretos e indiretos (Coombs) são positivos. As anemias causadas por esses fatores podem ser decorrentes de autoanticorpos ativos ao calor, 80 a 90%, anticorpos ativos ao frio, ou uma combinação. Essas síndromes também podem ser classificadas como (idiopáticas) primárias ou secundárias devido às doenças subjacentes ou a outros fatores, como linfomas e leucemias, doenças do tecido conectivo, infecções, doenças inflamatórias crônicas e anticorpos induzidos por drogas (Provan, 2000). A *doença da aglutinina fria* pode ser induzida por etiologias infecciosas como *Mycoplasma pneumoniae* ou mononucleose viral de Epstein-Barr (Dhingra, 2007). A hemólise e os resultados do teste de antiglobulina positivos podem ser a consequência de anticorpos antieritrócitos imunoglobulina (Ig) M ou IgG. A esferocitose e a reticulocitose são características do esfregaço de sangue periférico. Quando há trombocitopenia concomitante, ela é chamada de *síndrome de Evans* (Wright, 2013).

Durante a gravidez, pode haver aceleração acentuada da hemólise. Os glicocorticoides costumam ser eficazes e o tra-



tamento é com prednisona, 1 mg/kg via oral por dia, ou seu equivalente. A trombocitopenia simultânea normalmente é corrigida por terapia. A transfusão de hemácias é complicada pelos anticorpos antieritrócitos, mas o aquecimento das células do doador à temperatura corporal pode diminuir sua destruição pelas aglutininas a frio.

### Hemólise induzida por fármaco

Essas anemias hemolíticas devem ser diferenciadas de outras causas de hemólise autoimunes. A hemólise em geral é leve, resolve-se com a retirada do fármaco e pode ser prevenida evitando-se o medicamento. Um mecanismo é a indução da hemólise através da lesão imunológica às hemácias mediada por fármaco. O fármaco pode agir como um hapteno de alta afinidade com uma proteína de hemácias para o qual anticorpos antifármacos atacam – por exemplo, anticorpos antipenicilina IgM ou anti-cefalosporina. Alguns outros fármacos agem como haptenos de baixa afinidade e aderem às proteínas das membranas, exemplos incluem probenecida, quinidina, rifampina e tiopental. Um mecanismo mais comum para a hemólise induzida por fármaco está relacionado a um defeito enzimático de eritrócito congênito. Um exemplo é a *deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)*, que é comum em mulheres afro-americanas.

A hemólise induzida por fármaco geralmente é crônica e de branda à moderada, mas às vezes há hemólise aguda grave. Por exemplo, Garratty e colaboradores (1999) descreveram sete mulheres com hemólise de Coombs positiva grave estimulada por cefotetan, administrado como profilaxia para procedimentos obstétricos. O  $\alpha$ -metildopa pode causar hemólise similar (Grigoriadis, 2013). Além disso, a hemólise materna foi registrada após a imunoglobulina intravenosa (IgIV) administrada para a trombocitopenia aloimune fetal e neonatal (Rink, 2013). Enquanto tratamento, a resposta aos glicocorticoides pode ser subideal, mas a retirada do fármaco ofensivo com frequência interrompe a hemólise.

### Hemólise induzida pela gravidez

Em alguns casos, há o desenvolvimento da anemia hemolítica grave inexplicada durante o início da gestação e se resolve em alguns meses após o parto. Não há evidência de um mecanismo imune ou de defeitos intraeritrocíticos ou extraeritrocíticos (Starksen, 1983). Como o recém-nato também pode demonstrar hemólise transitória, suspeita-se de uma causa imunológica. O tratamento com corticosteroide materno muitas vezes é eficaz, mas nem sempre (Kumar, 2001). Nós temos tratado de uma mulher que durante cada gravidez desenvolveu hemólise grave intensa com anemia que foi controlada por prednisona. Os seus fetos não foram afetados e, em todas as circunstâncias, a hemólise diminuiu espontaneamente após o parto.

### Hemoglobinúria paroxística noturna

Embora costume ser vista como anemia hemolítica, esse distúrbio de célula-tronco hematopoiética é caracterizado por formação de plaquetas, granulócitos e eritrócitos defeituosos. A hemoglobinúria paroxística noturna é adquirida e surge de uma colônia anormal de células, parecida com neoplasia (Nguyen, 2006). Um gene ligado ao X em mutação responsável por esta condição é chamado de *PIG-A* porque ele codifica para a proteína A glicano fosfatidilinositol. As proteínas âncoras anormais resultantes da membrana de eritrócito e granulócito tornam essas células incomumente suscetíveis à lise pelo com-

plemento (Provan, 2000). A complicação mais séria é a trombose, que é salientada no estado de hipercoagulável da gravidez.

A anemia hemolítica crônica tem um início insidioso e sua gravidade varia de leve a letal. A hemoglobinúria desenvolve-se em intervalos irregulares e não é necessariamente noturna. A hemólise pode ser iniciada por transfusões, infecções ou cirurgia. Quase 40% das pacientes sofrem trombozes venosas, bem como insuficiência renal, hipertensão e síndrome de Budd-Chiari. Devido ao risco trombótico, é recomendada anticoagulação profilática (Parker, 2005). A sobrevida mediana após o diagnóstico é de 10 anos, sendo o transplante de medula óssea o tratamento definitivo. O tratamento bem-sucedido de pacientes não grávidas tem sido registrado com eculizumab, um anticorpo que inibe a ativação do complemento (Hillmen, 2006; Parker, 2009). Kelly e colaboradores (2010) descreveram sete gestantes expostas a eculizumab com desfechos bem-sucedidos.

Durante a gravidez, a hemoglobinúria paroxística noturna pode ser séria e imprevisível. Foram relatadas complicações em até 75% das mulheres afetadas e a taxa de mortalidade materna é de 10 a 20% (De Gramont, 1987). As complicações se desenvolvem com mais frequência após o parto e 50% das mulheres afetadas desenvolvem trombose venosa durante o puerpério (Fieni, 2006; Green, 1983; Ray, 2000). Em um relato de 27 gestações em 22 mulheres, a taxa de mortalidade materna foi de 8% e relacionada à trombose pós-parto (de Guibert, 2011).

### Pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia

A fragmentação ou a hemólise microangiopática com trombocitopenia é relativamente comum com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia (Kenny, 2014; Pritchard, 1976). Graus leves provavelmente estão presentes em muitos casos de doença grave e podem ser referidos como síndrome HELLP, hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas ([Capítulo 40](#)).

### Fígado gorduroso agudo na gravidez

Essa síndrome está associada à anemia hemolítica de moderada à grave (Nelson, 2013). Esse assunto é discutido com mais detalhes no [Capítulo 55](#).

### Toxinas bacterianas

A anemia hemolítica adquirida mais fulminante encontrada durante a gravidez é causada pela exotoxina de *Clostridium perfringens* ou pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A ([Capítulo 47](#)). A endotoxina bacteriana gram-negativa – lipopolissacarídeo – especialmente com bacteriemia a partir de pielonefrite grave pode ser acompanhada por hemólise e anemia leve a moderada (Cox, 1991).

### Defeitos das membranas de eritrócitos hereditários

O eritrócito normal é um disco bicôncavo. Sua forma permite numerosos ciclos de deformações reversíveis à medida que o eritrócito resiste às forças de cisalhamento arterial e negocia através de fendas esplênicas metade da largura de seu diâmetro transversal. Vários genes decodificam a expressão das proteínas da membrana estrutural de eritrócito ou enzimas intraeritrocíticas. Várias mutações desses genes podem resultar em defeitos da membrana hereditários ou em deficiências enzimáticas que desestabilizam a bicapa lipídica. A perda de lipídeos a partir da membrana de eritrócitos causa uma deficiência na área de superfície e células insatisfatoriamente deformáveis que sofrem hemólise. A gravidade da anemia depende do grau de rigidez



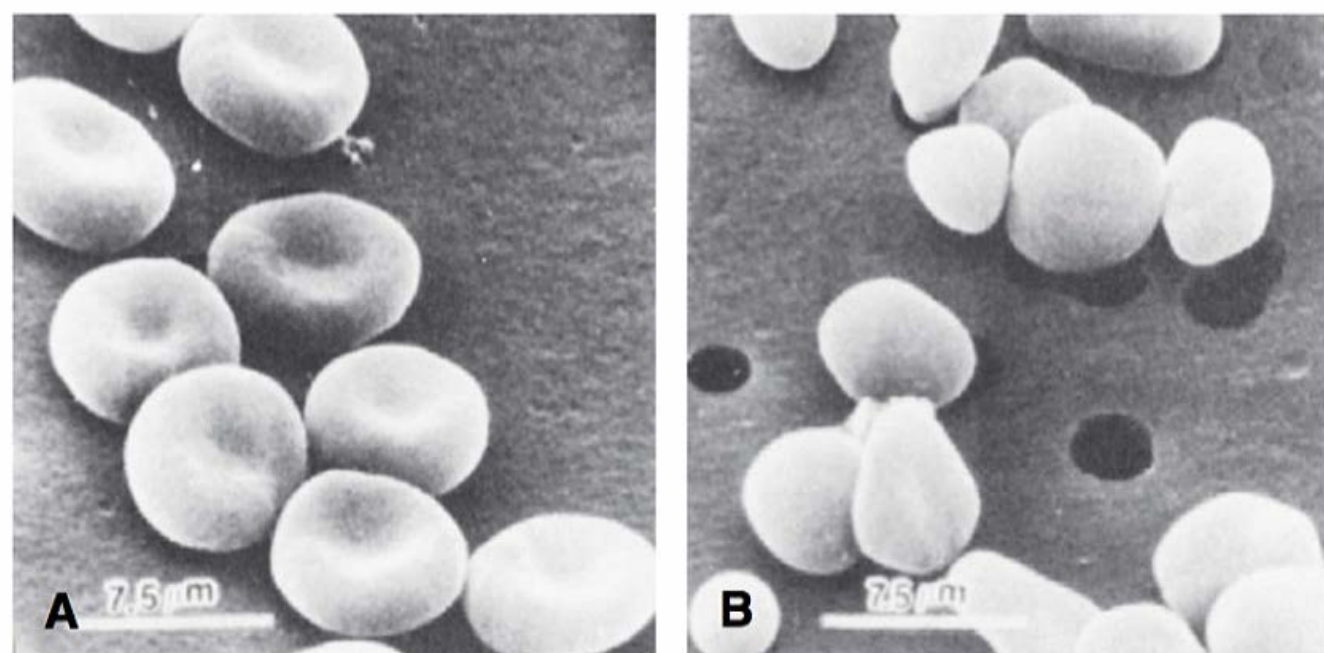
ou da diminuição da capacidade de distensão. A morfologia do eritrócito de maneira similar é dependente desses fatores e esses distúrbios geralmente são nomeados após o formato de hemácia dominante característico do distúrbio. Três exemplos são *esferocitose hereditária*, *piropecilcitose* e *ovalocitose*.

**Esferocitose hereditária.** As anemias hemolíticas que compreendem esse grupo de defeitos de membranas hereditários são provavelmente as mais comuns identificadas em gestantes. Muitas são decorrentes de uma deficiência de *espectrina* variavelmente penetrante, autossômica dominante. Outras são autossomicamente recessivas ou mutações de gene de novo que resultam da deficiência de *ancirina*, *proteína 4,2*, *banda 3 moderada* ou combinações dessas (Gallagher, 2010; Yawata, 2000). Clinicamente, graus variados de anemia e icterícia resultam da hemólise. O diagnóstico é confirmado por identificação de esferócitos sobre o esfregaço periférico, reticulocitose e fragilidade osmótica aumentada (**Figura 56-2**).

As anemias esferocíticas podem estar associadas com a suposta *crise*, que é caracterizada por anemia grave proveniente da hemólise acelerada e se desenvolve em pacientes com um baço alargado. A infecção pode também acelerar a hemólise ou suprimir a eritropoiese para piorar a anemia. Um exemplo da última é a infecção por parvovírus B19 (**Capítulo 64**). Nos casos graves, a esplenectomia reduz a hemólise, a anemia e a icterícia.

**Gravidez.** Em geral, as mulheres com defeitos de membranas de hemácias hereditários se saem bem durante a gravidez. A suplementação com ácido fólico é administrada para sustentar a eritropoiese. Os desfechos da gravidez nas mulheres com esferocitose hereditária tratadas no Parkland Hospital foram registrados por Maberry e colaboradores (1992); 23 mulheres com 50 gestações foram descritas. No final da gravidez, essas mulheres tinham hematócritos que variavam de 23 a 41 no percentual de volume – a média sendo 31. A sua contagem de reticulócito variou de 1 a 23%; oito mulheres abortaram; 4 de 42 bebês nasceram pré-termo, mas nenhum teve restrição de crescimento. Uma infecção em quatro mulheres intensificou a hemólise e três precisaram de transfusões. Resultados similares foram registrados por Pajor e colaboradores (1993) em 19 gestações em oito mulheres.

Como esses distúrbios são herdados, o recém-nascido pode ser afetado. Celkan e Alhaj (2008) registram diagnóstico pré-natal via cordocentese em 18 semanas de gestação e teste para fragilidade osmótica. Aquelas com esferocitose hereditária podem manifestar hiperbilirrubinemia e anemia logo após o parto.



**FIGURA 56-2** Varredura de micrografia eletrônica mostrando (A) eritrócitos de aparência normal de uma portadora heterozigota de esferocitose recessiva e (B) de sua filha, uma homozigota com anemia grave. (De Agre, 1989, com permissão.)

## Deficiências de enzimas eritrocitárias

Uma deficiência de enzimas eritrocitárias que permite o uso de glicose anaeróbia pode causar *anemia não esferocítica hereditária*. A maioria dessas mutações são traços recessivos autossômicos e a *deficiência de piruvato quinase* é provavelmente a clinicamente mais significativa. Outra é a *deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD)* ligada ao X (Puig, 2013). Outras anormalidades enzimáticas raras podem causar variados graus de hemólise crônica. Como abordado anteriormente, a maioria dos episódios de anemia grave com deficiências enzimáticas é induzida por fármacos ou infecções. Durante a gravidez, são administrados ferro e ácido fólico, fármacos oxidantes são evitados e infecções bacterianas são tratadas.

A deficiência de *piruvato quinase* está associada com anemia variável e complicações de hipertensão (Wax, 2007). Devido a transfusões recorrentes nas portadoras homozigóticas, é comum sobrecarga de ferro, devendo ser monitorada a disfunção miocárdica associada (Dolan, 2002). O feto que é homozigótico para essa mutação pode desenvolver *hidropsia fetal* proveniente da anemia e insuficiência cardíaca (**Capítulo 15**). Gilsanz e colaboradores (1993) usaram punção funicular para diagnosticar a anemia fetal e a deficiência de piruvato quinase. A *deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase* é complexa porque existem mais de 400 variantes enzimáticas conhecidas. A mais comum é casuada por uma substituição de base que leva à reposição de aminoácido e a uma gama de gravidade fenotípica (Beutler, 1991; Puig, 2013). No homozigoto ou na variante A, os dois cromossomos X são afetados e os eritrócitos são visivelmente deficientes na atividade enzimática normal. Cerca de 2% das mulheres afro-americanas são afetadas. Essa condição ocorre em 10 a 15% das mulheres afro-americanas e pode conferir algum grau de proteção contra a malária (Mockenhaupt, 2003). Em ambas as circunstâncias, a inativação aleatória do cromossomo X, ou lionização, resulta em uma deficiência variável de atividade enzimática.

Durante a gravidez, as infecções ou fármacos podem induzir a hemólise em mulheres heterozigotas ou homozigotas e a gravidade está relacionada à atividade enzimática. A anemia é normalmente episódica, embora algumas variantes induzam hemólise não esferocítica crônica. Como os eritrócitos jovens contêm mais atividade enzimática que os eritrócitos mais velhos, na ausência de depressão da medula óssea, a anemia por fim estabiliza-se, sendo corrigida logo após o fármaco ser interrompido ou terminar a infecção. O rastreamento do recém-nascido para deficiência de G6PD não é recomendado pelo American College of Medical Genetics (2013), como discutido no **Capítulo 32 (Tabela 32-3)**.

## Anemia aplásica e hipoplásica

Embora raramente encontrada durante a gravidez, a anemia aplásica é uma complicação grave. Ela é caracterizada por pancitopenia e medula óssea marcadamente hipocelular (Young, 2008). Existem múltiplas etiologias e pelo menos uma está ligada a doenças autoimunes (Stalder, 2009). A causa provocadora pode ser identificada em cerca de 33% dos casos, as quais incluem fármacos e outros agentes químicos, infecção, radiação, leucemia, distúrbios imunológicos e condições hereditárias como a *anemia de Fanconi* e a *síndrome de Diamond-Blackfan* (Green, 2009; Lipton, 2009). O defeito funcional parece ser uma diminuição acentuada nas células-tronco da medula acometida.



O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma terapia favorável em uma paciente jovem (Young, 2008). A terapia imunossupressora é administrada. Em algumas pacientes que não respondem, *eltrombopag* foi usado com sucesso (Olmes, 2012). A terapia imunossupressora é realizada com transplante de medula óssea e cerca de 75% das pacientes têm uma boa resposta e sobrevivida de longo prazo quando tratadas com globulina antitímocito e ciclosporina (Rosenfeld, 2003). Há um potencial para transplante com células-tronco derivadas do sangue do cordão umbilical (Moise, 2005; Pinto, 2008). As transfusões sanguíneas prévias e mesmo a gravidez intensificam o risco de rejeição do enxerto, que é a complicação mais séria, causando 66% das mortes nos primeiros dois anos (Socié, 1999).

## Gravidez

A anemia aplásica ou hipoplásica é rara. Na maioria dos casos, o diagnóstico precede a concepção ou a condição se desenvolve durante a gravidez como uma ocorrência do acaso. Dessa forma, existem poucos casos bem documentados de *anemia hipoplásica induzida por gravidez* (Bourantas, 1997; Choudhry, 2002). Nós temos assistido algumas dessas mulheres, nas quais a anemia hipoplásica foi primeiro identificada durante a gravidez. A anemia e outras citopenias melhoraram ou tiveram recidiva após o parto ou o término da gravidez. Em alguns casos, a recorrência em uma gravidez subsequente foi documentada.

A *anemia de Diamond-Blackfan* é uma rara forma de hipoplasia pura de hemácia e cerca de 40% são familiares e têm hereditariedade dominante autossômica (Orfali, 2004). Há uma boa resposta à terapia com glicocorticoide. Contudo, o tratamento contínuo é necessário e a maioria se torna pelo menos parcialmente dependente da transfusão (Vlachos, 2008). Em 64 gestações complicadas por essa síndrome, Faivre e colaboradores (2006) registraram que 66% tinham complicações relacionadas a etiologias vasculares placentárias, as quais incluem aborto, pré-eclâmpsia, parto prematuro, natimortalidade ou recém-nascido com restrição de crescimento.

A *doença de Gaucher* é uma deficiência enzimática lisossômica autossomicamente recessiva caracterizada por atividade de *ácido  $\beta$ -glicosidade*. Ela envolve sistemas múltiplos, incluindo a medula óssea. As mulheres afetadas têm anemia e trombocitopenia que em geral piora com a gravidez (Granovsky-Grisaru, 1995). Elstein e colaboradores (1997) descreveram seis gestantes cuja doença melhorou quando elas receberam reposição de enzima *alglucerase*. A terapia por imiglucerase, que é a terapia de reposição da enzima recombinante humana, está disponível desde 1994. As orientações europeias recomendam o tratamento na gravidez, enquanto a Food and Drug Administration (FDA) afirma que ele seja dado na gravidez com “indicações explícitas” (Granovsky-Grisaru, 2011).

Os principais riscos para a gestante com anemia hipoplásica são hemorragia e infecção. O controle depende da idade gestacional, da gravidade da doença e se o tratamento foi dado. O cuidado de apoio inclui acompanhamento contínuo de infecção e terapia antimicrobiana imediata. As transfusões de granulócitos são administradas apenas durante as infecções. As transfusões de hemácias são administradas para melhorar a anemia sintomática e rotineiramente para manter o hematócrito em cerca de 20% de volumes. Transfusões plaquetárias podem ser necessárias para controlar a hemorragia. Mesmo quando a trombocitopenia é intensa, o risco de hemorragia grave pode ser minimizado por parto vaginal em vez de cesariana. As taxas de

mortalidade materna registradas desde 1960 têm uma média de aproximadamente 50% (Choudhry, 2002). Resultados melhores são registrados com uma série mais recente (Kwon, 2006).

## Gravidez após transplante de medula óssea

Houve vários registros de casos de gestações bem-sucedidas em mulheres que fizeram transplante de medula óssea (Borgna-Pignatti, 1996; Eliyahu, 1994). Em sua revisão, Sanders e colaboradores (1996) registraram 72 gestações em 41 mulheres que foram submetidas ao transplante. Nas 52 gestações que resultaram em um bebê nascido vivo, quase 50% foram complicadas por parto pré-termo ou hipertensão. Nossas experiências com algumas dessas mulheres indicam que elas têm eritropoiese aumentada pela gravidez e expansão de volume sanguíneo total normal.

## POLICITEMIAS

### Policitemia secundária

A eritrocitose excessiva durante a gravidez é normalmente relacionada à hipoxia crônica devido à doença cardíaca congênita materna ou a um distúrbio pulmonar. Extraordinariamente, o consumo excessivo de cigarros pode causar policitemia. Nós encontramos, por outro lado, gestantes jovens saudáveis que eram fumantes crônicas com bronquite crônica e com um hematócrito de 55 a 60% de volumes. Brewer e colaboradores (1992) descreveram uma mulher com eritrocitose persistente associada a um tumor de localização placentária. Se a policitemia for grave, a probabilidade de um desfecho de gravidez bem-sucedido é baixa.

### Policitemia vera

A policitemia vera é um distúrbio de célula-tronco hemopoiética mieloproliferativa primária caracterizado por proliferação excessiva de eritroide, mieloide e precursores megacariocíticos. Ela é rara e provavelmente um distúrbio genético adquirido de células-tronco (Spivak, 2008). Quase todas as pacientes têm uma mutação no éxon 12 do gene *JAK2V617F* ou *JAK2* (Harrison, 2009). A mensuração de eritropoietina sérica por radioimunoensaio diferencia a policitemia vera – valores baixos – da policitemia secundária – valores altos. Os sintomas são relacionados à viscosidade do sangue aumentada e complicações trombóticas são comuns. A perda fetal tem sido alta em mulheres com policitemia vera e o desfecho da gravidez pode ser melhorado com terapia com ácido acetilsalicílico (Griesshammer, 2006; Robinson, 2005; Tefferi, 2000).

## HEMOGLOBINOPATIAS

### Hemoglobinopatias falciformes

A hemoglobina A é o tetrâmero de hemoglobina mais comum e consiste em duas cadeias- $\alpha$  e duas cadeias- $\beta$ . Em contraste, a hemoglobina falciforme (hemoglobina S) resulta de uma substituição da cadeia- $\beta$  simples de ácido glutâmico por valina por causa de uma substituição de A para T no códon 6 do gene  $\beta$ -globina. As hemoglobinopatias que podem resultar em aspectos clínicos da *síndrome da célula falciforme* incluem anemia falciforme – Hb SS; doença falciforme da hemoglobina C – Hb SC; doença falciforme da talassemia  $\beta$  – Hb S/B<sup>0</sup> ou Hb S/B<sup>+</sup>



e doença falciforme E – Hb SE (Stuart, 2004). Todas também estão associadas a taxas aumentadas de morbidade e mortalidade materna e perinatal.

### Herança

A anemia falciforme resulta da herança do gene para hemoglobina S de cada um dos pais. Nos EUA, 1 de 12 afro-americanas tem traço da célula falciforme, que resulta da herança de um gene para hemoglobina S e um para hemoglobina A normal. A incidência computadorizada de anemia da célula falciforme entre afro-americanas é de 1 em 576 ( $1/12 \times 1/12 \times 1/4 = 1/576$ ). A doença é menos comum em adultos e, portanto, durante a gravidez por causa da mortalidade precoce, especialmente no início da infância.

A hemoglobina C se origina de uma substituição da cadeia- $\beta$  simples de ácido glutâmico por lisina no códon 6 do gene da  $\beta$ -globina. Aproximadamente 1 em 40 afro-americanas tem o gene para hemoglobina C. Assim, a incidência teórica para co-hereditariedade do gene para hemoglobina S e um alelismo genético para hemoglobina C em uma criança afro-americana é de cerca de um em 2.000 ( $1/12 \times 1/40 \times 1/4$ ). A  $\beta$ -talassemia menor é em torno de 1 em 40, assim, a  $\beta$ -talassemia também é encontrada em cerca de 1 em 2.000 ( $1/12 \times 1/40 \times 1/4$ ).

### Fisiopatologia

As hemácias com hemoglobina S tornam-se falciformes quando são desoxigenadas e a hemoglobina se agrega. Afoiçamento e desafoiçamento constantes causam dano na membrana e a célula pode se tornar irreversivelmente falcêmica. Eventos que diminuem o transporte através da microcirculação contribuem para vaso-oclusão. Estes incluem adesão de célula endotelial, desidratação eritrocítica e desregulação vasomotora. Clinicamente, os marcos dos episódios de afoiçamento são períodos durante os quais há isquemia e infarto em vários órgãos. Estes produzem sintomas clínicos, predominantemente dor, que com frequência é grave – a *crise falciforme*. Pode haver crises aplásicas, megaloblásticas, de sequestração e hemolíticas.

As mudanças crônicas e agudas a partir de afoiçamento incluem anomalias ósseas como osteonecrose das cabeças femorais e umerais, dano medular renal, autoesplenectomia em pacientes homozigóticas SS e esplenomegalia em outras variantes, hepatomegalia, hipertrofia ventricular, infartos pulmonares, hipertensão pulmonar, acidentes cerebrovasculares, úlceras na perna e propensão à infecção e sepse (Driscoll, 2003; Gladwin, 2004; Stuart, 2004). De importância crescente está a aquisição de hipertensão pulmonar, que pode ser demonstrada em 20% dos adultos com hemoglobina SS (Gladwin, 2008). Dependendo da gravidade, aumenta o risco relativo para morte de 4 a 11 vezes. Outro problema emergente com a melhora da sobrevivência é a nefropatia da doença falciforme crônica (Maigne, 2010). A idade mediana de mortalidade para mulheres é de 48 anos. Mesmo assim, Serjeant e colaboradores (2009) descreveram uma coorte de 102 pacientes acompanhadas desde o nascimento em que aos 40 anos ainda estavam vivas, como também aos 60 e até aos 87 anos.

### Tratamento

O bom cuidado de apoio é essencial para prevenir a mortalidade em pacientes com síndromes falciformes. As terapias específicas estão evoluindo e muitas ainda são experimentais (Stuart, 2004). Um tratamento é a indução de hemoglobina F adminis-

trada para afoiçamento e síndromes de talassemia. Esses fármacos estimulam a síntese da cadeia gama. Isso aumenta a hemoglobina F (hemoglobina fetal), que inibe a polimerização da hemoglobina S. Um agente indutor, *hidroxiureia*, quando administrado a pacientes com doença de moderada à grave, aumenta a produção de hemoglobina F e diminui o dano à membrana eritrocitária. Isso reduz o número de episódios de afoiçamento clínico (Platt, 2008). Ainda não se sabe se a hidroxiureia aumenta a sobrevida em longo prazo da paciente (Brawley, 2008). A hidroxiureia é teratogênica em animais, embora uma inspeção preliminar de 17 anos de crianças expostas de modo antenatal fosse tranquilizadora (Ballas, 2009; Briggs, 2011; Italia, 2010).

Estão surgindo várias formas de transplante de célula hematopoietica como “curas” para as síndromes falciformes e as talassemias graves (Hsieh, 2009). Oringanje e colaboradores (2009) realizaram uma revisão da Cochrane e descobriram que apenas estudos observacionais foram registrados. O *transplante de medula óssea*, como abordado anteriormente, tem taxas de sobrevida em cinco anos que excedem 90% (Falle, 2013). O *transplante de células-tronco para medula óssea* de doadores relacionados também tem mostrado grandes promessas (Shenoy, 2013). Um tratamento intrigante usa células obtidas de diagnóstico pré-natal de um feto destinado a ter anemia falciforme. A pesquisa sugere que essas células podem ser condicionadas para produzir hemoglobina A e usadas para substituição após o nascimento (Ye, 2009).

### Gravidez e síndrome falcêmica

A gravidez é uma carga grave para mulheres com qualquer uma das hemoglobinopatias falciforme maiores, principalmente aquelas com doença da hemoglobina SS. Dois grandes estudos definem essa relação. O primeiro, de Villers e colaboradores (2008), incluiu 17.952 partos de mulheres com síndromes falcêmicas de 2000 até 2003. O segundo estudo, por Chakravarty e colaboradores (2008), foi de 2002 até 2004 e incluiu 4.352 gestações. Um estudo de coorte mais recente de 1.526 mulheres foi relatado por Boulet e colaboradores (2013). As complicações obstétricas e clínicas comuns e riscos relativos desses estudos são mostrados na **Tabela 56-2**. Somam-se a esses achados os de Chakravarty e colaboradores (2008), que registraram riscos significativamente aumentados de insuficiência renal, hipertensão gestacional e restrição de crescimento fetal.

A morbidade materna comum na gravidez inclui necrose isquêmica de órgãos múltiplos, especialmente a medula óssea, que causa episódios de fortes dores. Pielonefrite, pneumonia e outras complicações pulmonares são frequentes. A última manifesta-se pela *síndrome torácica aguda* – a apresentação radiológica de um novo infiltrado pulmonar acompanhado por febre e sintomas respiratórios. Existem quatro precipitantes disso: infecção, êmbolos na medula, tromboembolismo e atelectasia (Medoff, 2005). Dessas, a infecção causa aproximadamente 50% e resulta de bactérias e viroses típicas. Quando há desenvolvimento da síndrome torácica, a duração média da hospitalização é 10,5 dias. A ventilação mecânica é requerida em cerca de 15% e a taxa de mortalidade é em torno de 3% (Gladwin, 2008).

Apesar dessas complicações, a taxa de mortalidade materna diminuiu. E, embora sem comprovação, as taxas de mortalidade e morbidade perinatal permanecem formidáveis (Yu, 2009). Alguns desfechos perinatais registrados desde 2000 são mostrados na **Tabela 56-3**. Além dos riscos aumentados para



TABELA 56-2 Taxas aumentadas para complicações maternas em gestações complicadas por síndromes da célula falciforme

Complicações	RP ou RPP	Valor p
<b>Distúrbios médicos preexistentes</b>		
Miocardiopatia	3,7	<0,001
Hipertensão pulmonar	6,3	< 0,001
Insuficiência renal	3,5-6,4	< 0,05
<b>Complicações de gravidez</b>		
Trombose da veia cerebral	4,9-7,9	< 0,05
Pneumonia	9,8-17	< 0,001
Pielonefrite	1,3-2,1	< 0,05
Trombose venosa profunda	2,5-7,8	< 0,001
Embolismo pulmonar	1,7-10,63	< 0,05
Síndrome séptica	5,3-6,8	< 0,001
<b>Complicações de parto</b>		
Hipertensão gestacional/ pré-eclâmpsia	1,2	0,01
Eclâmpsia	2,3-3,2	< 0,05
Descolamento da placenta	1,1-1,6	< 0,05
Parto pré-termo	1,4	< 0,001
Restrição de crescimento fetal	2,2	< 0,001

RP, razões de probabilidade; RPP, razão de predominância. Dados de Boulet, 2013; Villers, 2008.

parto prematuro mostrados na Tabela 56-2, a frequência de restrição de crescimento fetal e a mortalidade perinatal são assustadoras.

Hemoglobina SC

Em mulheres não grávidas, as taxas de morbidade e mortalidade a partir de doença falciforme são visivelmente mais baixas que as da anemia falciforme. Na verdade, menos da 50% das mulheres com doença falciforme têm sintomas antes da gravidez. Nas nossas experiências, gestantes afetadas e mulheres no puerpério sofrem ataques de dor óssea intensa e episódios de infarto e embolização pulmonar – síndrome torácica aguda – mais comumente comparadas ao momento em que elas não estão grávidas (Cunningham, 1983). É discutível se a doença falciforme tem uma taxa de mortalidade materna equivalente à da doença da hemoglobina SS (Pritchard, 1973; Serjeant, 2005). Nos registros mostrados na Tabela 56-3, a taxa de mortalidade perinatal é um pouco maior que a da população obstétrica geral, mas em lugar nenhum tão grande quanto na anemia falciforme (Tita, 2007).

Tratamento durante a gravidez

As mulheres com hemoglobinopatias falcêmicas requerem uma observação pré-natal próxima. Essas mulheres mantêm a massa de hemoglobina por hemopoiese intensa para compensar o período de vida marcadamente encurtado do eritrócito. Assim, qualquer fator que prejudique a eritropoiese ou aumente a destruição de hemácias, ou ambos, agrava a anemia. Suplementação de ácido fólico pré-natal com 4 mg/dia é necessária para sustentar a rápida movimentação de hemácias (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b).

TABELA 56-3 Desfechos perinatais em mulheres com hemoglobina (Hgb) SS e doença falciforme

Estudo	Número <sup>a</sup>	Resultados perinatais (%)			
		RCF	NM	MN	TMP
Sun (2001)					
Hgb SS	69	45	4	7	11
Hgb SC	58	21	2	0	2
Serjeant (2004, 2005) <sup>b</sup>					
Hgb SS	54	42	11	1,9	12,9
Hgb SC	70	NA	3	1,4	4,4
Thame (2007) <sup>b</sup>					
Hgb SS	126	33	10	1,6	11,6
Total/média ponderada	377	~35	6,4	2,3	8,7

<sup>a</sup>Exclui abortamentos espontâneos e induzidos.  
<sup>b</sup>Períodos de estudo se sobrepõem e podem conter alguns desfechos de gravidez duplicados.  
MN, morte neonatal; NA, não afirmado; NM, natimorto; RCF, restrição de crescimento fetal; TMP, taxa de morte perinatal.

Um perigo comum é que uma mulher sintomática pode categoricamente ser considerada como sofrendo de uma crise falcêmica. Como resultado, problemas obstétricos ou médicos graves que causam dor, anemia ou ambas podem ser esquecidos. Alguns exemplos são a gravidez ectópica, o descolamento placentário, a pielonefrite ou a apendicite. O termo “crise falcêmica” deve ser aplicado apenas após todas as outras possíveis causas de dor ou febre ou piora de anemia terem sido excluídas. A dor com a síndrome falcêmica é causada pelo sequestro intenso de eritrócitos falcêmicos com infarto de vários órgãos. Esses episódios podem se desenvolver de forma aguda, em especial no final da gravidez, durante o trabalho de parto, o parto e no início do puerpério. Como a medula óssea está frequentemente envolvida, a dor intensa nos ossos é comum.

Um sistema de cuidado dessas mulheres foi enfatizado por Rees e colaboradores (2003). Marti-Carvajal e colaboradores (2009) realizaram uma revisão de Cochrane e registraram que nenhum ensaio randomizado avaliou o tratamento durante a gravidez. No mínimo, fluidos intravenosos são administrados e opioides oferecidos imediatamente para dor intensa. Oxigênio via cânula nasal pode diminuir a intensidade de afoçamento no nível capilar. Nós descobrimos que transfusões de hemácias após o início de dor intensa não melhora drasticamente a intensidade da crise de dor atual e pode não encurtar sua duração. Inversamente, conforme discutido mais adiante, transfusões profiláticas quase sempre previnem episódios vaso-oclusivos adicionais e crises de dor. Recentes relatos sugerem benefícios da analgesia peridural usada para crise falcêmica em pacientes obstétricas e fora do trabalho de parto (Verstraete, 2012; Winder, 2011). Durante os últimos anos, nós temos encontrado várias mulheres afetadas que aparentemente estão habituadas a nárcoticos administrados constantemente para aliviar a dor falcêmica. É problemático que tais mulheres queixem-se de “dor falciforme”, mesmo quando foram efetivamente submetidas à transfusão de intercâmbio com hemácias de doador contendo hemoglobina AA.

As taxas de bacteriúria assintomática e pielonefrite aguda são substancialmente aumentadas, sendo o rastreamento e o



tratamento para bacteriúria essenciais. Se pielonefrite se desenvolver, as células falciformes são extremamente suscetíveis à endotoxina bacteriana, que pode causar destruição surpreendente e rápida de hemácias enquanto suprime simultaneamente a eritropoiese. A pneumonia, especialmente provocada por *Streptococcus pneumoniae*, é comum. Os CDC (2013a) recomendam as seguintes vacinas para aquelas com doença falciforme e para todas as pacientes esplênicas: pneumococo polivalente, *Haemophilus influenzae* tipo B e vacina meningocócica.

As complicações pulmonares são encontradas com frequência. A *síndrome torácica aguda* é caracterizada por dor torácica pleurítica, febre, tosse, infiltrados e hipoxia e geralmente também por dor óssea e articular (Vichinsky, 2000). O espectro dessa patologia inclui infecção, infarto, sequestração pulmonar e embolização de gordura da medula óssea. Pelo menos para adultas não grávidas, alguns recomendam transfusões simples rápidas ou de intercâmbio para remover o “deflagrador” para síndromes torácicas agudas (Gladwin, 2008). Em um estudo de coorte de pacientes não grávidas, Turner e colaboradores (2009) relataram que não houve aumento nos benefícios de transfusões de intercâmbio *versus* simples e as primeiras eram associadas a uso de sangue quatro vezes aumentado. Episódios recorrentes podem levar à doença pulmonar crônica restritiva ou à vasculopatia arteriolar e hipertensão pulmonar.

As gestantes com anemia falciforme geralmente têm algum grau de *disfunção cardíaca* a partir de hipertrofia ventricular. Há uma pré-carga aumentada e pós-carga diminuída com fração de ejeção normal e débito cardíaco alto. A hipertensão crônica piora isso (Gandhi, 2000). Durante a gravidez, há um aumento do estado hemodinâmico basal caracterizado por débito cardíaco alto e volume sanguíneo aumentado (Veille, 1994). Embora muitas mulheres tolerem a gravidez sem problemas, complicações como pré-eclâmpsia grave ou infecções graves podem resultar em insuficiência ventricular (Cunningham, 1986). Conforme discutido no [Capítulo 49](#), insuficiência cardíaca causada por hipertensão pulmonar também deve ser considerada (Chakravarty, 2008; Stuart, 2004).

Em uma revisão de 4.352 gestações em mulheres com síndromes falcêmicas, Chakravarty e colaboradores (2008) relataram um significativo aumento nas complicações da gravidez comparado com a população total de 11,2 milhões de mulheres. Comparadas aos controles, as mulheres com distúrbios falciformes tinham uma taxa de 63% de admissões não relacionadas ao parto. Tinham uma incidência 1,8 vezes maior de distúrbios hipertensivos, 19%; uma taxa 2,9 vezes aumentada de restrição de crescimento fetal, 6%, e uma taxa de cesariana 1,7 vez maior, 45%.

**Transfusões profiláticas de hemácias.** Existem várias situações clínicas para as quais as transfusões profiláticas se mostraram diminuidoras da morbidade das síndromes falcêmicas. Por exemplo, a terapia por transfusão crônica previne acidentes vasculares encefálicos (AVE) em crianças de alto risco. Contudo, não existem ensaios randomizados de tal terapia para prevenir a hipertensão pulmonar e a doença pulmonar falcêmica crônica (Cho, 2014). As transfusões pré-operatórias melhoraram alguns desfechos pós-operatórios (Howard, 2013). Durante a gravidez, o impacto mais dramático das transfusões profiláticas foi sobre a morbidade materna. Em um estudo prospectivo observacional de 10 anos no Parkland Hospital, nós oferecemos transfusões profiláticas para todas as mulheres grávidas com síndromes falcêmicas. As transfusões foram administradas durante toda a

gravidez para manter o hematócrito acima de 25% do volume e a porção da hemoglobina S abaixo de 60% (Cunningham, 1979). Houve morbidade materna mínima e a supressão de eritropoiese não foi problemática. Seus desfechos foram comparados com controles históricos que rotineiramente não sofreram transfusão. A morbidade e as hospitalizações foram significativamente reduzidas no grupo da transfusão (Cunningham, 1983). Outros relataram dados similares (Grossetti, 2009; Howard, 1995). Ainda assim, os desfechos perinatais adversos são predominantes (Ngô, 2010).

Em um ensaio multicêntrico, Koshy e colaboradores (1988) randomizaram 72 mulheres grávidas com síndrome falcêmica para transfusões profiláticas ou indicadas. Eles registraram uma diminuição significativa na incidência de crises da célula falciforme dolorosas com transfusões profiláticas, mas sem diferenças nos desfechos perinatais. Por causa dos riscos inerentes com administração de sangue, concluíram que não eram necessárias transfusões profiláticas.

Não há dúvida de que a morbidade proveniente de transfusões múltiplas é significativa. Até 10% das mulheres tiveram uma reação atrasada à transfusão hemolítica e as infecções são grandes preocupações (Garratty, 1997). A partir de nossas experiências no Parkland Hospital citadas anteriormente, encontramos a incidência de aloimunização de hemácias como 3% por unidade de sangue transfundido (Cox, 1988). De maneira similar, em 12 estudos revisados por Garratty (1997), a aloimunização se desenvolveu em 25% das mulheres submetidas a transfusões crônicas. De acordo com Kacker e colaboradores (2014), não é custo-efetivo comparar extensivamente doadores de sangue para essas mulheres. Por fim, embora preocupante, nós não encontramos evidência de sobrecarga de ferro na transfusão, hemocromatose ou hepatite crônica em biópsias de fígado realizadas em 40 mulheres que sofreram transfusão durante a gravidez (Yeomans, 1990).

Devido ao que alguns consideram benefícios marginais, as transfusões profiláticas rotineiras durante a gravidez permanecem controversas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Conclusões similares foram obtidas após uma análise do banco de dados de Cochrane (Okusayna, 2013). O consenso atual é que seu uso deve ser individualizado. Por exemplo, alguns médicos recomendam transfusões profiláticas para mulheres com episódios de vaso-oclusão frequentes ou com desfechos obstétricos insatisfatórios (Castro, 2003).

**Avaliação fetal.** Devido à alta incidência de restrição de crescimento fetal e de mortalidade perinatal, é necessária avaliação fetal em série. De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b), um plano para exames sonográficos em série e investigação fetal anteparto é razoável. Anyaegbunam e colaboradores (1991) avaliaram o bem-estar fetal durante 39 crises falcêmicas em 24 mulheres. Quase 60% tiveram testes de estresse não reativos, que se tornaram reativos com a resolução da crise e todas tiveram uma relação sistole/diástole (S/D) da artéria uterina aumentada. Ao mesmo tempo, não houve mudanças nas relações S/D da artéria umbilical ([Capítulo 10](#)). Esses pesquisadores concluíram que efeitos transitórios de crise falcêmica não comprometem o fluxo sanguíneo umbilical e, por consequência, o fetal. No Parkland Hospital, avaliamos de forma seriada essas mulheres com ultrassonografia para avaliação do crescimento fetal e alterações de volume de líquido amniótico. Cardiotocografia basal ou cardiotocografia estimulada com contrações não são feitas rotineiramente a menos que complicações



como restrição de crescimento fetal se desenvolvam ou seja registrado movimento fetal diminuído.

**Trabalho de parto e parto.** O manejo é essencialmente idêntico ao das mulheres com doença cardíaca (Capítulo 10). As mulheres devem ser mantidas confortáveis, mas não sedadas em excesso. Analgesia peridural no trabalho de parto é ideal e analgesia de condução parece preferível para parto operatório (Camous, 2008). Deve estar disponível sangue compatível. Se o parto vaginal ou a cesariana difícil tiverem sido realizados e o hematócrito estiver menor que 20% de volume, então transfusões de bolsas de eritrócitos devem ser administradas. Não há uma contraindicação categórica ao parto vaginal e a cesariana é reservada para indicações obstétricas (Rogers, 2010). A sobrecarga circulatória e o edema pulmonar proveniente da insuficiência ventricular devem ser evitados.

Contraceção e esterilização

Devido à debilidade crônica, complicações causadas pela gravidez e o período de vida previsivelmente encurtado de mulheres com anemia falciforme, contraceção e possivelmente esterilização são considerações importantes. Muitos médicos não recomendam pílulas hormonais combinadas devido aos potenciais efeitos trombóticos e vasculares adversos. Após uma revisão sistemática, contudo, concluiu-se que não houve aumento nas complicações com seu uso em mulheres com síndromes falcêmicas (Haddad, 2012). Os CDC (2013b) consideram a pílula, adesivo e anel contraceptivos junto com o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre como tendo “vantagens que geralmente sobrepõem riscos teóricos ou comprovados”. Todos os métodos apenas com progestina podem ser usados sem restrições. Como a progesterona é conhecida há muito tempo como um elemento que previne as crises falcêmicas dolorosas, as progestinas orais de dose baixa ou injeções de progesterona ou implantes parecem ideais. Em um estudo, Abood e colaboradores (1997) relataram crises de dor significativamente menores e menos intensas em mulheres que receberam depósito de medroxiprogesterona via intramuscular.

Traço falcêmico

A herança heterozigótica do gene para hemoglobina S resulta em traço falcêmico (estigma falcêmico), ou hemoglobina AS. A hemoglobina A é mais abundante e a quantidade de hemoglobina S é, em média, apenas cerca de 30% em cada hemácia. A frequência de traço falcêmico entre afro-americanas é cerca de 8%. Há evidência de que as portadoras têm hematúria ocasional, necrose papilar renal e hipostenúria (Tsaras, 2009). Embora controverso, acreditamos que o traço falcêmico não está associado a taxas aumentadas de abortamento, mortalidade perinatal, peso baixo ao nascer ou hipertensão induzida pela gravidez (Pritchard, 1973; Tita, 2007; Tuck, 1983). Uma relação não questionada é a incidência duas vezes maior de bacteriúria assintomática e infecção urinária. O traço falcêmico, portanto, não deveria ser considerado um impedimento para a gravidez com base nos riscos maternos aumentados.

Por fim, achados preliminares de um estudo de coorte por Austin e colaboradores (2009) sugeriram que mulheres afro-americanas com traço falcêmico podem ter uma incidência mais alta de tromboembolismo venoso quando usam contraceptivos hormonais comparadas com mulheres sem o traço. Contudo, mais dados são necessários antes que esses métodos contraceptivos eficazes sejam negados às mulheres positivas ao traço falcêmico.

A herança é uma preocupação para o bebê de uma mãe com traço falcêmico sempre que o pai é portador de um gene para hemoglobinas anormais que incluem S, C e D ou para traço de β-talassemia. O diagnóstico pré-natal por meio da amniocentese, amostra de vilo corial (AVC) ou avaliação genética pré-implantação estão disponíveis (Capítulo 14).

Hemoglobina C e talassemia C-β

Aproximadamente 2% das afro-americanas são heterozigotas para hemoglobina C, mas mesmo se forem homozigotas, a hemoglobina C é inócua (Nagel, 2003). Nenhuma causa anemia grave ou desfechos da gravidez adversos. Contudo, quando co-herdadas com traço falcêmico, a hemoglobina SC é a segunda síndrome falcêmica mais preocupante. Gravidez e doença de hemoglobina CC homozigótica ou talassemia C-β hemoglobina são associações relativamente benignas. Maberry e colaboradores (1990) registraram as nossas experiências do Parkland Hospital como mostradas na Tabela 56-4. Exceto pela anemia leve e moderada, os desfechos da gravidez não foram diferentes comparados com aqueles da população obstétrica geral. Quando é identificada anemia grave, deve-se suspeitar de deficiência de ferro ou de ácido fólico ou alguma outra causa sobreposta. A suplementação com ácido fólico e ferro é indicada.

Hemoglobina E

Embora seja incomum nos EUA, a hemoglobina E é a segunda variante da hemoglobina mais frequente no mundo todo. A hemoglobina E resulta de uma substituição de uma cadeia-β simples de lisina por ácido glutâmico no códon 26. A hemoglobina é particularmente suscetível ao estresse oxidativo. O traço heterozigótico E é comum no sudeste asiático. Hurst e colaboradores (1983) identificaram hemoglobina E homozigótica, hemoglobina E mais talassemia-β, ou traço de hemoglobina E em 36% dos cambojanos e 25% dos laocianos. Além disso, traços de talassemia α e β foram prevalentes em todos os grupos.

Hemoglobina EE homozigótica está associada a pouca ou nenhuma anemia, hipocromia, microcitose acentuada e eritrócitos em alvo. Em nossa experiência limitada, mulheres grávidas não parecem ter risco aumentado. Inversamente, talassemia-β de hemoglobina E duplamente heterozigótica é uma causa comum de anemia na infância no sudeste asiático (Fucharoen, 2000). Em um estudo de coorte de 54 mulheres com gestações de feto único, Luewan e colaboradores (2009) registraram um risco três vezes maior de parto pré-termo e de restrição do cres-

TABELA 56-4 Reações em 72 gestações complicadas por hemoglobina CC e talassemia C-β

	Hemoglobina CC	Talassemia C-β
Mulheres (nº)	15	5
Gestações (nº)	49	23
Hematócrito (variação)	27 (21–23)	30 (28–33)
Peso ao nascer (g)		
Média	2.990	2.960
Variação	1.145–4.770	2.320–3.980
Mortes perinatais	1	2
Fetos sobreviventes	42	20

Dados de Maberry, 1990.



cimento fetal em mulheres afetadas comparadas com os controles normais. Não está evidente se a doença de hemoglobina SE é tão ameaçadora durante a gravidez quanto a doença da hemoglobina SC ou da talassemia S-β (Ramahi, 1988).

Hemoglobinopatia no recém-nascido

Os bebês com doença SS, SC e CC homozigótica podem ser identificados com precisão no nascimento, por eletroforese do sangue do cordão. O United States Preventive Services Task Force recomenda que todos os bebês recém-nascidos sejam testados para doença da célula falciforme (Lin, 2007). Na maioria dos estados, tal rastreamento é ditado por lei e realizado rotineiramente (Capítulo 32). O rastreamento para hemoglobinopatias falciformes leva a taxas de mortalidade diminuídas em crianças com doença falciforme identificada no nascimento.

Diagnóstico pré-natal

Existem muitos testes para detectar a doença falciforme no pré-natal. A maioria tem base do DNA e usa amostras de AVC ou espécimes de líquido amniótico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). Várias mutações que codificam hemoglobina S e outras hemoglobinas anormais podem ser detectadas pela análise da mutação direcionada, bem como por técnicas com base na reação em cadeia da polimerase (Capítulo 13).

SÍNDROMES DE TALASSEMIA

Centenas de mutações foram descritas para genes que controlam a produção das hemoglobinas normais. Algumas dessas mutações prejudicam a síntese de uma ou mais das cadeias polipeptídicas da globina e podem resultar em síndrome clínica caracterizada por vários graus de eritropoiese ineficaz, hemólise e anemia. As talassemias são classificadas de acordo com a cadeia da globina que é deficiente. As duas principais formas envolvem produção prejudicada ou instabilidade das cadeias α-peptídicas, causando α-talassemia ou de cadeias-β, causando β-talassemia. Estas podem se formar a partir de mutações pontuais, deleções ou translocações envolvendo o gene da globina-α ou não α. A prevalência estimada para o traço da talassemia é 16% na população do sul europeu, 10% na tailandesa e 3 a 8% na indiana e chinesa (Leung, 2012).

Talassemias-α

Como existem quatro genes de globina-α, a hereditariedade da talassemia-α é mais complicada que para a talassemia-β

(Weatherall, 2010). Os possíveis genótipos e fenótipos que surgem a partir destas mutações são mostrados na Tabela 56-5. Para cada um, uma correlação próxima foi estabelecida entre a gravidade clínica e o grau de dano à síntese da cadeia da globina-α. Na maioria das populações, o “agrupamento” da cadeia da globina-α ou loci de gene são dobrados no cromossomo 16. Assim, o genótipo normal para células diploides pode ser expresso como αα/αα. Existem dois grupos principais da talassemia-α determinantes: talassemia-α<sup>0</sup> é caracterizada pela deleção de ambos os loci de um cromossomo (—/—), ao passo que a talassemia-α<sup>+</sup> é caracterizada pela perda de um loco simples de um alelo (—α/αα heterozigoto) ou a perda de cada alelo (—α/—α homozigoto).

Existem dois fenótipos principais. A deleção de todos os quatro genes da cadeia da globina-α (—/—) caracteriza a talassemia-α homozigótica. Como as cadeias α estão contidas na hemoglobina fetal, o feto é afetado. Não há cadeias de α-globina em nenhum dos quatro genes expressos, e, em vez disso, hemoglobina Bart (γ<sub>4</sub>) e hemoglobina H (β<sub>4</sub>) são formadas como tetrâmeros (Capítulo 7).

Frequência

A frequência relativa de talassemia-α minor, doença da hemoglobina H e doença da hemoglobina Bart varia notavelmente entre grupos raciais. Todas essas variantes são encontradas em asiáticas. Naquelas com descendência africana, embora a talassemia-α minor tenha uma frequência de aproximadamente 2%, a doença da hemoglobina H é rara e a doença da hemoglobina Bart não é registrada. Isso ocorre porque as asiáticas geralmente têm talassemia-α<sup>0</sup> minor herdada com deleções de ambos os genes do mesmo cromossomo (—/αα), ao passo que em negras com talassemia-α<sup>+</sup> minor um gene é deletado de cada cromossomo (—α/—α). As síndromes de talassemia-α aparecem esporadicamente em outros grupos étnicos e raciais. Os diagnósticos de talassemia-β minor, bem como talassemia-α major no feto podem ser executados pela análise de DNA usando técnicas moleculares (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b). O diagnóstico fetal da hemoglobina Bart foi descrito usando eletroforese capilar ou técnicas de HPCL (cromatografia líquida de alta performance) (Sirichotiyakul, 2009; Srivorakun, 2009). O teste genético molecular para HBA1 e HBA2 identifica 90% das deleções e 10% das mutações pontuais em indivíduos afetados (Galanello, 2011b).

Gravidez

Importantes aspectos obstétricos de algumas síndromes da talassemia-α dependem do número de deleções do gene em uma

TABELA 56-5 Genótipos e fenótipos de síndromes de talassemia-α

Genótipo	Genótipo	Fenótipo
Normal	αα/αα	Normal
Talassemia-α <sup>+</sup> heterozigótica	—α/αα αα/—α	Normal, portadora silenciosa
Talassemia-α <sup>+</sup> homozigótica <sup>a</sup>	—α/—α	Talassemia-α minor— anemia microcítica hipocrômica leve
Talassemia-α <sup>0</sup> heterozigótica <sup>b</sup>	— /αα	
Composto heterozigótico α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup>	— /—α	Hgb H (β <sup>4</sup> ) com anemia hemolítica de moderada a grave
Talassemia-α homozigótica	— /—	Doença de Bart Hgb (γ <sup>4</sup> ), hidropsia fetal

<sup>a</sup>Mais comuns em afro-americanas.  
<sup>b</sup>Mais comuns em asiáticas americanas.



determinada mulher. O estado de portadora silenciosa com uma deleção de gene não tem consequência. A deleção de dois genes resultando em *talassemia-α minor* é caracterizada por anemia microcítica hipocrômica de mínima à moderada. Isso pode ser decorrente de traços de *talassemia-α<sup>0</sup>* ou *α<sup>+</sup>* e, assim, os genótipos podem ser  $-\alpha/-\alpha$  ou  $-\alpha/\alpha$ . A diferenciação é possível apenas por análise de DNA (Weatherall, 2000a,b). Como não existem outras anormalidades clínicas com a *talassemia-α minor*, ela com frequência passa despercebida e, em geral, não tem consequência materna. A hemoglobina Bart está presente no nascimento, mas à medida que seus níveis caem, ela não é substituída por hemoglobina H. As hemácias são hipocrômicas e microcíticas e a concentração de hemoglobina é normal a levemente diminuída.

A *doença da hemoglobina H* ( $\beta^4$ ) resulta do estado heterozigótico composto para *talassemia-α<sup>0</sup>* mais *α<sup>+</sup>* com deleção de três de quatro genes  $\alpha$  ( $---/\alpha$ ). Com apenas um gene de globina- $\alpha$  funcional por genoma diploide, o recém-nascido terá hemácias anormais contendo uma combinação de hemoglobina Bart ( $\gamma_4$ ), hemoglobina H ( $\beta_4$ ) e hemoglobina A. O neonato parece normal, mas logo desenvolve anemia hemolítica à medida que grande parte da hemoglobina Bart é substituída pela hemoglobina H. A anemia é de moderada a grave e, em geral, piora durante a gravidez.

A hereditariedade dos quatro genes  $\alpha$  anormais causa *talassemia-α* homozigótica com produção predominante da hemoglobina Bart que tem uma afinidade reconhecidamente aumentada para oxigênio. Isso é incompatível com a sobrevivência estendida e as natimortalidades causadas pela condição homozigótica são especialmente comuns no sudeste asiático. Hsieh e colaboradores (1989) registraram que o sangue obtido por punção funicular de 20 fetos com hidropsia continha 65 a 98% de hemoglobina Bart. Esses fetos são natimortos ou morrem muito cedo após o parto e têm os aspectos típicos da hidropsia fetal não imune mostrada na [Figura 16-4](#).

Lam e colaboradores (1999) registraram que a ultrassonografia com 12 a 13 semanas foi 100% sensível e específica para identificar fetos afetados mensurando a razão cardiotorácica. A avaliação sonográfica do índice de desempenho cardíaco – o *índice Tei* – na primeira metade da gravidez foi avaliada. As mudanças anteriores à hidropsia são observadas nos fetos afetados (Luewan, 2013). A anemia grave pode ser detectada usando Dopplervelocimetria da artéria cerebral média ([Capítulo 10](#)). Embora um caso bem-sucedido de transplante de célula hemopoética com uma “cura” fetal tenha sido descrito, isso ainda permanece experimental (Galanello, 2011a; Yi, 2009).

## ■ Talassemias-β

As talassemias-β são as consequências do dano à produção de cadeia de β-globina ou a uma instabilidade da cadeia-α. Os genes que codificam o controle da síntese da β-globina estão no “agrupamento” do gene  $\delta\gamma\beta$  localizado no cromossomo 11 ([Figura 7-10](#)). Mais de 150 mutações pontuais no gene da β-globina foram descritas (Weatherall, 2010). Muitos são substituições de nucleotídeo simples que produzem defeitos de transcrição ou de translação, fixação ou modificação de RNA, ou deslocamentos de estrutura que resultam em hemoglobinas altamente instáveis. Assim, mutações deletórias e não deletórias afetam o RNA da β-globina. Na *talassemia-β*, há produção diminuída da cadeia-β e excesso de cadeias-α se precipitam para causar dano à membrana celular. Outras formas de *talassemia-β* são causadas por uma instabilidade da cadeia-α

(Kihm, 2002). Devido à variedade de defeitos genéticos e suas combinações com genes que codificam as sínteses de cadeia da globina, estes são coletivamente referidos como síndromes de *talassemia* (Weatherall, 2010).

O traço heterozigótico é a *talassemia-β minor*, e aquelas mais comumente encontradas têm níveis de hemoglobina A<sub>2</sub> elevados. Essa hemoglobina é composta por duas cadeias de α-globina e duas de δ-globina e as concentrações costumam ser maiores que 3,5%. A hemoglobina F – composta por duas cadeias de α-globina e duas de γ-globina – em geral também tem concentrações aumentadas de mais de 2%. Algumas pacientes tem *talassemia-β minor* heterozigótica não apresentam anemia e outras têm anemia de leve à moderada caracterizada por hipocromia e microcitose.

A *talassemia-β* homozigótica – também chamada de *talassemia-β major* ou *anemia de Cooley* – é um distúrbio sério e frequentemente fatal. Há hemólise intensa e anemia grave. Muitos pacientes se tornam dependentes da transfusão e a carga de ferro subsequente, junto com o aumento anormal da absorção de ferro gastrintestinal, leva à hemocromatose, que é fatal em muitos casos. Uma forma heterozigótica da *talassemia-β* que se manifesta clinicamente como *talassemia intermediária* produz anemia moderada.

## Gravidez

Existem alguns problemas que surgem durante a gravidez em mulheres com *talassemia-β minor* com anemia branda. Suplementos de ferro e folato são administrados. Em algumas mulheres, a anemia irá piorar porque a expansão de volume plasmático normal pode ser acompanhada por eritropoiese levemente subnormal. A *talassemia major* e algumas das outras formas graves foram incomumente encontradas durante a gravidez antes do advento da transfusão e da terapia por quelação de ferro. Com tal manejo, houve 63 gestações registradas sem complicações graves (Aessopos, 1999; Daskalakis, 1998; Kumar, 1997). A gravidez é considerada aconselhável se houver função cardíaca materna normal. As transfusões são administradas durante toda a gravidez para manter a concentração de hemoglobina em 10 g/dL. Isso é acoplado com acompanhamento e monitoração do crescimento fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b; Sheiner, 2004).

## Diagnóstico pré-natal

Como a *talassemia-β major* é causada por numerosas mutações, o diagnóstico pré-natal é difícil. Para uma determinada pessoa, é feita uma análise da mutação direcionada que requer identificação prévia desta mutação familiar. Estes são realizados usando AVC e outras técnicas abordadas no [Capítulo 14](#). O teste não invasivo de ácidos nucleicos fetais circulantes no plasma materno para o diagnóstico da *talassemia-β* foi descrito (Galbiati, 2012; Leung, 2012).

## DISTÚRBIOS DE PLAQUETAS

### ■ Trombocitopenia

Várias anormalidades de plaquetas podem preceder a gravidez, podem se desenvolver por coincidência durante a gravidez ou podem ser induzidas pela gravidez. As contagens de plaquetas anormalmente baixas são relativamente comuns na gestante e têm várias causas. Esses distúrbios podem ser hereditários ou



idiopáticos, agudos ou crônicos no início e primários ou associados a outros distúrbios. Por exemplo, a trombocitopenia na obstetrícia é vista com frequência na síndrome da pré-eclâmpsia grave; hemorragia maciça com transfusões; coagulopatia de consumo do descolamento da placenta, síndrome séptica ou embolia do líquido amniótico; anemias hemolíticas; lúpus eritematoso sistêmico e síndrome do anticorpo antifosfolípideo ou anemia hipoplásica ou aplásica. Outras causas incluem infecções virais, exposição a vários fármacos e reações alérgicas (Aster, 2007; Diz-Küçükkaya, 2010). A trombocitopenia definida como inferior a 150.000/ $\mu$ L plaquetas ocorre em 6 a 15% das gestantes e 75% desses casos se originam da trombocitopenia gestacional (Boehlen, 2006).

Burrows e Kelton (1993) registraram que 6,6% ou 15.471 mulheres grávidas tinham contagens de plaquetas inferior a 150.000/ $\mu$ L e em 1,2%, eram inferiores a 100.000/ $\mu$ L. Eles registraram que quase 75% de 1.027 mulheres cujas contagens de plaquetas eram inferiores a 150.000/ $\mu$ L tinham trombocitopenia incidental de variante normal. Das restantes, 21% tinham um distúrbio hipertensivo de gravidez e 4% tinham um distúrbio imunológico. Uma contagem de plaquetas menor de 80.000/ $\mu$ L deve desencadear uma avaliação para etiologias diferentes da trombocitopenia incidental ou gestacional, que é improvável de ter uma contagem de plaqueta de menor que 50.000/ $\mu$ L (Gernsheimer, 2013).

### Trombocitopenia gestacional

A gravidez normal pode ser acompanhada por uma diminuição fisiológica na concentração de plaquetas (Apêndice). Geralmente é evidente no terceiro trimestre e se considera que seja predominantemente devido à hemodiluição. Contudo, o aumento da massa esplênica característico da gravidez normal pode ser um contribuinte (Maymon, 2006). A maioria das evidências mostra que a vida média das plaquetas não muda na gravidez normal (Kenny, 2014). Assim, algum grau de *trombocitopenia gestacional* é considerado normal. Obviamente, a definição usada para trombocitopenia é importante. Na sua revisão, Rouse e colaboradores (1998) citam uma incidência de 4 a 7% para trombocitopenia gestacional, definida por contagens de plaquetas inferiores a 150.000/ $\mu$ L.

### Trombocitopenias herdadas

A *síndrome de Bernard-Soulier* é caracterizada por falta de glicoproteína de membrana plaquetária (GPIb/IX), que causa disfunção grave. Os anticorpos maternos contra antígeno GPIb/IX fetal podem causar trombocitopenia fetal isoimune. Peng e colaboradores (1991) descreveram uma mulher afetada que durante quatro gestações teve episódios de hemorragia pós-parto, hemorragia gastrointestinal e trombocitopenia fetal. Fujimori e colaboradores (1999) descreveram uma mulher afetada de modo similar cujo neonato morreu de hemorragia intracraniana trombocitopênica. Uma revisão sistemática de 30 gestações em 18 mulheres registrou uma taxa de 33% de hemorragia pós-parto primária e 50% das mulheres com sangramento precisaram de transfusão de sangue. Os pesquisadores também observaram seis casos de trombocitopenia aloimune neonatal e duas mortes perinatais (Peisidis, 2010). Monitoramento rigoroso durante a gravidez e seis semanas após o parto é crucial devido à possibilidade de hemorragia com risco de vida (Prabu, 2006).

Chatwani e colaboradores (1992) registraram uma mulher com *anomalia de May-Hegglin* autossômica dominante cujo neo-

nato não foi afetado. Essa condição é caracterizada por trombocitopenia, plaquetas gigantes e inclusões de leucócitos. Urato e Repke (1998) também descreveram uma mulher com essa condição que teve parto vaginal. Apesar de uma contagem de plaquetas de 16.000/ $\mu$ L, ela não teve sangramento excessivo. O neonato herdou a anomalia, mas também não teve sangramento apesar de uma contagem de plaquetas de 35.000/ $\mu$ L. Fayyad e colaboradores (2002) trataram de três gestações em uma mulher com anomalia de May-Hegglin. Na primeira, a mãe teve cesariana a termo de um bebê não afetado; na segunda, ela teve morte fetal com múltiplos infartos placentários; e na terceira, ela recebeu baixa dose de ácido acetilsalicílico (75 mg/d) e deu à luz um bebê não afetado.

### Púrpura trombocitopênica imune

Ela também é chamada de *púrpura trombocitopênica idiopática* (PTI) e geralmente resulta de um agrupamento de anticorpos IgG direcionados contra uma ou mais glicoproteínas plaquetárias (Schwartz, 2007). As plaquetas revestidas por anticorpos são destruídas prematuramente no sistema reticuloendotelial, especialmente o baço. Embora isso não seja provado, o distúrbio é provavelmente mediado por autoanticorpos direcionados nas imunoglobulinas associadas à plaqueta – PAIgG, PAIgM e PAIgA. Nos adultos, a PTI é com mais frequência uma doença crônica que raramente se resolve de modo espontâneo.

As formas secundárias de trombocitopenia crônica aparecem em associação ao lúpus eritematoso sistêmico, linfomas, leucemias e várias doenças sistêmicas. Por exemplo, cerca de 2% dos pacientes trombocitopênicos têm testes sorológicos positivos para lúpus e, em alguns casos, existem altos níveis de anticorpos anticardiolipinas. Talvez 10% das pacientes HIV-positivo terão trombocitopenia associada (Scaradavou, 2002).

**Diagnóstico e tratamento.** Apenas um pequeno número de adultos com PTI primária se recuperam espontaneamente e, para aqueles que não se recuperam, as contagens de plaquetas em geral variam de 10.000 a 100.000/ $\mu$ L (George, 2010). Não há uma evidência irrefutável que a gravidez aumenta o risco de recidiva em mulheres com PTI previamente diagnosticada ou piora a trombocitopenia em mulheres com a doença ativa. Assim, certamente não é incomum para mulheres que estavam em remissão clínica por vários anos terem trombocitopenia recorrente durante a gravidez. Embora isso possa ser consequência de uma supervisão mais rigorosa, a hiperestrogenemia também foi sugerida como causa.

A terapia é considerada se a contagem de plaquetas for menor que 30.000 a 50.000/ $\mu$ L (George, 2010). O tratamento primário inclui IgIV ou corticosteroides (neunert, 2011). A prednisona, 1 mg/kg diária, é administrada para suprimir a atividade fagocítica do sistema monócito-macrófago esplênico. A IgIV administrada em uma dose total de 2 g/kg 2 a 5 dias também é, em geral, efetiva.

Em grávidas sem resposta à terapia com corticosteroides ou com imunoglobulina, pode ser eficaz a esplenectomia aberta ou a laparoscópica. No final da gravidez, a cirurgia é tecnicamente mais difícil e pode ser necessário cesariana para exposição. Anti-D IgG 50 a 75  $\mu$ g/kg intravenoso foi descrito para tratamento de PTI resistente em pacientes D-positivo com um baço (Konkle, 2008). Geralmente há melhora por 1 a 3 dias, com um pico em cerca de oito dias. Os agentes citotóxicos costumam ser evitados na gravidez devido aos riscos teratogêni-



cos. Azatioprina e rituximab, contudo, que são usados em não grávidas com PTI, foram empregados para outras condições na gravidez. Por fim, o agonista da trombopoietina, *romiplostim* melhorou as respostas (Imbach, 2011; Kuter, 2010).

**Efeitos fetal e neonatal.** Os anticorpos IgG associados a plaquetas atravessam a placenta e podem causar trombocitopenia no neonato. Morte fetal devido à hemorragia pode ocorrer (Webert, 2003). O feto gravemente trombocitopênico tem risco aumentado para hemorragia intracraniana com trabalho de parto e parto. Felizmente, isso é raro. Payne e colaboradores (1997) revisaram estudos de PTI materna publicados desde 1973 e adicionaram suas experiências com 55 casos. Dos 601 recém-nascidos, 12% apresentavam trombocitopenia grave definida como contagem de plaquetas inferior a 50.000/ $\mu\text{L}$ . Seis bebês tiveram hemorragia intracraniana e, em três, sua contagem inicial de plaqueta era superior a 50.000/ $\mu\text{L}$ . Isso é consistente com um estudo de 127 gestações de mulheres com PTI nas quais 10 a 15% dos neonatos foram considerados como tendo PTI transitória (Koyama, 2012),

Uma atenção considerável foi direcionada na identificação do feto com trombocitopenia potencialmente perigosa. Todos os pesquisadores concordaram que não há uma forte correlação entre contagens de plaquetas fetais e maternas (George, 2009; Payne, 1997). Por isso, houve tentativas de quantificar as relações entre níveis de anticorpos plaquetários livres de IgG maternos, níveis de anticorpos associados a plaquetas e contagem plaquetária fetal. Novamente, há pouca concordância.

Os pesquisadores também examinaram a associação entre a causa materna específica de trombocitopenia e o risco de um feto trombocitopênico. Quatro causas investigadas incluem trombocitopenia gestacional, trombocitopenia associada à hipertensão, PTI e trombocitopenia aloimune. Burrows e Kelton (1993) registraram contagens de plaquetas no cordão umbilical de neonatos inferiores 50.000/ $\mu\text{L}$  em 19 de 15.932 recém-nascidos consecutivos (0,12%). De todas essas gestações, apenas 1 das 756 mães com trombocitopenia gestacional teve um bebê afetado. De 1.414 mulheres hipertensas com trombocitopenia, cinco bebês tiveram trombocitopenia. Em contraste, de 46 mães com PTI, quatro bebês tiveram trombocitopenia. Por fim, a trombocitopenia aloimune foi associada à trombocitopenia profunda e a contagens de plaquetas do cordão inferiores a 20.000/ $\mu\text{L}$ . Um desses fetos morreu e outros dois tiveram hemorragia intracraniana.

**Deteção de trombocitopenia fetal.** Como não existem características clínicas ou testes laboratoriais para prever com precisão a contagem de plaqueta fetal, uma amostra de sangue fetal direta se faz necessária. Scott e colaboradores (1983) obtiveram amostras de sangue do escalo intraparto e recomendaram cesariana para fetos com contagens de plaquetas inferiores a 50.000/ $\mu\text{L}$ . Daffos e colaboradores (1985) registraram que as amostras de sangue do cordão umbilical percutâneas (ASUP) tinham uma alta taxa de complicação (Capítulo 14). Inversamente, usando ASUP, Berry e colaboradores (1997) não registraram complicações, mas encontraram um valor preditivo negativo alto. Payne e colaboradores (1997) resumiram seis estudos nos quais a amostra de sangue fetal foi feita para estimativa de plaqueta. Do total de 195 fetos, a trombocitopenia neonatal grave – definida como inferior a 50.000/ $\mu\text{L}$  – foi encontrada em 7%. Contudo, houve sérias complicações provenientes da cordocentese em 4,6%. Devido à baixa incidência de trombocitopenia neonatal grave e

morbidade, as determinações de plaqueta fetal e cesariana não são recomendadas para mulheres com PTI (Neunert, 2011).

**Trombocitopenia aloimune neonatal (TAIN).** A disparidade entre atínges de plaqueta materna e fetal pode estimular a produção materna de anticorpos antiplaquetários. Tal aloimunização plaquetária é idêntica àquela causada por antígenos de hemácias (Capítulo 15).

## ■ Trombocitose

Também chamada de *trombocitemia*, a trombocitose geralmente é definida como contagens plaquetárias persistentes superiores a 450.000/ $\mu\text{L}$ . Causas comuns de *trombocitose secundária ou relativa* são deficiência de ferro, infecção, doenças inflamatórias e tumores malignos (Deutsch, 2013). As contagens de plaquetas raramente excedem 800.000/ $\mu\text{L}$  nesses distúrbios secundários e o prognóstico depende da doença subjacente. Por outro lado, a *trombocitose primária ou essencial* é responsável pela maioria dos casos nos quais a contagem de plaquetas excede 1 milhão/ $\mu\text{L}$ . Ela é um distúrbio clonal frequentemente devida a uma mutação adquirida no gene *JAK2* (Beer, 2010). A trombocitose normalmente é assintomática, mas tromboes arteriais e venosas podem se desenvolver (Rabinerson, 2007). Esses casos devem ser diferenciados da *síndrome das plaquetas pegajosas*, que também está associada com tromboes (Rac, 2011). Em um estudo, Cortelazzo e colaboradores (1995) relataram que a mielossupressão com hidroxureia para pacientes não grávidas com trombocitose essencial diminuiu episódios trombóticos de 24 para 4% em comparação com aquelas de controles não tratadas.

As gestações normais foram descritas em mulheres cujas contagens de plaquetas médias eram superiores a 1,25 milhão/ $\mu\text{L}$  (Beard, 1991; Randi, 1994). Outros registraram mais eventos adversos. Niittyvuopio e colaboradores (2004) descreveram 40 gestações em 16 mulheres com trombocitopenia essencial. Quase 50% teve aborto espontâneo, morte fetal ou pré-eclâmpsia. Em 63 gestações em 36 mulheres cuidadas na Mayo Clinic, 33% tiveram aborto espontâneo, mas outras complicações da gravidez foram incomuns (Gangat, 2009). Nesse estudo observacional, a terapia com ácido acetilsalicílico estava associada a uma taxa de abortamento significativamente mais baixa do que aquela nas mulheres não tratadas – 1 *versus* 75%, respectivamente.

Os tratamentos sugeridos para trombocitose durante a gravidez incluem ácido acetilsalicílico, heparina de baixo peso molecular e interferon- $\alpha$  (Finazzi, 2012). A terapia por interferon- $\alpha$  durante a gravidez foi bem-sucedida em 11 mulheres na revisão feita por Delage e colaboradores (1996). Uma dessas mulheres apresentou cegueira transitória no segundo trimestre quando sua contagem de plaquetas era de 2,3 milhão/ $\mu\text{L}$ . Trombocitofereze e interferon- $\alpha$  foram usados para manter as plaquetas em cerca de 1 milhão/ $\mu\text{L}$  até o parto.

## ■ Microangiopatias trombóticas

Embora não comprovada como um distúrbio plaquetário primário, quase sempre há algum grau de trombocitopenia com as microangiopatias trombóticas. Suas similaridades com a síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzima hepática, contagem baixa de plaquetas) aludem a suas ramificações obstétricas (George, 2013). Moschowitz (1925) originalmente descreveu *púrpura trombocitopênica trombótica* pela pentologia de trombocitopenia, febre, anomalias neurológicas, dano renal



e anemia hemolítica. Gasser e colaboradores (1955) mais tarde descreveram a *síndrome hemolítica urêmica (SHU)* similar, que teve envolvimento renal mais profundo e menos alterações neurológicas. Scully e colaboradores (2012) forneceram orientações para diagnóstico e manejo das anemias hemolíticas microangiopáticas trombóticas. As síndromes têm uma incidência de 2 a 6 por milhão de pessoas por ano (Miller, 2004).

### Etiopatogênese

Diferentes causas são provavelmente responsáveis pelos achados variáveis nestas síndromes. Clinicamente, contudo, elas com frequência são indistinguíveis nos adultos. A maioria dos casos de PTT são tidas como causadas por uma deficiência plasmática de uma protease clivadora do fator de von Willebrand chamada ADAMTS-13 (*ADAM metalopeptidase com trombospondina tipo 1 motif 13*) (Ganesan, 2011; Sadler, 2010). Inversamente, a SHU geralmente é devida ao dano endotelial incitado por infecções virais ou bacterianas e é observado primariamente em crianças (Ardissino, 2013; George, 2013).

O consenso geral é que a agregação plaquetária intravascular estimula a cascata de eventos levando à insuficiência de órgão terminal. Embora haja ativação endotelial e dano, não está claro se isso é uma consequência ou uma causa. Egerman e colaboradores (1996) registraram observações similares. Níveis elevados de multímeros incomumente grandes do fator de von Willebrand são identificados com PTT ativa. O gene *ADAMTS-13* codifica a protease derivada do endotélio responsável pela clivagem do fator de von Willebrand – Vwf (Sadler, 2010). Os defeitos nesse gene resultam em várias apresentações clínicas de microangiopatia trombótica (Camilleri, 2007; Moake, 2002, 2004). Em outro esquema, os anticorpos surgidos contra o ADAMTS-13 neutralizam sua ação de clivagem dos multímeros vWF durante um episódio agudo. Microtrombos de material hialino consistindo de plaquetas e pequenas quantidades de fibrina se desenvolvem dentro de arteríolas e capilares. Quando estão em número ou tamanho suficiente, estes agregados produzem isquemia ou infartos em vários órgãos.

### Achados clínicos e laboratoriais

As microangiopatias trombóticas são caracterizadas por trombocitopenia, hemólise de fragmentação e disfunção de órgão variável. Os sintomas neurológicos se desenvolvem em até 50% e incluem cefaleia, alteração da consciência, convulsões, febre ou AVE. Como o envolvimento renal é comum, a PTT e a SHU são difíceis de separar clinicamente. A insuficiência renal é tida como mais grave com a SHU e em 50% dos casos a diálise é requerida.

A trombocitopenia costuma ser grave, mas felizmente, mesmo com as contagens de plaquetas muito baixas, a hemorragia grave espontânea é incomum. A hemólise microangiopática é associada à anemia moderada a acentuada e transfusões são muitas vezes necessárias. O esfregaço de sangue é caracterizado pela fragmentação de eritrócito com esquizócitos. Reticulócitos e hemácias nucleadas estão aumentados, os níveis de lactato desidrogenase (LDH) estão aumentados e as concentrações de heptoglobina estão diminuídas. A coagulopatia de consumo, embora incomum, em geral é sutil e clinicamente não significativa.

### Tratamento

A plasmaférese é a base do tratamento com reposição de plasma fresco congelado. A troca de plasma remove os inibidores e

substitui a enzima ADAMTS-13 (George, 2010; Michael, 2009; Sadler, 2010). Isso acentuadamente melhorou os desfechos com essas síndromes previamente fatais. As transfusões de hemácias são imperativas para a anemia fatal. Se houver anormalidades neurológicas ou uma rápida deterioração clínica, então a plasmaférese e a troca de plasma podem ser feitas duas vezes ao dia. Estes em geral prosseguem até a contagem de plaqueta estar superior a 150.000/ $\mu$ L. Infelizmente, as recidivas são comuns (Sadler, 2010). Além disso, pode haver sequelas em longo prazo, como dano renal (Dashe, 1998).

### Gravidez

Como mostrado no Apêndice, a atividade da enzima ADAMTS-13 diminui durante a gravidez em até 50% (Sánchez-Luceros, 2004). Os níveis diminuem ainda mais com a síndrome da pré-eclâmpsia ([Capítulo 40](#)). Isso é consoante com opiniões prevalentes de que a PTT é vista com mais frequência durante a gravidez. As experiências no Parkland Hospital foram descritas por Dashe e colaboradores (1998), que identificaram 11 gestações complicadas por estas síndromes entre quase 275.000 pacientes obstétricas – uma frequência de 1 em 25.000.

Parece provável que a incidência disparadamente mais alta na gravidez registrada por outros é devida à inclusão de mulheres com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia (Hsu, 1995; Magann, 1994). Existem diferenças que permitem o diagnóstico adequado ([Tabela 56-6](#)). Por exemplo, a hemólise de moderada a grave é um aspecto constante das microangiopatias trombóticas. Isso raramente é grave com a síndrome da pré-eclâmpsia, mesmo quando complicada por uma síndrome HELLP ([Capítulo 40](#)). Embora haja uma deposição de microtrombos de hialina dentro do fígado com microangiopatia trombótica, a necrose hepatocelular com níveis de amniotransferase hepática sérica elevados característicos da pré-eclâmpsia não é um aspecto comum (Ganesan, 2011; Sadler, 2010). Além disso, enquanto o parto é imperativo para tratar a pré-eclâmpsia em mulheres com a síndrome HELLP, não há evidência de que a microangiopatia trombótica seja melhorada pelo parto (Dashe, 1998; Letsky, 2000). Por fim, as síndromes microangiopáticas são normalmente recorrentes e não associadas à gravidez. Por exemplo, 7 de 11 mulheres descritas por Dashe e colaboradores (1998) tiveram doença recorrente quando não estavam grávidas ou durante o primeiro trimestre de uma gravidez subsequente. George (2009) registrou PTT recorrente em apenas cinco de 36 gestações subsequentes.

A menos que o diagnóstico seja inequivocamente uma dessas microangiopatias trombóticas, em vez de pré-eclâmpsia grave, a resposta ao término da gravidez deve ser avaliada antes de recorrer à plasmaférese e à transfusão de intercâmbio, terapia com glicocorticoide em dose maciça ou outra terapia. Infelizmente, é bom lembrar que a determinação da atividade da enzima ADAMTS-13 pode ser de difícil interpretação se não estiver dentro do alcance já diminuído para a gravidez normal. Com a síndrome HELLP, os níveis de atividade enzimática são muito mais baixos e similares àqueles registrados com microangiopatias (Franchini, 2007). Não se pode colocar uma ênfase excessiva no fato de que a plasmaférese não é indicada para pré-eclâmpsia/eclâmpsia complicadas por hemólise e trombocitopenia.

Durante as duas últimas décadas e coincidentemente com a plasmaférese e a troca de plasma, as taxas de sobrevivência materna da microangiopatia trombótica têm melhorado acentuadamente (Dashe, 1998). Embora previamente fatal em até 50% das mães, com tal tratamento Egerman e colaboradores (1996)



**TABELA 56-6** Alguns fatores diferenciais entre a síndrome HELLP e microangiopatias trombóticas<sup>a</sup>

	Síndrome HELLP	Microangiopatias trombóticas
Trombocitopenia	Leve/moderada	Moderada/grave
Hemólise microangiopática (esquizócitos)	Leve	Grave
Def de ADAMTS13	Leve/moderada	Grave
CID	Leve	Leve
Transaminase (AST, ALT)	Moderada/grave	Nenhuma/leve
Tratamento	Parto	Plasmaférese

<sup>a</sup>inclui púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítica urêmica (SHU). ADAMTS13, ADAM metalopeptidase com trombospondina tipo 1 motif 13; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; def, deficiência; CID, coagulação intravascular disseminada; HELLP, hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas, contagem baixa de plaquetas.

registraram duas mortes maternas e três fetais em 11 gestações. Hunt e colaboradores (2013) registraram que a PTT é responsável por 1% das mortes maternas no Reino Unido de 2003 a 2008. Por fim, um caso de morte súbita materna proveniente da PTT foi descrito (Yamamoto, 2013).

Prognóstico em longo prazo

As mulheres que são diagnosticadas com microangiopatia trombótica durante a gravidez correm risco de sérias complicações em longo prazo. As experiências no Parkland incluíram um período de inspeção de cerca de nove anos (Dashe, 1998). Essas mulheres tiveram recorrências múltiplas; doença renal requerendo diálise, transplante ou ambos. Hipertensão grave e doenças infecciosas contraídas na transfusão. Duas mulheres morreram de causas afastadas da gravidez – uma de complicações da diálise e outra de infecção por HIV adquirida na transfusão. Resultados similares foram relatados por Egermand e colaboradores (1996).

Houve relatos de defeitos cognitivos persistentes e incapacidades físicas em mulheres não grávidas que se recuperaram das microangiopatias trombóticas (Kennedey, 2009; Lewis, 2009). De forma interessante, esses defeitos cognitivos são muito similares àqueles encontrados em estudos de inspeção em longo prazo de mulheres que tiveram eclâmpsia. Aukes (2009, 2012) e Wiegman (2012) e colaboradores dos Países Baixos documentaram defeitos cognitivos e visuais nos anos seguintes a um episódio de eclâmpsia, como discutido em detalhes no Capítulo 40.

DEFEITOS DE COAGULAÇÃO HERDADOS

Hemofilias A e B

A hemorragia obstétrica pode infrequentemente ser a consequência de um defeito hereditário de uma proteína que controla a coagulação. Como exemplos, os dois tipos de hemofilias podem estar envolvidos. Estes são dependentes de níveis do fator plasmático e são categorizados como brandos, níveis de 6 a 30%; moderados, 2 a 5%; ou graves, menos de 1% (Mannucci, 2001).

A hemofilia A é uma doença recessivamente transmitida ligada ao X caracterizada por uma deficiência acentuada do fator anti-hemofílico de componente pequeno (fator VIII). Ela é rara entre mulheres em comparação com homens, nos quais o estado heterozigótico é responsável pela doença. Embora mulheres heterozigóticas tenham níveis de fator VIII diminuídos, quase sempre o estado homozigótico é o requisito para hemofilia A. Em alguns casos, ela aparece em mulheres de forma espontânea a partir de um gene recentemente mutante. A hemofilia A adquirida associada à gravidez de anticorpos pode resultar em morbidade grave proveniente do sangramento (Tengborn, 2012).

A doença de Christmas ou hemofilia B é causada pela deficiência grave do fator IX e possui aspectos genéticos e clínicos similares àqueles da hemofilia A.

Gravidez

O risco de sangramento obstétrico com esses está diretamente relacionado aos níveis do fator VIII ou fator IX. As mulheres afetadas têm uma gama de atividade que é determinada pela inativação do cromossomo X randômica – lionização – embora espera-se que a atividade seja em média 50% (Letsky, 2000). Se os níveis caírem abaixo de 10 a 20%, há risco de hemorragia. Se os níveis caírem próximo a zero, os riscos são substanciais. A gravidez permite proteção, contudo, porque ambos os fatores de coagulação aumentam reconhecidamente durante a gravidez normal (Apêndice). O tratamento com desmopressina também pode estimular a liberação do fator VIII. Os riscos são reduzidos evitando lacerações, minimizando o uso de episiotomia e maximizando as contrações uterinas no pós-parto. Partos vaginais operatórios devem ser evitados (Ljung, 1994).

Existem algumas experiências publicadas durante a gravidez em mulheres com complicações de hemofilia. Kadir e colaboradores (1997) registraram que 20% das portadoras tiveram hemorragia pós-parto e em duas ela foi maciça. Guy e colaboradores (1992) revisaram cinco gestações em mulheres com hemofilia B e, em todas, os desfechos foram favoráveis. Eles recomendaram a administração de fator IX quando os níveis estão abaixo de 10%. Em casos selecionados, a desmopressina se mostrou reduzindo as complicações de sangramento obstétrico (Trigg, 2012).

Se um feto do sexo masculino tem hemofilia, o risco de hemorragia aumenta após o parto no neonato. Isso é verdadeiro se houver tentativa de circuncisão.

Herança

Sempre que a mãe tem hemofilia A ou B, todos os seus filhos terão a doença e todas as suas filhas serão portadoras. Se ela for uma portadora, 50% de seus filhos herdarão a doença e 50% das suas filhas serão portadoras. Em algumas famílias com o uso do AVC é possível fazer o diagnóstico pré-natal de hemofilia (Capítulo 14). O diagnóstico genético pré-implantação para hemofilia foi recentemente revisado por Lavery (2009).

Inibidores dos fatores VIII ou IX

Raramente, anticorpos direcionados contra o fator VIII ou o IX são adquiridos e podem levar à hemorragia fatal. Os pacientes com hemofilia A ou B, por causa de tratamento prévio com fator VIII ou IX, costuma desenvolver esses anticorpos. Em contraste, a aquisição desses anticorpos em não hemofílicos é rara. Esse fenômeno também tem sido identificado raramen-



te em mulheres durante o puerpério (Santoro, 2009). Nesses casos, a característica clínica proeminente é a hemorragia grave, protraída, repetitiva a partir do trato reprodutor iniciando mais ou menos uma semana após um parto aparentemente não complicado (Reece, 1988). O tempo de tromboplastina parcial ativada é acentuadamente prolongado. O tratamento tem incluído múltiplas transfusões de sangue total e de plasma; doses muito grandes de crioprecipitado; grandes volumes de uma mistura de fatores de coagulação ativados, incluindo fator VIII suíno; terapia imunossupressora e tentativas em vários procedimentos cirúrgicos, especialmente curetagem e histerotomia. Outro tratamento envolve desviar o fator VIII ou o IX pelo uso de formas ativadas dos fatores VII, IX e X. Um fator VII ativado recombinante cessa o sangramento em até 75% das pacientes com inibidores (Mannucci 2001). Conforme discutido no **Capítulo 41**, esse fator também tem sido usado em pacientes não hemofílicos em casos de hemorragia obstétrica intratável causada por atonia uterina e efeitos de diluição de múltiplas transfusões.

### Doença de von Willebrand

Existem pelo menos 20 distúrbios clínicos heterogêneos envolvendo aberrações do complexo do fator VIII e disfunção plaquetária – coletivamente chamado de *doença de von Willebrand* (vWD). Essas anormalidades são os distúrbios de sangramento mais herdados e sua prevalência é de até 1 a 2% (Mannucci, 2004; Pacheco, 2010). A maioria das variantes são herdadas como traços autossômicos dominantes e os tipos I e II são os mais comuns. O tipo III, o mais grave, é fenotipicamente recessivo (Nichols, 2008).

Embora bem menos comuns do que a doença de von Willebrand herdada, os distúrbios adquiridos foram descritos e são estimulados por condições subjacentes como doenças hematológicas benignas e malignas, tumores sólidos, distúrbios autoimunes e medicações como ciprofloxacina (Shau, 2002). Embora a maioria dos casos de vWD adquirida se desenvolva após os 50 anos, alguns foram registrados em gestantes (Lipkind, 2005).

### Patogenia

O *fator de von Willebrand* é uma série de glicoproteínas multiméricas plasmáticas grandes que formam parte do complexo do fator VIII. Ele é essencial para adesão plaquetária normal ao colágeno subendotelial e formação de um tampão hemostático primário no local de lesão de vaso sanguíneo. Ele também desempenha um papel importante na estabilização das propriedades coagulantes do fator VIII. O componente pró-coagulante é o fator anti-hemofílico ou fator VIII-C, uma glicoproteína sintetizada pelo fígado. Inversamente, o precursor de von Willebrand, que está presente nas plaquetas e no plasma, é sintetizado pelo endotélio e pelos megacariócitos sob o controle de genes autossômicos no cromossomo 12. O antígeno do fator de von Willebrand (vWF:Ag) é o determinante antigênico medido por imunoensaios.

### Apresentação clínica

As pacientes sintomáticas geralmente se apresentam com sangramento sugestivo de um distúrbio de coagulação crônico. A forma autossômica dominante clássica costuma ser sintomática no estado heterozigótico. A forma autossômica recessiva

menos comum, mas clinicamente mais grave, é manifestada quando herdada de ambos os pais, que em geral demonstram pouca ou nenhuma doença. O tipo I, responsável por 75% das variantes de von Willebrand, é caracterizado clinicamente por contusão leve, epistaxe, hemorragia da mucosa e sangramento excessivo com traumatismo, incluindo cirurgia. Suas características laboratoriais geralmente são tempo de sangramento prolongado, tempo de tromboplastina parcial prolongado, níveis de antígeno vWF diminuídos, atividade imunológica do fator VIII diminuída, bem como da atividade promotora da coagulação, e incapacidade das plaquetas no plasma de uma pessoa afetada reagirem a uma variedade de estímulos.

### Gravidez

Durante a gravidez normal, os níveis maternos do antígeno do fator VIII, bem como do vWF, aumentam substancialmente (Apêndice). Por isso, mulheres grávidas com DvW muitas vezes desenvolvem níveis normais de atividade coagulante do fator VIII, bem como antígeno vWF, embora o tempo de sangramento ainda possa ser prolongado. Recomenda-se tratamento se a atividade do fator VIII for muito baixa ou houver sangramento. A desmopressina por infusão pode aumentar transitoriamente os níveis de fator VIII e de fator vWF, especialmente em pacientes com doença tipo I (Kujovich, 2005; Mannucci, 2004). Com sangramento importante, 15 ou 20 unidades de crioprecipitado são administradas a cada 12 horas. Alternativamente, concentrados de fator VIII podem ser administrados, uma vez que contêm multímeros de vWF de alto peso molecular. Esses concentrados são altamente purificados e tratados com calor para destruir o HIV. Lubetsky e colaboradores (1999) descreveram infusão contínua com Hemate-P em uma mulher durante um parto vaginal. De acordo com Chi e colaboradores (2009), analgesia de condução pode ser dada com segurança se os defeitos de coagulação se normalizarem ou se agentes hemostáticos forem administrados de forma profilática.

Os resultados de gravidez em mulheres com doença de von Willebrand em geral são bons, mas hemorragia pós-parto é encontrada em até 50% dos casos. Dos 38 casos resumidos por Conti e colaboradores (1986), sangramento foi registrado com aborto, com parto ou no puerpério em 25%. Greer e colaboradores (1991) relataram que 8 de 14 gestações foram complicadas por hemorragia pós-parto. Kadir e colaboradores (1998) registraram suas experiências com 84 gestações. Eles descreveram uma incidência de 20% de hemorragia pós-parto imediata e uma outra incidência de 20% de hemorragia tardia. Muitos casos foram associados a níveis baixos de vWF em mulheres não tratadas e nenhuma que recebeu tratamento periparto teve hemorragia. Nas nossas experiências, os níveis de fatores coagulantes dentro da variação normal nem sempre protegem contra sangramentos desse tipo.

### Herança

Embora muitas pacientes com doença de von Willebrand tenham variantes heterozigóticas com um distúrbio de sangramento leve, a doença pode ser grave. Além disso, os filhos homozigóticos desenvolvem uma séria disfunção de coagulação. AVC com análise de DNA para detectar os genes perdidos foi descrita. Algumas autoridades recomendam cesariana para evitar traumatismo para um feto possivelmente afetado se a mãe tem doença grave.



## ■ Outras deficiências do fator

Em geral, a atividade da maioria dos fatores pré-coagulantes aumenta na gravidez (Apêndice). Além das hemofilias, existem outras deficiências herdadas destes fatores que podem causar uma coagulopatia.

A *deficiência do fator VII* é uma doença autossômica recessiva rara. Os níveis desse fator normalmente aumentam durante a gravidez, mas eles podem subir apenas moderadamente em mulheres com deficiência do fator VII (Fadel, 1989). Uma revisão sistemática de 94 nascimentos não encontrou diferença nas taxas de hemorragia pós-parto com ou sem profilaxia com o fator VIIa recombinante (Baumann Kreuziger, 2013).

A *deficiência do fator X* ou *fator de Stuart-Prower* é rara e herdada como um traço autossômico recessivo. Os níveis do fator X em geral aumentam em 50% durante a gravidez normal. Konje e colaboradores (1994) descreveram uma mulher que tinha 2% de atividade do fator. Ela recebeu tratamento profilático com fator X derivado do plasma, que elevou seus níveis de plasma para 37%. Apesar disso, ela sofreu um descolamento placentário intraparto. Bofill e colaboradores (1996) administraram plasma fresco congelado intraparto para uma mulher com menos de 1% de atividade do fator X. Ela deu à luz espontaneamente sem incidentes. Bektaş e colaboradores (2010) descreveram uma mulher com deficiência grave do fator X, manejada com sucesso com concentrado de complexo de protrombina profilático. Nance e colaboradores (2012) registraram 24 gestações, das quais 18 resultaram em um bebê saudável. Contudo, os autores encontraram um aumento de 2,5 no risco de parto pré-termo.

A *deficiência do fator XI – antecedente de tromboplastina plasmática* – é herdada como um traço autossômico. Ela se manifesta como uma doença grave em homozigóticos, mas apenas como um defeito menor em heterozigóticos. Ela é mais prevalente em judeus *ashkenazi*, sendo raramente vista na gravidez. Musclow e colaboradores (1987) registraram 41 partos em 17 mulheres afetadas e nenhuma precisou de transfusão. Eles também descreveram uma mulher que desenvolveu hemartrose espontânea em 39 semanas. Kadir e colaboradores (1998) descreveram 29 gestações em 11 mulheres afetadas. Em nenhuma delas os níveis de fator XI aumentaram; 15% tiveram hemorragia pós-parto imediata e outros 25% tiveram hemorragia tardia. Myers e colaboradores (2007) registraram 105 gestações em 33 mulheres afetadas com gravidez e parto tranquilos em 70%. Eles recomendam tratamento periparto com concentrado de fator XI se for realizada cesariana e são contra analgesia peridural a menos que seja administrado fator XI. A partir de suas revisões, Martin-Salces e colaboradores (2010) descobriram que houve correlação fraca entre os níveis de fator XI e sangramento em mulheres com deficiência grave.

A *deficiência do fator XII* é um outro distúrbio recessivo autossômico que raramente complica a gravidez. Uma incidência aumentada de tromboembolismo é encontrada em pacientes não grávidas com essa deficiência. Lao e colaboradores (1991) registraram uma mulher grávida afetada cujo descolamento de placenta se desenvolveu em 26 semanas de gestação.

A *deficiência do fator XIII* é recessiva autossômica e pode estar associada à hemorragia intracraniana materna (Letsky, 2000). De acordo com sua revisão, Kadir e colaboradores (2009) citaram um risco aumentado de aborto e descolamento de placenta recorrentes. Ela também foi registrada cau-

sando sangramento do cordão umbilical (Odame, 2014). O tratamento é com plasma fresco congelado. Naderi e colaboradores (2012) descreveram 17 gestações bem-sucedidas em mulheres que receberam profilaxia semanal com concentrado FXIII.

As anormalidades de fibrinogênio – qualitativas ou quantitativas – também podem causar anormalidades de coagulação. As anormalidades herdadas de forma autossômica geralmente envolvem a formação de um fibrinogênio funcionalmente defeituoso, comumente referido como *disfibrinogenemia* (Edwards, 2000). A *hipofibrinogenemia* familiar e às vezes *afibrinogenemia* são distúrbios recessivos raros. Em alguns casos, ambos são encontrados – *hipodisfibrinogenemia* (Deering, 2003). A nossa experiência sugere que a hipofibrinogenemia representa um estado dominante autossômico heterozigótico. Tipicamente, o nível de proteína coagulável por trombina nessas pacientes varia de 80 a 110 mg/dL, quando não grávidas, e aumenta em 40 a 50% na gravidez normal. As complicações de gravidez que causam hipofibrinogenemia adquirida, por exemplo, descolamento de placenta, são mais comuns com deficiência de fibrinogênio. Trehan e Fergusson (1991) e Funai e colaboradores (1997) descreveram desfechos bem-sucedidos em duas mulheres afetadas cujas infusões de fibrinogênio ou plasma foram administradas semanal ou bissemanalmente durante a gravidez.

## ■ Analgesia de condução com distúrbios de sangramento

Muitos distúrbios de sangramento graves logicamente impossibilitariam o uso de injeções nos espaços peridural ou subaracnoide para analgesia obstétrica. Se o distúrbio de sangramento for controlado, contudo, a analgesia de condução pode ser considerada. Chi e colaboradores (2009) revisaram resultados intraparto em 80 gestações em 63 mulheres com um distúrbio de sangramento hereditário. Estas incluíam aquelas com deficiência do fator XI, portadoras de hemofilia, com doença de von Willebrand e com distúrbios plaquetários, ou com uma deficiência de fatores VII, XI e X. Bloqueio regional foi usado em 41 mulheres, das quais 35 tiveram disfunção hemostática espontaneamente normalizada e outras receberam terapia de substituição profilática. Eles não encontraram complicações incomuns e concluíram que essas práticas eram seguras. Singh e colaboradores (2009) revisaram 13 mulheres com deficiência do fator XI; nove receberam analgesia neural sem complicações, mas apenas após a maioria delas ter recebido o fresco congelado para corrigir o tempo de tromboplastina parcial ativado.

## TROMBOFILIAS

Várias proteínas regulatórias importantes inibem a coagulação. Existem proteínas antitrombóticas fisiológicas que agem como inibidores em locais estratégicos na cascata de coagulação para manter a fluidez do sangue sob circunstâncias normais. As deficiências herdadas dessas proteínas inibitórias são causadas por mutações genéticas. Como elas podem estar associadas a tromboembolismo recorrente, são coletivamente chamadas de trombofilias; elas são abordadas no [Capítulo 52](#) e foram recentemente revisadas pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013d).



- Dalle JH: Hematopoietic stem cell transplantation in SCD. *C R Biol* 336(3):148, 2013
- Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG: The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 91:662, 1998
- Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, et al: Pregnancy and homozygous beta thalassaemia major. *Br J Obstet Gynaecol* 105:1028, 1998
- de Abood M, de Castillo Z, Guerrero F, et al: Effect of Depo-Provera or Microgynon on the painful crises of sickle cell anemia patients. *Contraception* 56:313, 1997
- Deering SH, Landy HL, Tchabo N, et al: Hypodysfibrinogenemia during pregnancy, labor, and delivery. *Obstet Gynecol* 101:1092, 2003
- De Gramont A, Krulik M, Debray J: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and pregnancy. *Lancet* 1:868, 1987
- de Guibert S, Peffault de Latour R, et al: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica* 96(9):1276, 2011
- Delage R, Demers C, Cantin G, et al: Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon- $\alpha$ . *Obstet Gynecol* 87:814, 1996
- Deutsch VR, Tomer A: Advances in megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis: from bench to bedside. *Br J Haematol* 161(6):778, 2013
- Dhingra S, Wiener JJ, Jackson H: Management of cold agglutinin-immune hemolytic anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 110:485, 2007
- Diz-Küçükkaya R, Chen J, Geddis A, et al: Thrombocytopenia. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al (eds): *Williams Hematology*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2010, p 891
- Dolan LM, Ryan M, Moohan J: Pyruvate kinase deficiency in pregnancy complicated by iron overload. *Br J Obstet Gynaecol* 109:844, 2002
- Dotters-Katz SK, Grotegut CA, Heine RP: The effects of anemia on pregnancy outcome with pyelonephritis. *Inf Dis Obstet Gynecol* Nov 27, 2013 [Epub ahead of print]
- Driscoll MC, Hurlet A, Styles L, et al: Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* 101:2401, 2003
- Edwards RZ, Rijhsinghani A: Dysfibrinogenemia and placental abruption. *Obstet Gynecol* 95:1043, 2000
- Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 195:950, 1996
- Eliyahu S, Shalev E: A successful pregnancy after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia with pretransplant conditioning of total lymph-node irradiation and cyclophosphamide. *Br J Haematol* 86:649, 1994
- Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, et al: Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 177:1509, 1997
- Fadel HE, Krauss JS: Factor VII deficiency and pregnancy. *Obstet Gynecol* 73:453, 1989
- Faivre L, Meerpohl J, Da Costa L, et al: High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries. *Haematologica* 91:530, 2006
- Fayyad AM, Brummitt DR, Barker HF, et al: May-Hegglin anomaly: the role of aspirin in the treatment of this rare platelet disorder in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 109:223, 2002
- Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, et al: Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* 61:593, 2006
- Finazzi G: How to manage essential thrombocythemia. *Leukemia* 26(5):875, 2012
- Franchini M, Montagnana M, Targher G, et al: Reduced von Willebrand-factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. *Semin Thromb Hemost* 33(8):787, 2007
- Fucharoen S, Winichagoon P: Clinical and hematologic aspects of hemoglobin E beta-thalassemia. *Curr Opin Hematol* 7:106, 2000
- Fujimori K, Ohto H, Honda S, et al: Antepartum diagnosis of fetal intracranial hemorrhage due to maternal Bernard-Soulier syndrome. *Obstet Gynecol* 94:817, 1999
- Funai EF, Klein SA, Lockwood CJ: Successful pregnancy outcome in a patient with both congenital hypofibrinogenemia and protein S deficiency. *Obstet Gynecol* 90:858, 1997
- Galanello R, Cao A: Alpha-thalassemia. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al (eds): *GeneReviews*. Seattle, University of Washington, 2011a
- Galanello R, Cao A: Gene test review. Alpha-thalassemia. *Genet Med* 13(2):83, 2011b
- Galbiati S, Brisci A, Damin F, et al: Fetal DNA in maternal plasma: a noninvasive tool for prenatal diagnosis of beta-thalassemia. *Expert Opin Biol Ther* 12(Suppl 1):S181, 2012
- Gallagher PG: The red blood cell membrane and its disorders: hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and related diseases. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al (eds): *Williams Hematology*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2010, p 617
- Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A-M, et al: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 344:17, 2000
- Ganesan C, Maynard SE: Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 24(5):554, 2011
- Gangat N, Wolanskij AP, Schwager S, et al: Predictors of pregnancy outcomes in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* 82(5):350, 2009
- Garratty G: Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 37:357, 1997
- Garratty G, Leger RM, Arndt PA: Severe immune hemolytic anemia associated with prophylactic use of cefotetan in obstetric and gynecologic procedures. *Am J Obstet Gynecol* 181:103, 1999
- Gasser C, Gautier E, Steck A, et al: Haemolytisch-uramisch Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen haemolytischen Anamien. *Schweiz Med Wochenschr* 85:905, 1955
- George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 116(20):4060, 2010
- George JN: The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989–2007). *Kidney Int* 75(112):S8, 2009
- George JN, Charania RS: Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 39(2):153, 2013
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R: How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 121(1):38, 2013
- Gilsanz F, Vega MA, Gomez-Castillo E, et al: Fetal anaemia due to pyruvate kinase deficiency. *Arch Dis Child* 69:523, 1993
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al: Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 350:886, 2004
- Gladwin MT, Vichinsky E: Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 359:2254, 2008
- Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, et al: Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 175:1356, 1996
- Granovsky-Grisaru S, Aboulafia Y, Diamant YZ, et al: Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: a survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol* 172:1284, 1995
- Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, et al: The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 156(1):3, 2011
- Green AM, Kupfer GM: Fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 23(2):193, 2009
- Greene MF, Frigoletto FD Jr, Claster SZ, et al: Pregnancy and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 38:591, 1983
- Greer IA, Lowe GDO, Walker JJ, et al: Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 98:909, 1991
- Griesshammer M, Struve S, Harrison CM: Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. *Semin Thromb Hemost* 32:422, 2006
- Grigoriadis C, Tympa A, Liapis A, et al: Alpha-methyldopa-induced autoimmune hemolytic anemia in the third trimester of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* Sept 23, 2013 [Epub ahead of print]
- Grossetti E, Carles G, El Guindi W, et al: Selective prophylactic transfusion in sickle cell disease. *Acta Obstet Gynecol* 88:1090, 2009
- Guy GP, Baxi LV, Hurlet-Jensen A, et al: An unusual complication in a gravida with factor IX deficiency: case report with review of the literature. *Obstet Gynecol* 80:502, 1992
- Haddad LB, Curtis KM, Legardy-Williams JK, et al: Contraception for individuals with sickle cell disease: a systematic review of the literature. *Contraception* 85(6):527, 2012
- Harrison C: Do we know more about essential thrombocythemia because of JAK2V617F? *Curr Hematol Malig Rep* 4(1):25, 2009
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355:1233, 2006
- Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al: The transfusion alternatives preoperatively in sickle cell disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 381(9870):930, 2013
- Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC: Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 102:947, 1995



- Hsieh FJ, Chang FM, Ko TM, et al: The antenatal blood gas and acid-base status of normal fetuses and hydropic fetuses with Bart hemoglobinopathy. *Obstet Gynecol* 74:722, 1989
- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al: Allogenic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 361(24):2309, 2009
- Hsu HW, Belfort MA, Vernino S, et al: Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by Budd–Chiari syndrome. *Obstet Gynecol* 85:839, 1995
- Hunt BJ, Thomas-Dewing RR, Bramham K, et al: Preventing maternal deaths due to acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Res* 39(1):347, 2013
- Hurst D, Little B, Kleman KM, et al: Anemia and hemoglobinopathies in Southeast Asian refugee children. *J Pediatric* 102:692, 1983
- Imbach P, Crowther M: Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 365(8):734, 2011
- Italia KY, Jijina FF, Chandrakala S, et al: Exposure to hydroxyurea during pregnancy in sickle-beta thalassemia: a report of 2 cases. *J Clin Pharmacol* 50(2):231, 2010
- Kacker S, Ness PM, Savage WJ, et al: Cost-effectiveness of prospective red blood cell antigen matching to prevent alloimmunization among sickle cell patients. *Transfusion* 54:86, 2014
- Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P: Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 15(5):990, 2009
- Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, et al: The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 104:803, 1997
- Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, et al: Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 105:314, 1998
- Kelly R, Arnold L, Richards S, et al: The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 149(3):446, 2010
- Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, et al: Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 49(6):1092, 2009
- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Elsevier, Amsterdam, 2014
- Kessous R, Pariente G, Shoham-Vardi I, et al: Anemia during pregnancy as a marker for long-term cardiovascular morbidity: a decade of follow up. Abstract No. 677, *Am J Obstet Gynecol* 208(1):S285, 2013
- Kidanto HL, Mogren I, Lindmark G, et al: Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anaemia. *S Afr Med J* 99(2):98, 2009
- Kihm AJ, Kong Y, Hong W, et al: An abundant erythroid protein that stabilizes free alpha-haemoglobin. *Nature* 417(6890):758, 2002
- Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, et al: Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 164:59, 1991
- Konje JC, Murphy P, de Chazal R, et al: Severe factor X deficiency and successful pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 101:910, 1994
- Konkle BA: Disorder of platelets and vessel wall. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, p 718
- Koshy M, Burd L, Wallace D, et al: Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease: a randomized cooperative study. *N Engl J Med* 319:1447, 1988
- Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, et al: Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 87(1):15, 2012
- Krafft A, Perewusnyk G, Hänseler E, et al: Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomized placebo-controlled study. *BJOG* 112:445, 2005
- Kujovich JL: Von Willebrand disease and pregnancy. *J Thromb Haemost* 3:246, 2005
- Kumar KJ, Asha N, Murthy DS, et al: Maternal anemia in various trimesters and its effect on newborn weight and maturity: an observational study. *Int J Prev Med* 4(2):193, 2013
- Kumar R, Advani AR, Sharan J, et al: Pregnancy induced hemolytic anemia: an unexplained entity. *Ann Hematol* 80:623, 2001
- Kumar RM, Rizk DEE, Khuranna A:  $\beta$ -Thalassemia major and successful pregnancy. *J Reprod Med* 42:294, 1997
- Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al: Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 363(20):1889, 2010
- Kwon JY, Lee Y, Shin JC, et al: Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynecol Obstet* 95:115, 2006
- Lam YH, Tang MHY, Lee CP, et al: Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha-thalassemia at 12 to 13 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 180:148, 1999
- Lao TT, Lewinsky RM, Ohlsson A, et al: Factor XII deficiency and pregnancy. *Obstet Gynecol* 78:491, 1991
- Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, et al: Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006896, 2013
- Lavery S: Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 144(3):303, 2009
- Letsky EA: Hematologic disorders. In Barron WM, Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy*, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2000, p 267
- Leung TY, Lao TT: Thalassemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26(1):37, 2012
- Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, et al: Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenia purpura. *Transfusion* 49(1):118, 2009
- Lin K, Barton MB: Screening for hemoglobinopathies in newborns: reaffirmation update for the U.S. Preventative Task Force. AHRQ Publication No 07-05104-EF-1, 2007
- Lipkind HS, Kurtis JD, Powrie R, et al: Acquired von Willebrand disease: management of labor and delivery with intravenous dexamethasone, continuous factor concentrate, and immunoglobulin infusion. *Am J Obstet Gynecol* 192:2067, 2005
- Lipton JM, Ellis SR: Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 23(2):261, 2009
- Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, et al: Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr* 83(6):609, 1994
- Lubetsky A, Schulman S, Varon D, et al: Safety and efficacy of continuous infusion of a combined factor VIII–von Willebrand factor (vWF) concentrate (Haemate-P) in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 81:229, 1999
- Luewan S, Srisupundit K, Tongsong T: Outcomes of pregnancies complicated by beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Int J Gynaecol Obstet* 104(3):203, 2009
- Luewan S, Tongprasert F, Srisupundit K, et al: Fetal myocardial performance (Tei) index in fetal hemoglobin Bart's disease. *Ultraschall Med* 34(4):355, 2013
- Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, et al: Pregnancy complicated by hemoglobin CC and C–beta-thalassemia disease. *Obstet Gynecol* 76:324, 1990
- Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, et al: Pregnancy complicated by hereditary spherocytosis. *Obstet Gynecol* 79:735, 1992
- Magann EF, Bass D, Chauhan SP, et al: Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 171:1148, 1994
- Maigne G, Ferlicot S, Galacteros F, et al: Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. *Medicine* 89(1):18, 2010
- Mannucci PM: Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 351:683, 2004
- Mannucci PM, Tuddenham EGD: The hemophilias—from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 344:1773, 2001
- Marti-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G, et al: Interventions for treating painful sickle cell crisis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006786, 2009
- Martin-Salces M, Jimenez-Yuste V, Alvarez MT, et al: Factor XI deficiency: review and management in pregnant women. *Clin Appl Thromb Hemost* 16(2):209, 2010
- Maymon R, Strauss S, Vaknin Z, et al: Normal sonographic values of maternal spleen size throughout pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 32(12):1827, 2006
- McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, et al: Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion* 48(8):1754, 2008
- Medoff BD, Shepard JO, Smith RN, et al: Case 17–2005: a 22-year-old woman with back and leg pain and respiratory failure. *N Engl J Med* 352:2425, 2005
- Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al: Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Sys Rev* 1:CDE003595, 2009
- Miller DP, Kaye JA, Shea K, et al: Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology* 15:208, 2004
- Moake JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347:589, 2002
- Moake JL: Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 41:4, 2004
- Mockenhaupt FP, Mandelkow J, Till H, et al: Reduced prevalence of *Plasmodium falciparum* infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency. *Trop Med Int Health* 8:118, 2003



- Moise KJ Jr: Umbilical cord stem cells. *Obstet Gynecol* 106:1393, 2005
- Morkbak AL, Hvas AM, Milman N, et al: Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica* 92:1711, 2007
- Moschcowitz E: An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med* 36:89, 1925
- Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, et al: Relation of haemoglobin levels in first and second trimester to outcome of pregnancy. *Lancet* 1:992, 1986
- Musclow CE, Goldenberg H, Bernstein EP, et al: Factor XI deficiency presenting as hemarthrosis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 157:178, 1987
- Myers B, Pavorod S, Kean L, et al: Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG* 114:643, 2007
- Naderi M, Eshghi P, Cohan N, et al: Successful delivery in patients with FXIII deficiency receiving prophylaxis: report of 17 cases in Iran. *Haemophilia* 18(5):773, 2012
- Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH: The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev* 17(3):167, 2003
- Nance D, Josephson NC, Paulyson-Nunez K, et al: Factor X deficiency and pregnancy: preconception counselling and therapeutic options. *Haemophilia* 18(3):e277, 2012
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG: Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 209:1.e1, 2013
- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117(16):4190, 2011
- Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al: von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 14(2):171, 2008
- Niittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, et al: Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol* 73:431, 2004
- Ngô C, Kayem G, Habibi A, et al: Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 152(2):138, 2010
- Nguyen JS, Marinopoulos SS, Ashar BH, et al: More than meets the eye. *N Engl J Med* 355:1048, 2006
- Odame JE, Chan AK, Breakey VR: Factor XIII deficiency management: a review of the literature. *Blood Coag Fibrinolysis* Jan 7, 2014 [Epub ahead of print]
- Okusayna BO, Oladapo OT: Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. *Cochrane Database Syst* 12:CD01378, 2013
- Olmes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al: Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 367(1):11, 2012
- Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE: Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. *Br J Haematol* 125(2):243, 2004
- Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O: Hematopoietic stem cell transplantation for children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007001, 2009
- Pacheco LD, Constantine MM, Saade GR: von Willebrand disease and pregnancy: a practical approach for the diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 203(3):194, 2010
- Pajor A, Lehoczy D, Szakács Z: Pregnancy and hereditary spherocytosis. *Arch Gynecol Obstet* 253:37, 1993
- Parker C: Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 373(9665):759, 2009
- Parker C, Omine M, Richards S, et al: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106:3699, 2005
- Payne SD, Resnik R, Moore TR, et al: Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 177(1):149, 1997
- Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, et al: Bernard-Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia* 16(4):584, 2010
- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, et al: Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD004736, 2012
- Peng TC, Kickler TS, Bell WR, et al: Obstetric complications in a patient with Bernard-Soulier syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 165:425, 1991
- Pinto FO, Roberts I: Cord blood stem cell transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 141(3):309, 2008
- Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 358:1362, 2008
- Prabu P, Parapia LA: Bernard-Soulier syndrome in pregnancy. *Clin Lab Haem* 28:198, 2006
- Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA: Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 124:855, 1976
- Pritchard JA, Scott DE: Iron demands in pregnancy. In Hallberg L, Harwerth HG, Vanotti A (eds): *Iron Deficiency Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy*. New York, Academic Press, 1970
- Pritchard JA, Scott DE, Whalley PJ, et al: The effects of maternal sickle cell hemoglobinopathies and sickle cell trait on reproductive performance. *Am J Obstet Gynecol* 117:662, 1973
- Provan D, Weatherall D: Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 355:1260, 2000
- Puig A, Dighe AS: Case 20-2013: a 29-year-old man with anemia and jaundice. *N Engl J Med* 368(26):2502, 2013
- Rabinerson D, Fradin Z, Zeidman A, et al: Vulvar hematoma after cunnilingus in a teenager with essential thrombocythemia: a case report. *J Reprod Med* 52:458, 2007
- Rac MWF, Crawford NM, Worley KC: Extensive thrombosis and first-trimester pregnancy loss caused by sticky platelet syndrome. *Obstet Gynecol* 117(2 part 2):501, 2011
- Ramahi AJ, Lewkow LM, Dombrowski MP, et al: Sickle cell E hemoglobinopathy and pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:493, 1988
- Ramin SM, Vidæff AC, Yeomans ER, et al: Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 108:1531, 2006
- Randi ML, Barbone E, Rossi C, et al: Essential thrombocythemia and pregnancy. A report of six normal pregnancies in five untreated patients. *Obstet Gynecol* 83:915, 1994
- Ray JG, Burrows RF, Ginsberg JS, et al: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* 30(3):103, 2000
- Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al: Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 159:56, 1988
- Rees DC, Olujuhunbe AD, Parker NE, et al: Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 120:744, 2003
- Ren A, Wang J, Ye RW, et al: Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 98:124, 2007
- Rink BD, Gonik B, Chmait RH, et al: Maternal hemolysis after intravenous immunoglobulin treatment in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 121(2 Pt 2 Suppl 1):471, 2013
- Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, et al: The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematol* 90: 1477, 2005
- Rogers DT, Molokie R: Sickle cell disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 37(2):223, 2010
- Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al: Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 289:1130, 2003
- Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL: Routine maternal platelet count: an assessment of a technologically driven screening practice. *Am J Obstet Gynecol* 179:573, 1998
- Sadler JE, Ponca M: Antibody-mediated thrombotic disorders: thrombotic disorders: thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al (eds): *Williams Hematology*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2010, p 2163
- Sánchez-Luceros A, Farias CE, Amaral MM, et al: von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost* 92(6):1320, 2004
- Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al: Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 87:3045, 1996
- Santoro RC, Prejanò S: Postpartum-acquired haemophilia A: a description of three cases and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 20(6):461, 2009
- Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, et al: High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risk for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 96:741, 2000
- Scaradavou A: HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 16:73, 2002
- Schwartz RS: Immune thrombocytopenic purpura—from agony to agonist. *N Engl J Med* 357:2299, 2007
- Scott JR, Rote NS, Cruikshank DP: Antiplatelet antibodies and platelet counts in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 145:932, 1983



- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al: British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 158(3):323, 2012
- Serjeant GR, Hambleton I, Thame M: Fecundity and pregnancy outcome in a cohort with sickle cell-haemoglobin C disease followed from birth. *BJOG* 112:1308, 2005
- Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, et al: Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 103:1278, 2004
- Serjeant GR, Serjeant BE, Mason KP, et al: The changing face of homozygous sickle cell disease: 102 patients over 60 years. *Int J Lab Hematol* 31(6):585, 2009
- Sharma JB, Jain S, Mallika V, et al: A prospective, partially randomized study of pregnancy outcomes and hematologic responses to oral and intramuscular iron treatment in moderately anemic pregnant women. *Am J Clin Nutr* 79:116, 2004
- Shau WY, Hsieh CC, Hsieh TT, et al: Factors associated with endometrial bleeding in continuous hormone replacement therapy. *Menopause* 9:188, 2002
- Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R, et al: Beta-thalassemia minor during pregnancy. *Obstet Gynecol* 103:1273, 2004
- Shenoy S: Umbilical cord blood: an evolving stem cell source for sickle cell disease transplants. *Stem Cells Transl Med* 2(5):337, 2013
- Sieunarine K, Shapiro S, Al Obaidi MJ, et al: Intravenous anti-D immunoglobulin in the treatment of resistant immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *BJOG* 114(4):505, 2007
- Singh A, Harnett MJ, Connors JM, et al: Factor XI deficiency and obstetrical anesthesia. *Anesth Analg* 108:1882, 2009
- Sirichotiyakul S, Saetung R, Sanguansermisri T: Prenatal diagnosis of beta-thalassemia/Hb E by hemoglobin typing compared to DNA analysis. *Hemoglobin* 33(1):17, 2009
- Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al: Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 341:14, 1999
- Spivak JL: Polycythemia vera and other myeloproliferative diseases. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, p 671
- Srivorakun H, Fucharoen G, Sae-Ung N, et al: Analysis of fetal blood using capillary electrophoresis system: a simple method for prenatal diagnosis of severe thalassemia diseases. *Eur J Haematol* 83(1):79, 2009
- Stabler SP: Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *N Engl J Med* 368(2):149, 2013
- Stalder MP, Rovó A, Halter J, et al: Aplastic anemia and concomitant autoimmune diseases. *Ann Hematol* 88(7):659, 2009
- Starksen NF, Bell WR, Kickler TS: Unexplained hemolytic anemia associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 146:617, 1983
- Stuart MJ, Nagel RL: Sickle-cell disease. *Lancet* 364:1343, 2004
- Sun PM, Wilburn W, Raynor D, et al: Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 184:1127, 2001
- Taylor DJ, Mallen C, McDougal N, et al: Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 89:1011, 1982
- Tefferi A, Soldberg LA, Silverstein MN: A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 109:141, 2000
- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al: Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 119(12):1529, 2012
- Thame M, Lewis J, Trotman H, et al: The mechanisms of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease. *Pediatrics* 120:e677, 2007
- Tita ATN, Biggio JR, Chapman V, et al: Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait. *Obstet Gynecol* 110:1113, 2007
- Tran TD, Tran T, Simpson JA, et al: Infant motor development in rural Vietnam and intrauterine exposures to anaemia, iron deficiency and common mental disorders: a prospective community-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:8, 2014
- Trehan AK, Fergusson ILC: Congenital afibrinogenemia and successful pregnancy outcome. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 98:722, 1991
- Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, et al: A systematic review: the use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 18(1):25, 2012
- Tsaras G, Owusu-Ansah, Boateng FO, et al: Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med* 122(6):507, 2009
- Tuck SM, Studd JWW, White JM: Pregnancy in women with sickle cell trait. *Br J Obstet Gynaecol* 90:108, 1983
- Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, et al: Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion* 49(5):863, 2009
- Urato AC, Repke JT: May-Hegglin anomaly: a case of vaginal delivery when both mother and fetus are affected. *Am J Obstet Gynecol* 179:260, 1998
- Vandevijvere S, Amsalkhir S, Oyen HV, et al: Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. *J Acad Nutr Diet* 113(5):659, 2013
- Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al: Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 110:267, 2007
- Veille J, Hanson R: Left ventricular systolic and diastolic function in pregnant patients with sickle cell disease. *Am J Obstet Gynecol* 170:107, 1994
- Verstraete S, Verstraete R: Successful epidural analgesia for a vaso-occlusive crisis of sickle cell disease during pregnancy: a case report. *J Anesth* 26(5):783, 2012
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al: Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 342:1855, 2000
- Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, et al: Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 199:125.e1, 2008
- Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al: Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 142(6):859, 2008
- von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, et al: Mean maternal second-trimester hemoglobin concentration and outcome of pregnancy: a population based study. *Clin Appl Thromb/Hemost* 14:19, 2008
- Wax JR, Pinette MG, Cartin A, et al: Pyruvate kinase deficiency complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:553, 2007
- Weatherall D: The thalassemias: disorders of globin chain synthesis. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al (eds): *Williams Hematology*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2010, p 675
- Weatherall DJ: Single gene disorders or complex traits: lessons from the thalassemias and other monogenic diseases. *BMJ* 321:1117, 2000a
- Weatherall DJ, Provan AB: Red cell I: inherited anaemias. *Lancet* 355:1169, 2000b
- Webert KE, Mittal R, Sigouin C, et al: A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 102:4306, 2003
- Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352:1011, 2005
- Wiegman MF, DeGroot JC, Jansonius NM, et al: Long-term visual functioning after eclampsia. *Obstet Gynecol* 119(5):959, 2012
- Winder AD, Johnson S, Murphy J, et al: Epidural analgesia for treatment of a sickle cell crisis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 2):495, 2011
- Wright DE, Rosovsky RP, Platt MY: Case 36-2013: a 38-year-old woman with anemia and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 369:21, 2013
- World Health Organization (Geneva): Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. 2012. Available at: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily\\_ifa\\_supp\\_pregnant\\_women/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_ifa_supp_pregnant_women/en/). Accessed September 19, 2013
- Yamamoto T, Fujimura Y, Emoto Y, et al: Autopsy case of sudden maternal death from thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Res* 39(1):351, 2013
- Yawata Y, Kanzaki A, Yawata A, et al: Characteristic features of the genotype and phenotype of hereditary spherocytosis in the Japanese population. *Int J Hematol* 71:118, 2000
- Ye L, Chang JC, Lin C, et al: Induced pluripotent stem cells offer new approach to therapy in thalassemia and sickle cell anemia and option in prenatal diagnosis in genetic diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 16(24):9826, 2009
- Yeomans E, Lowe TW, Eigenbrodt EH, et al: Liver histopathologic findings in women with sickle cell disease given prophylactic transfusion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 163:958, 1990
- Yi JS, Moertel CL, Baker KS: Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr* 154:766, 2009
- Young NS: Aplastic anemia. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, p 663
- Yu CKH, Stasiowska E, Stephens A, et al: Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and haematology clinic. *J Obstet Gynaecol* 29(6):512, 2009
- Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, et al: A randomized placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin  $\geq 13.2$  g/dl. *BJOG* 114:684, 2007



# Diabetes Melito

TIPOS DE DIABETES ..... 1125

DIABETES PRÉ-GESTACIONAL ..... 1126

DIAGNÓSTICO ..... 1127

EFEITOS FETAIS ..... 1127

EFEITOS MATERNOS..... 1131

MANEJO DO DIABETES NA GRAVIDEZ ..... 1134

DIABETES GESTACIONAL ..... 1136

RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO ..... 1136

EFEITOS MATERNOS E FETAIS ..... 1139

MANEJO..... 1140

De acordo com o National Center for Health Statistics (2013), o número de adultos diagnosticados com diabetes nos Estados Unidos triplicou de 6,9 milhões em 1991 para 20,9 milhões em 2011. Surpreendentemente, os Centers for Disease Control and Prevention (2010) estimaram que o número de americanos com diabetes irá variar de 1 em 3 até 1 em 5 por volta do ano 2050. As razões para essa elevação incluem população mais velha com maior probabilidade de desenvolver diabetes tipo 2, aumento nos grupos minoritários com risco particular para diabetes tipo 2 e aumento drástico na obesidade, também chamada de diabetes. Esse termo reflete a forte relação do diabetes com a atual epidemia de obesidade nos Estados Unidos e salienta a crucial necessidade de intervenções na dieta e no estilo de vida para alterar a trajetória de ambos.

Há um profundo interesse em eventos que precedem o diabetes e isso inclui o ambiente do útero, onde se acredita que o vestígio inicial pode ter efeitos tardios durante a vida (Saudek, 2002). Por exemplo, exposição dentro do útero à hiperglicemia materna leva à hiperinsulinemia fetal, causando

aumento nas células adiposas fetais, que leva à obesidade e resistência à insulina na infância (Feig e Palda, 2002). Isso, por sua vez, causa tolerância diminuída à glicose e ao diabetes na vida adulta. Esse ciclo de exposição fetal ao diabetes que leva à obesidade infantil e à intolerância à glicose foi registrado em índios Pima e em uma população heterogênea de Chicago (Silverman, 1995).

TIPOS DE DIABETES

Em mulheres não grávidas, o tipo de diabetes é baseado na sua etiopatogênese presumida e nas suas manifestações fisiopatológicas. A deficiência absoluta de insulina caracteriza o *diabetes tipo 1*. Em comparação, a secreção defeituosa de insulina, resistência à insulina ou produção de glicose aumentada caracteriza o *diabetes tipo 2* (Tabela 57-1). Em geral, os dois tipos são precedidos por um período de homeostasia de glicose anormal. Os termos diabetes melito insulino-dependente (DMID) e diabetes melito não insulino-dependente (DMNID) não são mais usados. A destruição da célula  $\beta$ -pancreática pode começar em qualquer idade, mas o diabetes tipo 1 é clinicamente aparente muitas vezes antes dos 30 anos. O diabetes tipo 2 costuma se desenvolver com o aumento da idade, mas é cada vez mais identificado em adolescentes obesas.

Classificação durante a gravidez

O diabetes é a complicação médica mais comum da gravidez. As mulheres podem ser separadas naquelas que eram conhecidas como tendo diabetes antes da gravidez – *pré-gestacional* ou *clínico* e naquelas diagnosticadas durante a gravidez – *gestacional*. A incidência de diabetes complicando a gravidez aumentou cerca de 40% entre 1989 e 2004 (Getahun, 2008). Em 2006, mais de 179.000 mulheres americanas, 4,2%, tiveram gestações coexistentes com alguma forma de diabetes (Martin, 2009). As mulheres afro-americanas, americanas nativas,



TABELA 57-1 Classificação etiológica do diabetes melito

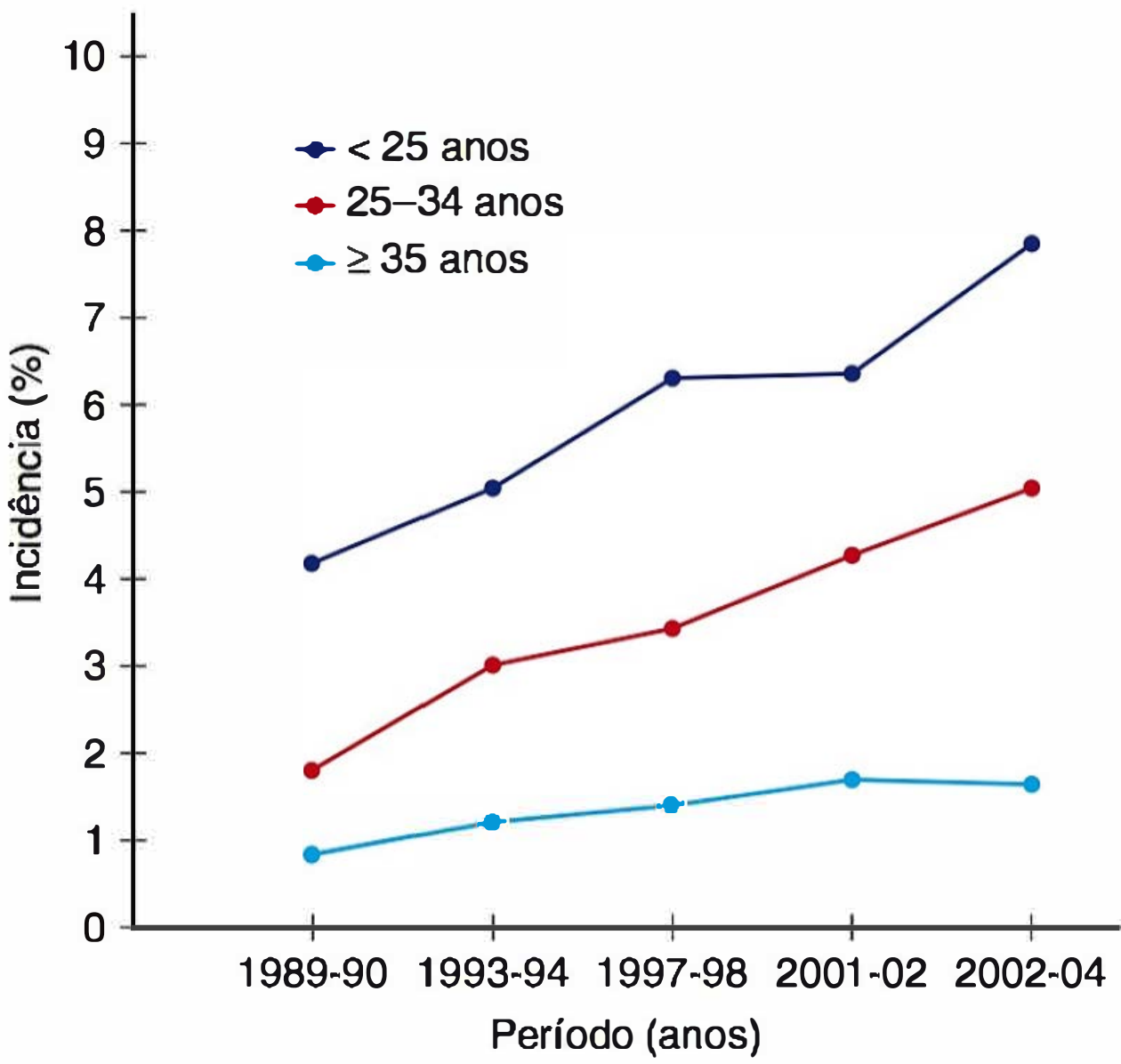
<b>Tipo 1:</b> destruição de células-β, geralmente deficiência de insulina absoluta Imunomediada Idiopático
<b>Tipo 2:</b> varia de resistência à insulina predominante até um defeito secretório de insulina com resistência à insulina predominante
<b>Outros tipos</b> Mutações genéticas da função da célula-β – DJIM 1 a 6, outras Defeitos genéticos na ação da insulina Síndromes genéticas, como Down, Klinefelter, Turner Doenças do pâncreas exócrino, por exemplo, pancreatite, fibrose cística Endocrinopatias, como síndrome de Cushing, feocromocitoma, outras Induzido por fármacos ou produtos químicos, por exemplo, glicocorticosteroides, tiazidas, agonistas β-adrenérgicos, outros Infecções – rubéola congênita, citomegalovírus, vírus <i>coxsackie</i>
<b>Diabetes gestacional</b>

DJIM, diabetes do jovem de início na maturidade.  
Adaptada de Powers, 2012.

asiáticas e hispânicas têm risco mais alto de diabetes gestacional comparadas com mulheres brancas (Ferrara, 2007). A incidência crescente de diabetes gestacional nos últimos 15 anos, mostrada na **Figura 57-1**, é semelhante à estatística para obesidade (**Capítulo 4**).

■ **Classificação de White na gravidez**

Até a metade dos anos 1990, a classificação de Priscilla White para diabetes durante a gravidez era a chave do tratamento. Hoje, a classificação de White é usada com menos frequência, mas seu papel continua importante. Como a maior parte da literatura atualmente citada contém dados dessas classificações antigas, a classificação recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (1986) é mostrada na **Tabela 57-2**.



**FIGURA 57-1** Incidência de diabetes gestacional específico da idade do National Hospital Discharge Survey Data de aproximadamente 59 milhões de nascimentos nos EUA de 1989 até 2004. (Adaptada de Getahun, 2008.)

Há alguns anos, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012, 2013) não recomenda mais a classificação de White. Em vez disso, hoje o foco é sobre se o diabetes foi diagnosticado pela primeira vez durante a gravidez ou antecede a gravidez. Atualmente muitos recomendam a adoção da classificação proposta pela American Diabetes Association (ADA), como mostrado na **Tabela 57-3**.

**DIABETES PRÉ-GESTACIONAL**

A prevalência em geral crescente do diabetes tipo 2 e, em particular, em pessoas mais jovens tem levado a um aumento no número de gestações com essa complicação (Ferrara, 2007). No condado de Los Angeles, Baraban e colaboradores (2008)

TABELA 57-2 Esquema de classificação usado desde 1986 até 1994 para diabetes que complica a gravidez

Classe	Início	Nível de glicose no plasma		Terapia
		Em jejum	2 horas pós-prandial	
A <sub>1</sub>	Gestacional	< 105 mg/dL	< 120 mg/dL	Dieta
A <sub>2</sub>	Gestacional	> 105 mg/dL	> 120 mg/dL	Insulina
Classe	Idade de início (anos)	Duração (anos)	Doença vascular	Terapia
B	Mais de 20	< 10	Nenhuma	Insulina
C	10 a 19	10 a 19	Nenhuma	Insulina
D	Antes dos 10	> 20	Retinopatia benigna	Insulina
F	Qualquer	Qualquer	Nefropatia <sup>a</sup>	Insulina
R	Qualquer	Qualquer	Retinopatia proliferativa	Insulina
H	Qualquer	Qualquer	Cardíaca	Insulina

<sup>a</sup>Quando diagnosticada durante a gravidez: proteinúria ≥ 500 mg/24 h antes de 20 semanas de gestação.



TABELA 57-3 Sistema de classificação proposto para diabetes na gravidez

<b>Diabetes gestacional:</b> diabetes diagnosticado durante a gravidez que não é evidentemente diabetes clínico (tipo 1 ou tipo 2)	
<b>Diabetes tipo 1:</b> Diabetes que resulta de destruição de célula-β, normalmente levando à deficiência de insulina absoluta a. Sem complicações vasculares b. Com complicações vasculares (especificar qual)	<b>Diabetes tipo 2:</b> Diabetes por secreção inadequada de insulina com resistência à insulina aumentada a. Sem complicações vasculares b. Com complicações vasculares (especificar qual)
<b>Outros tipos de diabetes:</b> de origem genética, associado à doença pancreática, induzido por fármaco ou por produtos químicos	

Dados da American Diabetes Association, 2012.

registraram que a prevalência ajustada para a idade triplicou de 14,5 casos por 1.000 mulheres em 1991 para 47,9 casos por 1.000 em 2003. Portanto, o número de mulheres grávidas com diabetes que não foi diagnosticado antes da gravidez está crescendo. Muitas mulheres que descobriram ter diabetes gestacional provavelmente têm diabetes tipo 2 que não foi previamente diagnosticado (Feig, 2002). De fato, 5 a 10% das mulheres com diabetes gestacional têm diabetes imediatamente após a gravidez.

■ Diagnóstico

As mulheres com altos níveis de glicose no plasma, glicosúria e cetoacidose não apresentam nenhum problema no diagnóstico. De forma similar, as mulheres com um nível de glicose no plasma randômico maior que 200 mg/dL mais sinais e sintomas clássicos, como polidipsia, poliúria e perda de peso inexplicada ou glicose em jejum excedendo 125 mg/dL são consideradas pela American Diabetes Association (2012) como tendo diabetes clínico. As mulheres com apenas distúrbio metabólico mínimo podem ser difíceis de identificar. Para diagnosticar diabetes clínico na gravidez, o International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel (2010) recomenda valores limites para níveis de glicose em jejum ou no plasma randômico e de hemoglobina glicosilada (A<sub>1c</sub>) no início do cuidado pré-natal (Tabela 57-4). Não houve consenso sobre se o teste deve ser universal ou limitado àquelas mulheres classificadas como de alto risco. Independentemente, a tentativa diagnóstica de diabetes manifesto durante a gravidez com base nesses limites deve ser confirmada após o parto. Os fatores de risco para metabolismo de carboidrato prejudicado em mulhe-

res grávidas incluem uma forte história familiar de diabetes, parto anterior de um bebê grande, glicosúria persistente ou perdas fetais inexplicadas.

■ Impacto sobre a gravidez

Com diabetes pré-gestacional, ou clínico, o embrião, o feto e a mãe comumente experimentam complicações graves diretamente atribuídas ao diabetes. A probabilidade de resultados bem-sucedidos com diabetes clínico está um pouco relacionada ao grau de controle glicêmico, porém mais importante, ao grau de doença cardiovascular ou renal subjacente. Portanto, estágios em progresso da classificação de White, vistos na Tabela 57-2, são inversamente relacionados aos resultados de gravidez favoráveis. Como um exemplo mostrado na Tabela 57-5, os dados de Yang e colaboradores (2006) descrevem os resultados de gravidez nocivos do diabetes clínico. Essas complicações maternas e fetais são descritas nas seções seguintes.

Efeitos fetais

**Abortamento espontâneo.** Vários estudos têm mostrado que o abortamento precoce está associado a controle glicêmico insatisfatório. Em 215 mulheres com diabetes tipo 1 selecionadas para cuidado pré-natal antes de nove semanas, 24% tiveram um abortamento precoce (Rosenn, 1994). Apenas aquelas cujas concentrações iniciais de glico-hemoglobina A<sub>1c</sub> eram maiores que 12% ou cujas concentrações de glicose pré-prandial persistentes eram superiores a 120 mg/dL, estavam em risco

TABELA 57-4 Diagnóstico de diabetes manifesto na gravidez<sup>a</sup>

Medida de glicemia	Limites
Glicose plasmática em jejum	Pelo menos 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
Hemoglobina A <sub>1c</sub>	Pelo menos 6,5%
Glicose no plasma randômico	Pelo menos 11,1 mmol/L (200 mg/dL) mais confirmação

<sup>a</sup>Aplicar para mulheres sem diabetes diagnosticado antes da gravidez. A decisão para realizar teste sanguíneo para avaliação de glicemia em todas as mulheres grávidas ou apenas nas mulheres com características que indicam um alto risco para diabetes é baseada na frequência histórica do metabolismo de glicose anormal na população e nas circunstâncias locais. Modificada do International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010.

TABELA 57-5 Resultados da gravidez em nascimentos na Nova Escócia de 1988 até 2002 em mulheres com e sem diabetes pré-gestacional

Fator	Diabética (n = 516) %	Não diabética (n = 150.598) %	Valor p
Hipertensão gestacional	28	9	< 0,001
Parto pré-termo	28	5	< 0,001
Macrossomia	45	13	< 0,001
Restrição de crescimento fetal	5	10	< 0,001
Natimorto	1,0	0,4	0,06
Mortes perinatais	1,7	0,6	0,004

Adaptada de Yang, 2006.



aumentado. Em uma outra análise de 127 mulheres hispânicas com diabetes pré-gestacional, controle glicêmico insatisfatório, definido por concentrações de glico-hemoglobina A<sub>1c</sub> maior que 7%, foi associado a um aumento limite no índice de abortamento espontâneo (Galindo, 2006).

**Parto pré-termo** O diabetes clínico é um fator de risco incontestável para nascimento pré-termo. Eidem e colaboradores (2011) analisaram 1.307 nascimentos em mulheres com diabetes pré-gestacional tipo 1 a partir do registro médico de nascimentos da Noruega. Mais de 26% tiveram nascimento pré-termo em comparação a 6,8% na população obstétrica geral. Além disso, quase 60% foram partos pré-termo indicados, isto é, devido a complicações obstétricas ou médicas. No estudo canadense mostrado na **Tabela 57-5**, a incidência de parto pré-termo foi de 28%, um aumento de cinco vezes comparado ao de sua população normal.

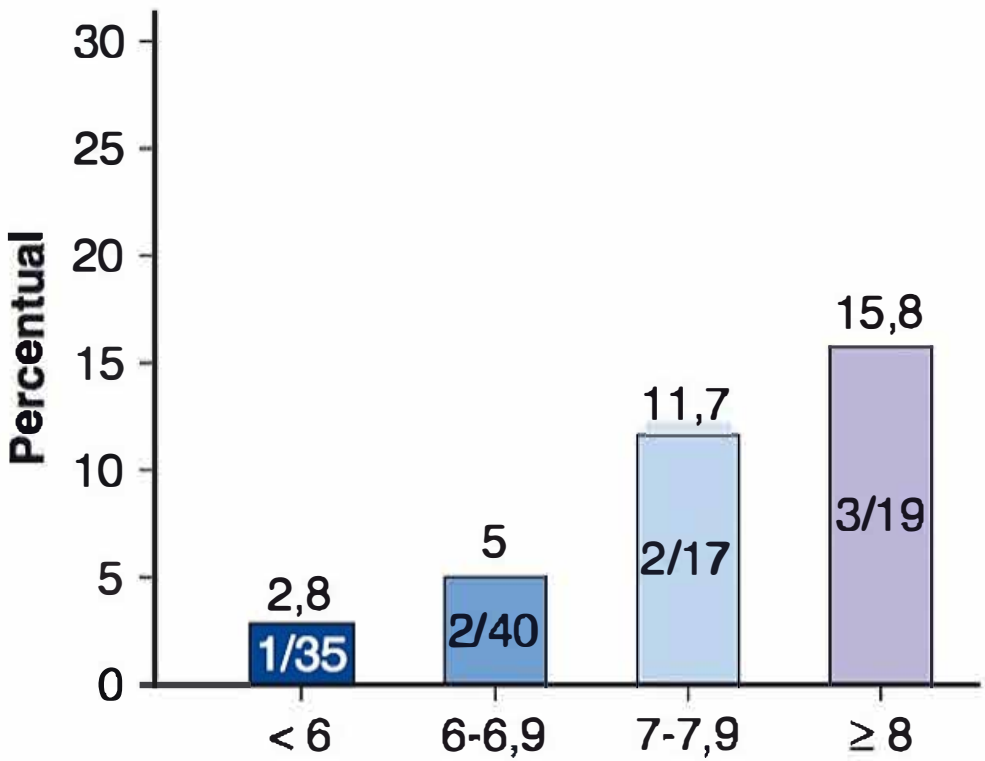
**Malformações** A incidência de malformações principais em mulheres com diabetes tipo 1 é duplicada e aproxima-se de 5% (Eidem, 2010; Sheffield, 2002). Essas são responsáveis por quase 50% das mortes perinatais nas gestações diabéticas. Um risco duas vezes maior de malformações congênicas principais em mulheres norueguesas com diabetes pré-gestacional tipo 1 incluiu malformações cardiovasculares que eram responsáveis por mais da metade das anomalias (**Tabela 57-6**). No National Birth Defects Prevention Study, o risco de um defeito cardíaco isolado foi quatro vezes maior em mulheres com diabetes pré-gestacional comparado ao risco duas vezes mais alto de defeitos não cardíacos (Correa, 2008). A sequência de regressão caudal é uma malformação rara frequentemente associada a diabetes materno (Garne, 2012).

Em geral, acredita-se que o risco aumentado de malformações graves é a consequência de diabetes mal controlado, tanto pré-concepcionalmente quanto no início da gravidez. Conforme mostrado na **Figura 57-2**, Galindo e colaboradores (2006) demonstraram correlação entre glico-hemoglobina A<sub>1c</sub> materna aumentada na primeira consulta pré-natal e malformações *major*. Eriksson (2009) concluiu que a etiologia era multifatorial. Pelo menos três reações em cadeias moleculares inter-relacionadas foram ligadas à hiperglicemia materna e podem explicar o mecanismo por trás do controle glicêmico

**TABELA 57-6** Anomalias congênicas em fetos de 91 mulheres com diabetes tipo 1 entre 1999 e 2004 na Noruega

Sistema de órgão	Fetos afetados n (%)
Cardiovascular	47 (52)
Musculoesquelético	11 (12)
Urogenital	8 (9)
SNC	4 (4)
Gastrointestinal	2 (2)
Cromossômica	3 (3)
Outros	9 (10)
Múltiplos órgãos	7 (8)

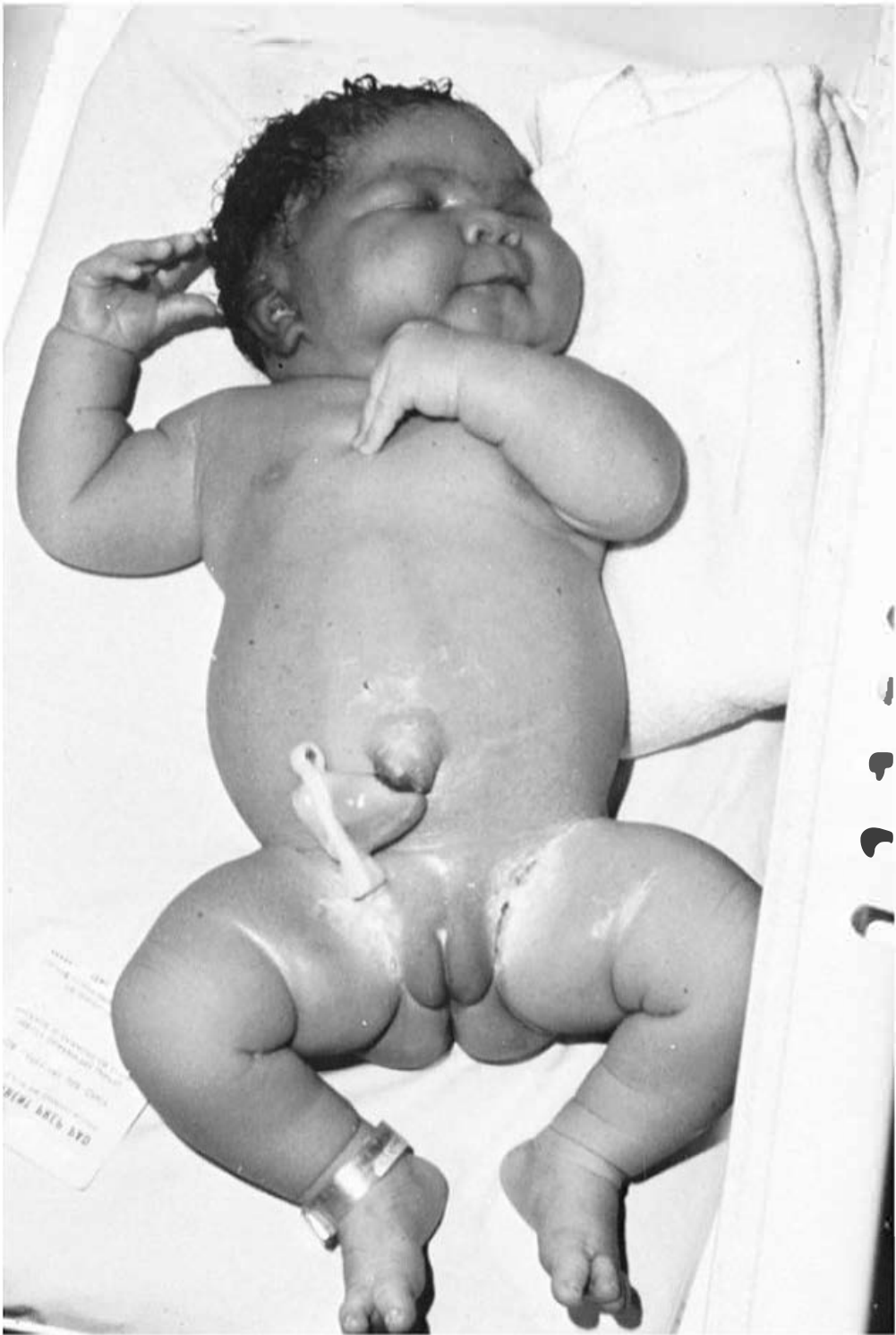
SNC, sistema nervoso central.  
Dados de Eidem, 2010.



**FIGURA 57-2** A frequência de malformações congênicas principais em recém-nascidos de mulheres com diabetes pré-gestacional estratificado por níveis de hemoglobina A<sub>1c</sub> na primeira consulta pré-natal. (Dados de Galindo, 2006.)

insatisfatório e o risco aumentado de malformações principais (Reece, 2012). Estas incluem alterações no metabolismo lipídico celular, produção excessiva de radicais de superóxido tóxico e ativação de morte celular programada. Por exemplo, Morgan e colaboradores (2008) demonstraram que o estresse oxidativo induzido por hiperglicemia inibiu a migração de células da crista neural cardíaca em embriões de fêmeas de camundongos diabéticos.

**Crescimento fetal alterado** A restrição de crescimento fetal pode resultar de malformações congênicas ou de privação de substrato decorrente de doença vascular materna avançada



**FIGURA 57-3** Este neonato macrossômico de 6.050 g nasceu de uma mãe com diabetes gestacional.



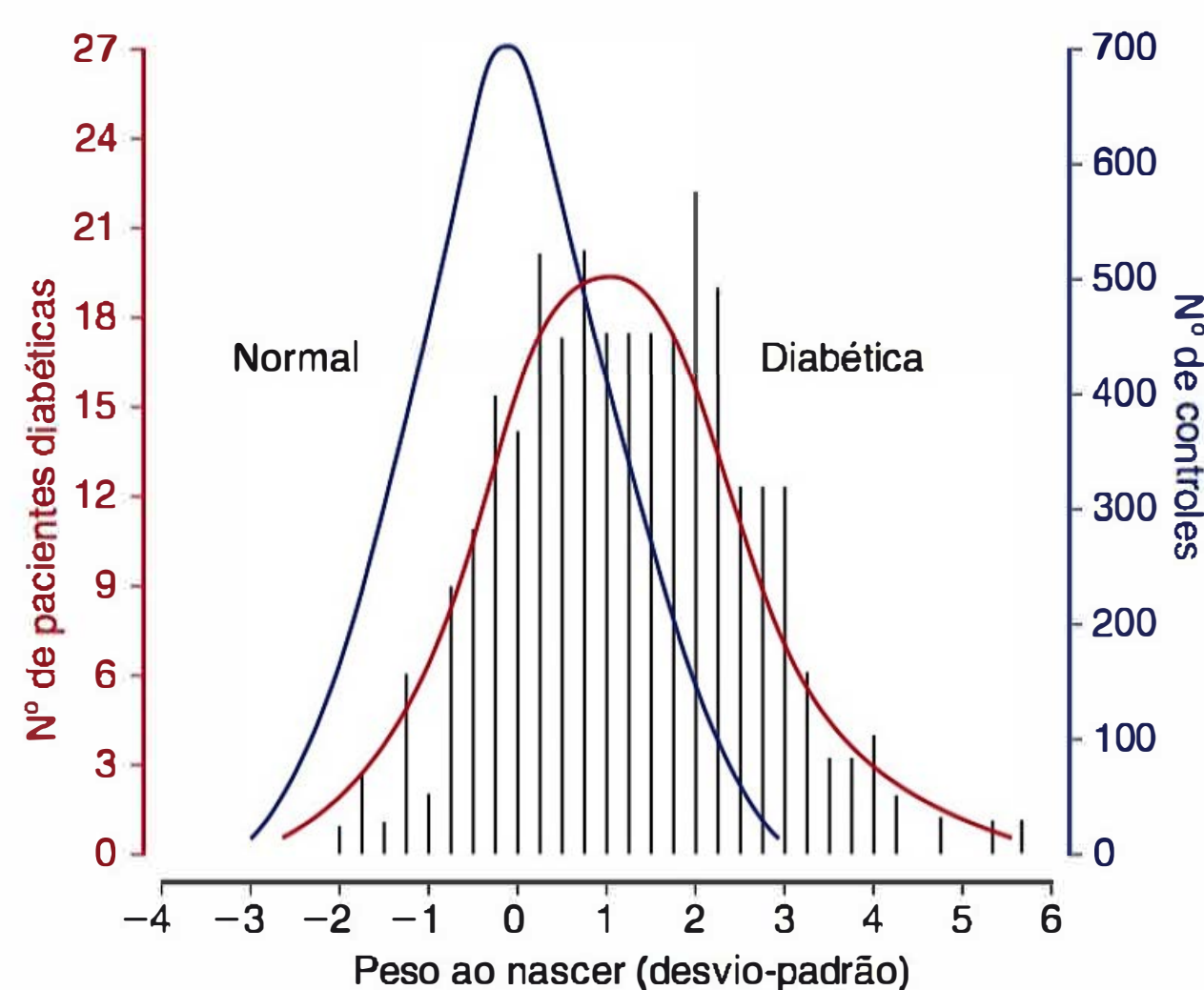
da. Contudo, o crescimento fetal excessivo é mais típico do diabetes pré-gestacional. A hiperglicemia materna induz hiperinsulinemia fetal, principalmente durante a segunda metade da gestação, que sucessivamente estimula crescimento somático excessivo ou macrosomia. Exceto o cérebro, muitos órgãos fetais são afetados pela macrosomia que costuma caracterizar o feto de uma mulher diabética. Estes são descritos como antropometricamente diferentes de outros fetos grandes para a idade gestacional (GIG) (Durnwald, 2004; McFarland, 2000). Especificamente, os fetos cujas mães são diabéticas têm depósito de gordura excessivo sobre os ombros e o tronco, que os predispõe à distocia de ombro ou cesariana (Figura 57-3).

A incidência de macrosomia eleva-se significativamente quando concentrações de glicose no sangue materno excedem 130 mg/dL (Hay, 2012). Hammoud e colaboradores (2013) relataram que os índices de macrosomia para mulheres nórdicas com diabetes tipo 1, tipo 2 ou gestacional eram 35, 28 e 24%, respectivamente. Conforme mostrado na Figura 57-4, a distribuição de peso ao nascer dos fetos de mães diabéticas é desviada para pesos ao nascer constante até maiores comparados aos das gestações normais.

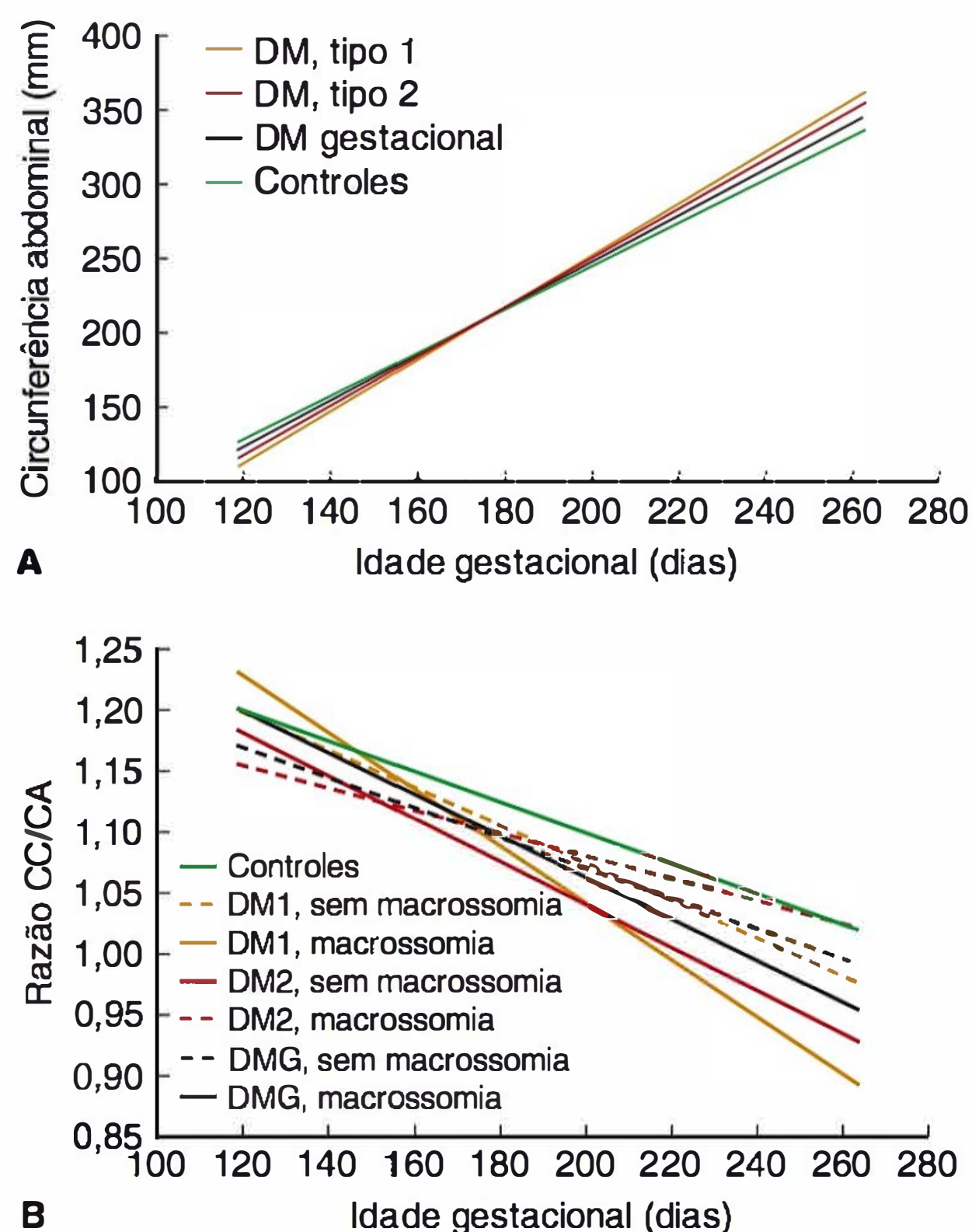
No estudo de Hammoud e colaboradores (2013), os perfis de crescimento fetal de 897 exames sonográficos em 244 mulheres com diabetes foram comparados a 843 exames em 145 mulheres do grupo-controle. A circunferência abdominal evoluiu de forma diferente nos grupos de diabéticas. A análise das razões de circunferência da cabeça/circunferência abdominal (CC/CA) mostra que esse crescimento desproporcional ocorre principalmente em gestações diabéticas que, por fim, resultam em recém-nascidos macrosômicos (Figura 57-5). Esses achados são compatíveis com a observação de que quase todos os neonatos de mães diabéticas têm crescimento aumentado. Ben-Haroush e colaboradores (2007) analisaram medidas sonográficas fetais entre 29 e 34 semanas em 423 gestações diabéticas e descobriram que o crescimento fetal acelerado era mais evidente em mulheres com controle glicêmico insatisfatório.

**Morte fetal inexplicada.** O risco de morte fetal é 3 a 4 vezes maior em mulheres com diabetes tipo 1 comparado ao da população obstétrica geral (Eidem, 2011). Natimortos sem causas identificáveis são um fenômeno relativamente raro em gestações complicadas por diabetes clínico. Eles são “inexplicados” porque fatores como insuficiência placentária evidente, descolamento placentário, restrição de crescimento fetal ou oligoidrânio não são evidentes. Esses fetos são tipicamente grandes para a idade gestacional e morrem antes do trabalho de parto, em geral com 35 semanas ou mais tarde (Garner, 1995).

Esses natimortos inexplicados estão associados a controle glicêmico insatisfatório. Lauenborg e colaboradores (2003) identificaram controle glicêmico subfavorável em 66% dos natimortos inexplicados entre 1990 e 2000. Além disso, os fetos de mães diabéticas muitas vezes têm níveis elevados de ácido láctico. Salvesen e colaboradores (1992, 1993) analisaram amostras sanguíneas fetais e relataram que o pH no sangue venoso umbilical era mais baixo em gestações diabéticas e estava significativamente relacionado aos níveis de insulina fetais. Esses achados forneceram crédito à hipótese de que alterações crônicas mediadas por hiperglicemia no transporte de oxigênio e nos metabólitos fetais podem ser responsáveis por mortes fetais inexplicadas (Pedersen, 1977). Contudo, os mecanismos exatos pelos quais a hiperglicemia não



**FIGURA 57-4** Distribuição de peso ao nascer – desvio-padrão a partir da média normal para a idade gestacional – para 280 neonatos de mães diabéticas e 3.959 neonatos de mães não diabéticas. (De Bradley, 1988, com autorização.)



**FIGURA 57-5** Comparação de medidas anatômicas fetais sonográficas por idade gestacional e subdivididas de acordo com a presença ou ausência de macrosomia entre mulheres com vários tipos de diabetes e controles. **A.** Medidas da circunferência abdominal. **B.** Razão de circunferência da cabeça/circunferência abdominal (CC/CA). DM, diabetes mellito; DMG, diabetes mellito gestacional. (Adaptada de Hammoud, 2013, com autorização.)



controlada leva a níveis elevados de ácido láctico e acidose fetal permanecem incertos.

Natimortos explicáveis devido à insuficiência placentária também ocorrem com mais frequência em mulheres com diabetes clínico, normalmente junto com pré-eclâmpsia grave. Em uma análise retrospectiva de mais de 500.000 partos de feto único, Yanit e colaboradores (2012) descobriram que o risco de morte fetal era sete vezes maior em mulheres com hipertensão e diabetes pré-gestacional comparado ao risco três vezes maior associado ao diabetes isolado. A natimortalidade também é aumentada em mulheres com diabetes avançado e complicações vasculares. De modo semelhante, a cetoacidose materna pode causar morte fetal.

**Polidrâmnio.** As gestações diabéticas são muitas vezes complicadas por excesso de líquido amniótico. De acordo com Idris e colaboradores (2010), 18% de 314 mulheres com diabetes pré-gestacional foram identificadas com polidrâmnio, definido como um índice de líquido amniótico (ILA) maior do que 24 cm no terceiro trimestre. Uma explicação provável, embora não comprovada, é que hiperglicemia fetal causa poliúria (ver [Capítulo 11](#)). Em um estudo do Parkland Hospital, Dashe e colaboradores (2000) descobriram que o índice de líquido amniótico equipara-se ao nível de glicose no líquido amniótico entre mulheres com diabetes. Esse achado sugere que o polidrâmnio associado ao diabetes é um resultado da concentração aumentada de glicose no líquido amniótico. Um suporte adicional para essa hipótese foi fornecido por Vink e colaboradores (2006), que ligaram o controle de glicose materna insatisfatório à macrosomia e ao polidrâmnio. Na sua análise retrospectiva de gestações diabéticas, Idris e colaboradores (2010) também descobriram que as mulheres com valores elevados de glico-hemoglobina  $A_{1c}$  no terceiro trimestre tinham mais probabilidade de ter polidrâmnio.

**Efeitos neonatais.** Antes dos testes de saúde e maturidade fetais tornarem-se disponíveis, o parto pré-termo era deliberadamente realizado em mulheres com diabetes para evitar mortes fetais inexplicadas. Embora essa prática tenha sido abandonada, ainda há uma frequência aumentada de parto pré-termo em mulheres com diabetes. Muitos nascimentos pré-termo estão associados ao diabetes avançado e à pré-eclâmpsia sobreposta. O cuidado neonatal moderno tem eliminado, de modo geral, mortes neonatais em função de imaturidade. Inversamente, a *morbidade* neonatal em virtude de parto pré-termo continua sendo uma grave consequência.

**Síndrome da angústia respiratória.** Historicamente, pensava-se que os fetos de mães diabéticas tinham risco aumentado para sofrimento respiratório por maturação pulmonar retardada. Observações subsequentes desafiaram esse conceito e a idade gestacional, em vez do diabetes clínico, é provavelmente o fator associado mais significativo com síndrome da angústia respiratória. Na verdade, na análise de 19.399 neonatos com peso muito baixo ao nascer entre 24 e 33 semanas de gestação, Bental e colaboradores (2011) foram incapazes de demonstrar um índice aumentado de síndrome da angústia respiratória em recém-nascidos de mães diabéticas. Isso é discutido com mais detalhes no [Capítulo 33](#).

**Hipoglicemia.** Os fetos de uma mãe diabética têm uma rápida queda na concentração de glicose plasmática após o parto. Isso

é atribuído à hiperplasia das células  $\beta$  das ilhotas fetais induzida por hiperglicemia materna crônica. As baixas concentrações de glicose – definidas como inferiores a 45 mg/dL – são comuns em recém-nascidos de mulheres com concentrações instáveis de glicose durante o trabalho de parto (Persson, 2009). Em uma análise recente de resultados pré-natais durante um período de 20 anos em mulheres finlandesas com diabetes tipo 1, a incidência de hipoglicemia neonatal diminuiu significativamente com o passar do tempo (Klemetti, 2012). Os autores atribuíram isso aos frequentes exames de glicose no sangue e às práticas de alimentação precoce ativa nesses neonatos. O reconhecimento e o tratamento imediatos do feto hipoglicêmico têm minimizado as sequelas.

**Hipocalcemia.** Definida como uma concentração de cálcio no soro total inferior a 8 mg/dL em fetos a termo, a hipocalcemia é um dos principais distúrbios metabólicos em fetos de mães diabéticas. Sua causa não foi explicada. Teorias incluem imperfeições no controle de magnésio-cálcio, asfixia e nascimento pré-termo. No estudo randomizado de DeMarini e colaboradores (1994), 137 mulheres grávidas com diabetes tipo 1 foram tratadas com controle de glicose rigoroso *versus* usual. Quase 33% dos fetos no grupo-controle usual desenvolveram hipocalcemia em comparação com apenas 18% daqueles no grupo-controle rigoroso.

**Hiperbilirrubinemia e policitemia.** A patogênese da hiperbilirrubinemia em fetos de mães diabéticas é incerta. Um fator contribuinte principal é a policitemia do recém-nascido, que aumenta a carga de bilirrubina ([Capítulo 33](#)). A policitemia é uma resposta fetal à hipoxia relativa. De acordo com Hay (2012), as fontes dessa hipoxia fetal são aumentos mediados por hiperglicemia na afinidade materna para oxigênio e consumo de oxigênio fetal. Juntamente com os fatores de crescimento tipo insulina, essa hipoxia leva a níveis aumentados de eritropoietina e produção de hemácias. Os hematócritos venosos de 65 a 70 volumes percentuais têm sido observados em até 40% desses fetos (Salvesen, 1992). Trombose da veia renal também é registrada como resultante de policitemia.

**Miocardiopatia.** Os fetos de gestações diabéticas podem ter miocardiopatia hipertrófica que afeta primariamente o septo interventricular (Rolo, 2011). Em casos graves, essa miocardiopatia pode levar à insuficiência cardíaca obstrutiva. Russell e colaboradores (2008) realizaram ecocardiogramas em série em fetos de 26 mulheres com diabetes pré-gestacional. No primeiro trimestre, a disfunção diastólica fetal era evidente em comparação com a dos controles não diabéticos. No terceiro trimestre, o septo interventricular e a parede ventricular direita do feto eram mais espessos nos fetos de mães diabéticas. Os autores concluíram que a disfunção cardíaca precede essas mudanças estruturais. Felizmente, a maioria dos recém-nascidos afetados é assintomática após o nascimento e a hipertrofia se resolve nos meses após o parto. Acredita-se que o afastamento da hiperglicemia materna promove essa resolução (Hornberger, 2006). Inversamente, a miocardiopatia fetal pode progredir para doença cardíaca no adulto.

**Desenvolvimento cognitivo a longo prazo.** As condições metabólicas intrauterinas por muito tempo têm sido ligadas ao desenvolvimento neurológico da prole. Isso também pode



ser verdadeiro em crianças de mães diabéticas. Apesar do manejo rigoroso antes do parto, Rizzo e colaboradores (1995) descobriram inúmeras correlações entre glicemia materna e desempenho intelectual em crianças de até 11 anos de idade em 139 filhos de mulheres diabéticas. Em um estudo com mais de 700.000 homens nascidos na Suécia, o quociente de inteligência daqueles cujas mães tiveram diabetes durante a gravidez foi em média 1 a 2 pontos mais baixo (Fraser, 2014). DeBoer e colaboradores (2005) demonstraram desempenho de memória prejudicado em bebês com 1 ano de idade de mães diabéticas. Por fim, os resultados do estudo Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE) indicaram que doenças do espectro do autismo ou retardo de desenvolvimento eram mais comuns em crianças de mães diabéticas (Krakowiak, 2012). Embora a interpretação dos efeitos do ambiente intrauterino sobre o neurodesenvolvimento certamente seja confundida com eventos pós-parto, dados emergentes ao menos sustentam um elo entre diabetes materno, controle glicêmico e resultado neurocognitivo.

**Herança de diabetes.** O risco de desenvolver diabetes tipo 1 se o pai ou a mãe tiver diabetes é de 3 a 4%. O diabetes tipo 2 tem um componente genético mais forte. Se o pai e a mãe tiverem diabetes tipo 2, o risco se aproxima de 40%. McKinney e colaboradores (1999) estudaram 196 crianças com diabetes tipo 1 e descobriram que idade materna avançada e diabetes materna tipo 1 são fatores de risco importantes. Plagemann e colaboradores (2002) envolveram a amamentação por mulheres diabéticas na gênese do diabetes infantil. Inversamente, a amamentação também tem sido associada a um risco reduzido de diabetes tipo 2 (Owen, 2006). O Trial to Reduce Insulin-dependent Diabetes Mellitus in the Genetically At Risk (TRIGR) foi projetado para analisar o uso de fórmula hidrolisada em vez de leite materno para reduzir os índices de diabetes tipo 1 em crianças de risco aos 10 anos de idade. Esse estudo estará completo em 2017 (Knip, 2011).

### Efeitos maternos

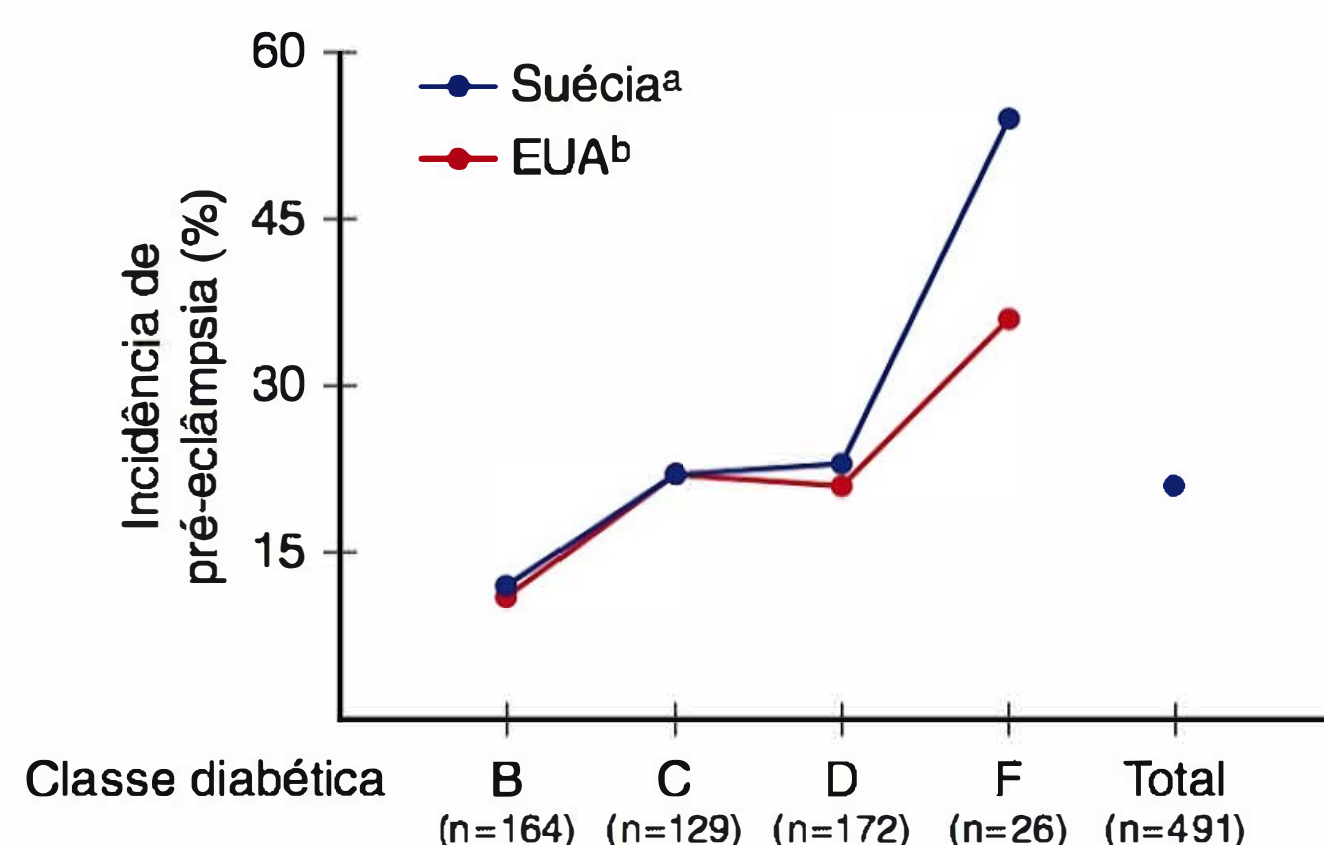
O diabetes e a gravidez interagem de forma significativa, visto que o bem-estar materno pode ser gravemente prejudicado. Contudo, com a possível exceção de retinopatia diabética, o curso do diabetes em longo prazo não é afetado pela gravidez.

A morte materna é incomum, porém os índices em mulheres com diabetes ainda são elevados. Em uma análise de 972 mulheres com diabetes tipo 1, Leinonen e colaboradores (2001) relataram um índice de mortalidade materna de 0,5%. As mortes resultaram de cetoacidose, hipoglicemia, hipertensão e infecção. A doença cardíaca isquêmica é especialmente fatal. Pombar e colaboradores (1995) revisaram 17 mulheres com doença arterial coronariana – diabetes de classe H – e relataram que apenas 50% sobreviveram à gravidez.

**Pré-eclâmpsia.** A hipertensão induzida ou exacerbada pela gravidez é a complicação que com mais frequência força o parto pré-termo em mulheres diabéticas. A incidência de hipertensão crônica e gestacional – e especialmente pré-eclâmpsia – é notavelmente aumentada em mães diabéticas. No estudo citado anteriormente de Yanit e colaboradores (2012), o desenvolvimento de pré-eclâmpsia foi 3 a 4 vezes mais frequente em mulheres com diabetes clínico. Além disso, aquelas diabéticas

com hipertensão crônica coexistente tinham quase 12 vezes mais probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia. Os fatores de risco especiais para pré-eclâmpsia incluem quaisquer complicações vasculares e proteinúria preexistente, com ou sem hipertensão crônica. Como mostrado na [Figura 57-6](#), mulheres com diabetes tipo 1 que estão nas classes de White mais avançadas de diabetes clínico desenvolveram cada vez mais pré-eclâmpsia. Esse risco crescente com duração de diabetes pode estar relacionado ao estresse oxidativo, que desempenha um importante papel na patogênese de complicações diabéticas e de pré-eclâmpsia. Com isso em mente, o Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial (DAPIT) selecionou randomicamente 762 mulheres com diabetes tipo 1 para suplementação de vitaminas C e E antioxidantes ou placebo na primeira metade da gravidez (McCance, 2010). Não houve diferenças nos índices de pré-eclâmpsia, exceto em algumas mulheres com um estado antioxidante baixo na linha de base. Temple e colaboradores (2006) estudaram prospectivamente níveis de HbA1c em 24 semanas de gestação em 290 mulheres com diabetes tipo 1 e descobriram que a pré-eclâmpsia estava relacionada ao controle de glicose. O tratamento da pré-eclâmpsia é discutido no [Capítulo 40](#).

**Nefropatia diabética.** O diabetes é a principal causa de doença renal de estágio terminal nos Estados Unidos ([Capítulo 53](#)). A nefropatia clinicamente detectável começa com microalbuminúria, 30 a 300 mg/24 horas. Isso pode se manifestar em até cinco anos após o início do diabetes. A macroalbuminúria – mais de 300 mg/24 horas – desenvolve-se em pacientes destinadas a ter doença renal de estágio terminal. A hipertensão quase invariavelmente se desenvolve durante esse período e a insuficiência renal segue tipicamente nos próximos 5 a 10 anos. A incidência de proteína marcante é quase 30% nos indivíduos com diabetes tipo 1 e varia de 4 a 20% nos indivíduos com diabetes tipo 2 (Reutens, 2013). A progressão da microalbuminúria não é inexorável e a regressão é comum. A incidência de nefropatia em indivíduos com diabetes tipo 1 diminuiu nas últimas décadas, provavelmente por controle de glicose melhorado. Os pesquisadores para o Diabetes Control and Complications Trial (2002) relataram que houve uma diminuição de 25% na taxa de nefropatia para cada 10% de diminuição nos níveis de hemoglobina A<sub>1c</sub>.



**FIGURA 57-6** Incidência de pré-eclâmpsia em 491 mulheres com diabetes tipo 1 na Suécia e nos Estados Unidos. (Dados de Hanson,<sup>a</sup> 1993; Sibai,<sup>b</sup> 2000.)



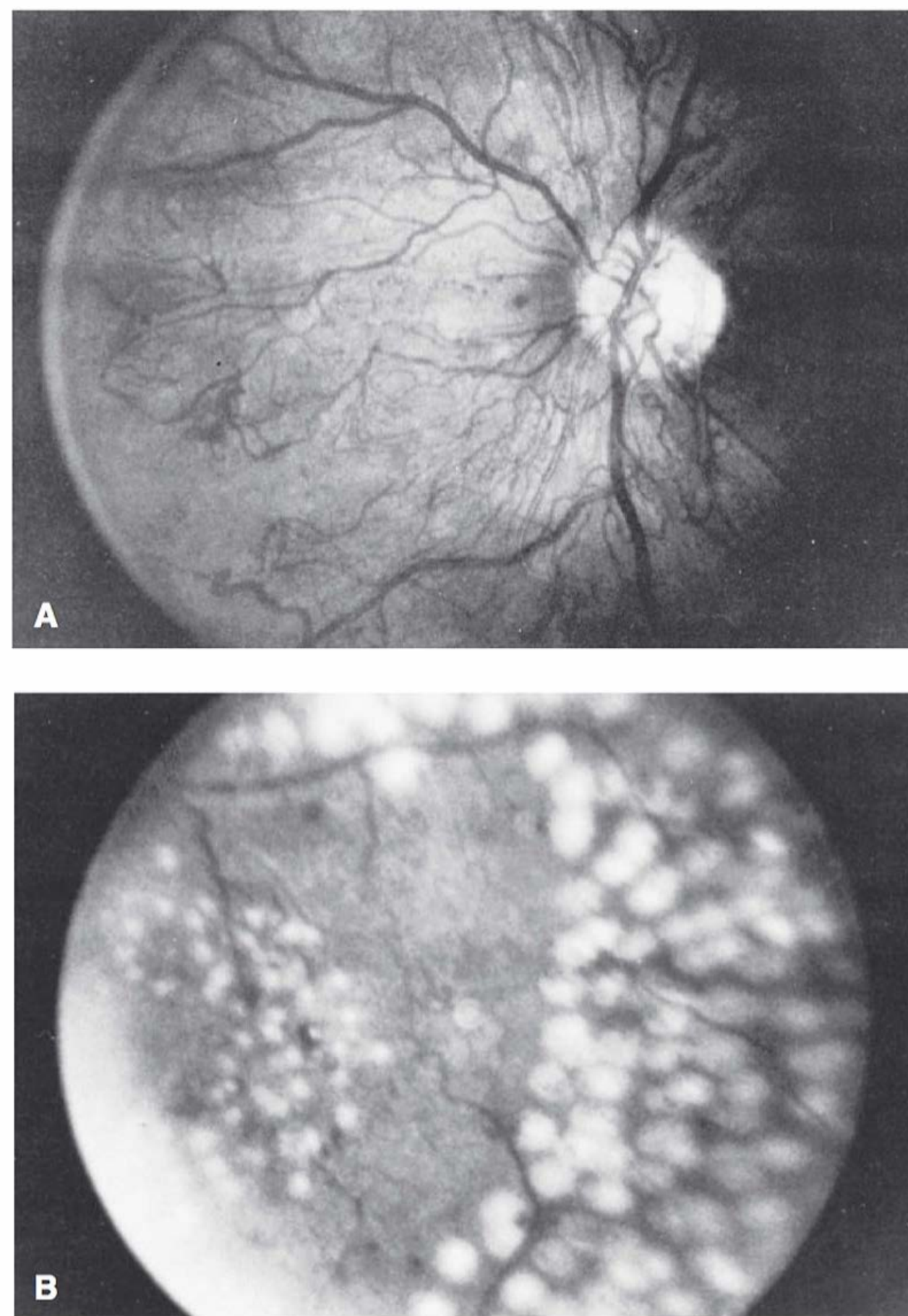
Cerca de 5% das mulheres grávidas com diabetes já têm envolvimento renal e aproximadamente 40% destas desenvolvem pré-eclâmpsia (Vidaeff, 2008). Índices altos também estão ilustrados na **Figura 57-6**. Contudo, esse pode não ser o caso na microproteinúria. Em uma análise de 460 mulheres, How e colaboradores (2004) não encontraram associação entre pré-eclâmpsia e microproteinúria. No entanto, hipertensão crônica com nefropatia diabética aumentou o risco de pré-eclâmpsia em 60%.

Em geral, parece que a gravidez não piora a nefropatia diabética. No seu estudo prospectivo com 43 mulheres com diabetes, Young e colaboradores (2012) não puderam demonstrar progressão de nefropatia diabética durante 12 meses após o parto. Muitas dessas mulheres tiveram apenas dano renal leve. Inversamente, a gravidez em mulheres com dano renal moderado a grave pode acelerar a progressão da doença (Vidaeff, 2008). Como em mulheres com glomerulopatias, hipertensão ou proteinúria substancial antes ou durante a gravidez é um fator preditivo para progressão para insuficiência renal em mulheres com nefropatia diabética (**Capítulo 53**).

**Retinopatia diabética.** A vasculopatia retiniana é uma complicação altamente específica do diabetes tipos 1 e 2. Nos EUA, a retinopatia diabética é a causa mais importante de dano visual em pessoas com menos de 60 anos de idade (Frank, 2004). As primeiras e mais comuns lesões visíveis são pequenos microaneurismas acompanhados por manchas de sangue que se formam quando os eritrócitos escapam dos aneurismas. Essas áreas vertem líquido seroso que cria exsudatos sólidos. Tais características são chamadas de retinopatia benigna ou de fundo ou não proliferativa. Com a retinopatia cada vez mais grave, os vasos anormais da doença de fundo de olho tornam-se obstruídos, levando à isquemia e a infartos retinianos que aparecem como exsudatos algodinosos. Esses são considerados *retinopatia pré-proliferativa*. Em resposta à isquemia, há neovascularização sobre a superfície retiniana e para fora na cavidade do vítreo. A visão é obscurecida quando há hemorragia. A fotocoagulação a *laser* antes da hemorragia, conforme mostrado na **Figura 52-7**, reduz a taxa de progressão de perda visual e de cegueira parcial. Quando indicado, o procedimento é realizado durante a gravidez.

Vestgaard e colaboradores (2010) relataram que quase 66% de 102 mulheres grávidas com diabetes tipo 1 examinadas com oito semanas de gestação tiveram mudanças retinianas de fundo, retinopatia proliferativa ou edema macular. Dessas mulheres, 25% desenvolveram progressão de retinopatia em pelo menos um olho. O mesmo grupo de pesquisadores avaliou 80 mulheres com diabetes tipo 2 e identificou retinopatia, a maioria leve, em 14% durante o início da gravidez; enquanto progressão foi identificada em apenas 14% (Rasmussen, 2010). Acredita-se que essa complicação é um exemplo raro de um efeito adverso de longo prazo da gravidez. Em um acompanhamento prospectivo de cinco anos pós-parto de 59 mulheres com diabetes tipo 1, Arun e Taylor (2008) confirmaram que a retinopatia inicial era o único fator de risco independente para progressão.

Outros fatores de risco que têm sido associados à progressão de retinopatia incluem hipertensão, níveis mais altos do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e edema macular identificado no início da gravidez (Bargiota, 2011; Mathiesen, 2012; Ringholm, 2011; Vestgaard, 2010). O National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) estabeleceu



**FIGURA 57-7** Fotografias retinianas de uma mulher diabética com 30 anos de idade. **A.** Cabeça do nervo óptico mostrando retinopatia proliferativa grave caracterizada por redes extensas de vasos novos que circundam o disco óptico. **B.** Uma porção do padrão de “dispersão” total de fotocoagulação aguda após tratamento com *laser* de argônio. (De Elman, 1990, com autorização.)

diretrizes recomendando que as mulheres grávidas com diabetes preexistente devem realizar avaliação retiniana de rotina após a primeira consulta pré-natal. Atualmente, muitos concordam que a fotocoagulação a *laser* e o bom controle glicêmico durante a gravidez minimizam o potencial para efeitos nocivos de gravidez.

Ironicamente, o controle metabólico rigoroso “agudo” durante a gravidez tem sido ligado à piora aguda da retinopatia. Em um estudo de 201 mulheres com retinopatia, McElvy e colaboradores (2001) descobriram que quase 30% sofreram progressão de doença ocular durante a gravidez apesar do controle de glicose intensivo. Assim, Wang e colaboradores (1993) observaram que a retinopatia piorava durante os meses críticos de controle de glicose rigoroso, mas em longo prazo a deterioração da doença ocular ficava mais lenta. No estudo mencionado anteriormente, Arun e Taylor (2008) descobriram que apenas quatro mulheres precisaram de fotocoagulação a *laser* durante a gravidez e nenhuma precisou de *laser* nos cinco anos seguintes.

**Neuropatia diabética.** A neuropatia diabética sensório-motora simétrica periférica é rara em mulheres grávidas. Porém, uma forma dela, conhecida como *gastropatia diabética*, é incô-



moda na gravidez porque causa náuseas e vômitos, problemas nutricionais e dificuldade com o controle de glicose. As mulheres com gastroparesia devem ser informadas de que essa complicação está associada a um alto risco de morbidade e de resultado perinatal insatisfatório (Kitzmiller, 2008). O tratamento com metoclopramida e antagonistas dos receptores colaboradores H<sub>2</sub> é, às vezes, bem-sucedido. A hiperêmese da gravidez é discutida com mais detalhes no [Capítulo 54](#).

**Cetoacidose diabética.** Essa complicação grave desenvolve-se em cerca de 1% das gestações diabéticas (Hawthorne, 2011). Ela é encontrada com mais frequência em mulheres com diabetes tipo 1. Está cada vez mais sendo relatada em mulheres com diabetes tipo 2 ou naquelas com diabetes gestacional (Sibai, 2014). A cetoacidose diabética pode se desenvolver com hiperêmese da gravidez, drogas β-miméticas administradas para tocolise, infecção e corticosteroides administrados para induzir a maturação pulmonar fetal. A cetoacidose diabética resulta de uma deficiência de insulina combinada com um excesso nos hormônios contrarreguladores como o glucagon. Isso leva à gliconeogênese e à formação de corpo cetônico. O corpo cetônico β-hidroxibutírico é sintetizado em uma taxa muito maior do que o acetoacetato, que é preferencialmente detectado por metodologias de detecção de cetose comumente usadas. Portanto, ensaios séricos ou plasmáticos para β-hidroxibutírico refletem com mais acurácia os níveis verdadeiros de corpo cetônico.

A incidência de perda fetal pode ser de até 20% com cetoacidose diabética. A não complacência é um fator proeminente e junto com a cetoacidose foram por muito tempo considera-

das sinais ruins quanto ao prognóstico na gravidez (Pedersen, 1974). Mulheres grávidas geralmente têm cetoacidose com níveis de glicose sanguínea mais baixos que quando não grávidas. Em um estudo da China, o nível de glicose médio para mulheres grávidas com cetoacidose diabética foi de 293 mg/dL, comparado com 495 mg/dL para mulheres não grávidas (Guo, 2008). Chico e colaboradores (2008) registraram cetoacidose em uma mulher grávida cuja glicose plasmática era de apenas 87 mg/dL.

Um protocolo de tratamento para cetoacidose diabética é mostrado na [Tabela 57-7](#). Uma base de tratamento importante é a reidratação vigorosa com soluções cristaloides de soro fisiológico normal ou Ringer lactato.

**Infecções.** Quase todos os tipos de infecções são aumentadas em gestações diabéticas. Stamler e colaboradores (1990) relataram que quase 80% das mulheres com diabetes tipo 1 desenvolvem pelo menos uma infecção durante a gravidez comparadas com apenas 25% naquelas sem diabetes. As infecções comuns incluem vulvovaginite por *Candida*, infecções urinárias, do trato respiratório e pélvicas puerperais. No seu estudo populacional de quase 200.000 gestações, Sheiner e colaboradores (2009) encontraram um risco duas vezes maior de bacteriúria assintomática em mulheres com diabetes. De forma semelhante, Alvarez e colaboradores (2010) relataram culturas de urina positivas em 25% das mulheres diabéticas comparadas com 10% nas grávidas sem diabetes. Em uma análise de dois anos de pielonefrite no Parkland Hospital, 5% das mulheres com diabetes desenvolveram pielonefrite comparadas com 1,3% da população não diabética (Hill, 2005). Felizmente, essas últimas in-

**TABELA 57-7** Protocolo recomendado pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) para tratamento de cetoacidose diabética durante a gravidez

<b>Avaliação laboratorial</b> Obter gases sanguíneos arteriais para documentar o grau de acidose presente; medir níveis de glicose, cetonas e eletrólitos em intervalos de 1 e 2 horas
<b>Insulina</b> Intravenosa, baixa dose Dose de ataque: 0,2 a 0,4 U/kg Manutenção: 2 a 10 U/h
<b>Líquidos</b> Cloreto de sódio isotônico Substituição total nas primeiras 12 horas de 4 a 6 L 1 L na primeira hora 500 a 1.000 mL/h por 2 a 4 horas 250 mL/h até 80% substituída
<b>Glicose</b> Iniciar 5% de dextrose em soro fisiológico normal quando o nível de glicose no plasma alcançar 250 mg/dL (14 mmol/L)
<b>Potássio</b> Se inicialmente normal ou reduzida, uma taxa de infusão de até 15 a 20 mEq/h pode ser requerida; se elevada, esperar até os níveis diminuírem para a amplitude normal, depois adicionar para solução intravenosa em uma concentração de 20 a 30 mEq/L
<b>Bicarbonato</b> Adicionar uma ampola (44 mEq) para 1 L de soro fisiológico 0,45 se o pH for < 7,1

De Landon, 2007, com autorização.



fecções podem ser minimizadas por rastreamento e erradicação de bacteriúria assintomática (ver [Capítulo 53](#)). Takoudes e colaboradores (2004) descobriram que o diabetes pré-gestacional está associado a um aumento de 2 a 3 vezes em complicações na fenda operatória da cesariana.

Manejo do diabetes na gravidez

Devido à relação entre complicações da gravidez e do controle glicêmico materno, os esforços para atingir a glicose desejada normalmente são mais agressivos durante a gravidez. Preferivelmente, deveria iniciar antes da gravidez e incluir objetivos específicos durante cada trimestre.

Cuidado pré-concepcional

Para minimizar a perda de gravidez precoce e as malformações congênitas em fetos de mães diabéticas, são recomendados, antes da concepção, o cuidado médico favorável e a educação (ver [Capítulo 8](#)). Infelizmente, quase metade das gestações nos Estados Unidos não são planejadas e muitas mulheres diabéticas frequentemente começam a gravidez com controle de glicose subfavorável (Finer, 2011; Kim, 2005).

A ADA definiu o controle de glicose pré-concepcional favorável usando insulina para incluir níveis de glicose pré-prandial automonitorados de 70 a 100 mg/dL, valores pós-prandial máximos de 100 a 129 mg/dL e concentrações médias de glicose diária inferiores a 110 mg/dL (Kitzmilller, 2008). A medida da hemoglobina glicosilada, que expressa uma média de glicose circulante para as últimas 4 a 8 semanas, é útil para avaliar o controle metabólico inicial. A ADA (2012) também define valores favoráveis com sendo inferiores a 7%. No seu estudo prospectivo com base na população de 933 mulheres grávidas com diabetes tipo 1, Jensen e colaboradores (2010) descobriram que o risco de malformações congênitas não era visivelmente mais alto com níveis de hemoglobina glicosilada inferiores a 6,9% comparado com aquele de mais de 70.000 controles sem diabetes. Eles também identificaram um risco quatro vezes maior para malformações com níveis que excedem 10%.

Se indicado, avaliação e tratamento para complicações diabéticas como retinopatia ou nefropatia também devem ser instituídos antes da gravidez. Por fim, é administrado folato, 400 µg/dia, periconcepcionalmente e durante o início da gravidez para diminuir o risco de defeitos no tubo neural.

Primeiro trimestre

A monitoração cuidadosa do controle de glicose é essencial. Por essa razão, muitos médicos hospitalizam mulheres com diabetes clínico no início da gravidez para iniciar um programa de controle de glicose individualizado e fornecer informação. Ela também fornece uma oportunidade de avaliar a extensão de complicações vasculares de diabetes e para estabelecer precisão a idade gestacional.

Tratamento com insulina

A mulher grávida com diabetes evidente é melhor tratada com insulina. Embora agentes hipoglicêmicos orais tenham sido usados com sucesso para diabetes gestacional, esses agentes atualmente não são recomendados para diabetes, exceto para uso limitado e individualizado (American College of Obstetri-

TABELA 57-8 Perfis de ação de insulinas comumente usadas

Tipo de insulina	Início	Pico (horas)	Duração (horas)
De ação rápida (SC)			
Lispro	< 15 min	0,5 a 1,5	3 a 4
Glulisina	< 15 min	0,5 a 1,5	3 a 4
Aspart	< 15 min	0,5 a 1,5	3 a 4
Regular	30-60 min	2 a 3	4 a 6
De ação longa (SC)			
Detemir	1 a 4 horas	Mínima <sup>a</sup>	Até 24
Glargina	1 a 4 horas	Mínima <sup>a</sup>	Até 24
NPH	1 a 4 horas	6 a 10	10 a 16

<sup>a</sup>Atividade de pico mínima.  
NPH, protamina neutra Hagedorn; SC, subcutâneo.  
Modificada de Powers, 2012.

cians and Gynecologists, 2012). O controle glicêmico materno em geral pode ser atingido com injeções de insulina diárias múltiplas e ajuste na ingestão dietética. Os perfis de ação de insulinas de curto e de longo prazo comumente usadas são mostrados na [Tabela 57-8](#).

A infusão de insulina subcutânea por uma bomba pode ser usada durante a gravidez. Contudo, conforme demonstrado em uma revisão do Banco de Dados Cochrane feita por Farrar e colaboradores (2007), há uma escassez de fortes evidências para quaisquer efeitos de gravidez salutare. Em uma metanálise de seis pequenos ensaios randomizados que comparou bombas de insulina com injeções de insulina diárias múltiplas, não houve diferenças significativas no peso ao nascimento GIG, hipoglicemia materna ou progressão de retinopatia (Mukhopadhyay, 2007). Notavelmente, mais mulheres usando bombas de insulina desenvolveram cetoacidose. Roeder e colaboradores (2012) observaram que, com o uso de bomba de insulina, as doses diárias totais em mulheres com diabetes tipo 1 diminuíram no primeiro trimestre, mas depois aumentaram em mais de três vezes. Os desvios de glicose pós-prandial eram responsáveis pela maioria dos aumentos. As mulheres que usam uma bomba de insulina devem ser altamente motivadas e flexíveis para minimizar o risco de hipoglicemia noturna (Gabbe, 2003).

**Monitoração.** Automonitoração de níveis de glicose capilar usando um glicosímetro é recomendada porque isso envolve a mulher no seu próprio cuidado. Os objetivos de controle de glicose recomendados durante a gravidez são mostrados na [Tabela 57-9](#). Os avanços na monitoração de glicose não invasiva sem dúvida tornarão obsoleta a monitoração de glicose capilar intermitente. Aparelhos de monitoração de glicose contínua subcutâneos revelam que mulheres grávidas com diabetes têm períodos significativos de hiperglicemia diurna e de hipoglicemia noturna que não são detectados pela monitoração tradicional (Combs, 2012). Em um estudo randomizado com 71 mulheres, aquelas com acesso suplementar periódico aos dados de glicose contínua tinham níveis mais baixos de hemoglobina glicosilada – 5,8 versus 6,4% – e deram à luz menos bebês com crescimento excessivo (Murphy, 2008). Até hoje, contudo, não há estudos que avaliem o impacto dos apa-



**TABELA 57-9** Objetivos de glicose sanguínea capilar automonitorada

Amostra	Nível (mg/dL)
Em jejum	95
Pré-refeição	≤ 100
1 hora pós-prandial	≤ 140
2 horas pós-prandial	≤ 120
2h a 6h	≥ 60
Média	100
Hemoglobina A <sub>1c</sub>	≤ 6%

relhos de monitoração contínua *pessoal* que fornecem *feedback* imediato para as mulheres grávidas. Esses sistemas de monitoração de glicose, juntamente com uma bomba de insulina contínua, oferecem o potencial de um “pâncreas artificial” para evitar hipoglicemia ou hiperglicemia não detectada durante a gravidez.

**Dieta.** O planejamento nutricional inclui ganho de peso apropriado por meio de modificações nos carboidratos e nas calorias com base na altura, no peso e no grau de intolerância à glicose (American Diabetes Association, 2012; Bantle, 2008). A mistura de carboidrato, proteína e gordura é ajustada para satisfazer os objetivos metabólicos e as preferências individuais da paciente, mas deve ser fornecido um mínimo de 175 g de carboidrato por dia. O carboidrato deve ser distribuído durante o dia em três refeições pequenas a moderadas e 2 a 4 lanches (Bantle, 2008). A perda de peso não é recomendada, mas restrição calórica modesta pode ser apropriada para mulheres com sobrepeso ou obesas. Uma composição dietética ideal é de 55% de carboidrato, 20% de proteína e 25% de gordura com menos de 10% de gordura saturada.

**Hipoglicemia.** O diabetes tende a ser instável no primeiro trimestre. Hellmuth e colaboradores (2000) relataram que 37% das 43 mulheres com diabetes tipo 1 tiveram hipoglicemia materna durante o primeiro trimestre e a duração média foi maior que 2 horas. De forma semelhante, Chen e colaboradores (2007) identificaram eventos hipoglicêmicos – glicose sanguínea inferior a 40 mg/dL – em 37 de 60 mulheres com diabetes tipo 1. Cerca de 25% desses eventos foram considerados graves porque as mulheres foram incapazes de tratar seus próprios sintomas. Rosenn e colaboradores (1994) observaram que a hipoglicemia materna tinha um pico de incidência entre 10 e 15 semanas de gestação. Esses pesquisadores recomendam cuidado ao tentar a euglicemia em mulheres com episódios recorrentes de hipoglicemia.

Nós registramos que bons resultados na gravidez podem ser atingidos em mulheres com valores de glicose plasmática pré-prandial médios de até 143 mg/dL (Leveno, 1979). Em mulheres não grávidas com diabetes, o Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) descobriu que valores de glicose similares atrasavam e diminuam a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia diabéticas. Assim, mulheres com diabetes clínico que têm valores de glicose consideravelmente acima daqueles definidos como normais durante e após a gravidez podem esperar bons resultados.

Segundo trimestre

A determinação da  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna em 16 a 20 semanas de gestação é usada juntamente com o exame sonográfico direcionado em 18 a 20 semanas em uma tentativa de detectar defeitos do tubo neural e outras anomalias (ver [Capítulo 14](#)). Os níveis de  $\alpha$ -fetoproteína materna podem ser mais baixos em gestações diabéticas e a interpretação, dessa forma, alterada. Como a incidência de anomalias cardíacas congênitas é cinco vezes maior em mães com diabetes, a ecocardiografia fetal é uma parte importante da avaliação sonográfica no segundo trimestre (Fouda, 2013). Apesar dos avanços na tecnologia do ultrassom, Dashe e colaboradores (2009) advertiram que a detecção de anomalias fetais em mulheres diabéticas obesas é mais difícil que em mulheres de tamanho semelhante sem diabetes.

Quanto ao controle de glicose no segundo trimestre, a euglicemia com automonitoração continua sendo o objetivo no tratamento. Após a instabilidade do primeiro trimestre, segue-se um período estável. Isso é acompanhado por uma exigência aumentada de insulina. Roeder e colaboradores (2012) identificaram um aumento de três vezes na insulina total diária após o primeiro trimestre em mulheres que utilizam uma bomba de insulina. Isso se deve à resistência periférica aumentada à insulina descrita no [Capítulo 4](#).

Terceiro trimestre e parto

Durante as últimas décadas, a ameaça de morte fetal no final da gravidez em mulheres com diabetes tem induzido recomendações para vários programas de supervisão fetal começando no terceiro trimestre. Tais protocolos incluem contagem de movimentos fetais, monitoração periódica da frequência cardíaca fetal, avaliação de perfil biofísico intermitente e teste de estresse de contração ([Capítulo 17](#)). Nenhuma dessas técnicas foi submetida a estudos clínicos randomizados prospectivos e seu valor primário parece estar relacionado a seus índices falso-negativos baixos. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) sugere iniciar esse teste em 32 a 34 semanas de gestação.

No Parkland Hospital, as mulheres com diabetes são consultadas em uma clínica especializada em complicações obstétricas a cada duas semanas. Durante essas visitas, o controle glicêmico é avaliado e a insulina ajustada. Elas são rotineiramente instruídas a contar os chutes fetais começando no início do terceiro trimestre. A partir de 34 semanas, a hospitalização é oferecida para todas as mulheres tratadas com insulina. Enquanto estão no hospital, elas continuam a contagem diária de movimentos fetais e fazem monitoração da frequência cardíaca fetal três vezes por semana. O parto é planejado para 38 semanas.

A indução do trabalho de parto pode ser realizada quando o feto não é excessivamente grande e o colo é considerado favorável (ver [Capítulo 26](#)). Em uma mulher com diabetes, a cesariana tem sido usada comumente para evitar nascimento traumático de um neonato grande ao termo ou próximo do termo. Em mulheres com diabetes mais avançado, especialmente aquelas com doença vascular, a probabilidade reduzida de induzir com sucesso o trabalho de parto distante do termo também contribuiu muito para um aumento na taxa de cesariana. Em um estudo caso-controle aninhado de 209 mulheres com diabetes tipo 1, Lepercq e colaboradores (2010) relataram uma taxa de cesariana de 70%. Cerca de 66% destas mulheres foram sem



**TABELA 57-10** Tratamento com insulina durante o trabalho de parto e o parto

- Dose usual de insulina de ação intermediária é administrada ao dormir.
- Dose matinal de insulina é retida.
- Infusão intravenosa de soro fisiológico normal é iniciada.
- Uma vez que o trabalho de parto ativo começa ou os níveis de glicose diminuem para menos de 70 mg/dL, a infusão é modificada de soro fisiológico para dextrose a 5% e administrada em uma taxa de 100 a 150 mL/h (2,5 mg/kg/min) até atingir um nível de glicose de aproximadamente 100 mg/dL.
- Os níveis de glicose são verificados a cada hora usando um medidor de cabeça que permite ajustar a taxa de infusão de insulina ou de glicose.
- Insulina regular (de ação rápida) é administrada por infusão intravenosa em uma taxa de 1,25 U/h se os níveis de glicose excederem 100 mg/dL.

Dados de Coustan DR. Delivery: timing, mode and management. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG, editors. Diabetes in women adolescence, pregnancy and menopause. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2004; e Jovanovic L, Peterson CM. Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic woman. Diabetes Care 1980;3:63-8. De Pregestational diabetes melito. ACOG Practice Bulletin No. 60. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2005; 105:675-85; reaffirmed 2012.

trabalho de parto. O índice de massa corporal materno (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup> e o escore de Bishop baixo eram independentemente associados à cesariana para aquelas em trabalho de parto. Em um outro estudo, um nível de glico-hemoglobina superior a 6,4% no parto era independentemente associado à cesariana urgente. Isso sugere que o controle glicêmico mais rigoroso durante o terceiro trimestre pode reduzir o comprometimento fetal tardio e a cesariana por indicações fetais (Miaillhe, 2013). A taxa de cesariana para mulheres com diabetes clínico permaneceu em cerca de 80% nos últimos 35 anos no Parkland Hospital.

É recomendado reduzir ou suprimir a dose de insulina de ação longa administrada no dia do parto. A insulina regular deveria ser usada para suprir a maior parte ou todas as necessidades de insulina da mãe nesse momento, porque as exigências de insulina tipicamente caem muito após o parto. Nós acreditamos que a infusão de insulina contínua por bomba intravenosa calibrada é mais satisfatória (Tabela 57-10). Durante o trabalho de parto e após o parto, a mulher deve ser adequadamente hidratada por via intravenosa e receber glicose em quantidades suficientes para manter a normoglicemia. Os níveis de glicose plasmática e capilar devem ser verificados com frequência e a insulina regular deve ser administrada desta maneira.

**Puerpério**

Muitas vezes as mulheres podem requerer quase nenhuma insulina nas primeiras 24 horas ou mais após o parto. Por essa razão, as exigências de insulina podem flutuar muito durante os dias seguintes. A infecção deve ser imediatamente detectada e tratada.

O aconselhamento no puerpério deve incluir uma discussão de controle de natalidade. O diabetes gestacional é discutido no Capítulo 38. A contracepção eficaz é especialmente importante em mulheres com diabetes clínico para permitir controle favorável de glicose antes de concepções subsequentes.

**DIABETES GESTACIONAL**

Nos Estados Unidos, 5 a 6% das gestações – quase 250.000 mulheres – são afetadas anualmente por várias formas de diabetes gestacional. No mundo inteiro, sua prevalência difere de acordo com raça, etnia, idade e composição corporal, e também por critérios de rastreamento e de diagnóstico. Ainda existem várias

controvérsias sobre o diagnóstico e o tratamento do diabetes gestacional. Como consequência, convocou-se uma Conferência de Desenvolvimento de Consenso (2013) do National Institutes of Health (NIH). Junto com a publicação dos achados da Conferência, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) também atualizou suas recomendações. Essas duas fontes autorizadas fornecem uma análise atualizada dos aspectos que circundam esse diagnóstico e sustentam a abordagem para identificar e tratar mulheres com diabetes gestacional, conforme descrito subsequentemente.

A palavra *gestacional* significa que o diabetes é induzido pela gravidez, ostensivamente por causa de mudanças fisiológicas exageradas no metabolismo da glicose (ver Capítulo 4). O diabetes gestacional é definido como intolerância a carboidrato de gravidade variável com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Essa definição aplica-se se a insulina é ou não utilizada para tratamento e sem dúvida inclui algumas mulheres com diabetes clínico anteriormente não diagnosticado. Na sua análise de mais de 1.500 adultas não grávidas como parte do National Health and Nutrition Examinations Survey (NHANES) IV, Karve e Hayward (2010) estimaram que apenas 4,8% dos indivíduos com glicose em jejum insatisfatória ou intolerância à glicose estavam cientes de seu diagnóstico.

O uso do termo *diabetes gestacional* tem sido encorajado para comunicar a necessidade de acompanhamento aumentado e para estimular as mulheres a buscarem cuidado para mais testes pós-parto. A preocupação perinatal mais importante é o crescimento fetal excessivo, que pode resultar em traumatismos materno e fetal no parto. A probabilidade de morte fetal com diabetes gestacional tratado de forma adequada não é diferente da população geral. Mais de 50% das mulheres com diabetes gestacional, por fim, desenvolvem diabetes clínico nos 20 anos seguintes e há evidência de suporte para complicações de longa amplitude que incluem obesidade e diabetes nos seus filhos.

**Rastreamento e diagnóstico**

Apesar de mais de 40 anos de pesquisa, não há consenso quanto ao rastreamento favorável do diabetes gestacional. A dificuldade em atingir consenso é salientada pela controvérsia após a publicação da abordagem em uma etapa apoiada pelo IADPSG Consensus Panel (2010) (Tabela 57-11). Essa estratégia foi



**TABELA 57-11** Valores limiares para diagnóstico do diabetes gestacional

Glicose plasmática	Limiar de concentração de glicose <sup>a</sup>		Acima do limiar (%) cumulativo
	mmol/L	mg/dL	
Em jejum	5,1	92	8,3
TOTG de 1h	10,0	180	14,0
TOTG de 2h	8,5	153	16,1 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Um ou mais desses valores de um TOTG de 75 g deve ser igual ou maior para o diagnóstico de diabetes gestacional.  
<sup>b</sup>Além disso, 1,7% dos participantes na coorte inicial não tiveram ocultação devido aos níveis de glicose plasmática em jejum superiores a 5,8 mmol/L (105 mg/dL) ou valores de TOTG de 2 horas superiores a 11,1 mmol/L (200 mg/dL), trazendo o total para 17,8%.  
TOTG, teste oral de tolerância à glicose.

muito influenciada por resultados do estudo de hipoglicemia e desfecho da gravidez (HAPO), descrito posteriormente. Embora a ADA tenha adotado esse novo esquema, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) recusou-se a apoiar o teste simples de tolerância à glicose oral de 75 g. Em vez disso, continua recomendando uma abordagem de duas etapas para rastrear e diagnosticar diabetes gestacional. Da mesma forma, a Conferência de Desenvolvimento de Consenso do NIH, em 2013, concluiu que a evidência é insuficiente para adotar a abordagem de uma etapa.

A abordagem recomendada de duas etapas começa com o rastreamento universal ou seletivo baseado no risco, usando um teste de sobrecarga de glicose oral de 50 g em 1 hora. Os participantes da 5ª Conferência Internacional sobre Diabetes Gestacional aprovaram o uso dos critérios de *rastreamento seletivo* mostrados na **Tabela 57-12**. O *rastreamento universal* também é aceitável. Gabbe e colaboradores (2004) acompanharam obstetras na prática e registraram que 96% usaram rastreamento universal. O rastreamento deve ser realizado entre 24 e 28 semanas naquelas mulheres que não sabiam se tinham intolerância à glicose anteriormente na gravidez. Esse *teste de rastreamento de glicose de 50 g* é seguido por um *teste diagnóstico de tolerância à glicose oral (TOTG) de 100 g em 3 horas* se os resultados satisfizerem ou excederem uma concentração de glicose plasmática predeterminada.

Para o teste de 50 g, o nível de glicose no plasma é medido 1 hora após uma carga de 50 g de glicose oral sem considerar a hora do dia ou a hora da última refeição. Em uma recente revisão, a sensibilidade agrupada para um limiar de 140 mg/dL variou de 74 a 83% dependendo dos limiares de 100 g usados para diagnóstico (van Leeuwen, 2012). As estimativas de sensibilidade para um limiar de 135 mg/dL no teste de 50 g melhoraram apenas levemente para 78 a 85%. A especificidade caiu de uma faixa de 72 a 85% para 140 mg/dL para 65 a 81% para um limiar de 135 mg/dL. Sendo assim, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) recomenda usar 135 ou 140 mg/dL como o limiar no teste de 50 g. O Parkland Hospital continua utilizando 140 mg/dL.

**TABELA 57-12** 5º International Workshop Conference sobre Diabetes Gestacional: estratégia de rastreamento recomendada com base na avaliação de risco para detectar diabetes gestacional (DMG)

<b>Avaliação de risco de DMG: deve ser verificada na primeira consulta pré-natal</b>
<b>Risco baixo:</b> teste de glicose no sangue não é rotineiramente requerido se todos os seguintes estiverem presentes: Membro de um grupo étnico com uma baixa prevalência de DMG Nenhum diabetes em parentes de primeiro grau Menos de 25 anos de idade Peso normal antes da gravidez Peso normal no nascimento Nenhuma história de metabolismo de glicose anormal Nenhuma história de resultado obstétrico ruim
<b>Risco médio:</b> realizar teste de glicose no sangue em 24 a 28 semanas usando qualquer um dos seguintes: Procedimento de duas etapas: teste de sobrecarga da glicose oral de 50 g (GCT), seguido por um teste diagnóstico de tolerância à glicose oral de 100 g para aquelas que satisfazem o valor limiar no GCT Procedimento em uma etapa: TOTG de 100 g diagnóstico realizado em todas as pacientes
<b>Risco alto:</b> realizar teste de glicose no sangue o mais rápido possível, usando os procedimentos descritos anteriormente se um ou mais dos seguintes estiverem presentes: Obesidade grave Forte história familiar de diabetes tipo 2 História prévia de DMG, metabolismo de glicose prejudicado ou glicosúria Se DMG não for diagnosticado, o teste de glicose no sangue deve ser repetido em 24 a 28 semanas ou em qualquer momento em que haja sinais ou sintomas sugestivos de hiperglicemia

TOTG, teste oral de tolerância à glicose.  
Modificada de Metzger, 2007.



**TABELA 57-13** 5º International Workshop Conference sobre Diabetes Gestacional: diagnóstico de diabetes gestacional por teste de tolerância à glicose oral

Tempo	Carga de glicose oral <sup>a</sup>			
	100 g de glicose <sup>b</sup>		75 g de glicose <sup>b</sup>	
Em jejum	95 mg/dL	5,3 mmol/L	95 mg/dL	5,3 mmol/L
1h	180 mg/dL	10,0 mmol/L	180 mg/dL	10,0 mmol/L
2h	155 mg/dL	8,6 mmol/L	155 mg/dL	8,6 mmol/L
3h	140 mg/dL	7,8 mmol/L	—	—

<sup>a</sup>O teste deve ser realizado pela manhã após jejum noturno de pelo menos 8 horas, mas não mais de 14 horas, e após pelo menos três dias de dieta sem restrições (≥ 150 g de carboidrato/dia) e atividade física. A paciente deve permanecer sentada e não deve fumar durante o teste.

<sup>b</sup>Duas ou mais concentrações de glicose no plasma venoso indicadas devem ser satisfeitas ou excedidas para um diagnóstico positivo.

Dados de Metzger, 2007.

A justificativa para rastreamento e tratamento de mulheres com diabetes gestacional foi confirmada pelo estudo feito por Crowther e colaboradores (2005). Eles selecionaram 1.000 mulheres com diabetes gestacional entre 24 e 34 semanas de gestação para receberem aconselhamento dietético com monitoração da glicose sanguínea mais terapia com insulina, grupo de intervenção *versus* cuidado pré-natal de rotina. As mulheres eram diagnosticadas como tendo diabetes gestacional quando sua glicose sanguínea estivesse inferior a 100 mg/dL após jejum noturno e entre 140 e 198 mg/dL 2 horas após a ingestão de uma solução de 75 g de glicose. As mulheres no grupo de intervenção tinham um risco significativamente reduzido de um resultado adverso composto que incluía um ou mais dos seguintes: morte perinatal, distocia de ombro, fratura óssea fetal e paralisia de nervo fetal. A macrosomia definida por peso ao nascer de 4.000 g ou mais complicou 10% dos partos no grupo de intervenção em comparação com 21% no grupo de cuidado pré-natal de rotina. As taxas de cesariana foram quase idênticas nos dois grupos de estudo.

Foram recentemente registrados resultados levemente diferentes pelo ensaio randomizado da Maternal Fetal Medicine Units Network de 958 mulheres (Landon, 2009). O aconselhamento dietético mais monitoração da glicose foi comparado ao cuidado obstétrico padrão em mulheres com diabetes gestacional leve para reduzir as taxas de morbidade perinatal. O diabetes gestacional leve foi identificado em mulheres com glicose em jejum inferior a 95 mg/dL. Eles não registraram diferenças nas taxas de morbidade composta que incluíam natimorto, hipoglicemia neonatal, hiperinsulinemia e hiperbilirrubinemia, e traumatismo no nascimento. Notavelmente, contudo, análises secundárias revelaram uma redução de 50% na macrosomia, menos cesarianas e uma diminuição significativa na distocia do ombro – 1,5 *versus* 4% – em mulheres tratadas *versus* controle.

Baseada principalmente nesses dois estudos, a U.S. Preventive Services Task Force (2013) recomenda o rastreamento universal em mulheres de baixo risco após 24 semanas de gestação. Contudo, concluiu que a evidência é insuficiente para avaliar o equilíbrio de benefícios *versus* perigos de rastrear antes de 24 semanas. Não há acordo internacional quanto ao teste de tolerância à glicose favorável para identificar o diabetes gestacional. A Organização Mundial de Saúde (1998), e agora a American Diabetes Association (2013), recomendam o teste de 2

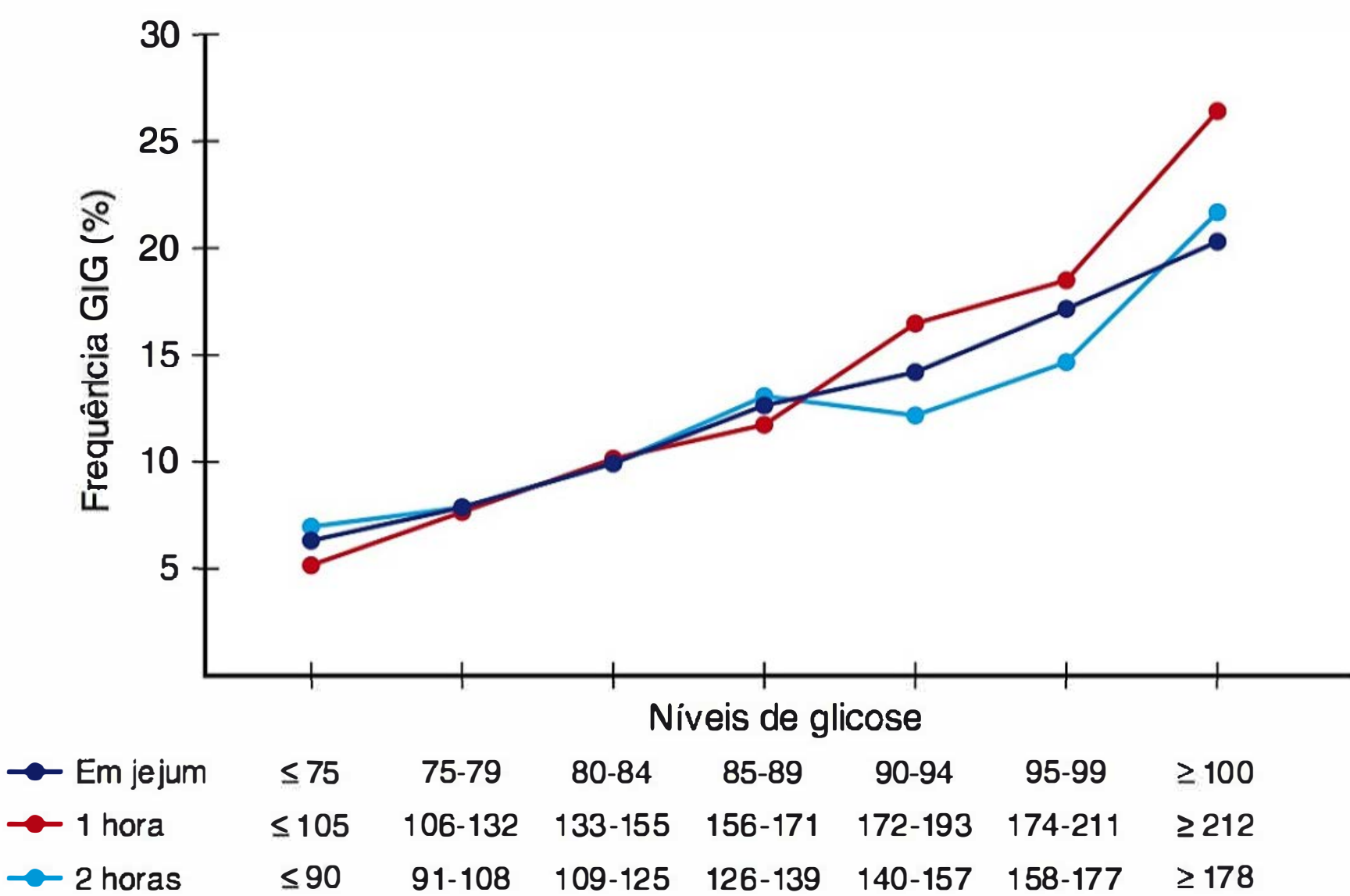
horas de tolerância à glicose oral de 75 g. Nos EUA, o teste de 3 horas de tolerância à glicose oral de 100 g realizado após um jejum noturno permanece o padrão recomendado pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013). Os critérios para interpretação do teste de tolerância à glicose diagnóstico de 100 g são mostrados na **Tabela 57-13**. Também são mostrados os critérios para o teste de 75 g usado com mais frequência fora dos Estados Unidos.

**O estudo de hiperglicemia e desfecho adverso da gravidez (HAPO)**

Este foi um estudo epidemiológico internacional de sete anos com 23.325 mulheres grávidas em 15 centros de nove países que compreendeu o HAPO Study Cooperative Research Group (2008). A investigação foi projetada para determinar a associação de vários níveis de intolerância à glicose durante o terceiro trimestre com resultados infantis adversos em mulheres com diabetes gestacional. Entre 24 e 32 semanas, a população geral de mulheres grávidas se submeteu a um teste de tolerância à glicose oral de 75 g após jejum noturno. Os níveis de glicose no sangue foram mensurados pré-teste em jejum e novamente 1 e 2 horas após ingestão de glicose. Os profissionais foram “cegados” para os resultados exceto para as mulheres cujos níveis de glicose excederam valores que requeriam tratamento e remoção do estudo. Os valores de glicose em cada um dos três horários foram estratificados em sete categorias (**Figura 57-8**). Então, os valores foram correlacionados às taxas de peso ao nascer superiores ao 90º percentil (GIG), cesariana primária, hipoglicemia neonatal clínica e níveis de peptídeo C sérico no cordão superiores ao 90º percentil. O peptídeo C é um subproduto mensurável criado durante a produção de insulina. As probabilidades de cada resultado foram calculadas usando a categoria mais baixa – por exemplo, glicose plasmática em jejum inferior a 75 mg/dL – como o grupo referente. Seus achados em geral sustentaram a hipótese de que níveis crescentes de glicose no plasma em cada período foram associados a desfechos adversos crescentes.

Em um editorial que acompanha a publicação do ensaio HAPO, Ecker e Greene (2008) formularam a questão: “Dados os resultados do estudo HAPO, devemos baixar nosso limiar para o diagnóstico e o tratamento do diabetes gestacional?” Foi concluído que será difícil mostrar que tratar graus menores de in-





**FIGURA 57-8** Estudo de hiperglicemia e desfecho adverso na gravidez (HAPO). A frequência do peso do bebê ao nascer de 90º percentil ou mais para a idade gestacional representada graficamente contra níveis de glicose (mg/dL) em jejum e em intervalos de 1 e 2 horas após uma carga de glicose oral de 75 g. GIG, grande para idade gestacional. (Adaptada do HAPO Study Cooperative Research Group, 2008.)

tolerância a carboidrato – conforme sugerido no estudo HAPO – forneceria quaisquer melhoras significativas nos resultados clínicos. Ecker e Greene (2008) concluíram, e nós concordamos, que as mudanças de critérios não são justificadas até os ensaios clínicos comprovarem benefícios. Mais recentemente, essa posição foi apoiada pela Conferência de Desenvolvimento de Consenso do NIH, em 2013.

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group

O IADPSG patrocinou uma conferência sobre diagnóstico e classificação de diabetes gestacional em 2008. Após revisar os resultados do estudo HAPO, um painel foi apontado para desenvolver recomendações para o diagnóstico e classificação de hiperglicemia durante a gravidez. Esse painel permitiu o diagnóstico de diabetes clínico durante a gravidez, como mostrado na Tabela 57-4. Ele também recomendou uma abordagem de uma etapa para o diagnóstico de diabetes gestacional usando o TOTG de 2 horas de 75 g. Os limiares para valores em jejum, em 1 hora e em 2 horas com base nas concentrações de glicose médias a partir de todo o estudo HAPO foram considerados. Esses limiares foram obtidos usando uma razão de probabilidade de 1,75 arbitrária de resultados como peso ao nascer GIG e níveis de peptídeo C sérico no cordão superior ao 90º percentil. Apenas um desses limiares precisava ser satisfeito ou excedido para realizar o diagnóstico de diabetes gestacional (Tabela 57-11).

Estima-se que a implementação dessas recomendações aumentaria a prevalência de diabetes gestacional nos Estados Unidos para 1,78%. Dito de outra forma, o número de mulheres com diabetes gestacional leve aumentaria quase três vezes sem evidência de benefício do tratamento (Cundy, 2012). Apesar desses prejuízos significativos, a American Diabetes Association (2013) recomendou o uso dessa abordagem com base nos

benefícios deduzidos dos ensaios em mulheres identificadas usando uma abordagem de duas etapas anteriormente descrita (Crowth, 2005; Landon, 2009).

Conferência de desenvolvimento de consenso do National Institutes of Health sobre diagnóstico de diabetes melito gestacional

Sugerida pelas recomendações do IADPSG (2010) e sua adoção pela American Diabetes Association (2013), uma conferência de desenvolvimento de consenso do NIH (2013) foi convocada. Essa conferência incluiu informações de um comitê de planejamento multidisciplinar, uma revisão de evidência sistemática feita pela Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Evidence-Based Practice Center, testemunho de especialista e um painel sem desvio para produzir o registro geral. O painel concluiu que haviam benefícios potenciais a sua padronização mundial. Contudo, ele encontrou uma evidência insuficiente para adotar um processo diagnóstico de uma etapa, como aquele proposto pelo IADPSG. Além disso, como previamente mencionado, após a consideração desses achados, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) continua recomendando uma abordagem diagnóstica e de rastreamento de duas etapas para o diagnóstico do diabetes gestacional. O American College of Obstetricians and Gynecologists não observou melhoras significativas nos resultados maternos ou perinatais que poderia compensar a triplicação da incidência do diabetes gestacional que se originaria da abordagem de uma etapa. Aplaudimos essa decisão.

Efeitos maternos e fetais

Há diferença entre as consequências adversas do diabetes gestacional e do diabetes pré-gestacional. Ao contrário, nas mulheres com diabetes clínico, as taxas de anomalias fetais não são significativamente aumentadas (Sheffield, 2002). Em um estudo de mais de 1 milhão de mulheres do Registro de Nascimento Médico da Suécia, as taxas de malformações maiores foram minimamente aumentadas, 2,3 versus 1,8% (Fadl, 2010). A taxa de natimorto não foi aumentada nesse estudo nem em uma análise de 130 mortes perinatais no estudo HAPO (2008). Em contrapartida, mulheres com níveis de glicose em jejum elevados têm taxas aumentadas de natimortos inexplicados similares às mulheres com diabetes clínico. A American Diabetes Association (2003) concluiu que hiperglicemia em jejum superior a 105 mg/dL pode estar associada a um risco aumentado de morte fetal durante as últimas 4 a 8 semanas. Esse risco aumentado com hiperglicemia materna progressiva induziu o IADPSG (2010) a enfatizar a importância de identificar mulheres com evidência de diabetes preexistente no início da gravidez (Tabela 57-4). Similares às mulheres com diabetes clínico, os efeitos maternos adversos associados ao diabetes gestacional incluem frequência aumentada de hipertensão e cesariana.



### Macrossomia fetal

O efeito primário atribuído ao diabetes gestacional é o tamanho fetal excessivo ou macrossomia, que é definida variavelmente e discutida com mais detalhes no [Capítulo 44](#). A hiperglicemia materna induz hiperinsulinemia fetal, principalmente durante a segunda metade da gravidez. Isso estimula sucessivamente o crescimento somático excessivo. O objetivo perinatal é evitar o parto difícil devido à macrossomia, com concomitante traumatismo do nascimento associado à distocia de ombro. Em uma análise retrospectiva de mais de 80.000 partos vaginais em mulheres chinesas, Cheng e colaboradores (2013) calcularam um risco 76 vezes maior para distocia de ombro em neonatos pesando 4.200 g ou mais comparado ao risco naqueles que pesam menos de 3.500 g. Além disso, a razão de probabilidade para distocia de ombro em mulheres com diabetes foi menor que 2. Embora o diabetes gestacional seja certamente um fator de risco, ele é responsável por apenas um pequeno número de gestações complicadas por distocia de ombro.

Os bebês macrossômicos de mães diabéticas têm depósito de gordura excessivo sobre os ombros e o tronco, que os predispõe à distocia de ombro ou à cesariana (Durnwald, 2004; McFarland, 2000). Landon e colaboradores (2011) identificaram distocia de ombro em cerca de 4% das mulheres com diabetes gestacional leve comparado com menos de 1% de mulheres com um teste de glicose de 50 g inferior a 120 mg/dL. Contudo, em um estudo prospectivo de medidas adiposas fetais, Buhling e colaboradores (2012) não demonstraram diferenças entre as medidas em 630 bebês de mulheres com diabetes gestacional e 142 sem diabetes. Os autores atribuíram esse achado negativo ao tratamento bem-sucedido do diabetes gestacional.

Há evidência extensa de que os fatores de crescimento como insulina também desempenham um papel importante na regulação do crescimento fetal ([Capítulo 44](#)). Esses fatores de crescimento, que estruturalmente são polipeptídeos tipo pró-insulina, são produzidos por quase todos os órgãos fetais e são potentes estimuladores de diferenciação e divisão celulares. Luo e colaboradores (2012) relataram que o fator de crescimento como insulina I estava fortemente correlacionado ao peso ao nascimento. Os pesquisadores do HAPO também registraram aumentos importantes de níveis de peptídeo C no soro do cordão com níveis de glicose materna crescentes após um TOTG de 75 g. Os níveis de peptídeo C maiores de 90º percentil foram encontrados em quase 33% dos recém-nascidos nas categorias de glicose mais alta. Outros fatores envolvidos na macrossomia incluem fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento fibroblástico, fator de crescimento derivado de plaquetas, leptina e adiponectina (Grissa, 2011; Loukovaara, 2004; Mazaki-Tovi, 2005).

### Hipoglicemia neonatal

De forma similar, a hiperinsulinemia neonatal pode provocar hipoglicemia em questão de minutos após o nascimento. A incidência varia dependendo da definição de limiar. Comblath e colaboradores (2000) estabeleceram um limiar de 35 mg/dL nos neonatos nascidos a termo. Uma conferência do NIH sobre hipoglicemia neonatal apoiou o uso desses limiares operacionais, mas advertiram que eles não são rigorosamente baseados em evidência (Hay, 2009). Os neonatos descritos pelo estudo HAPO (2008) tinham uma incidência de hipoglicemia neonatal clínica que aumentou com os valores crescentes de TOTG materno definidos na [Figura 57-8](#). A frequência variou de 1 a

2%, mas foi de até 4,6% em mulheres com níveis de glicose em jejum 100 mg/dL ou mais. Do mesmo modo, níveis de insulina no sangue do cordão estão relacionados ao controle da glicose materna (Leipold, 2004).

### Obesidade materna

Em mulheres com diabetes gestacional, o IMC materno é um fator de risco independente e mais importante para macrossomia fetal que a intolerância à glicose (Ehrenberg, 2004; Mission, 2013). Stuebe e colaboradores (2012) completaram uma análise secundária de mulheres com diabetes gestacional leve não tratado ou resultados normais no teste de tolerância à glicose. Eles descobriram que níveis de IMC mais altos eram associados ao peso maior ao nascimento, independentemente dos níveis de glicose. Além disso, a obesidade materna é um fator de confusão importante no diagnóstico de diabetes gestacional. Na sua metanálise, Torloni e colaboradores (2009) estimaram que a prevalência de diabetes gestacional aumenta em cerca de 1% para cada 1kg/m<sup>2</sup> de aumento no IMC. A distribuição de peso também desempenha um papel importante porque o risco de diabetes gestacional é aumentado com obesidade de tronco. Suresh e colaboradores (2012) verificaram que a espessura aumentada da gordura subcutânea abdominal materna, quando mensurada por sonografia em 18 a 22 semanas de gestação, correlacionava-se ao IMC e era um preditor melhor de diabetes gestacional. Martin e colaboradores (2009) relataram achados similares para profundidade adiposa visceral materna mensurada sonograficamente. O ganho de peso gestacional excessivo é comumente identificado em mulheres com diabetes gestacional e também confere um risco adicional para macrossomia fetal (Egan, 2014).

### Manejo

As mulheres com diabetes gestacional podem ser divididas em duas classes funcionais usando níveis de glicose em jejum. A terapia farmacológica geralmente é recomendada quando o tratamento dietético padrão não mantém constante a glicose plasmática em jejum em menos de 95 mg/dL ou a glicose plasmática pós-prandial de 2 horas inferior a 120 mg/dL (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Não está claro se o tratamento farmacológico deve ser usado em mulheres com graus menores de hiperglicemia em jejum – 105 mg/dL ou menos antes da intervenção dietética – porque não houve ensaios controlados para identificar os alvos de glicemia ideal para prevenção de riscos fetais. Por outro lado, o estudo HAPO (2008) demonstrou risco fetal aumentado nos níveis de glicose abaixo do limiar usado para diagnóstico de diabetes. O 5º International Workshop Conference sobre Diabetes Gestacional recomendou que os níveis de glicose capilar em jejum sejam mantidos em 95 mg/dL ou menos (Metzger, 2007).

Em uma revisão sistemática, Hartling e colaboradores (2013) concluíram que o tratamento do diabetes gestacional resultou em uma incidência significativamente menor de pré-eclâmpsia, distocia de ombro e macrossomia. Por exemplo, a razão de risco calculada para dar à luz um bebê com mais de 4.000 g após tratamento foi de 0,50. Esses pesquisadores advertiram que o risco atribuído para esses resultados é baixo, em especial quando os valores de glicose são apenas moderadamente elevados. Além disso, eles não conseguiram demonstrar um efeito sobre hipoglicemia neonatal ou resultados metabólicos futuros nos bebês.



## Dieta diabética

Conforme discutido anteriormente, registros de Crowther (2005) e Landon (2009) e colaboradores descreveram os benefícios do aconselhamento e monitoração dietéticos em mulheres com diabetes gestacional. A ADA recomenda aconselhamento nutricional individualizado com base na altura e no peso (Bantle, 2008). As instruções nutricionais geralmente incluem uma dieta com controle de carboidrato suficiente para manter a normoglicemia e evitar cetose. Em média isso inclui uma ingestão calórica diária de 30 a 35 kcal/kg. Moreno-Castilla e colaboradores (2013) selecionaram randomicamente 152 mulheres com diabetes gestacional para uma dieta diária de 40 ou 55% de carboidrato e não encontraram diferença nos níveis de insulina e resultados da gravidez. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) sugere que a ingestão de carboidrato seja limitada a 40% do total de calorias. As calorias restantes são distribuídas em 20% de proteína e 40% de gordura.

Embora a dieta mais apropriada para mulheres com diabetes gestacional não tenha sido estabelecida, a ADA (2003) sugeriu que mulheres obesas com um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> podem se beneficiar de uma restrição calórica de 30%, que se aproxima de 25 kcal/kg/dia. Isso deve ser monitorado com testes semanais para cetonúria, que tem sido ligada a desenvolvimento psicomotor prejudicado na prole (Rizzo, 1995; Scholte, 2012). Dessa forma, Most e Langer (2012) descobriram que a insulina era necessária para reduzir o excesso de peso ao nascimento em bebês de mulheres obesas com diabetes gestacional.

## Exercícios

O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) revisou três ensaios randomizados de exercício em mulheres com diabetes gestacional (Avery, 1997; Bung, 1993; Jovanovic-Peterson, 1989). Os resultados sugeriram que o exercício melhorava o desempenho cardiorrespiratório sem melhorar o resultado da gravidez; contudo, esses ensaios eram pequenos e tinham poder limitado para mostrar melhora nos resultados. Dempsey e colaboradores (2004) descobriram que a atividade física durante a gravidez reduzia o risco de diabetes gestacional. Brankston e colaboradores (2004) relataram que o exercício de resistência diminuía a necessidade de terapia com insulina em mulheres com sobrepeso com diabetes gestacional. Por outro lado, Stafne e colaboradores (2012), em um ensaio controlado randomizado em 855 mulheres, observaram que um programa de exercícios de uma semana durante a segunda metade da gravidez não preveniu diabetes gestacional nem melhorou a resistência à insulina. O IMC médio na seleção foi de 24,8 ± 3,2. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) recomenda um programa de exercício moderado como parte do plano de tratamento para mulheres com diabetes gestacional.

## Monitoração da glicose

Hawkins e colaboradores (2008) compararam resultados em 315 mulheres com diabetes gestacional tratado com dieta que usaram monitores de glicose pessoais com os de 615 diabéticas gestacionais que também foram tratadas com dieta, mas que se submeteram à avaliação de glicose em jejum intermitente durante consultas obstétricas duas vezes por semana. As mulheres que usavam automonitoração da glicose no sangue diariamente tiveram menos fetos macrossômicos e ganharam menos peso após o diagnóstico do que as mulheres avaliadas

apenas durante as consultas clínicas. Esses achados sustentam a prática comum de automonitores de glicose sanguínea para mulheres com diabetes gestacional tratadas apenas com dieta.

A supervisão pós-prandial para diabetes gestacional mostrou-se superior à supervisão pré-prandial. DeVeciana e colaboradores (1995) estudaram 66 mulheres grávidas com diabetes gestacional, nas quais a insulina foi iniciada para hiperglicemia em jejum. As mulheres foram randomizadas para supervisão de glicose usando concentrações de glicose no sangue capilar pré-prandial ou 1 hora pós-prandial. A supervisão pós-prandial mostrou-se superior, visto que o controle da glicose sanguínea melhorou significativamente e estava associado a menos casos de hipoglicemia neonatal, 3 *versus* 21%, menos macrossomia, 12 *versus* 42%, e menos cesarianas por distocia, 24 *versus* 39%. No Parkland Hospital, não conseguimos demonstrar achados similares quando revisamos o impacto de mudar para monitoração pós-prandial em mulheres com diabetes gestacional tratado por dieta. Contudo, demonstramos uma redução significativa no ganho de peso materno por semana – 285 g/semana para 204 g/semana – em mulheres tratadas com um esquema de monitoração pós-prandial. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) recomenda monitoração de glicose quatro vezes ao dia realizada em jejum e 1 a 2 horas após cada refeição.

## Tratamento com insulina

Historicamente, a insulina tem sido considerada a terapia-padrão em mulheres com diabetes gestacional quando os níveis de glicose ideais não podem ser atingidos através de nutrição e exercício. Ela não atravessa a placenta e controle glicêmico rigoroso normalmente pode ser atingido. Em um relato preparado para a AHRQ, Nicholson e colaboradores (2000) foram incapazes de determinar um limiar acima do qual a insulina deve ser iniciada. A terapia farmacológica – nesse caso a insulina – costuma ser adicionada se os níveis de glicose em jejum que excedem 95 mg/dL persistirem em mulheres com diabetes gestacional. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) também recomenda que a insulina seja considerada em mulheres com níveis pós-prandiais de 1 hora que persistentemente excedem 140 mg/dL ou naquelas com níveis pós-prandiais de 2 horas acima de 120 mg/dL. Todos esses limiares são extrapolados das recomendações para tratamento de mulheres com diabetes clínico.

Se a insulina for administrada, a dose inicial é tipicamente 0,7 a 1,0 unidade/kg/dia em doses divididas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Uma combinação de insulina de dose intermediária e de ação rápida pode ser usada e os ajustes da dose são baseados nos níveis de glicose em determinados momentos do dia. No Parkland Hospital, a instrução de insulina para essas mulheres é realizada em uma clínica ambulatorial especializada ou durante uma curta hospitalização. Como mostrado na [Tabela 57-8](#), análogos da insulina como insulina aspart e insulina lispro possuem uma ação mais rápida que a insulina regular e teoricamente podem ser úteis no tratamento de glicose pós-prandial. A experiência com esses análogos no diabetes gestacional é limitada e Singh e colaboradores (2008) foram incapazes de demonstrar um benefício comparado com insulinas convencionais.

## Agentes hipoglicêmicos orais

Vários estudos atestaram para a segurança e eficácia do tratamento de diabetes gestacional com gliburida (Micronase) ou metformina (Glucophage) (Langer, 2000; Nicholson, 2009;



Rowan, 2008). Em um estudo, Langer e colaboradores (2000, 2005) selecionaram randomicamente 404 mulheres para terapia com insulina ou gliburida. Níveis quase normoglicêmicos foram atingidos de forma igualmente satisfatória com cada um dos regimes e não houve complicações neonatais aparentes atribuídas à gliburida. Em um estudo de acompanhamento, Conway e colaboradores (2004) registraram que mulheres com níveis de glicose em jejum superiores a 110 mg/dL não responderam de forma adequada à terapia com gliburida. Resultados similares foram registrados por Chmait (2004) e Kahn (2006) e colaboradores. Até recentemente, pensava-se que a gliburida não atravessava a placenta. Hebert e colaboradores (2008, 2009), contudo, testaram 20 amostras maternas e umbilicais pareadas e descobriram que as concentrações de gliburida no cordão umbilical eram metade das concentrações maternas.

O tratamento com metformina para síndrome do ovário policístico durante a gravidez reduziu a incidência de diabetes gestacional (Glueck, 2004). Como a metformina alcança o feto, havia relutância em usá-la em mulheres grávidas (Harborne, 2003). Estudos subsequentes ajudaram a apaziguar essas preocupações. Rowan e colaboradores (2008) randomizaram 751 mulheres com diabetes gestacional para tratamento com metformina ou insulina. O resultado primário foi um composto de um ou mais dos seguintes: hipoglicemia neonatal, sofrimento respiratório, fototerapia, trauma no nascimento, escore Apgar em 5 minutos de 7 ou menos, e nascimento pré-termo. Semelhanças no resultado composto entre metformina e insulina levaram os pesquisadores a concluir que a metformina não estava associada a complicações perinatais adversas. É notável que 46% das mulheres no ensaio de metformina precisaram de insulina suplementar quando comparadas com apenas 4% das mulheres tratadas com gliburida (Langer, 2000).

Na sua revisão sistemática e metanálise de agentes hipoglicêmicos orais para diabetes gestacional, Nicholson e colaboradores (2009) não encontraram evidência de resultados maternos ou neonatais adversos aumentados com gliburida ou metformina em comparação com insulina. Moore e colaboradores (2010) randomizaram 149 mulheres com diabetes gestacional que não atingiram controle glicêmico na terapia com dieta para tratamento com gliburida ou metformina. Mais de 33% das mulheres no grupo de metformina precisaram de insulina suplementar comparadas com 16% daquelas tratadas com gliburida.

Os agentes hipoglicêmicos orais estão sendo cada vez mais usados para diabetes gestacional, embora eles não tenham sido aprovados pela Food and Drug Administration para essa indicação. Uma supervisão de quase 1.400 membros do American College of Obstetricians and Gynecologists descobriu que 13% das participantes estavam usando gliburida como terapia de primeira linha por fracasso na dieta em mulheres com diabetes gestacional (Gabbe, 2004). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) reconhece que a gliburida e a metformina são apropriadas, assim como a insulina, para controle glicêmico de primeira linha em mulheres com diabetes gestacional. Como os resultados de longo prazo não foram estudados, o comitê recomenda aconselhamento apropriado quando agentes hipoglicêmicos são usados.

### Manejo obstétrico

Em geral, mulheres com diabetes gestacional que não requerem insulina raramente requerem parto precoce ou outras intervenções. Não há consenso se o teste fetal anteparto é necessário

e quando se deve realizar tal teste. Ele costuma ser reservado para mulheres com diabetes pré-gestacional devido ao risco aumentado de natimorto. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) aprova a supervisão fetal em mulheres com diabetes gestacional e controle glicêmico insatisfatório. No Parkland Hospital, as mulheres com diabetes gestacional são rotineiramente instruídas a realizarem contagem diária de movimentos fetais no terceiro trimestre ([Capítulo 17](#)). A internação é oferecida para mulheres tratadas com insulina após 34 semanas de gestação e a monitoração da frequência cardíaca fetal é realizada três vezes por semana.

As mulheres com diabetes gestacional e controle glicêmico adequado são tratadas de forma expectante. A indução eletiva do trabalho de parto para prevenir distocia de ombro comparada com trabalho de parto espontâneo permanece controversa. Um ensaio randomizado avaliou a indução em 38 semanas em 200 mulheres com diabetes tratadas com insulina, 187 delas tinham diabetes gestacional. Os pesquisadores relataram uma proporção significativamente menor de neonatos com um peso ao nascimento superior ao 90º percentil no grupo de indução ativa, 10 *versus* 23% (Kjos, 1993). Contudo, não houve diferenças nas taxas de cesariana ou distocia de ombro ou nos resultados neonatais. Witkop e colaboradores (2009) realizaram uma revisão sistemática e concluíram que, no total, uma redução na macrossomia fetal é provável em mulheres com diabetes gestacional que se submeteram à indução de trabalho de parto eletiva no termo. Eles também descobriram uma capacidade limitada de tirar conclusões definitivas com base na evidência disponível. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) também concluiu que nenhuma recomendação baseada em evidência pode ser feita sobre o momento certo do parto em mulheres com diabetes gestacional. Para estudar isso, um grande ensaio multicêntrico (NCT01058772), que espera selecionar 1.760 mulheres com diabetes gestacional, está atualmente recrutando participantes (Maso, 2011).

A cesariana eletiva para evitar lesões de plexo braquial em fetos macrossômicos é um aspecto importante. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) sugeriu que a cesariana deve ser considerada em mulheres com diabetes gestacional cujos fetos têm um peso sonograficamente estimado em 4.500 g ou mais. A partir de sua revisão sistemática, Garabedian e colaboradores (2010) estimaram que até 588 cesarianas em mulheres com diabetes gestacional e um peso fetal estimado em 4.500 g ou mais seriam necessárias para evitar um caso de paralisia de plexo braquial permanente. Os efeitos dessa política foram retrospectivamente analisados por Gonen e colaboradores (2000) em uma população obstétrica geral de mais de 16.000 mulheres. A cesariana eletiva não teve efeito significativo sobre a incidência de lesão de plexo braquial.

### Avaliação pós-parto

As recomendações para o acompanhamento pós-parto são baseadas na probabilidade de 50% de mulheres com diabetes gestacional desenvolverem diabetes clínico em 20 anos (O'Sullivan, 1982). O 5º International Workshop Conference sobre Diabetes Gestacional recomendou que as mulheres diagnosticadas com a doença passassem por avaliação com um teste de tolerância à glicose oral de 75 g em 6 a 12 semanas após o parto e outros intervalos depois disso (Metzger, 2007). Essas recomendações são mostradas na [Tabela 57-14](#) junto com o programa de classificação da American Diabetes Association (2013). Hunt e colaboradores



**TABELA 57-14** 5º International Workshop Conference: avaliações metabólicas recomendadas após gravidez com diabetes gestacional

Tempo	Teste	Objetivo
Pós-parto (1 a 3 dias)	Em jejum ou glicose plasmática randômica	Detectar diabetes clínico, persistente
Pós-parto precoce (6 a 12 semanas)	TOTG de 2 h de 75 g	Classificação pós-parto de metabolismo da glicose
Um ano após o parto	TOTG de 2 h de 75 g	Avaliar o metabolismo da glicose
Anualmente	Glicose plasmática em jejum	Avaliar o metabolismo da glicose
Três vezes ao ano	TOTG de 2 h de 75 g	Avaliar o metabolismo da glicose
Pré-gravidez	TOTG de 2 h de 75 g	Classificar o metabolismo da glicose

Classificação da American Diabetes Association (2013)		
Valores normais	Glicose em jejum prejudicada ou tolerância à glicose prejudicada	Diabetes melito
Em jejum < 100 mg/dL	110 a 125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
2 h < 140 mg/dL	2 horas ≥ 140 a 199 mg/dL	2 horas ≥ 200 mg/dL
Hemoglobina A <sub>1c</sub> < 5,7%	5,7 a 6,4%	≥ 6,5%

TOTG, teste oral de tolerância à glicose.  
Da American Diabetes Association, 2013; Metzger, 2007.

(2010) revisaram taxas de desempenho do teste de glicose pós-parto e descobriram que, em qualquer lugar, entre 23 e 58% das mulheres realmente se submeteram a um teste de glicose de 75 g. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) recomenda um TOTG em jejum ou de 75 g de 2 horas para o diagnóstico de diabetes clínico. A ADA (2011) recomenda o teste pelo menos a cada três anos em mulheres com história de diabetes gestacional, mas teste de glicose pós-parto normal.

As mulheres com história de diabetes gestacional também estão em risco para complicações cardiovasculares associadas à dislipidemia, hipertensão e obesidade abdominal – a síndrome metabólica (Capítulo 48). Em um estudo com 47.909 mulheres após o parto, Kessous e colaboradores (2013) avaliaram hospitalizações subsequentes devido à morbidade cardiovascular. Eles descobriram que quase 5.000 mulheres com diabetes gestacional tinham 2,6 vezes mais probabilidade de serem hospitalizadas por morbidade cardiovascular. Shah e colaboradores (2008) também documentaram doença cardiovascular excessiva em 10 anos em mulheres com diabetes gestacional. Por fim, Akinci e colaboradores (2009) relataram que um nível de glicose em jejum de 100 mg/dL ou mais com o TOTG alvo era um prognosticador independente da síndrome metabólica.

**Recidiva de diabetes gestacional**

A recidiva de diabetes gestacional em gestações subsequentes foi documentada em 40% das 344 mulheres primíparas (Holmes, 2010). As mulheres obesas tinham maior probabilidade de terem tolerância à glicose prejudicada em gestações subsequentes. Assim, mudanças comportamentais de estilo de vida, incluindo controle de peso e exercício entre as gestações, provavelmente preveniria a recidiva de diabetes gestacional (Kim, 2008). Ehrlich e colaboradores (2011) descobriram que a perda de pelo menos duas unidades de IMC estava associada a um risco mais baixo de diabetes gestacional em mulheres que tinham sobrepeso ou eram obesas na primeira gravidez. Getahun e colaboradores (2010) descobriram que apenas 4,2% das mulheres sem diabetes gestacional na primeira gravidez foram diagnosticadas com diabetes gestacional na segunda gravidez. Isso foi comparado com 41,3% em mulheres com uma história de diabetes gestacional.

**Contracepção**

Os contraceptivos hormonais de dose baixa podem ser usados com segurança por mulheres com diabetes gestacional recente (Capítulo 38). A taxa de diabetes subsequente em usuárias de contraceptivo oral não é significativamente diferente da taxa daquelas que não usavam a contracepção hormonal (Kerlan, 2010). Obesidade comórbida, hipertensão ou dislipidemia devem direcionar a escolha para contracepção para um método sem potenciais consequências cardiovasculares. Nesses casos, o dispositivo intrauterino é uma boa alternativa.

**REFERÊNCIAS**

Akinci B, Celtik A, Yener S, et al: Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril* 93(4):1248, 2010

Alvarez JR, Fechner AJ, Williams SF, et al: Asymptomatic bacteriuria in pre-gestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinat* 27(3):231, 2010

American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of diabetes mellitus in pregnancy. Technical Bulletin No. 92, May 1986

American College of Obstetricians and Gynecologists: Exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion No. 267, January 2009

American College of Obstetricians and Gynecologists: Pregestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 60, 2005, Reaffirmed 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137, August 2013

American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:S103, 2003

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 34(1 Suppl):S11, 2011

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care* 35(1 Suppl):S11, 2012

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 36(suppl 1):S11, 2013

Arun CS, Taylor R: Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 51:1041, 2008

Avery MD, Leon AS, Kopher RA: Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 89:10, 1997

Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al: Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care* 31(1 Suppl):S61, 2008

Baraban E, McCoy L, Simon P: Increasing prevalence of gestational diabetes and pregnancy-related hypertension in Los Angeles County, California, 1991–2003. *Prev Chronic Dis* 5:A77, 2008



- Bargiote A, Kotoula M, Tsironi E, et al: Diabetic papillopathy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 118:457, 2011
- Ben-Haroush A, Chen R, Hadar E, et al: Accuracy of a single fetal weight estimation at 29–34 weeks in diabetic pregnancies: can it predict large-for-gestational-age infants at term? *Am J Obstet Gynecol* 197:497, 2007
- Bental Y, Reichman B, Shiff Y, et al: Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks gestation). *Pediatrics* 128:e848, 2011
- Bradley RJ, Nicolaides KH, Brudenell JM: Are all infants of diabetic mothers “macrosomic”? *BMJ* 297:1583, 1988
- Brankston GH, Mitchell BF, Ryan EA, et al: Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 190:188, 2004
- Buhling KJ, Doll I, Siebert G, et al: Relationship between sonographically estimated fetal subcutaneous adipose tissue measurements and neonatal skinfold measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39:558, 2012
- Bung P, Bung C, Artal R, et al: Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetes: effects on the fetus—results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med* 21:125, 1993
- Centers for Disease Control and Prevention: Press release: number of Americans with diabetes projected to double or triple by 2050. October 22, 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r101022.html>. Accessed October 5, 2013
- Chen R, Ben-Haroush A, Weissmann-Brenner A, et al: Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 2 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 197:404e.1, 2007
- Cheng YKY, Lao TT, Sahota DS, et al: Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations. *Int J Gynecol Obstet* 120:249, 2013
- Chico M, Levine SN, Lewis DF: Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Perinatol* 28:310, 2008
- Chmait R, Dinise T, Moore T: Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol* 24:617, 2004
- Combs CA: Continuous glucose monitoring and insulin pump therapy for diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(10):2025, 2012
- Conway DL, Gonzales O, Skiver D: Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 15:51, 2004
- Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al: Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 105:1141, 2000
- Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al: Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 199:237.e1, 2008
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 352:2477, 2005
- Cundy T: Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes—a pause for thought? *Diabet Med* 29(2):176, 2012
- Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM: Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 113(5):1001, 2009
- Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, et al: Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 182:901, 2000
- DeBoer T, Wewerka S, Bauer PJ, et al: Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol* 47:525, 2005
- DeMarini S, Mimouni F, Tsang RC, et al: Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 83:918, 1994
- Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, et al: Prospective study of gestational diabetes mellitus in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol* 159:663, 2004
- DeVeciana M, Major CA, Morgan M, et al: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333:1237, 1995
- Diabetes Control and Complications Trial: Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 287(19):2563, 2002
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977, 1993
- Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S, et al: Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose levels. *Am J Obstet Gynecol* 191:804, 2004
- Ecker JL, Greene MF: Gestational diabetes—setting limits, exploring treatment. *N Engl J Med* 358(19):2061, 2008
- Egan AM, Dennedy MC, Al-Ramli W: ATLANTIC-DIP: Excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 99(1):212, 2014
- Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM: The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 191:964, 2004
- Ehrlich SF, Hedderston MM, Feng J, et al: Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 117(6):1323, 2011
- Eidem I, Stene LC, Henriksen T, et al: Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999–2004. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89(11):1403, 2010
- Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, et al: Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 54(11):2771, 2011
- Elman KD, Welch RA, Frank RN, et al: Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 75:119, 1990
- Eriksson UJ: Congenital anomalies in diabetic pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 14(2):85, 2009
- Fadl HE, Ostlund KM, Magnusson AFK, et al: Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* 27:436, 2010
- Farrar D, Tufnell DJ, West J: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005542, 2007
- Feig DS, Palda VA: Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 359:1690, 2002
- Ferrara A: Increasing prevalence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 30:S141, 2007
- Finer LB, Zolna MR: Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception* 84:478, 2011
- Fouda UM, Abou ElKassem MM, Hefny SM, et al: Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(6):571, 2013
- Frank RN: Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 350:48, 2004
- Fraser A, Almqvist C, Larsson H: Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families. *Diabetologia* 57(1):102, 2014
- Gabbe S, Gregory R, Power M, et al: Management of diabetes mellitus by obstetricians-gynecologists. *Obstet Gynecol* 103:1229, 2004
- Gabbe SG, Graves CR: Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:857, 2003
- Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, et al: Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 34(4):323, 2006
- Garne E, Loane M, Dolk H, et al: Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94(3):134, 2012
- Garner PR: Type 1 diabetes and pregnancy. *Lancet* 346:966, 1995
- Garabedian C, Deruelle P: Delivery (timing, route, peripartum glycemic control) in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 36:515, 2010
- Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ: Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 203:467, 2010
- Getahun D, Nath C, Ananth CV, et al: Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol* 198:525.e1, 2008
- Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, et al: Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 19:510, 2004
- Gonen R, Bader D, Ajami M: Effects of policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 183:1296, 2000
- Grissa O, Yessoufou A, Mrisak I, et al: Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. *BMC Pregnancy Childbirth* 10:7, 2010
- Guo RX, Yang LZ, Li LX, et al: Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 34(3):324, 2008
- Hammoud NM, Visser GHA, Peterst SAE, et al: Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(4):390, 2013



- Hanson U, Persson B: Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin-dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. *Am J Perinatol* 10:330, 1993
- HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358:2061, 2008
- Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al: Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 361:1894, 2003
- Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al: Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 159(2):123, 2013
- Hawkins JS, Lo JY, Casey BM, et al: Diet-treated gestational diabetes: comparison of early versus routine diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*, 198:287, 2008
- Hawthorne G: Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25(1):77, 2011
- Hay WW: Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 12:4, 2012
- Hay WW, Raju TNK, Higgins RD, et al: Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatrics* 155(5):612, 2009
- Hebert MF, Narahariseti SB, Krudys KM, et al: Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 85(6):607, 2009
- Hebert MF, Narahariseti SB, Ma X, et al: Are we guessing glyburide dosage in the treatment of gestational diabetes (GDM)? The pharmacological evidence for better clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 197:S25, 2008
- Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L, et al: Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:958, 2000
- Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, et al: Acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 105(1):18, 2005
- Holmes HJ, Casey BM, Lo JY, et al: Likelihood of diabetes recurrence in women with mild gestational diabetes (GDM). *Am J Obstet Gynecol* 189(6):161, 2003
- Hornberger LK: Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 92:1019, 2006
- How HY, Sibai B, Lindheimer M, et al: Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 190:775, 2004
- Hunt KJ, Logan SL, Conway DL, et al: Postpartum screening following GDM: how well are we doing? *Curr Diab Rep* 10:235, 2010
- Idris N, Wong SF, Thomae M, et al: Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(3):338, 2010
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33(3), 2010
- Jensen DM, Damm P, Ovesen P, et al: Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33:90, 2010
- Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM: Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 161:415, 1989
- Kahn BF, Davies JK, Lynch AM, et al: Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 107:1303, 2006
- Karve A, Hayward RA: Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care* 33:2355, 2010
- Kerlan V: Postpartum and contraception in women after gestational diabetes. *Diabetes Metab* 36:566, 2010
- Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al: An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart* 99:1118, 2013
- Kim C, Cheng YJ, Beckles GL: Cardiovascular disease risk profiles in women with histories of gestational diabetes but without current diabetes. *Obstet Gynecol* 112(4):875, 2008
- Kim C, Ferrara A, McEwen LN, et al: Preconception care in managed care: the translating research into action for diabetes study. *Am J Obstet Gynecol* 192:227, 2005
- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al: Managing preexisting diabetes for pregnancy. *Diabetes Care* 31(5):1060, 2008
- Kjos SL, Henry OA, Montoro M, et al: Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 169:611, 1993
- Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, et al: Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989–2008. *Diabetologia* 55:2327, 2012
- Knip M, Virtanen SM, Becker D, et al: Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the trial to reduce insulin-dependent diabetes mellitus in the genetically at risk (TRIGR). *Am J Clin Nutr* 94(Suppl 1):1814S, 2011
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al: Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 129:e1121, 2012
- Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG: Diabetes mellitus complicating pregnancy. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al (eds): *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, p 997
- Landon MB, Mele L, Spong CY, et al: The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 117(2):218, 2011
- Landon MB, Spong CY, Thom E, et al: A multicenter, randomized treatment trial of mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 361(14):1339, 2009
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 343:1134, 2000
- Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, et al: Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 192:134, 2005
- Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, et al: Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26(5):1385, 2003
- Leinonen PJ, Hiilesmaa VK, Kaaja RJ: Maternal mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24(8):1501, 2001
- Leipold H, Kautzsky-willer, Ozbal A, et al: Fetal hyperinsulinism and maternal one-hour post load plasma glucose level. *Obstet Gynecol* 104:1301, 2004
- Lepercq J, Le Meaux JP, Agman A, et al: Factors associated with cesarean delivery in nulliparous women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 115(5):1014, 2010
- Leveno KJ, Hauth JC, Gilstrap LC III, et al: Appraisal of “rigid” blood glucose control during pregnancy in the overtly diabetic woman. *Am J Obstet Gynecol* 135:853, 1979
- Loukovaara M, Leinonen P, Teramo K, et al: Diabetic pregnancy associated with increased epidermal growth factor in cord serum at term. *Obstet Gynecol* 103:240, 2004
- Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, et al: Maternal and fetal IGF-1 and IGF-11 levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1720, 2012
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 57(7):1, 2009
- Maso G, Alberico S, Wisenfeld U, et al: GINEXMAL RCT: induction of labour versus expectant management in gestational diabetes pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth* 11:31, 2011
- Mathiesen ER, Ringholm L, Feldt-Rasmussen B, et al: Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy—the role of antihypertensive treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:2081, 2012
- Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, et al: Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 193:1238, 2005
- McCance DR, Holmes VA, Maresh MJA, et al: Vitamins C and E for prevention of preeclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 376:259, 2010
- McElvy SS, Demarini S, Miodovnik M, et al: Fetal weight and progression of diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol* 97:587, 2001
- McFarland MB, Langer O, Fazoni E, et al: Anthropometric and body composition differences in large-for-gestational age, but not appropriate-for-gestational age infants of mothers with and without diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Invest* 7:231, 2000
- McKinney PA, Parslow R, Gurney KA, et al: Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes: a case-control study in Yorkshire, U.K. *Diabetes Care* 22:928, 1999
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al: Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 30(Suppl 2):S251, 2007
- Mialhe G, Le Ray C, Timsit J, et al: Factors associated with urgent cesarean delivery in women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 121:983, 2013
- Mission JF, Marshall NE, Caughey AB: Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger. *Obstet Gynecol Sur* 88(5):389, 2013
- Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ: Metformin compared with glyburide in gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 115(1):55, 2010
- Moreno-Castilla C, Hernandez M, Bergua M, et al: Low-carbohydrate diet for the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 36:2233, 2013



- Morgan SC, Relaix F, Sandell LL, et al: Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82:452, 2008
- Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, et al: Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 197(5):447, 2007
- Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al: Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 337:a1680, 2008
- Most O, Langer O: Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *J Matern Fetal Med* 25(11):2458, 2012
- National Center for Health Statistics: Gestational diabetes. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs>. Accessed October 8, 2013
- National Institutes of Health: NIH Consensus Development Conference on Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. 2013. Available at: [http://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/files/Gestational\\_Diabetes\\_Mellitus508.pdf](http://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/files/Gestational_Diabetes_Mellitus508.pdf). Accessed October 8, 2013
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Clinical Guideline No. 63, July 2008
- Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al: Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 113(1):193, 2009
- O'Sullivan JB: Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 248:949, 1982
- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al: Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 84:1043, 2006
- Pedersen J: *The Pregnant Diabetic and Her Newborn*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1977, p 211
- Pedersen J, Mølsted-Pedersen L, Andersen B: Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy. Analysis of 1332 pregnancies in the Copenhagen series, 1946–1972. *Diabetes* 23:302, 1974
- Persson M, Norman M, Hanson U: Obstetric and perinatal outcomes in type I diabetic pregnancies. *Diabetes Care* 32:2005, 2009
- Plagemann A, Franke K, Harder T, et al: Long-term impact of neonatal breast-feeding on bodyweight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 25:16, 2002
- Pombar X, Strassner HT, Fenner PC: Pregnancy in a woman with class H diabetes mellitus and previous coronary artery bypass graft: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol* 85:825, 1995
- Powers AC: Diabetes mellitus. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw Hill, New York, 2012, p 2968
- Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, et al: Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 53:1076, 2010
- Reece EA: Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Curr Diab Rep* 12:24, 2012
- Reutens AT: Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 97:1, 2013
- Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, et al: Pregnancy-induced increase in circulating IGF-1 is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res* 21:25, 2011
- Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, et al: Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 173:1753, 1995
- Roeder HA, Moore TR, Ramos GA: Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 207:324.e1, 2012
- Rolo LC, Nardoza LMM, Junior EA, et al: Reference curve of the fetal ventricular septum area by the STIC method: preliminary study. *Arq Bras Cardiol* 96(5):386, 2011
- Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al: Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 84:515, 1994
- Rowan JA, Hague WM, Wanzhen G, et al: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358:2003, 2008
- Russell NE, Foley M, Kinsley BT, et al: Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol* 199:312.e1, 2008
- Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaidis KH: Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 166:1287, 1992
- Salvesen DR, Brudenell MJ, Snijders JM, et al: Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 168:88, 1993
- Saudek CD: Progress and promise of diabetes research. *JAMA* 287:2582, 2002
- Scholte JBJ, Boer WE: A case of nondiabetic ketoacidosis in third term twin pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3021, 2012
- Shah BR, Retnakaran R, Booth GL: Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes. *Diabetes Care* 31(8):1668, 2008
- Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, et al: Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 100:925, 2002
- Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A: Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22(5):423, 2009
- Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 182:364, 2000
- Sibai BM, Viteri OA: Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 123(1):167, 2014
- Silverman BL, Metzger BI, Cho NH, et al: Fetal hyperinsulinism and impaired glucose intolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 18:611, 1995
- Singh, SR, Ahmad F, Lai A, et al: Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 180(4):385, 2009
- Stafne SN, Salvesen KA, Romundstad PR, et al: Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 119(1):29, 2012
- Stamler EF, Cruz ML, Mimouni F, et al: High infectious morbidity in pregnant women with insulin-dependent diabetes: an understated complication. *Am J Obstet Gynecol* 163:1217, 1990
- Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, et al: Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 207:62.e1, 2012
- Suresh A, Liu A, Poulton A, et al: Comparison of maternal abdominal subcutaneous fat thickness and body mass index as markers for pregnancy outcomes: a stratified cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 52:420, 2012
- Takoudes TC, Weitzen S, Slocum J, et al: Risk of cesarean wound complications in diabetic gestations. *Am J Obstet Gynecol* 191:958, 2004
- Temple RC, Aldridge V, Stanley K, et al: Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *BJOG* 113:1329, 2006
- Torloni MR, Betran AP, Horta BL, et al: Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 10:194, 2009
- U.S. Preventive Services Task Force: Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force draft recommendation statement. Available at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec2.htm>. Accessed October 8, 2013
- Van Leeuwen M, Louwerse MD, Opmeer BC, et al: Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG* 119(4):393, 2012
- Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, et al: Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 27:431, 2010
- Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM: Pregnancy in women with renal disease. Part II: specific underlying renal conditions. *Am J Perinatol* 25:399, 2008
- Vink JY, Poggi SH, Ghidini A: Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *Am J Obstet Gynecol* 195:848, 2006
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC: Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 341:1306, 1993
- White P: Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 130:228, 1978
- Witkop CT, Neale D, Wilson LM, et al: Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 113(1):206, 2009
- World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539, 1998
- Yang J, Cummings EA, O'Connell C, et al: Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 108:644, 2006
- Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, et al: The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 207:333, 2012
- Young EC, Pires M, Marques L, et al: Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on pregnancy outcomes. *Diabetes Metab Syndr* 5:137, 2012



# Distúrbios Endócrinos

FISIOLOGIA DA TIREOIDE E GRAVIDEZ ..... 1147

HIPERTIREOIDISMO ..... 1148

HIPOTIREOIDISMO ..... 1152

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO ..... 1154

DEFICIÊNCIA DE IODO ..... 1155

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO ..... 1156

TIREOIDITE PÓS-PARTO ..... 1156

DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE ..... 1157

DOENÇAS DA PARATIREOIDE ..... 1157

DISTÚRBIOS DA GLÂNDULA SUPRARRENAL ..... 1159

DOENÇAS DA HIPÓFISE ..... 1162

Não existem distúrbios endócrinos que sejam únicos à gravidez; contudo, as endocrinopatias parecem estar particularmente relacionadas com a gravidez devido à sua propensão para secretar hormônio. Na verdade, alguns hormônios são secretados em quantidades generosas. Isso provavelmente é mais bem ilustrado pelo lactogênio placentário no diabetes, a endocrinopatia mais comum encontrada na gravidez (Capítulo 57). A gravidez também está inter-relacionada com algumas endocrinopatias que são pelo menos em parte devidas à desregulação autoimune. As manifestações clínicas disto resultam da interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e endógenos que ativam o sistema imune contra células determinadas dentro dos órgãos endócrinos. Um exemplo extraordinário destas interações vêm de estudos de implicam enxerto do órgão materno por células fetais que foram transferidas durante a gravidez. Estas células posteriormente provocam produção de anticorpos, destruição tecidual e endocrinopatias autoimunes.

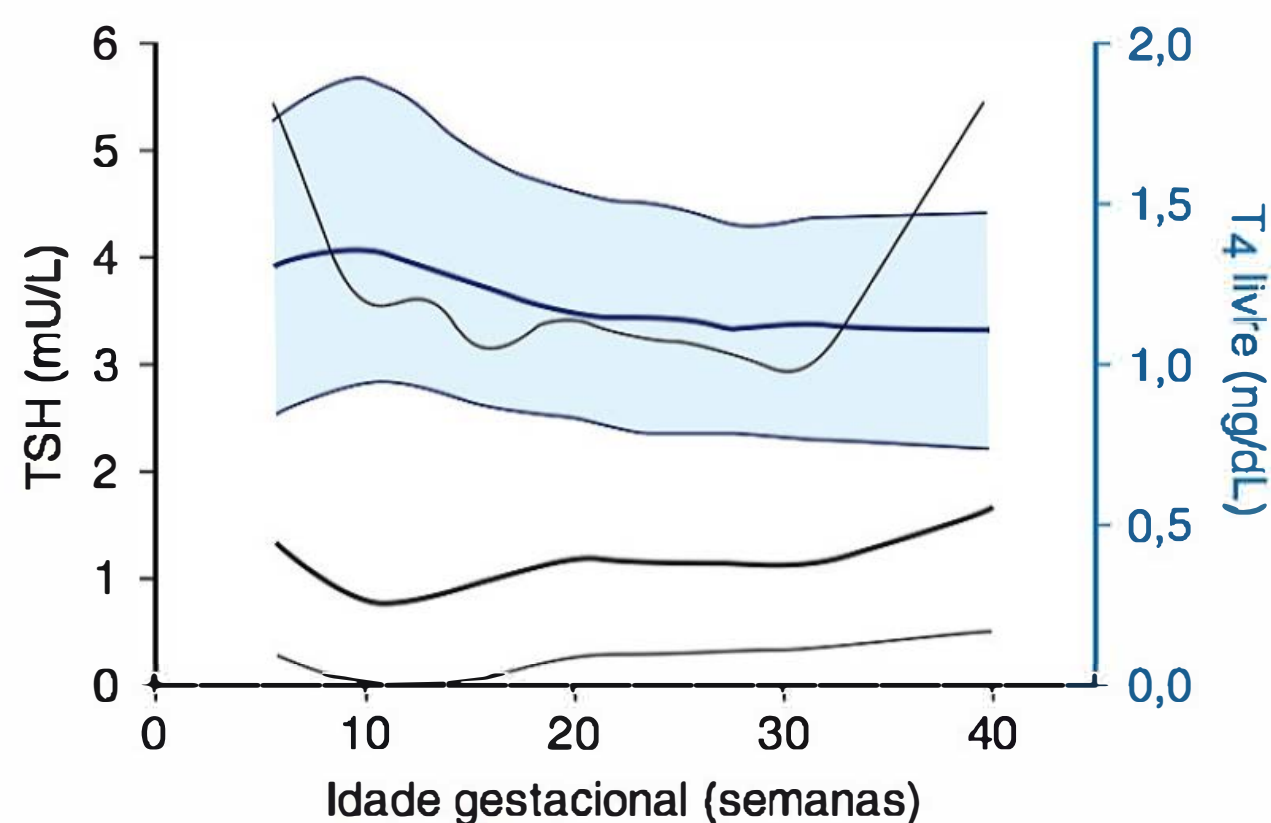
## DISTÚRBIOS DA TIREOIDE

Observados juntos, estes distúrbios são comuns em mulheres jovens e, dessa forma, frequentemente manejados na gravidez. Há uma relação íntima entre a função da tireoide materna e fetal, e os fármacos que afetam a tireoide materna também afetam a glândula fetal. Além disso, os autoanticorpos da tireoide têm sido associados ao aumento da perda gestacional precoce, assim como que a tireotoxicose não controlada e o hipotireoidismo não tratado estão associados a resultados adversos da gravidez. Por fim, há evidências de que a gravidade dos distúrbios autoimunes da tireoide melhora durante a gravidez apenas para ser exacerbada após o parto.

### Fisiologia da tireoide e gravidez

As mudanças na tireoide materna são substanciais e a função e a estrutura da glândula normalmente alteradas algumas vezes são confundidas com anormalidades da tireoide. Essas mudanças são discutidas em mais detalhes no Capítulo 4 e as mudanças no nível de hormônio normal são encontradas no Apêndice. Primeiro, a concentração sérica materna de globulina transportadora de hormônios tireoidianos aumenta concomitantemente com os níveis de hormônio da tireoide total ou associado (Figura 4-17). Segundo, a *tireotrofina*, ou *hormônio tireoestimulante (TSH)*, desempenha atualmente um papel central no rastreamento e no diagnóstico de muitos distúrbios da tireoide. Os níveis de TSH séricos no início da gravidez declinam devido à fraca estimulação do receptor de TSH proveniente de quantidades maciças de gonadotrofina coriônica humana (hCG) secretada pelo trofoblasto placentário. Como o TSH não atravessa a placenta, ele não possui efeitos fetais diretos. Durante as primeiras 12 semanas de gestação, quando os níveis de hCG no soro são máximos, a secreção do hormônio da tireoide é estimulada. O aumento resultante nos níveis de tiroxina livre no soro atuam para suprimir o *hormônio liberador da tireotrofi-*





**FIGURA 58-1** Valores específicos da idade gestacional para os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) (*linhas pretas*) e os níveis de tiroxina livre ( $T_4$ ) (*linhas azuis*). Os dados foram derivados de 17.298 mulheres testadas durante a gravidez. Para cada cor, as linhas escuras sólidas representam o percentil 50º, enquanto as linhas finas superiores e inferiores representam os percentis 2,5º e 97,5º, respectivamente. (Dados de Casey, 2005; Dashe, 2005.)

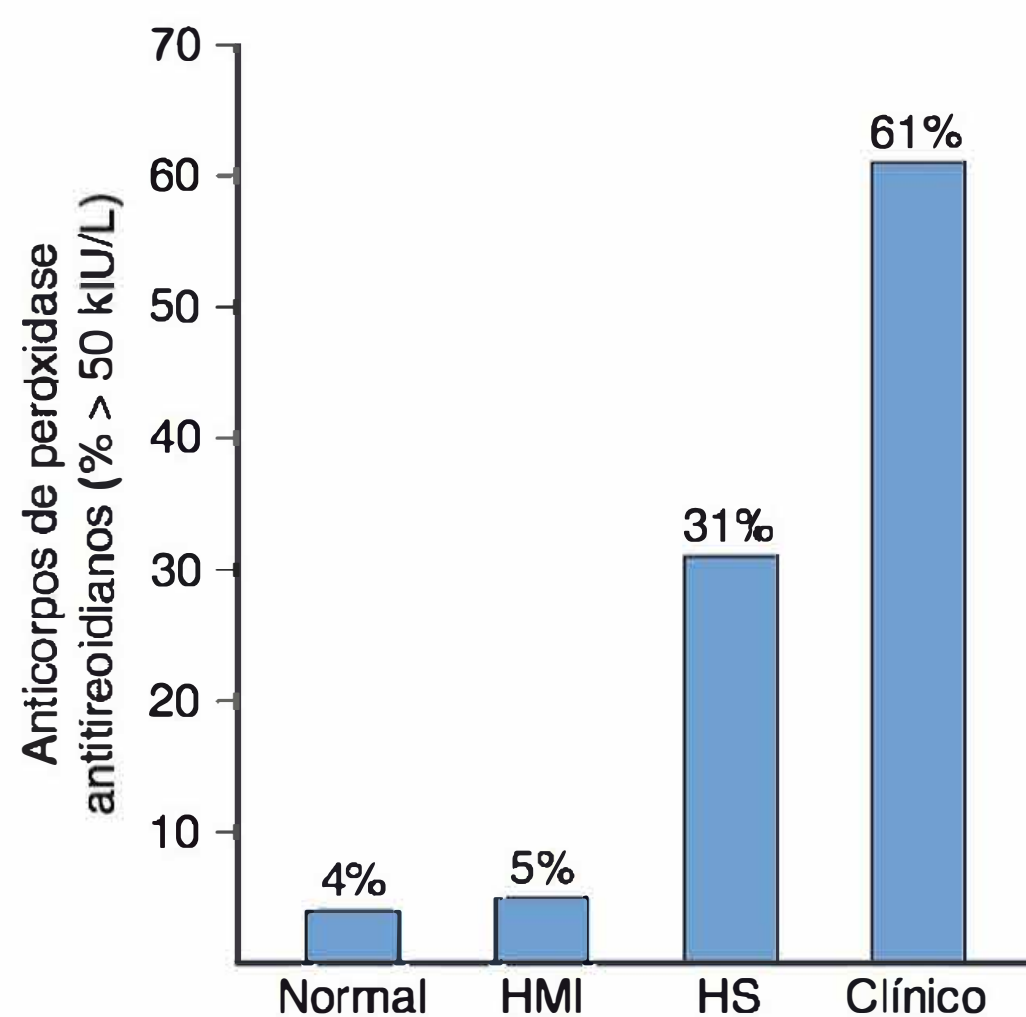
na hipófise (TRH) e, por sua vez, limitam a secreção de TSH hipofisário (**Figura 58-1**). De acordo com isso, o TSH é indetectável no soro materno. Por outro lado, a partir do segundo trimestre, a TSH torna-se detectável no soro fetal, mas os níveis são estáticos e não aumentam com o avanço da gestação.

Durante toda a gravidez, a tiroxina materna é transferida para o feto (Calvo, 2002). A tiroxina materna é importante para o desenvolvimento normal do cérebro fetal, em especial antes do desenvolvimento da função da glândula tireoide fetal (Bernal, 2007). Ainda que a glândula fetal comece a concentrar iodina e sintetizar o hormônio da tireoide após 12 semanas, a contribuição de tiroxina materna permanece importante. Na verdade, a tiroxina materna é responsável por 30% da tiroxina no soro fetal a termo (Thorpe-Beeston, 1991; Vulsma, 1989). Os problemas de desenvolvimento associados ao hipotireoidismo materno após o meio da gravidez permanecem insatisfatoriamente compreendidos (Morreale de Escobar, 2004).

### Doença autoimune e da tireoide

A maioria dos distúrbios da tireoide está intrinsecamente ligada a autoanticorpos contra vários componentes celulares. Muitos desses anticorpos estimulam variavelmente a função da tireoide, a função de bloqueio ou causam inflamação na tireoide que pode levar à destruição das células foliculares. Com frequência, esses efeitos sobrepõem-se ou mesmo coexistem.

Os *autoanticorpos estimulantes da tireoide*, também chamados de *imunoglobulinas tireoestimulantes (TSI)*, ligam-se ao receptor da tireotrofina e o ativam, causando hiperfunção e crescimento da tireoide. Embora esses anticorpos sejam identificados na maioria dos pacientes com doença de Graves clássica, a produção simultânea de *anticorpos bloqueadores de tireoestimulantes* pode neutralizar esse efeito (Weetman, 2000). A *peroxidase tireoidiana (TPO)* é uma enzima da glândula tireoide que normalmente funciona na produção de hormônios da tireoide. Os *anticorpos de peroxidase tireoidiana*, anteriormente chamados de *autoanticorpos microssomais da tireoide* são direcionados contra o TPO e foram identificados em 5 a 15% de todas as gestantes. (**Figura 58.2**) (Abbassi-Ghanavati, 2010; Kuijpers, 2001).



**FIGURA 58-2** Incidência em porcentagem de anticorpos de peroxidase antitireoidianos em 16.407 mulheres que são normais ou eutireóideas, em 233 com hipotiroxinemia materna isolada (HMI), em 598 com hipotireoidismo subclínico (HS), e em 134 com hipotireoidismo clínico. (Dados de Manning, 2007.)

Estes anticorpos têm estado associados em alguns estudos com perda gestacional precoce e parto pré-termo (Abramson, 2001; Negro, 2006; Thangaratnam, 2011). Ao contrário, em um estudo com mais de 1.000 gestantes positivas para anticorpos TPO, não houve aumento no risco de parto pré-termo, contudo, houve aumento no risco para descolamento da placenta (Abbassi-Ghanavati, 2010). Essas mulheres também correm alto risco de disfunção tireoidiana pós-parto e um risco para a vida toda de insuficiência tireoidiana permanente (Premawardhana, 2000; Stagnaro-Green, 2011b).

### Microquimerismo fetal

A doença autoimune da tireoide é muito mais comum em mulheres do que em homens. Uma explicação intrigante para essa disparidade é o trânsito de células do feto para a mãe (Greer, 2011). Quando os linfócitos fetais entram na circulação materna, podem viver por mais de 20 anos. O intercâmbio das células-tronco também ocorre com o enxerto em vários tecidos maternos incluindo a tireoide (Bianchi, 2003; Khosrotehrani, 2004). Uma alta prevalência de células positivas para o cromossomo Y também foi identificada usando hibridização fluorescente *in situ* (FISH) nas glândulas tireoides das mulheres com tireoidite de Hashimoto (60%) ou doença de Graves (40%) (Renné, 2004). Em outro estudo de mulheres dando à luz um feto do sexo masculino, Lepez e colaboradores (2011) identificaram uma circulação significativamente maior de células mononucleares masculinas naqueles com tireoidite de Hashimoto.

### Hipertireoidismo

A incidência de tireotoxicose ou hipertireoidismo na gravidez varia e complica entre 2 e 17 por 1.000 nascimentos quando os valores limiares de TSH adequados à idade gestacional são empregados (**Tabela 58.1**). Como a gravidez normal simula alguns achados clínicos similares ao excesso de tiroxina ( $T_4$ ), a tireotoxicose branda pode ser de difícil diagnóstico. Achados sugestivos incluem taquicardia que excede aquela normalmente vista



TABELA 58-1 Incidência de hipertireoidismo clínico na gravidez

Estudo	País	Hipotireoidismo clínico
Wang (2011) <sup>a</sup>	China	1%
Vaidya (2007) <sup>a</sup>	Reino Unido	0,7%
Lazarus (2007) <sup>b</sup>	Reino Unido	1,7%
Casey (2006b) <sup>c</sup>	EUA	0,4%

<sup>a</sup>Rastreada no primeiro trimestre.  
<sup>b</sup>Rastreada em 9 a 15 semanas.  
<sup>c</sup>Rastreada em menos de 20 semanas.

com a gravidez normal, tireomegalia, exoftalmia e incapacidade de ganhar peso apesar da ingestão adequada de alimentos. A confirmação laboratorial ocorre por meio de um nível de TSH acentuadamente diminuído junto com um T<sub>4</sub> livre (fT<sub>4</sub>) do soro elevado. Raramente, o hipertireoidismo é causado por níveis de tri-iodotironina anormalmente altos no soro (T<sub>3</sub>), assim denominado T<sub>3</sub>-toxicose.

Tireotoxicose e gravidez

A causa avassaladora de tireotoxicose na gravidez é a doença de Graves, um processo autoimune específico do órgão geralmente associado a anticorpos estimulantes da tireoide, como previamente discutido. Como esses anticorpos são específicos ao hipertireodismo de Graves, tais testes foram propostos para diagnóstico, manejo e prognóstico em gestações complicadas por hipertireoidismo (Barbesino, 2013). No Parkland Hospital, esses testes de anticorpo contra o receptor geralmente são reservados para casos nos quais há suspeita de tireotoxicose fetal. Com a doença de Graves, durante o curso da gravidez, os sintomas de hipertireoidismo inicialmente podem piorar devido à estimulação de gonadotrofina coriônica, mas então decaem subsequentemente com as diminuições nos títulos de anticorpos contra o receptor na segunda metade da gravidez (Mestman, 2012; Stagnaro-Green, 2010). Amino e colaboradores (2003) descobriram que os níveis de anticorpos de bloqueio também diminuem durante a gravidez.

**Tratamento.** A tireotoxicose durante a gravidez pode quase sempre ser controlada por fármacos tionamidas. O *propiltiouracil* (PTU) historicamente tem sido preferido porque, em parte, ele inibe a conversão de T<sub>4</sub> para T<sub>3</sub> e atravessa a placenta menos prontamente que o *metimazol*. Este último esteve associado a uma rara embriopatia de metimazol caracterizada por *atresia esofágica* ou *da coana*, bem como *aplasia cútis*, um defeito cutâneo congênito. Yoshihara e colaboradores (2012) analisaram mais de 5.000 mulheres japonesas com hipertireoidismo no primeiro trimestre e descobriram um aumento dobrado no risco de malformações fetais maiores em gestações expostas ao metimazol comparadas com o risco de PTU. Especificamente, 7 de 9 casos com aplasia da cútis e 1 caso de atresia esofágica estavam no grupo de bebês expostos ao metimazol.

Até recentemente, o PTU tem sido a tionamida preferida nos EUA (Brent, 2008). Em 2009, contudo, a Food and Drug Administration (FDA) publicou um alerta de segurança sobre a hepatotoxicidade associada ao PTU. Esse aviso instigou a American Thyroid Association e a American Association of Clinical Endocrinologists (2011) a recomendar a terapia por PTU durante o primeiro trimestre seguida por metimazol iniciando

no segundo trimestre. A óbvia desvantagem é que isso poderia levar a um controle insatisfatório da função da tireoide. Então, no Parkland Hospital, continuamos a prescrever tratamento com PTU durante toda a gravidez.

A leucopenia transitória pode ser documentada em até 10% das mulheres que ingerem fármacos antitireoidianos, mas não requer interrupção da terapia. Em 0,3 a 0,4%, contudo, a *agranulocitose* se desenvolve subitamente e demanda a interrupção do fármaco. Não é relacionada à dosagem e devido ao seu início agudo, as contagens de leucócitos em série durante a terapia não são úteis. Assim, se houver febre ou dor de garganta, as mulheres são instruídas a interromper imediatamente a medicação e fazer um hemograma completo (Brent, 2008).

Como mencionado anteriormente, a hepatotoxicidade é outro efeito colateral potencialmente grave que ocorre em 0,1 a 0,2%. A medida em série das enzimas hepáticas não se mostrou preventiva da hepatotoxicidade fulminante relacionada ao PTU. Também, cerca de 20% das pacientes tratadas com PTU desenvolvem *anticorpos anticitoplasma de neutrófilos* (ANCA). Contudo, apenas uma pequena porcentagem destas desenvolve subsequentemente vasculite grave (Helfgott, 2002; Kimura, 2013). Por fim, embora as tionamidas tenham o potencial para causar complicações fetais, são incomuns. Em alguns casos, as tionamidas podem até ser terapêuticas, porque os anticorpos receptores de tireotrofina atravessam a placenta e podem estimular a glândula tireoide fetal a causar tireotoxicose e bócio.

A dose inicial de propiltiouracil é empírica. Para pacientes não gestantes, a American Thyroid Association recomenda que o metimazol seja usado em uma dose diária inicial mais alta de 10 a 20 mg oralmente seguida por uma dose de manutenção mais baixa de 5 a 10 mg. Se o PTU for selecionado, uma dose de 50 a 150 mg, via oral três vezes ao dia, pode ser iniciada dependendo da gravidade clínica (Bahn, 2011). No Parkland Hospital, em geral inicialmente administramos 300 ou 450 mg de PTU diários em três doses divididas para gestantes. Às vezes, doses diárias de 600 mg são necessárias. Como abordado, geralmente não mudamos a medicação para metimazol durante o segundo trimestre. O objetivo é o tratamento com a mais baixa dose de tionamida possível para manter os níveis do hormônio da tireoide levemente acima ou na variação normal alta enquanto os níveis de TSH permanecem suprimidos (Bahn, 2011). As concentrações de T<sub>4</sub> livre no soro são medidas a cada 4 a 6 semanas (National Academy of Clinical Biochemistry, 2002).

A *tireoidectomia subtotal* pode ser feita após a tireotoxicose ser clinicamente controlada. Isso raramente é feito durante a gravidez, mas pode ser apropriado para poucas mulheres que não podem aderir ao tratamento médico ou nas quais a terapia com fármaco é tóxica (Davison, 2001; Stagnaro-Green, 2012a). A cirurgia é mais bem realizada no segundo trimestre. Obstáculos potenciais da tireoidectomia durante a gravidez incluem ressecção inadvertida das glândulas da paratireoide e lesão ao nervo laríngeo recorrente (Fitzpatrick, 2010).

A *ablação terapêutica com iodo radioativo* é contraindicada durante a gravidez. Essas doses também podem causar destruição da glândula tireoide fetal. Assim, quando administrado sem intenção, a maioria dos médicos recomenda o aborto. Qualquer feto exposto deve ser cuidadosamente avaliado e a incidência de hipotireoidismo fetal depende da idade gestacional e da dose de iodo radioativo (Berlin, 2001). Tran e colaboradores (2010) descrevem um caso no qual uma dose relativamente alta (19,8 mCi) de iodo radioativo no início do primeiro trimestre resul-



tou em um bebê do sexo masculino eutireóideo avaliado aos seis meses. Os autores formularam a hipótese de que a exposição ocorreu bem antes da embriogênese na tireoide. Não há evidência de que o iodo radioativo terapêutico administrado antes da gravidez cause anomalias fetais se tempo suficiente tenha passado para permitir que os efeitos da radiação se dissipem e a mulher fique eutireóidea (Ayala e cols., 1998; Casara e cols., 1993). A International Commission on Radiological Protection recomendou que mulheres evitem a gravidez por seis meses após a terapia de radioablação (Brent, 2008). Além disso, durante a lactação, as mamas também concentram uma quantidade substancial de iodo. Isso pode implicar em risco neonatal devido à ingestão de leite contendo <sup>131</sup>I e risco materno da irradiação significativa para as mamas, para limitar a exposição materna e seus riscos de câncer, atraso de três meses entre lactação e ablação garantirá com mais segurança uma involução completa nas mamas (Sisson, 2011).

**Consequência à gravidez** As mulheres com tireotoxicose têm resultados na gravidez que dependem em grande parte se o controle metabólico é atingido. Por exemplo, como abordado no Capítulo 18, o excesso de tiroxina pode causar aborto (Anselmo, 2004). Nas mulheres não tratadas ou naquelas que permanecem com hipertireoidismo apesar da terapia, há uma incidência mais alta de pré-eclâmpsia, insuficiência cardíaca e resultados perinatais adversos (Tabela 58-2). Um estudo de coorte prospectivo da China registrou que as mulheres com hipertireoidismo clínico tinham um aumento de 12 vezes no risco de dar à luz um bebê com perda auditiva (Su, 2011). Os índices de mortalidade perinatal variaram de 6 a 12% em vários estudos.

Efeitos fetais e neonatais

Na maioria dos casos, o recém-nato é eutireóideo. Contudo, em alguns casos, hiper ou hipotireoidismo pode se desenvolver com ou sem bócio (Figura 58-3). O hipertireoidismo clínico ocorre em aproximadamente 1% dos neonatos nascidos de mulheres com doença de Graves (Barbesino, 2013; Fitzpa-



**FIGURA 58-3** Neonato a termo nascido de uma mulher com uma história de três anos de tireotoxicose que recorreu com 26 semanas de gestação. A mãe recebeu metimazol, 30 mg orais diárias e ela era eutireóidea no parto. Estudos laboratoriais mostraram que o bebê era hipotireóideo.

trick, 2010; Luton, 2005). Se houver suspeita de doença da tireoide fetal, nomogramas estão disponíveis para volume da tireoide sonograficamente mensurado (Gietka-Czernel, 2012; Ranzini, 2001).

O feto ou o neonato que foi exposto à tiroxina materna excessiva pode ter qualquer uma das várias apresentações clínicas. Primeiro, a *tireotoxicose com bócio* é causada por transferência placentária de imunoglobulinas estimulantes da tireoide. A *hidropsia não imune* e a morte fetal foram registradas com a tireotoxicose fetal (Nachum, 2003; Stulberg, 2000). O melhor prognosticador de tireotoxicose perinatal é a presença de anticorpos para o receptor de TSH estimulantes da tireoide em mulheres com a doença de Graves. Isso é verdade especialmente se seus níveis estiverem três vezes mais altos que o limite normal (Barbesino, 2013). Em um estudo de 72 mulheres grávidas com doença de Graves, Luton e colaboradores (2005) registraram que nenhum dos fetos em 31 mães com baixo risco tinham bócio e eram todos eutireóideos no parto. O baixo risco foi definido por nenhuma medicação antitireoide durante o terceiro trimestre ou a ausência de anticorpos de antitireoide. Por outro lado, em um grupo de 41 mulheres que sequer estavam tomando medicação antitireoidiana no parto ou tinham anticorpos receptores da tireoide, 11 fetos (27%) tinham evidência sonográfica de bócio com 32 semanas. Desses 11, 7 foram determinados como tendo hipotireoidismo e o restante tinha hipertireoidismo. Em resposta a tais resultados, a American Thyroid Association e a American Association of Clinical Endocrinologists (2011) recomendam a avaliação de rotina dos anticorpos para receptores de TSH entre 22 e 26 semanas de gestação nas mulheres com doença de Graves. A American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), contudo, não recomenda este teste porque o manejo raramente é modificado pelos resultados. Se o feto for tireotóxico, o tratamento é feito pelo ajuste dos fármacos maternos de tionamida, mesmo quando a função da tireoide materna pode estar dentro do alcance projetado (Duncombe, 2001; Mestman, 2012). Ocasionalmen-

**TABELA 58-2** Resultados da gravidez em 239 mulheres com tireotoxicose clínica

Fator	Tratadas e eutireóideas <sup>a</sup> n = 149	Tireotoxicose não controlada <sup>a</sup> n = 90
<b>Desfecho materno</b>		
Pré-eclâmpsia	17 (11%)	15 (17%)
Insuficiência cardíaca	1	7 (8%)
Morte	0	1
<b>Desfecho perinatal</b>		
Parto pré-termo	12 (8%)	29 (32%)
Restrição do crescimento	11 (7%)	15 (17%)
Natimorto	0/59	6/33 (18%)
Tireotoxicose	1	2
Hipotireoidismo	4	0
Bócio	2	0

<sup>a</sup>Dados apresentados como n (%).  
Dados de Davis, 1989; Kriplani, 1994; Millar, 1994.



te, a tireotoxicose neonatal também pode requerer tratamentos com fármacos antitireoidianos de curta duração.

Uma segunda apresentação é o *hipotireoidismo com bócio* causado por exposição fetal a tionamidas matematicamente administradas (ver [Figura 58-3](#)). Embora existam implicações neurológicas teóricas de hipotireoidismo fetal, os relatos de efeitos fetais adversos parecem ser exagerados. Os dados disponíveis indicam que as tionamidas carregam um risco extremamente pequeno de causar hipotireoidismo neonatal (Momotani, 1997; O'Doherty, 1999). Por exemplo, das 239 mulheres tireotóxicas tratadas mostradas na [Tabela 58-2](#), houve evidência de hipotireoidismo em apenas quatro neonatos apesar das doses relativamente altas de propiltiouracil. Além disso, pelo menos quatro estudos de longo prazo não relataram nenhum desenvolvimento físico e intelectual anormal dessas crianças (Mestman, 1998). Se o hipotireoidismo for identificado, o feto pode ser tratado por uma redução na medicação antitireoidiana materna e a injeção de tireoxina intra-amniótica é necessária.

Uma terceira apresentação, *hipotireoidismo sem bócio*, pode se desenvolver proveniente da passagem transplacentária de anticorpos maternos bloqueadores do receptor de TSH (Fitzpatrick, 2010; Gallagher, 2001). E, por fim, após a ablação da glândula tireoide materna, em geral com iodo radioativo  $I^{131}$ , a *tireotoxicose fetal* pode resultar dos anticorpos tireoestimulantes transplacentários. No caso previamente descrito de exposição fetal precoce ao iodo radioativo, estudos da tireoide neonatal indicaram hipertireoidismo passageiro proveniente da transferência materna de anticorpos estimulantes (Tran, 2010).

**Diagnóstico fetal.** A avaliação da função da tireoide é um tanto controversa. Embora a avaliação sonográfica da tireoide fetal tenha sido registrada em mulheres que tomam fármacos tionamidas ou naquelas com anticorpos tireoestimulantes, atualmente a maioria dos investigadores não recomenda a avaliação de rotina (Cohen, 2003; Luton, 2005). Kilpatrick (2003) recomenda amostra do sangue umbilical e teste de anticorpo fetal apenas se a mãe tiver sido submetida previamente a uma ablação por iodo radioativo. Como o hiper ou hipotireoidismo fetal pode causar hidropsia, restrição de crescimento, bócio ou taquicardia, a amostra do sangue fetal pode ser adequada se estes forem identificados (Brand, 2005). A Endocrine Society Clinical Practice Guidelines recomenda amostra do cordão umbilical apenas quando o diagnóstico de doença da tireoide fetal não puder ser razoavelmente determinado com base em dados clínicos e sonográficos (Garber, 2012). O diagnóstico e o tratamento são considerados no [Capítulo 16](#).

### Crise tireotóxica e insuficiência cardíaca

Ambos os distúrbios são agudos e ameaçadores à vida desde a gravidez. A crise tireotóxica é uma condição hipermetabólica e rara na gravidez. Em contraste, a hipertensão pulmonar e a insuficiência cardíaca proveniente da miocardiopatia causada pelos efeitos miocárdicos profundos da tireoxina é comum nas mulheres grávidas (Sheffield, 2004). Como mostrado na [Tabela 58-2](#), a insuficiência cardíaca se desenvolveu em 8% de 90 mulheres com tireotoxicose não controlada. Nessas mulheres, a miocardiopatia é caracterizada por um estado de alto débito cardíaco, que pode levar à miocardiopatia dilatada (Fadel, 2000; Klein, 1998). A mulher grávida com tireotoxicose possui reserva cardíaca mínima e a descompensação geralmente é precipitada por pré-eclâmpsia, anemia, sepse ou uma combinação

destas. Felizmente, a miocardiopatia induzida pela tireoxina e a hipertensão pulmonar costumam ser reversíveis (Sheffield, 2004; Siu, 2007; Vydut, 2006).

**Tratamento.** O tratamento para a crise tireotóxica ou insuficiência cardíaca é similar e deve ser realizado em uma área de cuidado intensivo que possa incluir unidades de cuidado especial no trabalho de parto e parto (Fitzpatrick, 2010; Zeeman, 2003). Está mostrada na [Figura 58-1](#) nossa abordagem gradual ao manejo clínico da crise tireotóxica ou da insuficiência cardíaca tireotóxica. Após 1 ou 2 horas da administração inicial de tionamida, administra-se iodo para inibir a liberação por parte da tireoide de  $T_3$  e  $T_4$ . Ele pode ser administrado de modo intravenoso como iodeto de sódio ou oralmente como solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) ou solução Lugol. Com uma história de anafilaxia induzida por iodeto, administra-se carbonato de lítio, 300 mg a cada 6 horas. A maioria das autoridades recomenda dexametasona, 2 mg de forma intravenosa a cada 6 horas por quatro doses, a fim de bloquear a conversão periférica de  $T_4$  para  $T_3$ . Se um fármaco  $\beta$ -bloqueador for administrado para controlar a taquicardia, seu efeito sobre a insuficiência cardíaca deve ser considerado. O propranolol, o labetalol e o esmolol foram todos usados com sucesso. Pré-eclâmpsia grave coexistente, infecção ou anemia devem ser agressivamente tratadas.

### Hiperêmese da gravidez e tireotoxicose gestacional

Aspectos bioquímicos passageiros do hipertireoidismo podem ser observados em 2 a 15% das mulheres precocemente na gravidez (Fitzpatrick, 2010). Muitas mulheres com hiperêmese da gravidez têm níveis de tireoxina sérica anormalmente altos e níveis de tireotrofina baixos ([Capítulo 54](#)). Isso resulta da estimulação do receptor de tireotrofina a partir de concentrações maciças – mas normais para a gravidez – de hCG. Essa condição passageira também é chamada de *tireotoxicose gestacional*. Mesmo se associada à hiperêmese, os fármacos antitireoidianos não são justificados (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Os valores de tireotrofina e tireoxina no soro se tornam mais normais na metade da gravidez (Fitzpatrick, 2010).

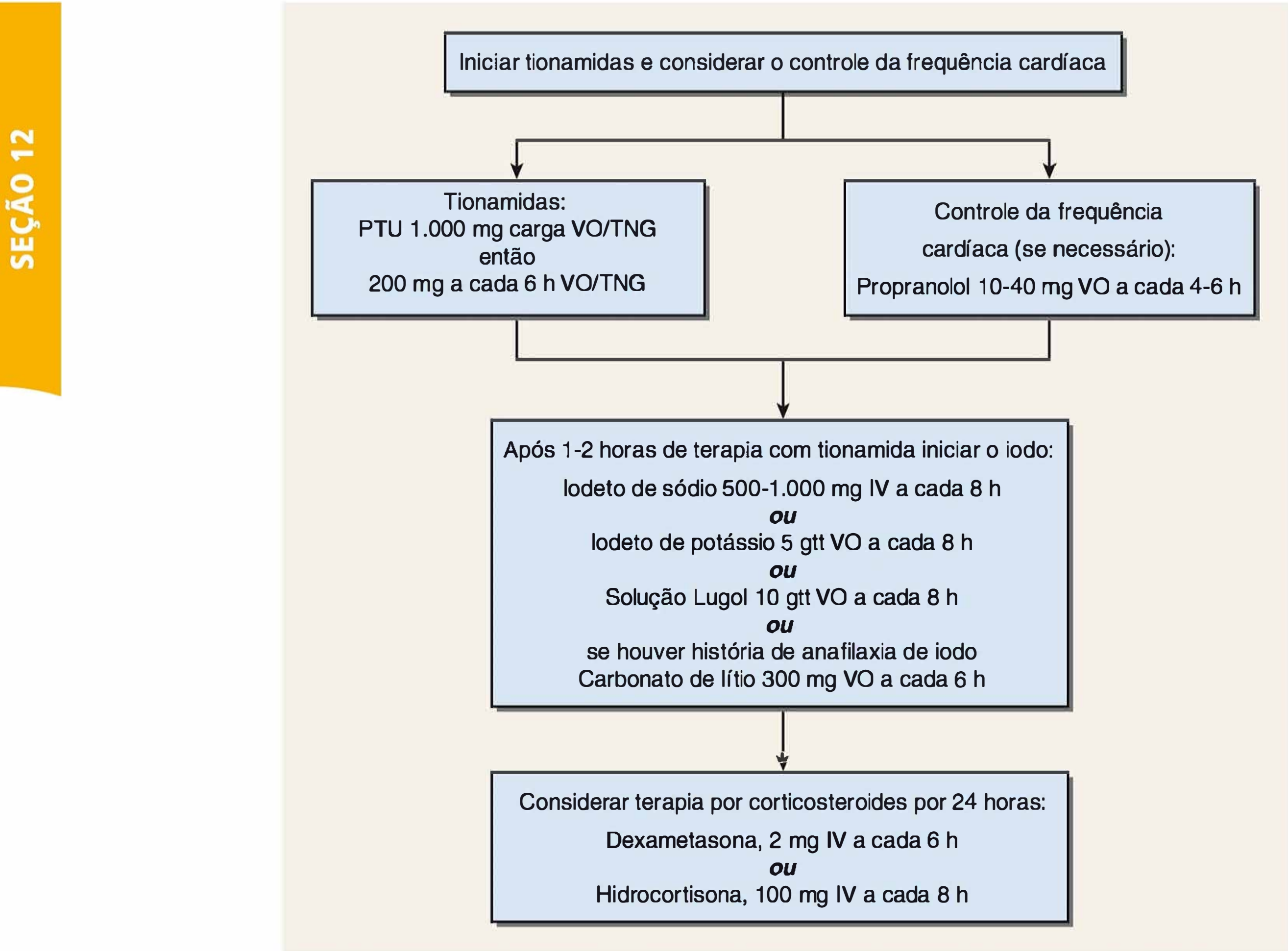
### Tireotoxicose e doença tofoblástica gestacional

A prevalência dos níveis aumentados de tireotoxina nas mulheres com gravidez molar têm sido registradas como estando entre 25 e 65% (Hershman, 2004). Como discutido, níveis de hCG anormalmente altos levam a um estímulo excessivo do receptor de TSH. Como hoje esses tumores geralmente são diagnosticados de forma precoce, o hipertireoidismo clinicamente aparente se tornou menos comum. Com o tratamento definitivo, os níveis de  $T_4$  livre no soro em geral se normalizam em paralelo com o declínio nas concentrações de hCG. Isso é discutido com mais detalhes no [Capítulo 20](#).

### Hipertireoidismo subclínico

Os testes de TSH de terceira geração com uma sensibilidade analítica de 0,002 mU/mL permitem a identificação de distúrbios subclínicos da tireoide. Esses extremos bioquimicamente definidos em geral representam as variações biológicas normais, mas podem ser precursores dos primeiros sinais de disfunção na tireoide. O *hipertireoidismo subclínico* é caracterizado por uma concentração de tireotrofina sérica anormalmente baixa de comum acordo com os níveis de hormônio de tireoxi-





**FIGURA 58-4** Um método de manejo para a crise tireotóxica ou insuficiência cardíaca tireotóxica. gtt, gotas; IV, intravenoso; TNG, tubo nasogástrico; VO, via oral.

na dentro da variação de referência normal (Surks, 2004). Os efeitos em longo prazo da tireotoxicose subclínica persistente incluem osteoporose, morbidade cardiovascular e progressão para tireotoxicose clínica ou insuficiência da tireoide. Casey e Leverno (2006b) identificaram hipertireoidismo subclínico em 1,7% das mulheres grávidas. É importante salientar que esses investigadores mostraram que o hipertireoidismo subclínico não estava associado a resultados adversos na gravidez. Em análises retrospectivas separadas de quase 25.000 mulheres que foram submetidas a rastreamento da tireoide durante toda a gravidez, Eilson e colaboradores (2012) e Tudela e colaboradores (2012) não confirmaram nenhuma relação entre hipertireoidismo subclínico e pré-eclâmpsia ou diabetes gestacional.

As orientações da American Thyroid Association of Clinical Endocrinologists recomendam considerar tratamento de hipertireoidismo subclínico em indivíduos com 65 anos de idade ou mais e em mulheres na pós-menopausa para melhorar a saúde cardiovascular e a densidade mineral óssea. Atualmente, não há evidência convincente de que o hipertireoidismo subclínico deva ser tratado em não grávidas. Dessa maneira, o tratamento parece especialmente injustificado na gravidez porque os fármacos antitireoidianos podem atingir o feto. As mulheres identificadas com hipertireoidismo subclínico podem se beneficiar de acompanhamento periódico e aproximadamente a metade terá, por fim, concentrações normais de TSH.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo clínico ou sintomático, como mostrado na Tabela 58-3, tem sido registrado como complicação entre 2 e 10 gestações por 1.000. Ele é caracterizado por achados clínicos não específicos insidiosos que incluem fadiga, constipação, intolerância ao frio, câibras musculares e ganho de peso. Uma glândula tireoide patologicamente aumentada depende da etiologia do hipotireoidismo, sendo mais provável em mulheres em áreas de deficiência endêmica de iodo ou naquelas com tireoidite de Hashimoto. Outros achados incluem edema, pele seca, queda de cabelo e fase de relaxamento prolongada dos reflexos do tendão profundo. O hipotireoidismo clínico é diagnosticado

**TABELA 58-3** Frequência do hipotireoidismo clínico na gravidez

Estudo	País	Hipotireoidismo clínico
Wang (2011) <sup>a</sup>	China	0,3%
Cleary-Goldman (2008) <sup>a</sup>	EUA	0,3%
Vaidya (2007) <sup>a</sup>	Reino Unido	1,0%
Casey (2005) <sup>b</sup>	EUA	0,2%

<sup>a</sup>Rastreadas durante o primeiro trimestre.  
<sup>b</sup>Rastreados com menos de 20 semanas de gestação.



quando um nível de TSH sérico anormalmente alto é acompanhado por um nível de tireoxina anormalmente baixo. O hipotireoidismo subclínico é definido por um nível de tireotrofina sérica elevado e uma concentração de tireoxina sérica normal (Surks, 2004). Incluídos no espectro da doença tireoidiana subclínica estão indivíduos assintomáticos com peroxidase antitireoidiana mensurável ou anticorpos antitireoglobulina. A doença da tireoide autoimune eutireoide representa uma nova fronteira investigativa no rastreamento e tratamento da disfunção da tireoide durante a gravidez.

Hipotireoidismo clínico e gravidez

A causa mais comum de hipotireoidismo na gravidez é a tireoidite de Hashimoto, caracterizada pela destruição glandular dos autoanticorpos, em particular os anticorpos de peroxidase antitireoidiana. A identificação clínica do hipotireoidismo é especialmente difícil durante a gravidez porque muitos dos sinais ou sintomas também são comuns da própria gravidez. O teste de avaliação da tireoide deve ser feito em mulheres sintomáticas ou naquelas com uma história de doença da tireoide (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Como abordado no Capítulo 18, o hipotireoidismo grave durante a gravidez é incomum, provavelmente porque ele com frequência é associado à infertilidade e a taxas de abortamento espontâneo aumentadas (Abalovich, 2002; De Groot, 2012). Mesmo mulheres com hipotireoidismo tratado submetidas à fertilização *in vitro* têm uma chance significativamente diminuída de conseguir engravidar (Scoccia, 2012).

**Tratamento.** A American Thyroid Association e American Association of Clinical Endocrinologists (2011) recomendam terapia de substituição para hipotireoidismo começando com levotiroxina em doses de 1 a 2 µg/kg/dia ou cerca de 100 µg diárias. As mulheres que ficam atireóticas após a tireoidectomia ou terapia com iodo radioativo podem requerer doses mais altas. A observação é com os níveis de TSH medidos em intervalos de 4 a 6 semanas e a dose de tiroxina é ajustada por incrementos de 25 a 50 µg até os valores de TSH ficarem normais. A gravidez está associada a um aumento nos requisitos de tireoxina em aproximadamente 33% das mulheres suplementadas (Abalovich, 2012; Alexander, 2004). Como um requisito aumentado similar é observado em mulheres com hipotireoidismo pós-menopausa após a reposição de estrogênio, acredita-se que a demanda aumentada na gravidez esteja relacionada a um aumento na produção de estrogênio (Arafah, 2001).

O aumento do requisito de tireoxina começa tão cedo quanto em até cinco semanas. Em um ensaio randomizado que forneceu uma dose aumentada de levotiroxina na confirmação da gravidez em 60 mães, Yassa e colaboradores (2010) descobriram que um aumento de 29 a 43% na dose semanal mantinha os valores de TSH sérico inferiores a 5 mU/L durante o primeiro trimestre em todas as mulheres. É importante salientar, contudo, que esse aumento causou supressão de TSH em mais de 33% das mulheres. Assim, um hipotireoidismo significativo pode se desenvolver cedo em mulheres sem reserva de tireoide, como aquelas com uma tireoidectomia prévia, história de ablação de iodo radioativo ou naquelas que se submeteram a técnicas de reprodução assistida (Alexander, 2004; Loh, 2009; Rotondi, 2004). A antecipação de um aumento de 25% na reposição de tireoxina na confirmação da gravidez reduzirá esta probabilidade. Todas as outras mulhe-

TABELA 58-4 Complicações de gravidez em 440 mulheres com hipotireoidismo

Complicações	Hipotireoidismo (%)	
	Clínico n = 112	Subclínico n = 328
Pré-eclâmpsia	32	8
Descolamento da placenta	8	1
Disfunção cardíaca	3	2
Peso ao nascer < 2.000 g <sup>a,b</sup>	33	32
Natimortalidades <sup>c</sup>	9	3 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Partos pré-termo ou a termo foram os únicos resultados registrados por Abalovich, 2002.  
<sup>b</sup>Baixo peso ao nascer e natimortalidade foram resultados registrados por Su, 2011.  
<sup>c</sup>Um bebê morreu de sífilis.  
Dados de Abalovich, 2002; Davis, 1988; Leung, 1993; Männistö, 2009; Su, 2011.

res com hipotireoidismo devem se submeter ao teste de TSH no início do cuidado pré-natal.

**Resultado de gravidez com hipotireoidismo clínico.** Estudos observacionais, embora limitados, indicam que existem resultados perinatais adversos excessivos associados à deficiência de tireoxina com sinais clínicos (Tabela 58-4). Com a terapia de reposição adequada, contudo, os efeitos colaterais não aumentam na maioria dos registros (Matalon, 2006; Tan, 2006; Wolfberg, 2005). Entretanto, em um estudo divergente houve risco aumentado de algumas complicações na gravidez mesmo em mulheres que recebiam terapia de reposição (Wilkner, 2008). A maioria dos especialistas concorda que a reposição de hormônio adequada durante a gravidez minimiza o risco de desfechos adversos e a maioria das complicações (Abalovich, 2002; Fitzpatrick, 2010).

**Efeitos fetal e neonatal.** Não há dúvida de que as anormalidades de tireoide materna e fetal estão relacionadas. Em ambas, a função da tireoide depende da ingestão adequada de iodeto e sua deficiência no início da gravidez pode causar hipotireoidismo materno e fetal. E, conforme discutido, anticorpos bloqueadores dos receptores de TSH materno podem atravessar a placenta e causar disfunção da tireoide fetal. Rovelli e colaboradores (2010) avaliaram 129 neonatos nascidos de mulheres com tireoidite autoimune. Eles descobriram que 28% tinham um nível de TSH elevado no terceiro ou quarto dia de vida e 47% deles tinha anticorpos TPO no dia 15. Ainda, autoanticorpos eram indetectáveis aos 6 meses de idade. Parece paradoxal que apesar desses achados laboratoriais transitórios no *neonato*, TPO e anticorpos antitireoglobulina (TG) tenham pouco ou nenhum efeito sobre a função da tireoide *fetal* (Fisher, 1997). Na verdade, a prevalência de hipotireoidismo fetal em mulheres com tireoidite de Hashimoto materna é estimada em apenas um de 180.000 neonatos (Brown,1996).

Hipotireoidismo subclínico

Essa condição da tireoide é comum nas mulheres, mas sua incidência pode ser variável dependendo de idade, raça, ingestão alimentar de iodo e limiares de TSH sérico usados para determinar o diagnóstico (Cooper, 2012). De acordo com Fitzpatrick



e Russell (2010), sua prevalência na gravidez foi estimada como estando entre 2 e 5%. Em dois grandes estudos totalizando mais de 25.000 mulheres grávidas avaliadas na primeira metade da gravidez, o hipotireoidismo subclínico foi identificado em 2,3% das mulheres (Casey, 2005; Cleary-Goldman, 2008). O índice de progressão para a insuficiência da tireoide clínica é impactado pelo nível de TSH, idade, outros distúrbios, como diabetes, e presença de anticorpos antitireoidianos. Diez e Iglesias (2004) acompanharam prospectivamente 93 mulheres não grávidas com hipotireoidismo subclínico durante cinco anos e registraram que, em 33%, os valores de TSH ficaram normais. Nos outros 66%, aquelas mulheres cujos níveis de TSH eram de 10 a 15 mU/L desenvolveram a doença clínica em um índice de 19 por 100 pacientes/ano. As mulheres cujos níveis de TSH eram inferiores a 10 Um/L desenvolveram hipotireoidismo clínico em um índice de dois por 100 pacientes/ano. A U.S. Preventative Services Task Force sobre avaliação para hipotireoidismo subclínico registrou também que quase todas as pacientes que desenvolveram hipotireoidismo clínico em cinco anos têm um nível de TSH inicial maior que 10 Um/L (Helfand, 2004; Karmisholt, 2008). Em um estudo de acompanhamento de 20 anos com 5.805 mulheres que foram rastreadas precocemente na gravidez, apenas 3% desenvolveu doença da tireoide. Das 224 mulheres identificadas com hipotireoidismo subclínico durante a gravidez, 36 (17%) desenvolveram doença da tireoide nos próximos 20 anos e a maioria tem anticorpos TPO ou TG durante a gravidez (Männistö, 2010). Consequentemente, a probabilidade de desenvolvimento de hipotireoidismo clínico durante a gravidez em mulheres saudáveis com hipotireoidismo subclínico parece improvável.

Hipotireoidismo subclínico e gravidez

Estudos observacionais abrangendo quase 25 anos e mostrados na [Tabela 58-4](#) sugerem que o hipotireoidismo subclínico provavelmente está associado a alguns desfechos adversos da gravidez. O interesse foi posteriormente aumentado por dois estudos que sugeriram que a hipofunção da tireoide materna não diagnosticada poderia prejudicar o desenvolvimento neuropsicológico fetal. Em um estudo, Pop e colaboradores (1999) descreveram 22 mulheres que tinham níveis de T<sub>4</sub> livre abaixo do 10º percentil no início da gravidez, cujos filhos corriam um risco aumentado de desenvolvimento psicomotor prejudicado. Em outro estudo,

Haddow e colaboradores (1999) avaliaram retrospectivamente crianças nascidas de 48 mulheres não tratadas cujos valores de tireotrofina sérica excediam o 98º percentil. Algumas tiveram desempenho escolar, reconhecimento de leitura e escore de quociente de inteligência (QI) diminuídos. Embora descritas como “subcl clinicamente hipotireóideas” essas mulheres tinham nível de tireoxina livre sérica médio anormalmente baixo e assim provavelmente tinham hipotireoidismo clínico.

Para melhor avaliar quaisquer efeitos adversos, Casey e colaboradores (2005) identificaram hipotireoidismo subclínico em 2,3% de 17.298 mulheres rastreadas antes da metade da gravidez. Como mostrado na [Tabela 58-5](#), essas mulheres tinham incidências mais altas de parto pré-termo, descolamento de placenta e admissão de bebês na unidade de terapia intensiva comparado com as mulheres-controle. Em um estudo com 10.990 participantes do First and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Trial, Cleary-Goldman e colaboradores (2008) não encontraram uma relação entre esses resultados obstétricos adversos.

Em um estudo com 24.883 mulheres rastreadas durante toda a gravidez, Wilson e colaboradores (2012) descobriram que as mulheres identificadas com hipotireoidismo subclínico tinham um aumento quase dobrado no risco de pré-eclâmpsia grave. Os autores formularam a hipótese de que isso estava relacionado à disfunção da célula endotelial que estava ligada ao hipotireoidismo subclínico em pacientes mais velhas. Em sua análise da mesma coorte, Tudela e colaboradores (2012) identificaram uma relação consistente entre aumento do nível de TSH e risco de diabetes gestacional. Mais especificamente, 6,3% das mulheres com hipotireoidismo subclínico foram diagnosticadas com diabetes gestacional comparadas com 4,2% nas mulheres do controle. Nelson e colaboradores (2014) avaliaram 230 mulheres diagnosticadas com hipotireoidismo subclínico durante uma gestação anterior. Essas mulheres corriam risco aumentado de diabetes e natimortalidade em gestações futuras. Embora esses achados sejam intrigantes, no momento não há evidência de que a identificação e o tratamento do hipotireoidismo subclínico durante a gestação melhore os desfechos.

**Rastreamento do nível de TSH na gravidez.** Devido aos achados dos estudos de 1999 citados anteriormente, algumas

**TABELA 58-5** Desfechos da gravidez em mulheres com hipotireoidismo subclínico não tratado e hipotireoidismo materno isolado comparadas com gestantes do controle

Resultado	Controle n = 16.011	Hipotireoidismo subclínico n = 598	Valor de p	Hipotiroxinemia Isolada n = 233	Valor p
Hipertensão (%)	9	9	0,68	11	0,53
Descolamento da placenta (%)	0,3	1,0	0,03	0,4	0,75
Idade gestacional no parto (%)					
≤ 36 semanas	6,0	7,0	0,09	6,0	0,84
≤ 34 semanas	2,5	4,3	0,005	2,0	0,44
≤ 32 semanas	1,0	2,2	0,13	1,0	0,47
SAR – ventilador (%)	1,5	2,5	0,05	1,3	0,78
Terapia intensiva neonatal (%)	2,2	4,0	0,005	1,3	0,32

SAR, síndrome da angústia respiratória.  
Dados de Casey, 2007.



organizações têm recomendado rastreamento pré-natal de rotina e tratamento para hipotireoidismo subclínico (Gharib, 2005). O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) concluiu que, embora dados observacionais fossem consistentes com a possibilidade de que o hipotireoidismo subclínico estivesse associado ao desenvolvimento neuropsicológico adverso, não houve ensaios intervencionais para demonstrar melhora. Portanto, foi consistentemente recomendada a não implementação do rastreamento até que estudos adicionais sejam feitos para validar ou refutar esses achados (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012).

Lazarus e colaboradores (2012) registraram os achados do estudo multicêntrico internacional do Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS) do rastreamento da tireoide e tratamento do hipotireoidismo subclínico e hipotiroxinemia materna isolada durante a gravidez. O resultado primário foi escores do QI dos filhos aos 3 anos de idade. A função cognitiva na criança não melhorou com o rastreamento e o tratamento. Um segundo estudo comparável está sendo conduzido pelo Maternal-Fetal Medicine Units Network e os resultados são esperados para 2016.

Como resposta ao estudo de Lazarus, as orientações de prática clínica da Endocrine Society, American Thyroid Association e American Association of Clinical Endocrinologists uniformemente recomendam agora rastrear apenas aquelas com risco aumentado durante a gravidez (De Groot, 2012; Garber, 2012). Além disso, análises prévias de custo-efetividade que favoreceram uma estratégia de rastreamento universal não são mais válidas, uma vez que foram baseadas em presunções de melhora dos resultados de desenvolvimento nervoso nos filhos (Dosiou, 2008; Thung, 2009).

### ■ Hipotireoxinemia materna isolada

As mulheres com baixos valores de  $T_4$  livre no soro, mas com um nível de TSH de variação normal, são consideradas como tendo *hipotireoxinemia materna isolada*. Isso foi identificado por Casey e colaboradores (2007) em 1,3% de mais de 17.000 mulheres grávidas avaliadas no Parkland Hospital antes de 20 semanas. Cleary-Goldman e colaboradores (2008) descobriram uma incidência de 2,1% na coorte do FASTER Trial. Como discutido anteriormente, os filhos de mulheres com hipotireoxinemia isolada foram registrados como tendo dificuldades de desenvolvimento neurológico em 3 semanas, 10 meses e 2 anos de idade (Kooistra, 2006; Pop, 1999, 2003). Esses achados não estimularam recomendações para rastreamento de tireoxina sérica pré-natal. Além disso, as estimativas de  $T_4$  livre feitas por imunoensaios comuns disponíveis podem não ser precisas durante a gravidez por causa da sensibilidade às alterações nas proteínas de ligação (Lee, 2009).

Em um estudo de 233 mulheres com hipotireoxinemia materna isolada, Casey e colaboradores (2007) registraram que não houve aumentos nos desfechos perinatais adversos (ver [Tabela 58-5](#)). E, como mostrado na [Figura 58-2](#), diferentemente do hipotireoidismo subclínico, essas mulheres tinham baixa prevalência de anticorpos antitireoidianos. O único outro achado veio de Cleary-Goldman e colaboradores (2008), que registraram incidência dobrada de macrosomia fetal. Juntos, esses achados indicam que a hipotiroxinemia materna isolada não continha efeitos adversos graves aparentes sobre o desfecho da

gravidez. Por fim, o estudo CATS anteriormente mencionado não encontrou melhora nos resultados de desenvolvimento neurológico em mulheres com hipotiroxinemia isolada que então foram tratadas com tiroxina (Lazarus, 2012). Devido a isso, o rastreamento de rotina para hipotireoxinemia isolada não é recomendado.

### ■ Doença da tireoide autoimune eutireoide

Os autoanticorpos para TPO e TG foram identificados em 6 a 20% de mulheres em idade reprodutiva (Thangaratinam, 2011). A maioria que testam positivas para tais anticorpos é eutireoide. Dessa forma, tais mulheres têm um aumento no risco de 2 a 5 vezes de perda gestacional precoce (Stagnaro-Green, 2004; Thangaratinam, 2011). A presença de anticorpos para tireoide também tem estado associada com parto pré-termo (Stagnaro-Green, 2009). Em um ensaio de tratamento randomizado com 115 mulheres eutireoideas com anticorpos TPO, Negro e colaboradores (2006) registraram que o tratamento com levotiroxina reduziu incrivelmente a taxa de parto pré-termo de 22 para 7%. Contrariamente, Abbassi-Ghanavati e colaboradores (2010) avaliaram desfechos da gravidez em mais de 1.000 mulheres não tratadas com anticorpos TPO e não encontraram um risco aumentado de parto pré-termo comparado com o risco em 16.000 mulheres eutireoideas sem anticorpos. Estes investigadores, contudo, encontraram um risco triplicado de descolamento da placenta nestas mulheres. Da mesma forma que as não gestantes com anticorpos TPO, estas mulheres igualmente correm um risco aumentado de progressão da doença da tireoide e tireoidite pós-parto (Stagnaro-Green, 2012a).

Este grupo de mulheres eutireoideas com níveis de autoanticorpos da tireoide anormalmente altos representa um novo foco de pesquisa sobre a tireoide. Dosiou e colaboradores (2012) realizaram uma análise de custo-efetividade do rastreamento universal para doença da tireoide autoimune durante a gravidez. Seus resultados favoreceram o rastreamento universal. Há, contudo, uma escassez de estudos que mostrem benefício para identificar e tratar de mulheres eutireoideas com autoanticorpos paratireoide. Assim, solicitar um rastreamento para anticorpo de rotina parece prematuro. Atualmente, o rastreamento universal para autoanticorpos da tireoide não é recomendado por nenhuma organização profissional (De Groot, 2012; Stagnaro-Green, 2011a, 2012a).

### ■ Deficiência de iodo

A diminuição da fortificação do iodeto do sal de cozinha e de produtos de panificação nos EUA nos últimos 25 anos tem levado à deficiência ocasional de iodeto (Caldwell, 2005; Hollowell, 1989). É importante salientar que a mais recente pesquisa do National Health and Nutrition Examination indicou que, em geral, a população norte-americana permanece com insuficiência de iodo (Caldwell, 2011). Ainda assim, especialistas concordam que a nutrição com iodo nas populações vulneráveis, como as mulheres grávidas, requer monitoração constante. Em 2011, o Office of Dietary Supplements of the National Institutes of Health patrocinou um *workshop* para priorizar a pesquisa sobre o sal. Os participantes enfatizaram o declínio no iodo urinário médio para 125 µg/L em gestantes e o sério impacto potencial sobre o feto em desenvolvimento (Swanson, 2012). As neces-



sidades diárias de iodo aumentam durante a gravidez devido ao aumento na produção no hormônio da tireoide, nas perdas renais totais e nos requerimentos de iodo fetal. A ingestão adequada de iodo é requisito para o desenvolvimento neurológico fetal que começa logo após a concepção e as anormalidades são dependentes do grau de deficiência. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que pelo menos 50 milhões de pessoas em todo o mundo têm graus variados de dano cerebral evitável devido à deficiência de iodo (Brundtland, 2009). Embora seja duvidoso que a *deficiência branda* cause dano intelectual, a suplementação não previne o bócio fetal (Stagnaro-Green, 2012b). A *deficiência grave*, por outro lado, é com frequência associada ao dano encontrado com o *cretinismo endêmico* (Delange, 2001). Presume-se que a *deficiência moderada* tenha efeitos intermediários e variáveis. Berbel e colaboradores (2009) começaram suplementação diária em mais de 300 gestantes com deficiência moderada em três períodos de tempo, 4 a 6 semanas, 12 a 14 semanas e após o parto. Eles encontraram uma melhora nos escores de desenvolvimento do comportamento neurológico nos filhos de mulheres suplementadas com 200 µg de iodeto de potássio bem no início da gravidez. De maneira similar, Velasco e colaboradores (2009) encontraram melhora nos escores da Bayley Psychomotor Development nos fetos suplementados com 300 µg de iodeto no primeiro trimestre. Em contraste, Murcia e colaboradores (2011) identificaram escores psicomotores mais baixos em bebês de 1 ano de idade cujas mães registraram suplementação diária de mais de 150 µg. Existem também dois ensaios controlados randomizados em andamento da suplementação de iodo em gestantes com deficiência de iodo de média a moderada na Índia e Tailândia. Esses estudos devem fornecer as respostas necessárias para saber se a suplementação com iodo nestas mulheres é benéfica (Pearce, 2013).

O Institute of Medicine (2001) recomendou a ingestão diária de iodo durante a gravidez de 220 µg/dia e 290 µg/dia para as mulheres que estão amamentando (**Capítulo 9**). A Endocrine Society (De Groot, 2012) recomenda uma ingestão diária média de iodo de 150 µg em mulheres em idade reprodutiva e isso deve ser aumentado para 250 µg durante a gravidez e a amamentação. A American Thyroid Association recomendou que 150 µg de sal seja adicionado às vitaminas pré-natais para atingir ingestão diária média (Becker, 2006). De acordo com Leung e colaboradores (2011), contudo, apenas 51% das multivitaminas pré-natais nos EUA contêm iodo. Foi sugerido que como a maioria dos casos de hipotireoxemia materna em todo o mundo está relacionado à deficiência de iodo relativa, a suplementação pode prevenir a necessidade de considerar o tratamento com tireoxina nestas mulheres (Gyamfi, 2009).

Por outro lado, os especialistas advertem contra a suplementação excessiva. Teng e colaboradores (2006) sugeriram que a ingestão excessiva de iodo – definida como mais de 300 µg/dia – pode levar ao hipotireoidismo subclínico e à tireoidite autoimune. A Endocrine Society, de acordo com a OMS, aconselha não exceder duas vezes a ingestão diária recomendada de iodo ou 500 µg/dia (De Groot, 2012; Leung, 2011).

### ■ Hipotireoidismo congênito

Como o diagnóstico clínico de hipotireoidismo nos neonatos geralmente é esquecido, o rastreamento universal de recém-nascidos foi introduzido em 1974, sendo agora requerido

por lei. O hipotireoidismo congênito se desenvolve em aproximadamente 1 em 3.000 recém-nascidos e é uma das causas mais preveníveis de deficiência intelectual (LaFranchi, 2011). Os distúrbios de desenvolvimento da glândula tireoide, como agenesia e hipoplasia são responsáveis por 80 a 90% desses casos (Topaloglu, 2006). A exata etiologia subjacente da disgenesia da tireoide permanece desconhecida. Os casos remanescentes de hipotireoidismo congênito primário são causados por defeitos hereditários na produção do hormônio da tireoide. A lista das mutações de gene identificadas que causam hipotireoidismo continua crescendo com rapidez (Moreno, 2008).

A reposição inicial e agressiva de tireoxina é crucial para recém-natos com hipotireoidismo congênito. Ainda assim, alguns recém-natos identificados por programas de rastreamento com hipotireoidismo congênito grave que foram tratados exibirão defeitos cognitivos na adolescência (Song, 2001). Portanto, a gravidade do hipotireoidismo congênito é um fator mais importante nos resultados cognitivos em longo prazo do que o momento do tratamento (Kempers, 2006). De acordo com isso, nos bebês com resultados de rastreamento sugestivos de hipotireoidismo grave, a terapia deve ser iniciada de imediato sem esperar pelos resultados confirmatórios (Abduljabbar, 2012). Olivieri e colaboradores (2002) relataram que 8% de 1.420 bebês com hipotireoidismo congênito também tinham outras malformações congênicas maiores.

### ■ Tireoidite pós-parto

A tireoidite autoimune transitória é consistentemente encontrada em 5 a 10% das mulheres durante o primeiro ano após o parto (Amino, 2000; Stagnaro-Green, 2011b, 2012a). A disfunção da tireoide pós-parto com um início em 12 meses inclui hipertireoidismo, hipotireoidismo, ou ambos. A propensão para tireoidite é anterior à gravidez e está diretamente relacionada com os crescentes níveis séricos de autoanticorpos da tireoide. Até 50% das mulheres que são positivas para anticorpos da tireoide no primeiro trimestre desenvolverão tireoidite pós-parto (Stagnaro-Green, 2012a). Em um estudo holandês com 82 mulheres com diabetes tipo 1, a tireoidite pós-parto se desenvolveu em 16% e foi três vezes mais alta do que na população geral (Gallas, 2002). É importante salientar que 46% daquelas identificadas com tireoide pós-parto clínica tinham anticorpos TPO no primeiro trimestre.

### Manifestações clínicas

Na prática clínica, a tireoidite pós-parto é diagnosticada com pouca frequência porque ela geralmente se desenvolve meses após o parto e causa sintomas vagos e não específicos que muitas vezes são tidos como sendo estresse na maternidade (Stagnaro-Green, 2004). A apresentação clínica varia e classicamente existem duas fases clínicas reconhecidas que podem se desenvolver em sucessão. A primeira e mais precoce é a *tireotóxicose induzida por destruição* com sintomas da liberação excessiva de hormônio proveniente do rompimento glandular. O início é abrupto e um bócio pequeno e indolor costuma ser encontrado. Embora possa haver muitos sintomas, apenas fadiga e palpitações são mais frequentes nas mulheres tireotóxicas comparadas com os controles normais. Essa fase tireotóxica geralmente dura apenas alguns meses. As tionamidas são ineficazes e, se os sintomas forem graves, um agente β-bloqueador pode



ser administrado. A segunda e, em geral, fase tardia é o *hipotireoidismo* clínico proveniente da tireoidite entre 4 e 8 meses no pós-parto. A tireomegalia e outros sintomas são comuns e mais proeminentes do que durante a fase tireotóxica. A reposição de tiroxina com 25 a 75 µg/dia costuma ser administrada por 6 a 12 meses.

Stagnario-Green e colaboradores (2011b) registraram um acompanhamento de pós-parto de 4.562 gestantes italianas que foram avaliadas para doença da tireoide na gravidez. Os níveis de anticorpos TPO e TSH séricos foram novamente mensurados em seis e 12 meses. Em geral, 66% de 169 mulheres (3,9%) com tireoidite de pós-parto foram identificadas como tendo apenas hipotireoidismo. Os 33% restantes foram diagnosticados com hipertireoidismo, mas apenas 14% de todas as mulheres demonstraram a progressão bifásica “clássica” anteriormente descrita. Esses achados são consistentes com dados compilados de outros 20 estudos entre 1982 e 2008 (Stagnario-Green, 2012a).

Em geral, as mulheres que têm qualquer tipo de tireoidite pós-parto têm um risco aproximado de 30% de mais tarde desenvolverem hipotireoidismo permanente com um índice de progressão anual de 3,6% (Lucas, 2005; Muller, 2001; Premawardhana, 2000). As mulheres com risco aumentado de desenvolver hipotireoidismo são aquelas com títulos mais altos de anticorpos da tireoide e níveis de TSH mais altos durante a fase hipotireóidea inicial. Outras podem desenvolver doença subclínica, mas metade daquelas com tireoidite que são positivas para anticorpos de peroxidase desenvolvem hipotireoidismo permanente por 6 a 7 anos (Stagnario-Green, 2012a).

Uma associação entre tireoidite pós-parto e depressão pós-parto foi proposta, mas permanece não resolvida. Lucas e colaboradores (2001) encontraram uma incidência de 1,7% de depressão pós-parto em seis meses em mulheres com tireoidite, bem como nos controles. Pederson e colaboradores (2007) descobriram uma correlação significativa entre escores anormais na Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo e valores de tiroxina totais na variação normal baixa durante a gravidez em 31 mulheres. Similarmente não ajustado é o elo entre depressão e anticorpos para tireoide; Kuijpers e colaboradores (2001) registraram que os anticorpos de peroxidase da tireoide eram um marcador para a depressão pós-parto em mulheres eutireóideas. Em um ensaio randomizado, Harris e colaboradores (2002) não registraram diferença na depressão pós-parto em 342 mulheres com anticorpos de TPO ao receberem levotiroxina ou placebo.

### ■ Doença nodular da tireoide

Os nódulos da tireoide podem ser encontrados em 1 a 2% das mulheres em idade reprodutiva (Fitzpatrick, 2010). O tratamento de um nódulo da tireoide palpável durante a gravidez depende do estágio da gestação e do tamanho da massa. Pequenos nódulos detectados por métodos sonográficos sensíveis são comuns durante a gravidez em algumas populações. Por exemplo, Kung e colaboradores (2002) usaram ultrassonografia de resolução mais alta e descobriram que 15% das mulheres chinesas tinham nódulos com diâmetro superior a 2 mm. Quase 50% eram múltiplos e os nódulos geralmente aumentavam modestamente durante a gravidez e não diminuíam no pós-parto. A biópsia dos nódulos maiores que 5 mm<sup>3</sup> que persistiram em três meses, em geral mostraram hiperplasia nodular e nenhum

era maligno. Contudo, em alguns estudos, até 40% dos nódulos solitários eram malignos (Doherty, 1995; Rosen, 1986). Ainda assim, a maioria eram neoplasias de grau baixo.

A avaliação dos nódulos na tireoide durante a gravidez deve ser similar àquela para as pacientes não gestantes. Como abordado no **Capítulo 46**, a maioria não recomenda o *rastreamento de iodo radioativo* na gravidez apesar do fato de as doses de traçador usadas estarem associadas à irradiação fetal mínima (Popoveniuc, 2012). O exame *sonográfico* detecta com confiança nódulos maiores que 0,5 cm e sua natureza sólida ou cística também é determinada. De acordo com a American Association of Clinical Endocrinologists, as características sonográficas associadas à malignidade incluem padrão hipocogênico, margens irregulares e microcalcificações (Gharib, 2005). A aspiração com agulha fina é um excelente método para avaliação e os marcadores tumorais e imunocoloração são confiáveis para avaliar a malignidade (Bartolazzi, 2001; Hegedüs, 2004). Se a biópsia FNA mostra uma lesão folicular, a cirurgia pode ser postergada até o parto.

A avaliação do câncer da tireoide envolve uma abordagem multidisciplinar (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). Muitos carcinomas da tireoide são bem diferenciados e possuem curso indolor. Quando a malignidade da tireoide é diagnosticada durante o primeiro ou segundo trimestre, a tireoidectomia pode ser realizada antes do terceiro trimestre (**Capítulo 63**). Nas mulheres sem evidência de câncer da tireoide agressivo, ou naquelas diagnosticadas no terceiro trimestre, o tratamento cirúrgico pode ser postergado para o período de pós-parto imediato (Gharib, 2010).

## DOENÇAS DA PARATIREOIDE

A função do *paratormônio (PTH)* é manter a concentração de cálcio no líquido extracelular. Esse hormônio de 115 aminoácidos age diretamente sobre o osso e o rim e indiretamente sobre o intestino delgado por meio de seus efeitos sobre a síntese de vitamina D (1,25 [OH<sub>2</sub>]D) para aumentar o cálcio no soro. A secreção é regulada pela concentração de cálcio ionizado no soro por meio de um sistema de *feedback* negativo. A *calcitonina* é um potente paratormônio hipocalcêmico que age como um antagonista do paratormônio fisiológico. As interações entre esses hormônios e o metabolismo de cálcio, bem como a *proteína relacionada ao PTH* produzida pelo tecido fetal, são discutidas no **Capítulo 4**.

As necessidades de cálcio fetal – 300 mg/dia no final da gravidez e um total de 30 g –, bem como o aumento da perda de cálcio renal a partir da filtração glomerular aumentada, eleva substancialmente as demandas maternas de cálcio. A gravidez está associada a um aumento duplicado nas concentrações séricas de 1,25-di-hidroxivitamina D, que aumenta a absorção de cálcio gastrointestinal. Esse hormônio é provavelmente de origem placentária e decidua porque os níveis de PTH são normais baixos ou diminuídos durante a gravidez (Cooper, 2011; Molitch, 2000). Os níveis de cálcio sérico total declinam com as concentrações de albumina sérica, mas os níveis de cálcio ionizado permanecem inalterados. Vargas Zapata e colaboradores (2004), entre outros, sugeriram um papel para o fator 1 de crescimento tipo insulina (IGF-I) na homeostase do cálcio materno e na renovação óssea, em especial em mães com baixa ingestão de cálcio.



## Hiperparatireoidismo

A hipercalcemia é causada por hiperparatireoidismo ou câncer em 90% dos casos. O hiperparatireoidismo primário é registrado com mais frequência em mulheres com mais de 50 anos (Miller, 2008). Como muitos sistemas laboratoriais automatizados incluem medida de cálcio sérico, o hiperparatireoidismo deixou de ser uma condição definida por sintomas para ser uma condição que se descobre no exame de rotina (Pallan, 2012). Ele possui uma predominância registrada de 2 a 3 por 1.000 mulheres, mas estima-se que o índice possa ser de até 14 por 1.000 mulheres quando os casos assintomáticos são incluídos (Farford, 2007; Schnatz, 2005). Quase 80% são causados por um adenoma solitário e outros 15% por hiperfunção de todas as quatro glândulas. No restante, a malignidade e a causa de cálcio sérico aumentado são óbvias. O PTH produzido pelos tumores não é idêntico ao hormônio natural e pode não ser detectado pelos ensaios de rotina.

Na maioria das pacientes, o nível de cálcio no soro é apenas elevado de 1,0 mg/dL a 1,5 mg/dL sobre o limite normal superior. Isso pode ajudar a explicar por que apenas 20% daquelas que têm níveis elevados de forma anormal são sintomáticas (Bilezikian, 2004). Em 25%, contudo, os sintomas ficam aparentes quando o nível de cálcio no soro continua subindo. A *crise hipercalcêmica* se manifesta como estupor, náuseas, vômitos, fraqueza, fadiga e desidratação.

Todas as mulheres com hiperparatireoidismo sintomático devem ser cirurgicamente tratadas. As orientações para o manejo em pacientes não grávidas foram revisadas após o Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism (Bilezikian, 2009). As indicações para paratireoidectomia incluem nível de cálcio sérico de 1,0 mg/dL acima da variação normal superior, uma depuração de creatinina calculada menor que 60 mL/min, densidade óssea reduzida ou idade inferior a 50 anos. Aquelas que não satisfazem esses critérios devem ser submetidas à medida anual do nível de cálcio e creatinina e avaliação da densidade óssea a cada 1 a 2 anos (Pallan, 2012).

## Hiperparatireoidismo na gravidez

Em sua revisão, Schnatz e Thaxton (2005) encontraram menos de 200 casos registrados de problemas na gravidez. Assim como nas pacientes não grávidas, o hiperparatireoidismo em geral é causado por um adenoma da paratireoide. Gestantes com produção de hormônio paratireoideo ectópico e casos raros de carcinoma paratireoideo foram registrados (Montoro, 2000). Os sintomas incluem hiperêmese, fraqueza generalizada, cálculos renais e transtornos psiquiátricos. Às vezes, a pancreatite é o achado presente (Cooper, 2011; Dahan, 2001).

A gravidez teoricamente melhora o hiperparatireoidismo por causa do desvio significativo de cálcio para o feto e da excreção renal aumentada (Power, 1999). Contudo, quando os “efeitos protetores” da gravidez são retirados, há um perigo significativo de crise hipercalcêmica pós-parto. Essa complicação fatal pode ser observada com níveis de cálcio sérico maiores do que 14 mg/dL e é caracterizada por náusea, vômito, tremores, desidratação e mudanças no estado mental (Malekar-Raikar, 2011). Os registros iniciais descreveram aumento dos natimortos e partos pré-termo em gestações complicadas por hiperparatireoidismo (Shangold, 1982). Os registros mais recentes, contudo, descreveram taxas mais baixas de natimortalidade, morte neonatal e tetania neonatal (Kovacs, 2011). Outras complicações fetais incluem aborto, restrição do crescimento fetal e

baixo peso ao nascer (Chamarthi, 2011); Schnatz (2005) registrou uma incidência de 25% de pré-eclâmpsia.

**Tratamento na gravidez.** A remoção cirúrgica de um adenoma da paratireoide sintomático é preferível. Isso deve impedir as morbidades fetais e neonatais, bem como crises da paratireoide no pós-parto (Kovacs, 2011). A exploração eletiva do pescoço durante a gravidez em geral é bem tolerada, mesmo no terceiro trimestre (Graham, 1998; Kort, 1999; Schnatz, 2005). Em uma mulher, um adenoma do mediastino foi removido em 23 semanas (Rooney, 1998).

Nenhuma das três International Workshop Conferences on Asymptomatic Hyperparathyroidism abordou o seu manejo durante a gravidez (Bilezikian, 2009). O manejo clínico pode ser adequado em gestantes assintomáticas com hipercalcemia branda. Se sim, os pacientes são cuidadosamente monitorados no período de pós-parto para crise hipercalcêmica (Kovacs, 2011). O manejo clínico inicial pode incluir *calcitonina* para diminuir a liberação de cálcio esquelético, ou fosfato oral, 1 a 1,5 g diárias em doses divididas para unir o excesso de cálcio. Para mulheres com níveis de cálcio no soro perigosamente elevados ou para aquelas que estão mentalmente enfraquecidas com a *crise hipercalcêmica*, o tratamento de emergência é instituído. A diurese com soro fisiológico normal intravenoso é iniciada de modo que o fluxo de urina exceda 150 mL/h. A *furosemida* é administrada em doses convencionais para bloquear a reabsorção de cálcio tubular. É importante salientar que a hipocalcemia e a hipomagnesemia devem ser prevenidas. A terapia adjunta inclui *mitramicina*, que inibe a reabsorção óssea.

**Efeitos neonatais.** Normalmente, os níveis de cálcio do sangue no cordão umbilical são mais altos do que os níveis maternos (Capítulo 7). Com o hiperparatireoidismo materno, os níveis maternos anormalmente elevados, e consequentemente os fetais, suprimem a função da paratireoide fetal. Por causa disso, após o nascimento, há uma rápida diminuição no nível de cálcio do recém-nascido e 15 a 25% desses bebês desenvolvem hipocalcemia grave com ou sem tetania (Molitch, 2000). O hipoparatiroidismo neonatal causado pelo hiperparatireoidismo materno geralmente é transitório e deve ser tratado com cálcio e calcitriol. O calcitriol não será, contudo, efetivo em bebês pré-termo porque o receptor de vitamina D intestinal não é suficientemente expresso (Kovacs, 2011). A tetania neonatal ou as convulsões devem estimular a procura pelo hiperparatireoidismo materno (Beattie, 2000; Ip, 2003; Jaafar, 2004).

## Hipoparatiroidismo

A causa mais comum de hipocalcemia é o hipoparatiroidismo que geralmente segue a cirurgia da paratireoide ou da tireoide. O hipoparatiroidismo é estimado para acompanhar até 7% das tireoidectomias totais (Shoback, 2008). Ele é uma condição rara, caracterizada por espasmos dos músculos faciais, câibras musculares e parestesias dos lábios, língua, dedos e pés. Isso pode avançar para tetania ou convulsões. As mulheres grávidas cronicamente hipocalcêmicas podem ter um feto com desmineralização esquelética que resulta em fraturas ósseas múltiplas no período neonatal (Alikasifoglu, 2005).

O tratamento materno inclui 1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (calcitriol), di-hidrotaquisterol ou grandes doses de vitamina D de 50.000 a 150.000 U/dia, gluconato de cálcio ou lactato de cálcio em doses de 3 a 5 g/dia e uma dieta pobre em fosfatos.



O desafio terapêutico nas mulheres com hipoparatiroidismo conhecido é o manejo dos níveis de cálcio. O objetivo durante a gravidez é a manutenção do nível correto de cálcio na variação normal baixa. É possível que o aumento na absorção de cálcio típico da gravidez resulte em requerimentos mais baixos de cálcio ou que a demanda fetal para cálcio resulte em aumento da necessidade. Uma vez que ambos os cenários são possíveis, o melhor a se fazer é monitorar com cuidado o cálcio sérico corrigido de forma frequente, talvez mensal, durante toda a gravidez (Cooper, 2011; Kovacs, 2011). Os riscos fetais provenientes de grandes doses de vitamina D não foram estabelecidos.

### ■ Osteoporose associada à gravidez

Mesmo com os requisitos cada vez mais acentuados de cálcio, é incerto se a gravidez causa osteopenia na maioria das mulheres (Kaur, 2003; To, 2003). Em um estudo com 200 gestantes, nas quais a massa óssea foi medida com o uso de ultrassonometria quantitativa do calcâneo, Kraemere colaboradores (2011) demonstraram um declínio na densidade óssea durante a gravidez. As mulheres que amamentaram, que tiveram gestação gemelar ou que tinham um índice de massa corporal (IMC) baixo corriam maior risco de perda óssea. A partir de sua revisão, Thomas e Weisman (2006) citaram uma redução média de 3 a 4% na densidade mineral óssea durante a gravidez. A lactação também representa um período de equilíbrio de cálcio negativo que é corrigido por meio da reabsorção esquelética materna. Feigenberg e colaboradores (2008) encontraram reduções na massa de osso cortical usando ultrassom em primíparas jovens no puerpério comparadas com controles nuligrávidas. Raramente algumas mulheres desenvolveram osteoporose idiopática enquanto estavam grávidas ou amamentando. Sua incidência é estimada em 4 por 1 milhão (Hellmeyer, 2007).

O sintoma mais comum da osteoporose é a dor nas costas no final da gravidez ou no pós-parto. Outros sintomas são dor no quadril, unilateral ou bilateral e dificuldade em sustentar peso até quase a imobilização (Maliha, 2012). Em mais da metade das mulheres, nenhuma razão aparente para a osteopenia é encontrada. Algumas causas conhecidas incluem heparina, repouso prolongado na cama e terapia com corticosteroide (Cunningham, 2005; von Mandach, 2003). Em alguns casos, o hiperparatiroidismo clínico ou a tireotoxicose se desenvolve mais tarde.

O tratamento é problemático e inclui suplementação de cálcio e vitamina D, bem como manejo da dor padrão. Mostrada na **Figura 58.5** está uma radiografia do quadril de uma mulher tratada no Parkland Hospital durante o terceiro trimestre da gravidez para osteoporose transitória.

Para mulheres com osteopenia associada à gravidez, a observação em longo prazo indica que, embora a densidade óssea melhore, essas mulheres e seus filhos podem ter osteopenia crônica (Carbone, 1995). Há um ensaio controlado por placebo, randomizado, em vigência de suplementação de vitamina D em gestantes para determinar seu efeito sobre o conteúdo mineral ósseo como avaliado pela absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) (Harvey, 2012).

## DISTÚRBIOS DA GLÂNDULA SUPRARRENAL

A gravidez tem efeitos profundos sobre a secreção cortical suprarrenal e seu controle ou estímulo. Essas inter-relações foram



**FIGURA 58-5** Radiografia simples anteroposterior com proteção abdominal dos quadris de uma paciente de 25 anos de idade em 26 semanas de gestação. Ela se queixava de dor no quadril esquerdo e no joelho e fraqueza progressiva. A sua osteoporose transitória do fêmur esquerdo respondeu em três meses à fisioterapia combinada com suplementação de vitamina D e cálcio.

revisadas por Lekarev e New (2011) e são abordadas em detalhes no **Capítulo 4**.

### ■ Feocromocitoma

Esses tumores são clinicamente incomuns e complicam cerca de 1 por 10.000 gestações. Notavelmente, eles são encontrados em 0,1% de pacientes hipertensas (Abdelmannan, 2011). Contudo, eles são mais encontrados na necropsia com reconhecimento clínico infrequente. Esses tumores cromafínicos secretam catecolaminas e em geral estão localizados na medula suprarrenal, embora 10% estejam localizados nos gânglios simpáticos. Eles são chamados de *tumor de 10%* porque aproximadamente 10% são bilaterais, 10% são extrassuprarrenais e 10% são malignos. Há uma associação com o carcinoma tireóideo medular e hiperparatiroidismo em algumas das *síndromes de neoplasia endócrina múltipla* autossomicamente dominantes ou recessivas, bem como na neurofibromatose e na doença de von Hippel-Lindau.

Os sintomas costumam ser paroxísticos e se manifestam como crise de hipertensão, distúrbios de convulsão ou ataques de ansiedade. A hipertensão é sustentada em 60% das pacientes, mas 50% destas também têm crise paroxística. Outros sintomas durante os ataques paroxísticos são cefaleia, suor em profusão, palpitações, dor no peito, náuseas e vômitos e palidez ou rubor.

O teste de rastreamento padrão é a quantificação dos metabólitos de catecolaminas em uma amostra de urina de 24 horas (Abdelmannan, 2011). O diagnóstico é estabelecido pela medida de uma coleta de urina de 24 horas com no mínimo dois de três ensaios para catecolaminas livres, metanefrinas ou ácido vanilmandélico (VMA). A determinação nos níveis de catecolamina no plasma pode ser precisa, mas está associada a dificuldades técnicas (Conlin, 2001; Lenders, 2002). Boyle e colaboradores (2007), determinaram que a medida da metanefrina livre urinária era superior à avaliação do VMA ou nível de catecolamina urinária ou plasmática em 159 pacientes ambulatoriais que se submetiam à avaliação para feocromocitoma. Em pacientes não grávidas, a localização suprarrenal geralmente é bem-sucedida com a tomografia computadorizada (TC) ou a imagem por ressonância magnética (RM). Para a maioria dos



**TABELA 58-6** Resultados de gestações complicadas por feocromocitoma e registrados em três períodos contíguos

Fator	Incidência (%)		
	1980-1987 Harper (1989) (n = 48)	1988-1997 Ahlawat (1999) (n = 42)	1998-2008 Sarathi (2010) (n = 60)
Diagnóstico			
Anteparto	51	83	70
Pós-parto	36	14	23
Necropsia	12	4	7
Morte materna	16	4	12
Perda fetal	26	11	17

casos, o tratamento de preferência é a adrenalectomia laparoscópica (Lal, 2003).

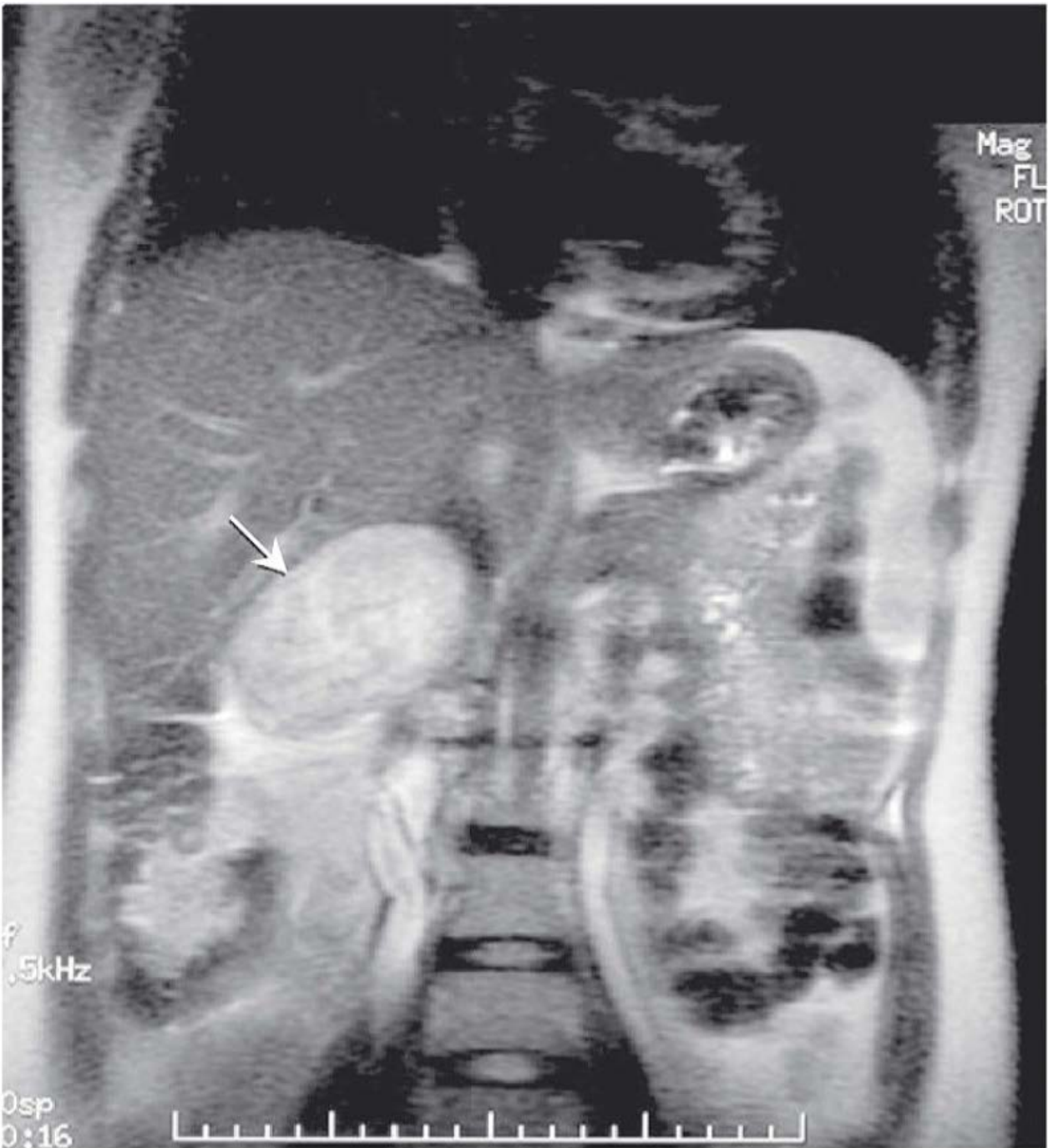
**Feocromocitoma que complica a gravidez**

Esses tumores são complicações raras, porém perigosas, da gravidez. Geelhood (1983) citou uma revisão inicial de 89 casos nos quais 43 mães morreram. A morte materna era muito mais comum se o tumor não fosse diagnosticado antes do parto, 58 versus 18%. Como observado na Tabela 58-6, agora as taxas de mortalidade materna são mais baixas, mas ainda extraordinárias. Em sua revisão de 60 casos, Sarathi e colaboradores (2010) confirmaram que o diagnóstico anteparto é o determinante mais importante de risco de mortalidade materna. A morte materna seria rara se o diagnóstico fosse feito antes do parto.

O diagnóstico é similar àquele para as pacientes não grávidas. A imagem por RM é a técnica de imagem preferida porque ela quase sempre localiza os feocromocitomas suprarrenal e extrassuprarrenal (Figura 58-6) (Manger, 2005). Em muitos casos, o principal desafio é diferenciar a pré-eclâmpsia da crise de hipertensão causada pelo feocromocitoma. Desai e colaboradores (2009) descreveram uma mulher que inicialmente foi tratada para pré-eclâmpsia grave, sofreu uma morte fetal intra-parto e então foi tratada para uma presumida miocardiopatia periparto. Quando ela retornou uma semana mais tarde com hipertensão paroxística, o feocromocitoma foi diagnosticado e sua pressão arterial e função ventricular retornaram ao normal após a ressecção do tumor. Grimbert e colaboradores (1999) diagnosticaram dois feocromocitomas durante 56 gestações em 30 mulheres com a doença de von Hippel-Lindau.

**Condução**

O controle imediato da hipertensão e dos sintomas com um bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico como a *fenoxibenzamina* é imperativo. A dose é de 10 a 30 mg, 2 a 4 vezes diárias. Após o bloqueio  $\alpha$  ser atingido,  $\beta$ -bloqueadores podem ser administrados para a taquicardia, se necessário. Em muitos casos, a exploração cirúrgica e a remoção do tumor são feitas durante a gravidez (Dong, 2014; Miller, 2005). A remoção laparoscópica bem-sucedida de tumores suprarrenais se tornou norma (Junglee, 2007; Kim, 2006; Miller, 2012; Zuluaga-Gómez, 2012). Quando diagnosticado tardiamente na gravidez, a cesariana planejada com excisão ou uma ressecção do tumor pós-parto é apropriada.



**FIGURA 58-6** Imagem por ressonância magnética coronal obtida em uma mulher grávida de 32 semanas mostra um feocromocitoma no lado direito (seta) e sua posição relativa ao fígado.

Os tumores recorrentes são problemáticos e, mesmo com um bom controle da pressão arterial, a hipertensão periparto perigosa pode se desenvolver. Nós cuidamos de três mulheres nas quais o feocromocitoma recorrente foi identificado durante a gravidez. A hipertensão foi tratada com fenoxibenzamina em todas. Dois fetos nasceram saudáveis, mas um terceiro nasceu morto em uma mãe com carga tumoral maciça que recebia uma dose 100 mg de fenoxibenzamina por dia. Nas três mulheres a ressecção do tumor foi feita após o parto.

**Síndrome de Cushing**

Essa síndrome é rara e tem uma incidência anual de 2 a 3 milhões. A razão feminina:masculina é de 3:1 (Steffenson, 2010). A maioria dos casos é iatrogênica proveniente do tratamento em longo prazo com corticosteroide. Os casos de síndrome de Cushing endógena são tipicamente atribuídos à *doença de Cushing*, uma hiperplasia bilateral suprarrenal estimulada por adenomas pituitários que produzem corticotrofina. A maioria é constituída por pequenos microadenomas inferiores a 1 cm e 50% medem 5 mm ou menos. Raramente, a secreção anormal do fator liberador de corticotrofina hipotalâmica pode causar hiperplasia corticotrópica. A hiperplasia também pode ser causada pelos tumores não endócrinos que produzem polipetídeos similares ao fator liberador de corticotrofina ou a corticotrofina. Aproximadamente 25% dos casos de síndrome de Cushing são independentes da corticotrofina e a maioria é causada por um adenoma suprarrenal. Em geral, os tumores são bilaterais, e metade deles é maligno. Ocasionalmente, o excesso de androgênio pode levar à virilização grave (Danilowicz, 2002).

A típica aparência corporal cushingoide é causada pela deposição de tecido adiposo que resulta caracteristicamente em *rosto de lua*, uma *nuca de búfalo* e uma *obesidade do tronco*. Cansaço, fraqueza, hipertensão, hirsutismo e amenorreia são en-



contrados em 75 a 85% das pacientes não grávidas (Hatipoglu, 2012; Williams, 2001). Alterações de personalidade, machucados fáceis e estrias na pele são comuns. Até 60% têm tolerância à glicose prejudicada. O diagnóstico é verificado pelos níveis de cortisol elevados no plasma que não podem ser suprimidos pela dexametasona ou pela excreção de cortisol livre na urina de 24 horas (Boscaro, 2001). Nenhum dos testes é totalmente preciso e ambos são mais difíceis de interpretar nas pacientes obesas. A TC e a RM são usadas para localizar os tumores da pituitária e da suprarrenal ou a hiperplasia.

Síndrome de Cushing e gravidez

Como a maioria das mulheres tem síndrome de Cushing dependente da corticotrofina, o excesso de andrógeno associado pode causar anovulação e a gravidez é rara. Em sua revisão, Lindsay e colaboradores (2011) identificaram menos de 140 casos de síndrome de Cushing na gravidez. Esses casos diferem comparados com mulheres não grávidas, em que 50% são causados por adenomas suprarrenais independentes da corticotrofina (Abdelmannan, 2011; Klibanski, 2006). Cerca de 30% dos casos são de um adenoma da hipofisária e 10% de carcinoma suprarrenais (Lekarev, 2011; Lindsay, 2005). Esses relatos salientaram as dificuldades no diagnóstico devido aos aumentos no cortisol do plasma, corticotrofina e fator de liberação de corticotrofina induzidos pela gravidez. A medida da excreção de cortisol livre urinário em 24 horas é recomendada, com consideração para a elevação normal na gravidez.

Os desfechos da gravidez em mulheres com síndrome de Cushing são listados na Tabela 58-7. A insuficiência cardíaca é comum durante a gravidez e é uma importante causa de mortalidade materna (Buescher, 1992). O hipercortisolismo na gravidez também pode causar cicatrização deficiente de feridas, fratura osteoporótica e complicações psiquiátricas (Kamoun, 2014).

A terapia médica em longo prazo para a síndrome de Cushing geralmente é ineficaz e a terapia definitiva é a ressecção do adenoma pituitário ou suprarrenal, ou adrenalectomia bilateral para a hiperplasia (Lekarev, 2011; Motivala, 2011). Durante a gravidez, o tratamento da hipertensão nos casos brandos deve ser o suficiente até o parto. Em sua revisão, Lindsay e colaboradores (2005) descreveram a terapia médica primária em 20 mulheres com síndrome de Cushing. O tratamento para a maioria foi bem-sucedido com metirapona como tratamento provisório até que a cirurgia definitiva fosse possível após o parto. Alguns casos foram tratados com cetoconazol oral. Contudo, como esse fármaco também bloqueia a esteroidogênese testicular, o tratamento durante a gravidez com um feto do sexo masculino é problemático. A mifepristona, um derivado da noretindrona usado para o aborto e a indução do trabalho de parto, mostrou-se promissor para o tratamento da doença de Cushing, mas não pode ser usada na gravidez. Se necessário, os adenomas pituitários podem ser tratados por ressecção transfenoidal (Boscaro, 2001; Lindsay, 2005). A adrenalectomia unilateral tem sido realizada com segurança no início do terceiro trimestre e também pode ser curativa (Abdelmannan, 2011).

Insuficiência suprarrenal – doença de Addison

A insuficiência adrenocortical primária é rara porque mais de 90% do volume glandular total deve ser destruído para os sin-

TABELA 58-7 Complicações perinatais e maternas em gestações complicadas pela síndrome de Cushing

Complicação	Incidência aproximada (%)
<b>Materna</b>	
Hipertensão	68
Diabetes	25
Pré-eclâmpsia	15
Osteoporose/fratura	5
Distúrbios psiquiátricos	4
Insuficiência cardíaca	3
Mortalidade	2
<b>Perinatal</b>	
Restrição de crescimento fetal	21
Parto pré-termo	43
Natimorto	6
Morte neonatal	2

Dados de Lindsay, 2005.

tomas se desenvolverem. A adrenalite autoimune é a causa mais comum no mundo desenvolvido, mas a tuberculose é uma etiologia mais frequente em países com poucos recursos (Kamoun, 2014). Há uma incidência aumentada de tireoidite de Hashimoto simultânea, insuficiência ovariana prematura, diabetes tipo 1 e doença de Graves. Essas síndromes autoimunes poliglandulares também incluem anemia perniciosa, vitiligo, alopecia, espru não tropical e miastenia grave.

A hipofunção suprarrenal não tratada com frequência causa infertilidade, mas com a terapia de reposição, a ovulação é restaurada. A incidência de insuficiência suprarrenal primária tem sido citada como tão alta quanto um em 3.000 partos na Noruega (Lekarev, 2011). Se não tratada, os sintomas comuns incluem fraqueza, fadiga, náuseas, vômitos e perda de peso (Mestman, 2002). Como os níveis de cortisol séricos aumentam durante a gravidez, o achado de um valor baixo deve propiciar o teste de estimulação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para documentar a falta de resposta à infusão de corticotrofina (Salvatori, 2005).

Em um grande estudo de coorte sueco, 1.188 mulheres com doença de Addison foram comparadas com mais de 11.000 controles da mesma idade que deram à luz entre 1973 e 2006. As mulheres diagnosticadas com insuficiência suprarrenal em três anos do parto tinham probabilidades dobradas de dar à luz pré-termo, triplicadas de dar à luz um bebê com baixo peso ao nascer e eram mais prováveis de sofrerem cesariana (Björnsdottir, 2010). A maioria das mulheres grávidas com doença de Addison já toma fármacos como a cortisona. Esses fármacos devem continuar sendo administrados e as mulheres são observadas para a evidência de reposição de esteroide inadequada ou excessiva. Durante o trabalho de parto e o pós-parto ou após um procedimento cirúrgico, a reposição de corticosteroide pode ser consideravelmente aumentada para aproximar-se da resposta suprarrenal normal, assim chamada doses de estresse. A hidrocortisona, 100 mg, em geral é administrada por via intravenosa a cada 8 horas. É importante que o choque a partir de causas que não a insuficiência adrenocortical – por exemplo, hemorragia ou sepse – seja reconhecido e tratado de acordo.



### Aldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo é causado por um aldosteronoma suprarrenal em cerca de 75% dos casos. A hiperplasia suprarrenal bilateral idiopática compreende o restante, com exceção dos raros casos de carcinoma suprarrenal (Abdelmannan, 2011; Ganguly, 1998). Os achados incluem hipertensão, hipopotassemia e fraqueza muscular. Os níveis de aldosterona séricos ou urinários altos confirmam o diagnóstico.

Na gravidez normal, como abordado no [Capítulo 4](#), a progesterona bloqueia a ação da aldosterona e dessa forma existem níveis extremamente altos de aldosterona (Apêndice). De acordo com isso, o diagnóstico de hiperaldosteronismo durante a gravidez pode ser difícil. Uma vez que os níveis de renina são suprimidos em gestantes com hiperaldosteronismo, uma razão da atividade de aldosterona para renina plasmática pode ser útil para o diagnóstico (Kamoun, 2014). O tratamento médico inclui suplementação de potássio e terapia anti-hipertensiva. Em muitos casos, a hipertensão responde à *espirolactona*, mas os  $\beta$ -bloqueadores ou os bloqueadores do canal de cálcio podem ser preferidos por causa dos efeitos antiandrogênicos fetais potenciais do diurético. Mascetti e colaboradores (2011) registraram o uso bem-sucedido de amilorida em uma mulher grávida. O uso de *epleronona*, um antagonista do receptor mineralocorticoide, também tem sido registrado (Cabassi, 2012). A ressecção tumoral é curativa e a adrenalectomia laparoscópica se mostrou segura (Kamoun, 2014, Kosaka, 2006; Miller, 2012).

## DOENÇAS DA HIPÓFISE

Há um aumento normal da hipófise durante a gravidez, predominantemente da hiperplasia celular lactotrófica induzida pela estimulação de estrogênio ([Capítulo 4](#)).

### Prolactinomas

Esses adenomas são encontrados com relativa normalidade desde o advento de testes amplamente disponíveis para a prolactina sérica. Os níveis séricos inferiores a 25 pg/mL são considerados normais em mulheres não grávidas (Motivala, 2011). Os achados e sintomas incluem amenorreia, galactorreia e hiperprolactinemia. Os tumores são classificados arbitrariamente por seu tamanho medido por TC ou RM. Um microadenoma é inferior ou igual a 10 mm e um macroadenoma é superior a 10 mm. O tratamento para microadenomas geralmente é com bromocriptina, um agonista da dopamina e poderoso inibidor de prolactina, que frequentemente restaura a ovulação. Para macroadenomas suprasselares, a ressecção cirúrgica antes da gravidez é mais recomendada (Schlechte, 2007).

Em uma análise reunida com mais de 500 gestantes com prolactinomas, apenas 1,4% com *microadenomas* desenvolveram aumento sintomático durante a gravidez (Molitch, 2003).

O aumento sintomático dos *macroadenomas*, contudo, é mais frequente e foi encontrado em 26% de 84 gestantes incluídas na análise. Por exemplo, 15 a 35% dos macroadenomas suprasselares têm aumento do tumor que causa distúrbios visuais, cefaleia e diabetes insípido (Schlechte, 2007).

Gillam e colaboradores (2006) recomendam que as mulheres grávidas com microadenomas sejam inspecionadas regularmente para cefaleia e sintomas visuais. Aquelas com macroadenomas devem fazer um teste de campo visual durante cada

trimestre. A TC ou RM é recomendada apenas se os sintomas se desenvolverem. Os níveis de prolactina sérica são de pouca utilidade devido aos aumentos normais durante a gravidez (Apêndice). O aumento sintomático do tumor deve ser tratado imediatamente com um antagonista de dopamina como bromocriptina ou cabergolina. A segurança da bromocriptina na gravidez foi bem estabelecida. Ela é bem menos conhecida para cabergolina, que é cada vez mais usada em mulheres não grávidas porque é mais bem tolerada e mais efetiva; geralmente é considerada segura para uso na gravidez (Briggs, 2011). Lebbe e colaboradores (2010) descreveram 100 gestações expostas à cabergolina e não encontraram efeitos colaterais. Achados similares foram registrados em 85 gestantes japonesas (Ono, 2010). A cirurgia é recomendada para mulheres sem resposta e Gondim e colaboradores (2003) descreveram a ressecção endoscópica transeptal transnasal.

### Acromegalia

Ela é causada pelo hormônio de crescimento excessivo, em geral proveniente de um adenoma hipofisário acidófilo ou cromofóbico. Na gravidez normal, os níveis de hormônio de crescimento hipofisário diminuem à medida que epítomos placentários são secretados. O diagnóstico é confirmado pela falha em um teste de tolerância à glicose oral para suprimir o hormônio de crescimento pituitário (Melmed, 2006). Tem ocorrido menos de 100 casos de acromegalia registrados durante a gravidez (Motivala, 2011). A gravidez é rara em mulheres com acromegalia, possivelmente porque metade delas é hiperprolactinêmica e não ovula. Em um recente registro descrevendo 46 gestantes com acromegalia, Caron e colaboradores (2010) concluíram que tais mulheres tinham um risco aumentado de diabetes gestacional e hipertensão.

O tratamento é similar aquele dos prolactinomas, com monitoração próxima para os sintomas do aumento do tumor. A terapia por agonista da dopamina não é tão efetiva quanto para os prolactinomas. A ressecção transesfenoidal, geralmente considerada o tratamento de primeira linha fora da gravidez, pode ser necessária para aumento tumoral sintomático durante a gravidez (Motivala, 2011). Guven e colaboradores (2006) relataram um caso de apoplexia pituitária necessitando de uma adenomectomia transesfenoidal de emergência e cesariana com 34 semanas. O tratamento bem-sucedido de mulheres grávidas com o ligante receptor de somatostatina, *octreotida* e com o análogo hormônio do crescimento, *pegvisomanto*, foi registrado (Brian, 2007; Herman-Bonert, 1998; Neal, 2000).

### Diabetes insípido

A deficiência de vasopressina evidente no diabetes insípido geralmente decorre de um distúrbio peduncular hipotalâmico ou hipofisário em vez de uma lesão hipofisária (Lamberts, 1998). O verdadeiro diabetes insípido é uma complicação rara da gravidez.

A terapia para o diabetes insípido é a administração intranasal de *desmopressina*, o análogo sintético da vasopressina, 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP). Ray (1998) revisou 53 casos nos quais a DDVAP foi usada durante a gravidez sem sequelas. A maioria das mulheres requer doses aumentadas durante a gravidez por causa de um índice de liberação metabólica aumentado estimulada pela vasopressina placentária (Lindheimer, 1994). Por meio deste mesmo mecanismo, o *diabetes insípido subclínico* pode se tornar sintomático, ou casos de *diabetes insípido transitório* podem ser encontrados durante a



gravidez (Brewster, 2005; Wallia, 2013). A prevalência de diabetes insípido induzido por vasopressina é estimada em 2 a 4 por 100.000 gestações (Wallia, 2013).

Em nossas experiências, descritas no **Capítulo 55**, o diabetes insípido transiente secundário tem mais probabilidade de ser encontrado com *fígado gorduroso da gravidez* (Nelson, 2013). Isso provavelmente é decorrente da liberação de vasopressina alterada devido à disfunção hepática.

### ■ Síndrome de Sheehan

Sheehan (1937) relatou que a isquemia e necrose da hipófise associadas à perda sanguínea obstétrica poderiam resultar em hipopituitarismo. Com os modernos métodos de tratamento para o choque hemorrágico, a síndrome de Sheehan agora é raramente encontrada (Feinberg, 2005; Tessnow, 2010). Um exemplo é mostrado na **Figura 58-7**.

As mulheres afetadas podem apresentar hipotensão persistente, taquicardia, hipoglicemia e falha na amamentação. Como as deficiências de alguns ou de todos os hormônios que respondem à hipofisária podem se desenvolver após um ataque inicial, a síndrome de Sheehan pode ser heterogênea e pode passar despercebida durante anos (Tessnow, 2010). Em um estudo de corte com 60 mulheres da Costa Rica com síndrome de Sheehan, o tempo médio para o diagnóstico foi de 13 anos (Ge-Guardia, 2011). Como a insuficiência suprarrenal é a complicação mais fatal, a função suprarrenal deve ser imediatamente avaliada

em qualquer mulher com suspeita de ter a síndrome de Sheehan. Após a reposição de glicocorticoide, análises subsequentes e a reposição dos hormônios da tireoide, gonadais e do crescimento devem ser consideradas (Gei-Guardia, 2011; Tessnow, 2010).

### ■ Hipofisite linfocítica

Esse distúrbio autoimune da hipófise é caracterizado por infiltração maciça por linfócitos e células do plasma com destruição parenquimatosa da glândula. A maioria dos casos está temporariamente ligada à gravidez (Caturegli, 2005; Foyouzi, 2011; Madsen, 2000). Existem graus variados de hipopituitarismo ou sintomas de efeito de massa, incluindo cefaleia e defeitos no campo visual. Uma massa selar é vista com TC ou RM. Uma massa acompanhada por um nível de prolactina sérica modestamente elevado – em geral inferior a 100 pg/mL – sugere hipofisite linfocítica. Em contrapartida, níveis superiores a 200 pg/mL são encontrados com um prolactinoma. A etiologia é desconhecida, mas quase 50% têm uma história de doenças autoimunes coexistentes incluindo tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, diabetes tipo 1 e anemia perniciosa. O tratamento é feito com reposição de hormônios e, como a doença pode ser autolimitada, deve-se tentar uma interrupção cuidadosa da reposição hormonal após a resolução da inflamação (Foyouzi, 2011; Gagneja, 1999). A cirurgia durante a gravidez é justificada apenas em casos de compressão quiasmática grave que não responde à terapia com corticosteroides (Lee, 2003).

## REFERÊNCIAS

- Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinshtein J, et al: The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 20(10):1175, 2010
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al: Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63, 2002
- Abbassi-Ghanavati M, Casey B, Spong C, et al: Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* 116(2, Pt 1):381, 2010
- Abdelmannan D, Aron D: Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:779, 2011
- Abduljabbar M, Affi A: Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25(1-2):13, 2012
- Abramson J, Stagnaro-Green A: Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 11:57, 2001
- Ahlawat SK, Jain S, Kumari S, et al: Pheochromocytoma associated with pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 54:728, 1999
- Alexander EK, Marquess E, Lawrence J, et al: Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241, 2004
- Alikasifoglu A, Gonc EN, Yalcin E, et al: Neonatal hyperparathyroidism due to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: a cause of multiple bone fractures. *Clin Pediatr* 44:267, 2005
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. Committee Opinion No. 381, October 2007, Reaffirmed 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thyroid disease in pregnancy. Practice Bulletin No. 37, August 2002, Reaffirmed 2013
- American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 17(3):456, 2011
- Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, et al: No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12):5871, 2003
- Amino N, Tada H, Hidaka Y, et al: Postpartum autoimmune thyroid syndrome. *Endocr J* 47:645, 2000



**FIGURA 58-7** Síndrome de Sheehan em uma primípara de 23 anos de idade que teve hemorragia pós-parto importante e hipotensão intraoperatória na cesariana. A ressonância magnética foi obtida porque ela não conseguiu amamentar e seu nível de prolactina sérica era de 18 ng/mL. A imagem por ressonância magnética (RM) sagital mostra uma grande massa da glândula hipófise (*setas*) compatível com a hemorragia. Exames subsequentes mostraram involução completa do hematoma e terapia de reposição não foi necessária.



- Anselmo J, Cao D, Karrison T, et al: Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 292:691, 2004
- Arafah BM: Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 344:1743, 2001
- Ayala C, Navarro E, Rodríguez JR, et al: Conception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 8:1009, 1998
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 17(3):456, 2011
- Barbesino G, Tomer Y: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 98(6):2247, 2013
- Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, et al: Application of an immunodiagnostic method for improving reoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 357:1644, 2001
- Beattie GC, Ravi NR, Lewis M, et al: Rare presentation of maternal primary hyperparathyroidism. *BMJ* 321:223, 2000
- Becker DV, Braverman LE, Delange F, et al: Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 16:949, 2006
- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, et al: Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 19:511, 2009
- Berlin L: Malpractice issues in radiology: iodine-131 and the pregnant patient. *AJR* 176:869, 2001
- Bernal J: Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(3):249, 2007
- Bianchi DW, Romero R: Biological implications of bi-directional fetomaternal cell trafficking summary of a National Institute of Child Health and Human Development-sponsored conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14:123, 2003
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94(2):335, 2009
- Bilezikian JP, Silverberg SJ: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 350:1746, 2004
- Björnsdóttir S, Cnattingius S, Brandt L, et al: Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 95(12):5249, 2010
- Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al: Cushing's syndrome. *Lancet* 357:783, 2001
- Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, et al: Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4602, 2007
- Brand F, Liegeois P, Langer B: One case of fetal and neonatal variable thyroid dysfunction in the context of Graves' disease. *Fetal Diagn Ther* 20:12, 2005
- Brent GA: Graves' disease. *N Engl J Med* 358:2594, 2008
- Brewster UC, Hayslett JP: Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 105:1173, 2005
- Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, et al: Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3374, 2007
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- Brown RS, Bellisario RL, Botero D, et al: Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1147, 1996
- Brundtland GH: United Nations General Assembly Special Session on Children. Sustained elimination of iodine deficiency disorders. World Health Organization, 2002. Available at: [http://www.who.int/director-general/speeches/2002/english/20020508\\_UNGASSustainedeliminationofIodineDeficiencyDisorders.html](http://www.who.int/director-general/speeches/2002/english/20020508_UNGASSustainedeliminationofIodineDeficiencyDisorders.html). Accessed August 1, 2013
- Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY: Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 79:130, 1992
- Cabassi A, Rocco R, Berretta R, et al: Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy. *Hypertension* 59(2):e18, 2012
- Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG: Urinary Iodine Concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey 1001–2002. *Thyroid* 15(7):692, 2005
- Caldwell KL, Makhmudov A, Ely E, et al: Iodine status of the U.S. population, national health and nutrition examination survey, 2005–2006 and 2007–2008. *Thyroid* 21(4):419, 2011
- Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, et al: Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1768, 2002
- Carbone LD, Palmieri GMA, Graves SC, et al: Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patient and their offspring. *Obstet Gynecol* 86:664, 1995
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al: Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 95(10):4680, 2010
- Casey BM: Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 61(6):415, 2006a
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al: Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:1129, 2007
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al: Subclinical hypothyroidism pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105:38, 2005
- Casey BM, Leveno KJ: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 108:1283, 2006b
- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al: Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 26(5):599, 2005
- Chamathi B, Greene M, Dluhy R: A problem in gestation. *N Engl J Med* 365(9):843, 2011
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al: Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112(1):85, 2008
- Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivian E, et al: Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn* 23:740, 2003
- Conlin PR: Case 13-2001. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 344:1314, 2001
- Cooper D, Biondi B: Subclinical thyroid disease. *Lancet* 379:1172, 2012
- Cooper MS: Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 25:975, 2011
- Cunningham FG: Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 353:1975, 2005
- Dahan M, Chang RJ: Pancreatitis secondary to hyperparathyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 98:923, 2001
- Danilowicz K, Albiger N, Vanegas M, et al: Androgen-secreting adrenal adenomas. *Obstet Gynecol* 100:1099, 2002
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al: Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 107(1):205, 2005
- Davis LE, Leveno KL, Cunningham FG: Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 72:108–112, 1988
- Davis LE, Lucas MJ, Hankins GDV, et al: Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:63, 1989
- Davison S, Lennard TWJ, Davison J, et al: Management of a pregnant patient with Graves' disease complicated by thionamide-induced neutropenia in the first trimester. *Clin Endocrin* 54:559, 2001
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97(8):2543, 2012
- Delange F: Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 77:217, 2001
- Desai A, Chutkow W, Edelman E, et al: A crisis in late pregnancy. *N Engl J Med* 361(23):2271, 2009
- Diez JJ, Iglesias P: Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4890, 2004
- Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, et al: Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 105:251, 1995
- Dong D, Li H: Diagnosis and treatment of pheochromocytoma during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* Jan 8, 2014 [Epub ahead of print]
- Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, et al: Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):1536, 2012
- Dosiou C, Sanders GC, Araki SS, et al: Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 158(6):841, 2008
- Duncombe GJ, Dickinson JE: Fetal thyrotoxicosis after maternal thyroidectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41: 2:224, 2001
- Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, et al: Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol* 23:402, 2000
- Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ: Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 82:351, 2007



- Feigenberg T, Ben-Shushan A, Daka K, et al: Ultrasound-diagnosed puerperal osteopenia in young primiparas. *J Reprod Med* 53(4):287, 2008
- Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, et al: The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril* 84:975, 2005
- Fisher DA: Fetal thyroid function: Diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 40:16, 1997
- Fitzpatrick D, Russell M: Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 37:173, 2010
- Foyouzi N: Lymphocytic adenohypophysitis. *Obstet Gynecol Surv* 66(2):109, 2011
- Gagneja H, Arafah B, Taylor HC: Histologically proven lymphocytic hypophysitis: spontaneous resolution and subsequent pregnancy. *Mayo Clin Proc* 74:150, 1999
- Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS, et al: Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' diseases during pregnancy: a problem revisited. *J Pediatr* 139:896, 2001
- Gallas PRJ, Stolk RP, Bakker K, et al: Thyroid function during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 147(4):443, 2002
- Ganguly A: Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 339:1828, 1998
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al: Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 22(12):1200, 2012
- Geelhoed GW: Surgery of the endocrine glands in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 26:865, 1983
- Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, et al: Sheehan syndrome in Costa Rica: clinical experience with 60 cases. *Endocr Pract* 17(3):337, 2011
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al: American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 33(5):287, 2010
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 90:581, 2005
- Gietka-Czernel M, Debska M, Kretowicz P, et al: Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 162(2):131, 2012
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al: Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27:485, 2006
- Gondim J, Ramos JF, Pinheiro I, et al: Minimally invasive pituitary surgery in a hemorrhagic necrosis adenoma during pregnancy. *Minim Invasive Neurosurg* 46(3):173, 2003
- Graham EM, Freedman LJ, Forouzan I: Intrauterine growth retardation in a woman with primary hyperparathyroidism. *J Reprod Med* 43:451, 1998
- Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, et al: Antithyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *Am J Obstet Gynecol* 205(5):471, 2011
- Grimbert P, Chauveau D, Richard S, et al: Pregnancy in von Hippel-Lindau disease. *Am J Obstet Gynecol* 180:110, 1999
- Güven S, Durukan T, Berker M, et al: A case of acromegaly in pregnancy: concomitant transsphenoidal adenomectomy and cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19:69, 2006
- Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME: Thyroid dysfunction in pregnancy. The basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol* 113:702, 2009
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549, 1999
- Harper MA, Murnaghan GA, Kennedy L, et al: Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and a review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 96:594, 1989
- Harris B, Oretti R, Lazarus J, et al: Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. *Br J Psychiatry* 180:327, 2002
- Harvey N, Javaid K, Bishop N, et al: MAVIDOS maternal vitamin D osteoporosis study: study protocol for a randomized controlled trial. The MAVIDOS study group. *Trials* 13:13, 2012
- Hatipoglu B: Cushing's syndrome. *J Surg Oncol* 106(5):565, 2012
- Hegedüs L: The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764, 2004
- Helfand M: Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 140:128, 2004
- Helfgott SM: Weekly clinicopathological exercises: Case 21-2002. *N Engl J Med* 347:122, 2002
- Hellmeyer L, Kühnert M, Ziller V, et al: The use of I.V. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis—case study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115:139, 2007
- Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S: Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:727, 1998
- Hershman J: Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(2):249, 2004
- Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, et al: Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). *J Clin Endocrinol Metab* 83:3401, 1998
- Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, National Academies Press, 2001
- Ip P: Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of late neonatal hypoparathyroidism. *Arch Gynecol Obstet* 268:227, 2003
- Jaafar R, Boo NY, Rasat R, et al: Neonatal seizures due to maternal primary hyperparathyroidism. Letters to the Editor. *J Paediatr Child Health* 40:329, 2004
- Junglee N, Harries SE, Davies N, et al: Pheochromocytoma in pregnancy: when is operative intervention indicated? *J Womens Health* 16:1362, 2007
- Kamoun M, Mnif M, Charfi N, et al: Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies. *Am J Med Sci* 347(1):64, 2014
- Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P: Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 18(3):303, 2008
- Kaur M, Pearson D, Godber I, et al: Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone* 32:449, 2003
- Kempers MJE, van der Sluijs Veer, Nijhuis-van der Sanden MWG, et al: Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 91:418, 2006
- Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, et al: Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. *JAMA* 292:75, 2004
- Kilpatrick S: Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: is it necessary? *Am J Obstet Gynecol* 189:1, 2003
- Kim PTW, Kreisman SH, Vaughn R, et al: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in pregnancy. *Can J Surg* 49:62, 2006
- Kimura M, Seki T, Ozawa H, et al: The onset of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis immediately after methimazole was switched to propylthiouracil in a woman with Graves' disease who wished to become pregnant. *Endocr J* 60(3):383, 2013
- Klein I, Ojamaa K: Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:51, 1998
- Klibanski A, Stephen AE, Green MF, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36–2006, A 35-year-old pregnant woman with new hypertension. *N Engl J Med* 355:2237, 2006
- Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al: Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 117:161, 2006
- Kort KC, Schiller HJ, Numann PJ: Hyperparathyroidism and pregnancy. *Am J Surg* 177:66, 1999
- Kosaka K, Onoda N, Ishikawa T, et al: Laparoscopic adrenalectomy on a patient with primary aldosteronism during pregnancy. *Endocr J* 53:461, 2006
- Kovacs CS: Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:795, 2011
- Kraemer B, Schneider S, Rothmund R, et al: Influence of pregnancy on bone density: a risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry. *Arch Gynecol Obstet* 285:907, 2011
- Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, et al: Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 54:159, 1994
- Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, et al: Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 145:579, 2001
- Kung AWC, Chau MT, LAO TT, et al: The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1010, 2002
- LaFranchi, SH: Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 96(10):2959, 2011



- Lal G, Duh QY: Laparoscopic adrenalectomy—indications and technique. *Surg Oncol* 12:105, 2003
- Lamberts SWJ, de Herder WW, van der Lely AJ: Pituitary insufficiency. *Lancet* 352:127, 1998
- Lazarus J, Kaklamanou K: Significance of low thyroid-stimulating hormone in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14:389, 2007
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al: Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 366(6):493, 2012
- Lebbe M, Hubinot C, Bernard P, et al: Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol* 73:236, 2010
- Lee MS, Pless M: Apoplectic lymphocytic hypophysitis: case report. *J Neurosurg* 98:183, 2003
- Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, et al: Free T<sub>4</sub> immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 200:260.e1, 2009
- Lekarev O, New MI: Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(6):959, 2011
- Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 287:1427, 2002
- Lepez T, Vandewoeststynne M, Hussain S, et al: Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. *PLoS One* 6(12):1, 2011
- Leung AM, Pearce EN, Braverman LE: Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:765, 2011
- Leung AS, Millar LE, Koonings PP, et al: Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81:349, 1993
- Lindheimer MD, Barron WM: Water metabolism and vasopressin secretion during pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 8:311, 1994
- Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, et al: Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3077, 2005
- Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al: The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 19(3):269, 2009
- Lucas A, Pizarro E, Granada ML, et al: Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol* 55:809, 2001
- Lucas A, Pizarro E, Granada ML, et al: Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid* 10:71, 2000
- Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al: Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6093, 2005
- Madsen JR: Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 34-2000. *N Engl J Med* 343:1399, 2000
- Malekar-Raikar S, Sinnott B: Primary hyperparathyroidism in pregnancy—a rare case of life-threatening hypercalcemia: case report and literature review. *Case Rep Endocrinol* 2011:520516, 2011
- Maliha G, Morgan J, Varhas M: Transient osteoporosis of pregnancy. *Int J Care Injured* 43:1237, 2012
- Manger WM: The vagaries of pheochromocytomas. *Am J Hypertens* 18:1266, 2005
- Männistö, T, Väärasmäki M, Pouta A, et al: Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:772, 2009
- Männistö, T, Väärasmäki M, Pouta A, et al: Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1084, 2010
- Mascetti L, Bettinelli A, Simonetti GD, et al: Pregnancy in inherited hypokalemic salt-losing renal tubular disorder. *Obstet Gynecol* 117(2 Pt 2):512, 2011
- Matalon S, Sheiner E, Levy A, et al: Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med* 51:59, 2006
- Melmed S: Acromegaly. *N Engl J Med* 355(24):2558, 2006
- Mestman JH: Endocrine diseases in pregnancy. In Gabbe S, Niebyl JR, Simpson JL (eds): *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 2002, p 1117
- Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19:394, 2012
- Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:127, 1998
- Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al: Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 84:946, 1994
- Miller BS, Dimick J, Wainess R, et al: Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 32:795, 2008
- Miller C, Bernet V, Elkas JC, et al: Conservative management of extra-adrenal pheochromocytoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 105:1185, 2005
- Miller MA, Mazzaglia PJ, Larson L, et al: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a twin gestation. *J Obstet Gynecol* 32(2):186, 2012
- Molitch ME: Pituitary, thyroid, adrenal, and parathyroid disorders. In Barron WM, Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy*, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2000, p 101
- Molitch ME: Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 13(Suppl A):S38, 2003
- Momotani N, Noh JH, Ishikawa N, et al: Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3633, 1997
- Montoro MN, Paler RJ, Goodwin TM, et al: Parathyroid carcinoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 96: 841, 2000
- Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, et al: Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 358(17):1811, 2008
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar Del Rey F: Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 151:U25, 2004
- Motivala S, Gologorsky Y, Kostandinov J, et al: Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:827, 2011
- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A: Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 22:605, 2001
- Murcia M, Rebagliato M, Iniguez C, et al: Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol* 173:804, 2011
- Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E: Graves' disease in pregnancy: Prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 189:159, 2003
- National Academy of Clinical Biochemistry: NACB: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Washington, National Academy of Clinical Biochemistry, 2002, p 125
- Neal JM: Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide: case report. *Endocr Pract* 6:148, 2000
- Negro T, Formoso G, Mangieri T, et al: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91(7):2587, 2006
- Nelson DB, Casey BM, McIntire DD, et al: Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Am J Perinatol* 31(1):77, 2014
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG: Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected durations of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 209(5):456.e1, 2013
- O'Doherty MJ, McElhatton PR, Thomas SHL: Treating thyrotoxicosis in pregnant or potentially pregnant women. *BMJ* 318:5, 1999
- Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al: A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital hypothyroidism (1991–1998). *J Clin Endocrinol Metab* 87:557, 2002
- Ono M, Miki N, Amano K, et al: Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 95(6):2672, 2010
- Pallan S, Rahman M, Khan A: Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 344:e1013, 2012
- Pearce EN: Monitoring and effects of iodine deficiency in pregnancy: still an unsolved problem? *Eur J Clin Nutr* 67(5):481, 2013
- Pederson CA, Johnson JL, Silva S, et al: Antenatal thyroid correlates of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* 32:235, 2007
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al: Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 59:282, 2003
- Pop VJ, Kujipens JL, van Baar AL, et al: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 50:149, 1999
- Popoveniuc G, Jonklaas J: Thyroid nodules. *Med Clin North Am* 96:329, 2012
- Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, et al: The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 181:1560, 1999
- Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, et al: Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 85:71, 2000



- Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, et al: Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med* 20:613, 2001
- Ray JG: DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 53:450, 1998
- Renné C, Lopez ER, Steimle-Grauer SA, et al: Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5810, 2004
- Rooney DP, Traub AI, Russell CFJ, et al: Cure of hyperparathyroidism in pregnancy by sternotomy and removal of a mediastinal parathyroid adenoma. *Postgrad Med J* 74:233, 1998
- Rosen IB, Walfish PG: Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. *Arch Surg* 121:1287, 1986
- Rotondi M, Mazziotti G, Sorvillo F, et al: Effects of increased thyroxine dosage pre-conception on thyroid function during early pregnancy. *Eur J Endocrinol* 151:695, 2004
- Rovelli R, Vigone M, Giovanettoni C, et al: Newborns of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr* 36:24, 2010
- Salvatori R: Adrenal insufficiency. *JAMA* 294:2481, 2005
- Sarathi V, Lila A, Bandgar T, et al: Pheochromocytoma and pregnancy: a rare but dangerous combination. *Endocr Pract* 16(2):300, 2010
- Schlichte JA: Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2861, 2007
- Schnatz PF, Thaxton S: Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 60:672, 2005
- Scoccia B, Demir H, Kang Y, et al: *In vitro* fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction disorders. *Thyroid* 22(6):631, 2012
- Shangold MM, Dor N, Welt SI, et al: Hyperparathyroidism and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 37:217, 1982
- Sheehan HL: Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *J Path Bact* 45:189, 1937
- Sheffield JS, Cunningham FG: Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 190:211, 2004
- Shoback D: Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 359:391, 2008
- Siu CW, Zhang XH, Yung C, et al: Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: A prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1736, 2007
- Song SI, Daneman D, Rovet J: The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 22:376, 2001
- Stagnaro-Green A: Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 94:21, 2009
- Stagnaro-Green A: Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 54(3):478, 2011a
- Stagnaro-Green A, Glinoer D: Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18:167, 2004
- Stagnaro-Green A, Pearce E: Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 8:650, 2012a
- Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, et al: High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 96(3):652, 2011b
- Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN: Iodine supplementation during pregnancy and lactation. *JAMA* 308(23):2463, 2012b
- Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, et al: Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 92 Suppl 1:1, 2010
- Stulberg RA, Davies GAL: Maternal thyrotoxicosis and fetal nonimmune hydrops. *Obstet Gynecol* 95:1036, 2000
- Su PY, Huang K, Hao JH, et al: Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 96(10):3234, 2011
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* (291)2:228, 2004
- Swanson CA, Zimmerman MB, Skeaff S, et al: Summary of an NIH workshop to identify research needs to improve the monitoring of iodine status in the United States and to inform the DRI1-3. *J Nutr* 142:1175S, 2012
- Tan TO, Cheng YW, Caughey AB: Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 194:e1, 2006
- Teng W, Shan Z, Teng X, et al: Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 354:2783, 2006
- Tessnow A, Wilson J: The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 340(5):402, 2010
- Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al: Association between thyroid auto-antibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 342:d2616, 2011
- Thomas M, Weisman SM: Calcium supplementation during pregnancy and lactation: effects on the mother and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 194:937, 2006
- Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Snijders RJM, et al: Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 77:701, 1991
- Thung SF, Funai EF, Grobman WA: The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):267.e1, 2009
- To WW, Wong MW, Leung TW: Relationship between bone mineral density changes in pregnancy and maternal and pregnancy characteristics: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:820, 2003
- Topaloglu AK: Athyreosis, dysgenesis, and dysmorphogenesis in congenital hypothyroidism. *Pediatr Endocrinol Rev* 3:498, 2006
- Tran P, DeSimone S, Barrett M, et al: I-131 treatment of Graves' disease in an unsuspected first trimester pregnancy; the potential for adverse effects on the fetus and a review of the current guidelines for pregnancy screening. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010:858359, 2010
- Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al: Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 119(5):983, 2012
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al: Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 92(1):203, 2007
- Vargas Zapata CL, Donangelo CM, Woodhouse LR, et al: Calcium homeostasis during pregnancy and lactation in Brazilian women with low calcium intakes: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 80:417, 2004
- Velasco I, Carreira M, Santiago P, et al: Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3234, 2009
- von Mandach U, Aebbersold F, Huch R, et al: Short-term low-dose heparin plus bedrest impairs bone metabolism in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106:25, 2003
- Vulsma T, Gons M, De Vijlder JJM: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 321:13, 1989
- Vydt T, Verhelst J, De Keulenaer G: Cardiomyopathy and thyrotoxicosis: tachycardiomyopathy or thyrotoxic cardiomyopathy? *Acta Cardiol* 61:115, 2006
- Wallia A, Bizhanova A, Huang W, et al: Acute diabetes insipidus mediated by vasopressinase after placental abruption. *J Clin Endocrinol Metab* 98:881, 2013
- Wang W, Teng W, Shan Z, et al: The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 164(2):263, 2011
- Weetman AP: Graves' disease. *N Engl J Med* 343:1236, 2000
- Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, et al: Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(6):617, 2008
- Williams DH, Dluhy RG: Diseases of the adrenal cortex. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p 2084
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, et al: Diagnosis of subclinical hypothyroidism early in pregnancy is a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Clin Thyroidol* 24(5):15, 2012
- Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, et al: Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 17(1):35, 2005
- Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al: Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95(7):3234, 2010
- Yoshihara A, Noh JY, Yamaguchi T, et al: Treatment of Graves disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2396, 2012
- Zeeman GG, Wendel G, Cunningham FG: A blueprint for obstetric critical care. *Am J Obstet Gynecol* 188:532, 2003
- Zuluaga-Gómez A, Arrabal-Polo MÁ, Arrabal-Martin M, et al: Management of pheochromocytoma during pregnancy: laparoscopic adrenalectomy. *Am Surg* 78(3):E156, 2012



# Distúrbios do Tecido Conectivo

**DOENÇAS IMUNOMEDIADAS DO TECIDO CONECTIVO ... 1168**

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO ..... 1169**

**SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDEO ..... 1173**

**ARTRITE REUMATOIDE ..... 1176**

**ESCLEROSE SISTÊMICA (ESCLERODERMIA) ..... 1178**

**SÍNDROMES VASCULÍTICAS ..... 1179**

**MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS ..... 1180**

**DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO TECIDO CONECTIVO ..... 1181**

Os distúrbios do tecido conectivo, também chamados de distúrbios vasculares do colágeno, possuem duas causas subjacentes básicas. A primeira são as *doenças complexas imunomediadas por autoanticorpos*, nas quais o dano do tecido conectivo é causado por depósito de complexos imunes em órgãos específicos ou em locais de tecidos. Como esses distúrbios são caracterizados por inflamação estéril – especialmente da pele, das articulações, dos vasos sanguíneos e dos rins –, eles são chamados de doenças reumáticas. Muitas dessas doenças complexas imunes são mais prevalentes em mulheres, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide e um hospedeiro de síndromes vasculíticas. A segunda são os *distúrbios hereditários* do osso, da pele, da cartilagem, dos vasos sanguíneos e das membranas basais. Alguns exemplos incluem a síndrome de Marfan, a osteogênese imperfeita e a síndrome de Ehlers-Danlos.

**DOENÇAS IMUNOMEDIADAS DO TECIDO CONECTIVO**

Esses distúrbios podem ser separados naqueles associados à formação de autoanticorpo e naqueles sem formação de autoanticorpo. O chamado *fator reumatoide (FR)* é um autoanticorpo encontrado em muitas condições inflamatórias autoimunes como LES, artrite reumatoide, esclerose sistêmica (escleroder-

mia), doença mista do tecido conectivo, dermatomiosite, polimiosite e uma variedade de síndromes vasculíticas. As *espondiloartropatias soronegativas para FR* são fortemente associadas à presença do antígeno leucocitário humano (HLA) B27 e incluem espondilite anquilosante, artrite psoriática, doença de Reiter e outras síndromes artríticas.

A gravidez pode aliviar a atividade em algumas dessas síndromes como um resultado da imunossupressão que também permite enxerto bem-sucedido de tecidos fetais e placentários. Essas mudanças são discutidas em detalhes nos **Capítulos 4 e 5**. Um exemplo é a predominância de células auxiliares T2 induzidas pela gravidez em comparação com as células auxiliares T1 produtoras de citocina (Keeling, 2009). Os hormônios da gravidez alteram as células imunes, por exemplo, ocorre regulação ascendente de estrogênios e regulação descendente de androgênios à resposta da célula T, e a progesterona é um imunossupressor (Cutolo, 2006; Häupl, 2008a; Robinson, 2012).

Algumas doenças imunomediadas podem ser causadas ou ativadas como um resultado de gestações prévias. As células fetais e o DNA fetal livre estão presentes no sangue materno no início da gravidez (Simpson, 2013; Sitar, 2005; Waldorf, 2008). O *microquimerismo de célula fetal* é a persistência de células fetais na circulação e nos órgãos maternos após a gravidez. Essas células fetais persistentes podem estimular autoanticorpos ou podem se incorporar aos tecidos maternos. Isso aumenta a possibilidade de que o microquimerismo de célula fetal esteja relacionado à predileção de distúrbios autoimunes em mulheres (Adams, 2004; Lissauer, 2009). A evidência para isso inclui achados de células-tronco fetais incorporadas aos tecidos maternos em mulheres com tireoidite autoimune e esclerose sistêmica (Jimenez, 2005; Srivatsa, 2001). Esse microquimerismo também foi descrito em mulheres com LES e naquelas com artrite reumatoide associada com alelos de HLA (Johnson, 2001; Lee, 2010; Rak, 2009a). Da mesma forma, células maternas incorporadas podem provocar condições autoimunes nos filhos de uma mulher (Ye, 2012). Talvez relacionado esteja o fato de que as mulheres com LES possuem uma razão de filhos do sexo masculino e sexo feminino de 0,6, sugerindo perda fetal excessiva do sexo masculino nessas mulheres (Aggarwal, 2013).



TABELA 59-1 Alguns autoanticorpos produzidos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Anticorpo	Prevalência	Associações clínicas
Fator antinuclear (FAN)	84 a 98	Melhor teste de rastreamento, anticorpos múltiplos, um segundo teste negativo torna LES improvável
Anti-DNA de cadeia dupla	62 a 70	Títulos altos específicos de LES; pode se correlacionar com atividade de nefrite e vasculite
Anti-Sm (Smith)	25 a 38	Específica para LES
Anti-RNP	33 a 40	Não específica para LES, títulos altos associados a síndromes reumáticas
Anti-Ro (SS-A)	30 a 49	Não específica de LES; associada à síndrome de Sjögren, predispõe a lúpus cutâneo, lúpus neonatal com bloqueio cardíaco, risco reduzido de nefrite
Anti-La (SS-B)	10 a 35	Associada com anti-RO; risco de nefrite possivelmente diminuído
Anti-histona	70	Comum no lúpus induzido por fármacos (95%)
Antifosfolípideo	21 a 50	Anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina associados à trombose, perda fetal, trombocitopenia, doença cardíaca valvar; teste falso-positivo para sífilis
Antieritrócito	60	Pequeno número desenvolve hemólise
Antiplaquetas	30	Trombocitopenia em 15%; teste clínico insatisfatório

Dados de Arbuckle, 2003; Hahn, 2012.

Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus é uma doença autoimune heterogênea com uma patogênese complexa que resulta em interações entre genes de suscetibilidade e fatores ambientais (Hahn, 2012; Tsokos, 2011). As anomalias do sistema imunológico incluem linfócitos B superativos responsáveis pela produção de autoanticorpos. Essas resultam em dano tecidual e celular quando autoanticorpos ou complexos imunológicos são direcionados em um ou mais componentes nucleares celulares (Tsokos, 2011). Além disso, a imunossupressão é prejudicada, incluindo a função da célula T reguladora (Tower, 2013). Alguns autoanticorpos produzidos em pacientes com lúpus são mostrados na Tabela 59-1.

Quase 90% dos casos de lúpus ocorrem em mulheres e sua prevalência naquelas em idade reprodutiva é cerca de 1 em 500 (Lockshin, 2000). Por causa disso, a doença é encontrada com relativa frequência durante a gravidez. A taxa de sobrevivência de 10 anos é de 70 a 90% (Hahn, 2012; Tsokos, 2011). Infecção, surtos de lúpus, insuficiência de órgão terminal, hipertensão,

acidente vascular encefálico (AVE) e doença cardiovascular são responsáveis pela maioria das mortes.

Influências genéticas estão envolvidas por uma maior concordância com gêmeos monozigóticos em comparação com os dizigóticos, 25 versus 2%, respectivamente. Além disso, há uma frequência de 10% em pacientes com um membro da família afetado. O risco relativo de doença é aumentado se houver herança do “gene de autoimunidade” sobre o cromossomo 16 que predispõe ao LES, à artrite reumatoide, à doença de Crohn e à psoríase (Hahn, 2012). Os genes de suscetibilidade como *HLA-A1*, *B8*, *DR3*, *DRB1* e *TET3* explicam apenas uma porção da hereditariedade genética (Hom, 2008; Tsokos, 2011; Yang, 2013).

Manifestações clínicas e diagnóstico

O lúpus é notoriamente variável em apresentação, curso e desfecho (Tabela 59-2). Os achados podem ser confinados inicialmente a um sistema de órgãos, com outros tornando-se envolvidos à medida que a doença progride. Ou, então, a doença pode inicialmente se manifestar por envolvimento de múltiplos

TABELA 59-2 Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico

Sistema de órgão	Manifestações clínicas	Percentual
Sistêmico	Fadiga, mal-estar, febre, perda de peso	95
Musculoesquelético	Artralgias, mialgias, poliartrite, miopatia	95
Hematológico	Anemia, hemólise, leucopenia, trombocitopenia, anticoagulante lúpico, esplenomegalia	85
Cutâneo	Rash malar (borboleta), rash discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, alopecia, rashes cutâneos	80
Neurológico	Disfunção cognitiva, transtorno de humor, dor de cabeça, convulsões	60
Cardiopulmonar	Pleurite, pericardite, miocardite, endocardite, pneumonite, hipertensão pulmonar	60
Renal	Proteinúria, solidificações, síndrome nefrótica, insuficiência renal	30 a 50
Gastrointestinal	Náuseas, dor, diarreia, níveis de enzimas hepáticas anormais	40
Vascular	Trombose: venosa (10%), arterial (5%)	15
Ocular	Conjuntivite	15

Modificada de Hahn, 2012.



sistemas. Achados comuns são mal-estar, febre, artrite, *rash*, pleuropericardite, fotossensibilidade, anemia e disfunção cognitiva. Pelo menos 50% das pacientes têm envolvimento renal. Também há evidência de que o lúpus esteja associado a declínio na atenção, na memória e no raciocínio (Kozora, 2008). A endocardite de Libman-Sacks foi descrita com lúpus, mas provavelmente decorre da presença de anticorpos anticardiolipina discutidos subsequentemente (Hojnik, 1996).

A identificação de fatores antinucleares (FAN) é o melhor teste de rastreamento. Contudo, um resultado de teste positivo não é específico para lúpus. Por exemplo, títulos baixos são encontrados em indivíduos normais, em outras doenças autoimunes, em infecções virais agudas e em processos inflamatórios crônicos. Vários fármacos também podem causar uma reação positiva. Os anticorpos para DNA de cadeia dupla (dsDNA) e para antígenos de Smith (Sm) são relativamente específicos para lúpus, ao passo que outros anticorpos não são (ver [Tabela 59-1](#)). Embora centenas de autoanticorpos tenham sido descritos no LES, apenas alguns participam da lesão tecidual (Shearer, 2004; Tsokos, 2011). Os perfis de microensaio estão sendo desenvolvidos para diagnósticos de LES customizados e mais acurados (Lin, 2013; Yeste, 2013).

A anemia é comum e pode haver leucopenia e trombocitopenia. Proteinúria e cilindros são encontrados em 50% das pacientes com lesões glomerulares. A nefrite lúpica também pode causar insuficiência renal, que é mais comum se houver anticorpos antifosfolipídeos (Moroni, 2004). Outros achados laboratoriais incluem sorologia falso-positiva para sífilis, tempo de tromboplastina parcial prolongado e níveis de fator reumatoide mais altos. Os níveis de dímero D séricos elevados costumam acompanhar um surto ou infecção, mas elevações persistentes inexplicadas estão associadas a um alto risco de trombose (Wu, 2008).

Os critérios diagnósticos para LES estão listados na [Tabela 59-3](#). Se quatro ou mais desses 11 critérios estiverem presentes, em série ou de forma simultânea, é diagnosticado lúpus.

Além disso, inúmeros fármacos podem induzir uma síndrome tipo lúpus. Estes incluem procainamida, quinidina, hidralazina,  $\alpha$ -metildopa, fenitoína e fenobarbital. O lúpus induzido por fármaco é raramente associado à glomerulonefrite e geralmente regride quando a medicação é descontinuada (Rubin, 1997).

Lúpus e gravidez

Das quase 16,7 milhões de gestações nos Estados Unidos de 2000 até 2003, 13.555 foram complicadas por lúpus, uma incidência de cerca de uma em 1.250 gestações (Clowse, 2008). Durante várias décadas, os resultados de gravidez em mulheres com LES melhoraram notavelmente. Os fatores importantes para resultado de gravidez incluem se a doença está ativa no início da gestação, idade e paridade, coexistência de outros distúrbios médicos ou obstétricos e se anticorpos antifosfolipídeos são detectados. Há evidência de que o lúpus recentemente diagnosticado durante a gravidez tende a ser grave (Zhao, 2013).

Durante a gravidez, o lúpus melhora em 33% das mulheres, permanece inalterado em 33% e piora nas 33% restantes. Assim, em qualquer gravidez, a condição clínica pode piorar ou desencadear-se sem aviso (Khamashta, 1997). Petri (1998) relatou um risco de 7% de morbidade maior durante a gravidez. As mulheres que têm lúpus cutâneo confinado em geral não possuem resultados adversos (Hamed, 2013). Complicações

TABELA 59-3 Os critérios da American Rheumatism Association para lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Critérios <sup>a</sup>	Comentários
Rash malar	Eritema malar
Rash discoide	Placas eritematosas, escarificação, tamponamento folicular
Fotossensibilidade	Exposição à luz UV causa <i>rash</i>
Úlceras orais	Geralmente úlceras orais e nasofaríngeas indolores
Artrite	Não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas com sensibilidade, edema ou efusão
Serosite	Pleurite ou pericardite
Renal	Proteinúria maior que 0,5 g/dia ou > 3 + em fitas reagentes, ou cilindros celulares
Neurológico	Convulsões ou psicose sem outra causa
Hematológico	Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia ou trombocitopenia
Autoanticorpos	Anticorpos anti-dsDNA ou anti-Sm, ou VDRL falso-positivo, nível anormal de anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG, ou anticoagulante lúpico
FAN	Títulos anormalmente elevados de FAN

<sup>a</sup> Se quatro ou mais critérios estiverem presentes em qualquer momento durante o curso da doença, o LES pode ser diagnosticado com especificidade de 75% e sensibilidade de 95%.  
FAN, fatores antinucleares; dsDNA, DNA de cadeia dupla; Ig, imunoglobulina; Sm, Smith; UV, ultravioleta, VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*.  
Modificada de Hahn, 2012; Hochberg, 1997; Tan, 1982.

frequentes em uma coorte de 13.555 mulheres com LES durante a gravidez são mostradas na [Tabela 59-4](#). A taxa de mortalidade e de morbidade materna foi de 325 por 100.000. Em uma revisão de 13 estudos com 17 mortes maternas atribuídas ao LES e à nefrite lúpica, todas ocorreram naquelas com doença ativa (Ritchie, 2012).

A partir das informações anteriores, é verdadeiro que o lúpus pode ameaçar a vida da mãe e do feto. Em geral, o resultado da gravidez é melhor naquelas mulheres nas quais: (1) a atividade do lúpus tem sido inerte por pelo menos seis meses antes da concepção; (2) não há nefrite lúpica manifestada por proteinúria ou disfunção renal; (3) não há evidência da síndrome do anticorpo antifosfolipídeo ou anticoagulante lúpico; e (4) não se desenvolve pré-eclâmpsia sobreposta (Peart, 2014; Stojan, 2012).

**Nefrite por lúpus** A nefrite ativa tem sido associada a resultados de gravidez particularmente ruins, embora tenham melhorado extraordinariamente nos últimos 30 anos (Moroni, 2005; Stojan, 2012). As mulheres com doença renal têm uma alta incidência de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Contudo, se a doença permanecer em remissão, elas geralmente têm bons desfechos de gravidez (Huong, 2001; Moroni, 2002). Das 125 gestações registradas por Lockshin (1989), 63% das mulheres com doença renal preexistente desenvolveram pré-eclâmpsia comparadas com apenas 14% daquelas sem doença renal adjacente. Moroni e Ponticelli (2005) revisaram



**TABELA 59-4** Complicações em 13.555 gestações em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico

Complicações	Percentual
<b>Doença comórbida</b>	
Diabetes pré-gestacional	5,6
Trombofilia	4,0
Hipertensão	3,9
Insuficiência renal	0,2
Hipertensão pulmonar	0,2
<b>Complicações da gravidez</b>	
Pré-eclâmpsia	22,5
Trabalho de parto pré-termo	20,8
Restrição de crescimento fetal	5,6
Eclâmpsia	0,5
<b>Complicações médicas</b>	
Anemia	12,6
Trombocitopenia	4,3
Trombóticas – AVE, embolia pulmonar, trombose venosa profunda	1,7
<b>Infecções</b> – pneumonia, síndrome séptica	2,2
<b>Índice de morbidade-mortalidade materna</b>	325/100.000

AVE, acidente vascular encefálico.  
Dados de Clowse, 2008.

resultados de um total de 309 gestações complicadas por nefrite por lúpus estabelecida. Destas, 30% tiveram um surto e 40% tiveram insuficiência renal associada. A taxa de mortalidade materna foi de 1,3%.

Em dois estudos que descrevem resultados de gravidez em mulheres com nefrite por lúpus, Wagner e colaboradores (2009) compararam resultados de 58 mulheres tratadas durante 90 gestações na Mayo Clinic. A nefrite ativa foi associada a uma incidência significativamente mais alta de complicações maternas – 57 *versus* 11% – comparada com mulheres sem nefrite. A nefrite inativa teve um efeito não significativo sobre as taxas de pré-eclâmpsia comparada com pacientes com lúpus sem dano renal. A taxa de morte fetal com nefrite materna ativa foi de 35% comparada com 9% naquelas com nefrite inativa. Em um outro estudo, Imbasciati e colaboradores (2009) descreveram resultados em 113 gestações em 81 mulheres com nefrite por lúpus conhecida. Em 33% de gestações houve um surto renal. Após excluir nove abortamentos, das 104 gestações remanescentes, 33% tiveram parto pré-termo, 33% dos bebês tinham peso inferior a 2.500 g e a taxa de mortalidade perinatal foi de 6%.

Muitas autoridades recomendam a continuação de terapia imunossupressora para nefrite durante a gravidez. Não está estabelecido se a dosagem deve ser aumentada periparto. Embora com frequência se afirme que esse é o momento no qual ativação ou exacerbações tenham mais probabilidade de se desenvolverem, a evidência não é conclusiva.

**Lúpus *versus* pré-eclâmpsia-eclâmpsia.** A hipertensão crônica complica até 30% das gestações em mulheres com LES (Egerman, 2005). Conforme discutido, a pré-eclâmpsia é co-

mun e a pré-eclâmpsia sobreposta é encontrada com ainda mais frequência naquelas mulheres com nefrite ou com anticorpos antifosfolipídeos (Bertsias, 2008). Pode ser difícil, se não impossível, diferenciar a nefropatia por lúpus a partir de pré-eclâmpsia grave se órgãos, com exceção do rim, não forem envolvidos (Petri, 2007). O envolvimento do sistema nervoso central com lúpus pode culminar em convulsões similares às de eclâmpsia. A trombocitopenia, com ou sem hemólise, pode confundir mais o diagnóstico por causa de sua semelhança com a síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas (HELLP). O manejo é idêntico ao da pré-eclâmpsia/eclâmpsia, descrito no [Capítulo 40](#).

**Manejo durante a gravidez**

O tratamento do lúpus consiste primariamente da monitoração de condições clínicas e laboratoriais maternas, bem como do bem-estar fetal (Lateef, 2012). A trombocitopenia induzida pela gravidez e a proteinúria lembram a atividade da doença do lúpus e a identificação de um surto de lúpus é confundida pelo aumento no eritema facial e palmar da gravidez normal (Lockshin, 2003). Algumas autoridades têm defendido várias escalas numéricas para enfatizar a atividade da doença em andamento. Os componentes são ponderados para gravidade, com o SLE-Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI) e o Índice de Atividade do Lúpus (Buyon, 1999; Ruiz-Irastorza, 2004). Nós não achamos em escalas úteis.

A monitoração da atividade do lúpus e a identificação de surtos de lúpus por uma variedade de técnicas laboratoriais tem sido recomendada. O índice de sedimentação pode ser enganoso por causa da hiperfibrinogenemia induzida pela gravidez. Os níveis séricos de complemento também são normalmente aumentados na gravidez ([Capítulo 4](#) e Apêndice). Embora níveis decrescentes ou baixos de componentes de complemento C3, C4 e CH50 tenham mais probabilidade de estarem associados à doença ativa, níveis mais altos não fornecem segurança contra a ativação da doença. Nossas experiências, bem como aquelas de Varner e colaboradores (1983) e Lockshin e Druzin (1995), são de que não há correlação entre manifestações clínicas de doença e níveis de complemento.

Estudos hematológicos seriados podem detectar mudanças na atividade da doença. A hemólise é caracterizada por um teste de Coombs positivo, anemia, reticulocitose e hiperbilirrubinemia não conjugada. Trombocitopenia, leucopenia, ou ambas, podem se desenvolver. De acordo com Lockshin e Druzin (1995), a trombocitopenia crônica no início da gravidez pode decorrer de anticorpos antifosfolipídicos. Mais tarde, a trombocitopenia pode indicar pré-eclâmpsia.

A atividade de transaminase sérica reflete envolvimento hepático, da mesma forma que o aumento na bilirrubina sérica também reflete. A terapia com azatioprina também pode induzir elevações enzimáticas. A urina é testada com frequência para detectar novos casos ou agravamento da proteinúria. A proteinúria clínica que persiste é um sinal ameaçador, ainda mais quando acompanhada por outra evidência de síndrome nefrótica ou níveis de creatinina sérica anormais.

O feto deve ser rigorosamente observado para efeitos adversos como restrição de crescimento e oligoidrâmnio. Muitas autoridades recomendam rastreamento para anticorpos anti-SS-A (anti-Ro) e anti-SS-B (anti-La) por causa das complicações fetais associadas descritas subsequentemente. Conforme discutido no [Capítulo 17](#), o acompanhamento fetal antes do



parto é feito como descrito pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a). A menos que se desenvolva hipertensão ou haja evidência de comprometimento fetal ou restrição de crescimento, a gravidez pode progredir até o termo. Os corticosteroides periparto em “doses de estresse” são administrados a mulheres que estão tomando esses fármacos ou que recentemente fizeram isso.

**Tratamento farmacológico.** Não há cura e remissões completas são raras. Cerca de 25% dos pacientes têm doença branda, que não é ameaçadora à vida, mas pode ser incapacitante por causa de dor e fadiga. Artralgia e serosite podem ser tratadas por doses ocasionais de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Contudo, dosagem crônica ou grande intermitente é evitada devido aos efeitos colaterais da gravidez com esses fármacos descritos no [Capítulo 12](#) (Briggs, 2011). O ácido acetilsalicílico em dose baixa pode ser usado com segurança durante a gestação. A doença grave é tratada com corticosteroides como prednisona, 1 a 2 mg/kg/dia. Após a doença ser controlada, essa dose é diminuída para uma dose diária de 10 a 15 mg cada manhã. A terapia com corticosteroide pode resultar no desenvolvimento de diabetes gestacional.

Os agentes imunossupressores como azatioprina são benéficos no controle da doença ativa (Contreras, 2004; Hahn, 2012). Em pacientes não grávidas, eles geralmente são reservados para nefrite por lúpus ou doença resistente a esteroides. A azatioprina tem um bom registro de segurança durante a gravidez (Fischer-Betz, 2013; Petri, 2007). A dose oral diária recomendada é de 2 a 3 mg/kg. De acordo com Buhimschi e Weiner (2009), a ciclofosfamida é teratogênica e, embora normalmente não seja recomendada durante a gravidez, a doença grave pode ser tratada após 12 semanas. Conforme discutido no [Capítulo 12](#), outras medicações que devem ser evitadas incluem o micofenolato de mofetil e o metotrexato (Anderka, 2009; Briggs, 2011; Food and Drug Administration, 2008). Em algumas situações, o micofenolato é o único tratamento que atinge estabilidade da doença. Nesses casos, é essencial o aconselhamento sobre os riscos fetais (Bramham, 2012).

Os antimaláricos ajudam a controlar a doença de pele. Embora esses agentes atravessem a placenta, a hidroxicloroquina não tem sido associada a malformações congênitas. Por causa da meia-vida longa dos antimaláricos, e como a interrupção da terapia pode precipitar um surto de lúpus, muitos autores recomendam sua continuação durante a gravidez (Borden, 2001; Harris, 2002). Levy e colaboradores (2001) selecionaram randomicamente 20 mulheres grávidas para receberem hidroxicloroquina ou placebo e registraram melhora nos escores SLEDAI com o uso de hidroxicloroquina.

Quando acontece doença grave – geralmente um surto de lúpus –, administra-se terapia com glicocorticoide em dose alta. Petri (2007) recomenda terapia pulsada que consiste em metilprednisolona, 1.000 mg administrados por via intravenosa durante 90 minutos diariamente por três dias, retornando em seguida, se possível, para as doses de manutenção.

### Morbidade e mortalidade perinatais

Os desfechos perinatais adversos aumentam significativamente em gestações complicadas por lúpus. Estes incluem parto pré-termo, restrição de crescimento fetal, natimortos e lúpus neonatal (Madazli, 2014). Os resultados são piores com surto

de lúpus, proteinúria significativa ou dano renal, e com hipertensão crônica, desenvolvimento de pré-eclâmpsia, ou ambas (Aggarwal, 1999; Bramham, 2012; Scott, 2002; Wagner, 2009). As observações de Lee e colaboradores (2009) são preocupantes. Em um modelo de camundongo com LES, foi mostrado que autoanticorpos direcionados contra o neurorreceptor *N*-metil-D-aspartato causaram neurotoxicidade fetal. Isso sugere uma etiologia subjacente para as manifestações do sistema nervoso central (SNC) e distúrbios de aprendizagem em crianças de mães afetadas. Um trabalho em andamento sobre anticorpos anti-dsDNA identificou peptídeos que podem proteger os órgãos-alvo de dano mediado por anticorpo (Diamond, 2011).

As razões pelo menos parcialmente responsáveis por consequências fetais adversas incluem vasculopatia decidual com infarto placentário e perfusão diminuída (Hanly, 1988; Lubbe, 1984). A patologia placentária é abordada com mais detalhes no [Capítulo 6](#).

**Lúpus neonatal.** Essa síndrome rara é caracterizada por lesões de pele ou dermatite por lúpus no recém-nascido, um número variável de desarranjos hematológicos e sistêmicos, e, ocasionalmente, bloqueio cardíaco congênito (Boh, 2004; Lee, 2009). Embora normalmente associada a anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B, McGeachv e Lam (2009) descreveram um neonato afetado no qual apenas os anticorpos anti-RNP foram encontrados. A trombocitopenia e o envolvimento hepático são vistos em 5 a 10% dos bebês afetados. Um registro sugere que o lúpus neonatal pode aparecer até quatro semanas após o nascimento (Stimemann, 2002). Lockshin e colaboradores (1988) acompanharam prospectivamente 91 recém-nascidos de mulheres com lúpus, em que 8 estavam possivelmente afetados, 4 tiveram lúpus neonatal e 4 possivelmente tiveram doença. As manifestações clínicas, que incluem lúpus cutâneo, trombocitopenia e hemólise autoimune, são transitórias e visíveis em poucos meses (Lee, 1984). Isso pode não ser igual para bloqueio cardíaco congênito. O risco de recidiva em prole subsequente para lúpus neonatal é de 25% (Julkunen, 1993).

**Bloqueio cardíaco congênito.** O bloqueio cardíaco fetal e neonatal resulta de miocardite difusa e fibrose na região entre o nodo atrioventricular (AV) e feixe de His. Buyon e colaboradores (1993) relataram que o bloqueio cardíaco congênito ocorria quase exclusivamente em neonatos de mulheres com anticorpos para os antígenos SS-A e SS-B. Esses anticorpos também podem causar natimortalidade inexplicada (Ottaviani, 2004). Mesmo na presença de tais anticorpos, contudo, a incidência de miocardite é de apenas 2 a 3%, mas aumenta para 20% com uma criança afetada prévia (Bramham, 2012; Lockshin, 1988). A monitoração cardíaca fetal deve ser realizada entre 18 e 26 semanas de gestação em gestações com quaisquer desses anticorpos. A lesão cardíaca é permanente e um marca-passo geralmente é necessário. O prognóstico em longo prazo é ruim. Dos 325 bebês com lúpus neonatal cardíaco, quase 20% morreram e destes, 33% eram natimortos (Izmirly, 2011).

A administração de corticosteroide materno, troca de plasma ou imunoglobulina (Ig) intravenosa não reduziu o risco de bloqueio cardíaco congênito. A terapia com corticosteroide para tratar bloqueio cardíaco fetal não foi submetida a ensaios randomizados. Há alguma evidência de que o tratamento precoce possa aliviar a miocardite fetal. Shinohara e colaboradores



(1999) relataram ausência de bloqueio cardíaco em 26 neonatos cujas mães receberam terapia de manutenção de corticosteroide antes de 16 semanas. Em contraponto, 15 entre 61 neonatos com bloqueio cardíaco nasceram de mulheres nas quais a terapia com corticosteroide iniciou após 16 semanas. Rein e colaboradores (2009) acompanharam prospectivamente 70 recém-nascidos de mães positivas para anticorpos anti-SS-A ou SS-B com cinetocardiografia serial (FKCG) para mensurar o tempo de condução AV. Em seis neonatos, o bloqueio de primeiro grau se desenvolveu em 21 a 34 semanas e o tratamento materno com dexametasona foi associado à normalização da condução AV em todos no período de 3 a 14 dias. Não houve recidivas e todos os bebês estavam bem em um acompanhamento médio de quatro anos. Contudo, conforme observado no **Capítulo 16**, os corticosteroides podem ser menos efetivos para graus mais altos de bloqueio cardíaco. Além disso, o benefício potencial deve ser ponderado sobre os riscos de tratamento com corticosteroide crônico, incluindo restrição do crescimento fetal (Friedman, 2009).

Prognóstico em longo prazo e contracepção

Em geral, mulheres com lúpus e doença renal ou vascular crônica devem limitar o tamanho da família por causa da morbidade associada à doença, bem como respostas perinatais adversas. Dois grandes ensaios clínicos multicêntricos mostraram que contraceptivos orais de combinação (COC) não aumentaram a incidência de surtos de lúpus (Petri, 2005; Sánchez-Guerrero, 2005). Todavia, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) recomenda que o uso de COC seja evitado em mulheres que tenham nefrite, anticorpos antifosfolipídeos ou doença vascular. Apenas os implantes e injeções de progestina também fornecem contracepção eficaz sem efeitos conhecidos sobre os surtos de lúpus (Chabbert-Buffet, 2010). As preocupações de que o uso de dispositivo intrauterino (DIU) e de terapia imunossupressora levam a taxas de infecção aumentadas nessas pacientes não são baseadas em evidências. A esterilização tubária pode ser vantajosa, sendo realizada com maior segurança no pós-parto ou sempre que a doença estiver inativa. Essas opções são discutidas com mais detalhes nos **Capítulos 38 e 39**.

Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo

Os fosfolipídeos são os principais constituintes lipídicos das membranas celulares e das organelas. Existem proteínas no plasma que se associam de forma não covalente a esses fosfolipídeos. Os anticorpos antifosfolipídeos são direcionados contra esses fosfolipídeos ou para proteínas ligadas aos fosfolipídeos

(Erkan, 2011; Giannakopoulos, 2013; Tsokos, 2011). Eles podem ser de classes IgG, IgM e IgA, sozinhos ou em combinação. Os anticorpos antifosfolipídeos são mais comuns com lúpus e outros distúrbios do tecido conectivo, embora uma pequena proporção de mulheres e homens normais tenha esses anticorpos em várias formas.

O estímulo para produção de autoanticorpo é incerto, mas possivelmente deve-se a uma infecção anterior. A fisiopatologia encontrada na *síndrome do anticorpo antifosfolipídeo* (SAAF) é mediada por um ou mais dos seguintes mecanismos: (1) ativação de vários procoagulantes; (2) inativação de anticoagulantes naturais; (3) ativação de complemento; e (4) inibição de diferenciação de sinciciotrofoblasto (Moutsopoulos, 2012; Tsokos, 2011). Clinicamente, isso resulta em trombooses arteriais ou venosas ou morbidade de gravidez e quase todos os sistemas de órgãos podem estar envolvidos, como mostrado na **Tabela 59-5**.

O envolvimento do sistema nervoso central é uma das manifestações clínicas mais proeminentes. Além de eventos trombóticos cerebrovasculares arteriais e venosos, podem haver características psiquiátricas e até esclerose múltipla (Binder, 2010; Sanna, 2003). O envolvimento renovascular pode levar à insuficiência renal e pode ser difícil de diferenciar de nefrite por lúpus (D’Cruz, 2009). As trombooses periféricas e viscerais também são uma característica. Por fim, Ahmed e colaboradores (2009) registraram o caso de uma mulher que desenvolveu perfuração espontânea do ceco pós-parto associada a infarto de vaso mesentérico. Conforme discutido no **Capítulo 18**, esses anticorpos também têm sido associados à excessiva perda de gravidez (Branch, 2010). Esses e outros efeitos prejudiciais sobre os desfechos de gravidez são discutidos subsequentemente.

Uma pequena proporção dessas pacientes desenvolve a *síndrome do anticorpo antifosfolipídeo catastrófica* (SAFC). Ela é definida como uma doença tromboembólica de progressão rápida que envolve simultaneamente três ou mais sistemas de órgãos ou tecidos (Moutsopoulos, 2012).

Anticorpos antifosfolipídeos específicos

Foram descritos vários anticorpos que são direcionados contra um fosfolipídeo específico ou contra proteínas de ligação de fosfolipídeos. Primeiro,  $\beta$ 2-glicoproteína I – também conhecida como apolipoproteína H – é uma proteína plasmática de ligação de fosfolipídeo que inibe a atividade de protrombinase dentro das plaquetas e inibe a agregação plaquetária induzida por ADP (Giannakopoulos, 2013; Shi, 1993). Desse modo, sua ação normal é inibir a ligação de pró-coagulante e, por meio disso, prevenir a ativação da cascata de coagulação. Consequen-

TABELA 59-5 Algumas características clínicas da síndrome de anticorpos antifosfolipídeos

Trombose venosa – tromboembolia, tromboflebite, livedo reticular
Trombose arterial – AVE, ataque isquêmico transitório, vegetações cardíacas de Libman-Sacks, isquemia do miocárdio, trombose e gangrena visceral e da extremidade distal
Hematológica – trombocitopenia, anemia hemolítica autoimune
Outras – manifestações neurológicas, cefaleias tipo enxaqueca, epilepsia, trombose de artéria renal, veia ou glomerular, artrite e artralgia
Gravidez – pré-eclâmpsia, abortamento recorrente, morte fetal

AVE, acidente vascular encefálico.  
Dados de Giannakopoulos, 2013; Moutsopoulos, 2012.



temente, os anticorpos direcionados contra  $\beta_2$ -glicoproteína I inibiriam sua atividade anticoagulante e promoveriam trombose. Isso é importante do ponto de vista obstétrico porque a  $\beta_2$ -glicoproteína I é expressa em altas concentrações na superfície sinciotrofoblástica. A ativação de complemento pode contribuir para sua patogênese (Avalos, 2009; Tsokos, 2011). Isso parece intuitivo porque a decídua é uma área crítica de se prevenir coagulação que pode resultar em trombose do espaço intervilloso. Outra possibilidade é que a  $\beta_2$ -glicoproteína I possa estar envolvida na implantação e resultar em perda gestacional por meio de um mecanismo inflamatório (Iwasawa, 2012; Meroni, 2011).

Segundo, o *anticoagulante lúpico* (LAC) é um grupo heterogêneo de anticorpos direcionados também contra proteínas de ligação de fosfolípidos. O LAC induz o prolongamento *in vitro* dos tempos de protrombina, de tromboplastina parcial e do teste do veneno da víbora de Russel (Feinstein, 1972). Assim, paradoxalmente, esse anticoagulante é na verdade poderosamente trombótico *in vivo*.

Por fim, existem *anticorpos anticardiolipina* (ACAs). Eles são direcionados contra uma das muitas cardiolipinas fosfolípídicas encontradas nas membranas mitocondriais e nas plaquetas.

### Anticorpos contra anticoagulantes naturais

Também foram descritos anticorpos antifosfolípidos que são direcionados contra as proteínas anticoagulantes naturais C e S (Robertson, 2006). Outro é direcionado contra a proteína anticoagulante anexina V, que é expressa em altas concentrações pelo sinciotrofoblasto (Chamley, 1999; Giannakopoulos, 2013). Dessa forma, os critérios para diagnosticar a síndrome do anticorpo antifosfolípido requerem teste para níveis elevados dos seguintes anticorpos antifosfolípidos: LAC, ACA e anti- $\beta_2$ -glicoproteína I. O teste para outros anticorpos não é recomendado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b).

### Diagnóstico da síndrome do anticorpo antifosfolípido

Os critérios de classificação clínica mostrados na **Tabela 59-5** fornecem indicações para teste. Por consenso internacional, a síndrome é diagnosticada com base em critérios clínicos e laboratoriais (Miyakis, 2006). Primeiro, um de dois critérios clínicos, que incluem trombose vascular ou morbidade de gravidez estabelecida, deve estar presente. Além disso, pelo menos um critério laboratorial que inclui atividade de LAC ou IgG ou IgM-ACA específicos positivos médios a altos deve ser confirmado em duas ocasiões com 12 semanas de intervalo.

Os testes para o LAC são testes de coagulação não específicos. O *tempo de tromboplastina parcial* geralmente é prolongado porque o anticoagulante interfere na conversão da protrombina para trombina *in vitro*. Os testes considerados mais específicos são o *teste do veneno da víbora de Russell diluído* (TVVRd) e o *procedimento de neutralização plaquetária*. Atualmente, existe divergência quanto a qual é melhor para rastreamento. Se qualquer um for positivo, a identificação de LAC é confirmada.

Branch e Khamashta (2003) recomendam interpretação conservadora de resultados baseados em testes repetidos a partir de um laboratório confiável que sejam consistentes com cada caso clínico. Apenas cerca de 20% das pacientes com SAAF têm uma reação LAC positiva isolada. Assim, o teste anticardiolipina de enzimaensaio (Elisa) também deve ser reali-

zado. Muitos laboratórios têm um *painel pré-fabricado* para usar para teste de SAAF.

Esforços têm sido feitos para padronizar ensaios de ACA usando Elisa. Os valores são registrados em unidades e expressos como *negativo, falso-positivo, médio-positivo ou alto-positivo* (Harris, 1987a, b). Apesar disso, ainda não há padronização internacional para esses ensaios (Adams, 2013; Branch, 2003; Capuano, 2007). A variação interlaboratório pode ser grande e o acordo entre *kits* comerciais também é insatisfatório.

### Gravidez e anticorpos antifosfolípidos

Níveis baixos não específicos de anticorpos antifosfolípidos são identificados em cerca de 5% dos adultos normais (Branch, 2010). Quando Lockwood e colaboradores (1989) estudaram pela primeira vez 737 mulheres grávidas normais, eles relataram que 0,3% tinham anticoagulante de lúpus e 2,2% tinham concentrações elevadas de anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG. Estudos posteriores confirmaram isso e, juntos, eles totalizaram quase 4.000 gestações normais, com uma prevalência média de 4,7% para SAAF. Essa é a mesma prevalência que para as mulheres não grávidas (Harris, 1991; Pattison, 1993; Yasuda, 1995).

Em mulheres com altos níveis de ACAs, e especialmente quando anticoagulante lúpico é identificado, existem riscos aumentados para vasculopatia decidual, infarto placentário, restrição de crescimento fetal, pré-eclâmpsia de início precoce e morte fetal recorrente. Algumas dessas mulheres, como aquelas com lúpus, também têm uma alta incidência de trombozes venosas e arteriais, trombose cerebral, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipertensão pulmonar (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Clowse, 2008). Em 191 mulheres negativas para LAC com síndrome do anticorpo antifosfolípido, as mulheres com anticorpos para cardiolipina e  $\beta_2$ -glicoproteína I tiveram taxas significativamente mais altas de abortamento do que se um isolado fosse positivo (Liu, 2013).

**Fisiopatologia na gravidez.** Não é precisamente conhecido como esses anticorpos causam dano, mas é provável que suas ações sejam multifatoriais. As plaquetas podem ser afetadas diretamente por um anticorpo antifosfolípido ou indiretamente por  $\beta_2$ -glicoproteína I de ligação, que faz com que as plaquetas sejam suscetíveis à agregação (Chamley, 1999; Giannakopoulos, 2013). Rand e colaboradores (1997a, b, 1998) propõem que célula endotelial contendo fosfolípido ou membranas sinciotrofoblásticas podem ser afetadas diretamente pelo anticorpo antifosfolípido ou indiretamente por ligação de anticorpo à  $\beta_2$ -glicoproteína I ou à anexina V. Isso previne as membranas celulares de protegerem o sinciotrofoblasto e o endotélio, resultando em exposição de membrana basal à qual as plaquetas afetadas aderem-se e formam trombos (Lubbe, 1984).

Pierro e colaboradores (1999) relataram que anticorpos antifosfolípidos diminuíram a produção decidual da prostaglandina  $E_2$  vasodilatadora. A atividade diminuída da proteína C ou S e a ativação de protrombina aumentada também podem ser contribuintes (Ogunyemi, 2002; Zangari, 1997). Amengual e colaboradores (2003) apresentaram evidência de que a trombose com SAAF é decorrente da ativação do trajeto do fator do tecido. Por fim, há evidência de que ativação de complemento placentário não controlada por anticorpos antifosfolípidos



pode desempenhar um papel importante na perda fetal e na restrição de crescimento (Holers, 2002).

As complicações de SAAF não podem ser completamente explicadas por trombose isolada. Modelos de animais sugerem que elas devem-se à inflamação em vez de trombose (Cohen, 2011). Alguns pesquisadores afirmam que a formação de coágulo associada à SAAF é desencadeada por um “segundo impacto” a partir de respostas imunes inflamatórias inatas e recomendam agentes anti-inflamatórios (Meroni, 2011).

**Resultados de gravidez adversos.** Os anticorpos antifosfolipídeos são associados a taxas aumentadas de perda fetal (**Capítulo 18**). Em muitos registros iniciais, contudo, as mulheres geralmente eram incluídas porque tinham resultados adversos repetidos; ambos são comuns. Conforme discutido previamente a incidência de anticorpos antifosfolipídeos na população obstétrica geral é de cerca de 5% e a perda de gravidez precoce aproxima-se de 20%. Consequentemente, hoje os dados são muito limitados para tirar conclusões precisas quanto ao impacto desses anticorpos sobre resultados adversos na gravidez. Mortes fetais, contudo, são mais características com SAAF do que os abortos no primeiro trimestre (Oshiro, 1996; Roque, 2001). Também foi mostrado que mulheres com títulos de anticorpos mais altos têm piores resultados em comparação com aquelas com títulos baixos (Nodler, 2009; Simchen, 2009).

Vendo o problema de outra maneira, a incidência de anticorpos antifosfolipídeos pode ser aumentada em resultados obstétricos adversos associados a essas síndromes. Polzin e colaboradores (1991) identificaram anticorpos antifosfolipídeos em 25% de 37 mulheres com fetos com crescimento restrito, mas nenhuma teve evidência de LAC. Cerca de 33% das mulheres com SAAF desenvolverão pré-eclâmpsia durante a gravidez (Clark, 2007b). Moodley e colaboradores (1995) encontraram anticorpos antifosfolipídeos em 11% de 34 mulheres com pré-eclâmpsia grave antes de 30 semanas.

Quando mortes fetais inexplicadas são examinadas, os dados são confusos. Haddow e colaboradores (1991) mensuraram ACA em 309 gestações com morte fetal e não encontraram diferenças em comparação a 618 gestações normais. Em mulheres com uma história de perda de gravidez recorrente, aquelas com anticorpos antifosfolipídeos tinham um índice maior de parto pré-termo (Clark, 2007a). Em um estudo de caso-controle de 582 natimortos e 1.547 nascidos vivos, Silver e colaboradores (2013) encontraram um risco 3 a 5 vezes maior de natimortos em mulheres com níveis elevados de anticardiolipina e anti- $\beta_2$ -glicoproteína I. Devido ao risco de anormalidades de crescimento fetal e de natimortalidade, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) recomenda avaliação sonográfica seriada do crescimento fetal e teste pré-natal no terceiro trimestre.

**Tratamento na gravidez.** Devido à heterogeneidade dos estudos, as recomendações de tratamento atuais para mulheres com anticorpos antifosfolipídeos podem ser confusas (Branch, 2003; Robertson, 2006). O programa discutido anteriormente é usado para semiquantificar níveis de anticorpos que ligam imunoglobulinas G, M e A. Assim, unidades de ligação GPL, MPL e APL são expressas como negativo, baixo-positivo, médio-positivo ou alto-positivo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Dos três, títulos mais altos de anticorpos anticardiolipina GPL e MPL são clinicamente impor-

tares, ao passo que títulos baixo-positivos são de importância clínica questionável e nenhum título de anticorpos APL tem relevância conhecida neste momento.

Conforme discutido no **Capítulo 52**, as mulheres com eventos tromboembólicos prévios que têm anticorpos antifosfolipídeos estão em risco de recidiva em gestações subsequentes. Para essas mulheres, a anticoagulação profilática com heparina durante toda a gravidez e por seis semanas após o parto com heparina ou com varfarina é recomendada (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Para as mulheres sem história de eventos tromboembólicos, as recomendações do American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) e do American College of Chest Physicians (Bates, 2012) para o tratamento são variadas e listadas na **Tabela 52-8**. Alguns programas aceitáveis incluem observação anteparto rigorosa com ou sem heparina em dose profilática ou em dose intermediária e alguma forma de anticoagulação pós-parto por 4 a 6 semanas.

Estudos recentes fizeram com que a necessidade de heparina fosse questionada em mulheres com anticorpos, mas sem história de trombose (Branch, 2010). Embora isso seja menos evidente, alguns autores recomendam que as mulheres sejam tratadas se tiverem títulos de ACA médio-positivos ou alto-positivos ou tiverem atividade LAC ou uma morte fetal prévia no segundo ou terceiro trimestres não atribuída a outras causas (Dizon-Townson, 1998; Lockshin, 1995). Alguns relatam que mulheres com perda de gravidez precoce recorrente e títulos de anticorpos médio-positivos ou alto-positivos podem se beneficiar da terapia (Robertson, 2006). Alguns agentes individuais são hoje considerados para mulheres grávidas com síndrome do anticorpo antifosfolipídeo que não tiveram nenhum evento tromboembólico prévio. Esses agentes são descritos nos parágrafos seguintes.

**Ácido acetilsalicílico**, administrado em doses de 60 a 80 mg diariamente, bloqueia a conversão de ácido araquidônico para tromboxano  $A_2$  enquanto poupa a produção de prostaciclina. Isso reduz a síntese de tromboxano  $A_2$ , que pode causar agregação plaquetária e vasoconstrição, enquanto poupa prostaciclina, que tem o efeito oposto. Parece não haver efeitos colaterais importantes a partir de baixa dose de ácido acetilsalicílico, a não ser um leve risco de sangramento de pequenos vasos durante procedimentos cirúrgicos. Baixa dose de ácido acetilsalicílico parece não reduzir os resultados adversos de gravidez em mulheres positivas para anticorpos antifosfolipídeos sem a síndrome completa (Del Ross, 2013).

**Heparina não fracionada** é administrada de forma subcutânea em dosagens de 5.000 a 10.000 unidades a cada 12 horas. Alguns preferem heparina de baixo peso molecular, como 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia, devido a sua facilidade de administração e menor risco de osteoporose e de trombocitopenia induzida por heparina (KwakKim, 2013). Com dose terapêutica, alguns recomendam mensuração dos níveis de heparina porque os testes de coagulação podem ser alterados por LAC (Cowchock, 1998). A análise racional para terapia com heparina é prevenir episódios trombóticos venosos e arteriais. A terapia com heparina também previne trombose na microcirculação, incluindo a interface trofoblástica-decidual (Togliola, 1996). Conforme discutido, a heparina liga-se à  $\beta_2$ -glicoproteína I, que reveste o sinciciotrofoblasto. Isso previne a ligação de anticorpos anticardiolipina e anti- $\beta_2$ -glicoproteína



Às suas superfícies, o que provavelmente previne dano celular (Chamley, 1999; Tsokos, 2011). A heparina também se liga aos anticorpos antifosfolipídeos *in vitro* e provavelmente *in vivo*. É problemático que a terapia com heparina esteja associada a várias complicações que incluem sangramento, trombocitopenia, osteopenia e osteoporose. Uma descrição detalhada do uso de várias heparinas e suas doses e efeitos adversos é encontrada no [Capítulo 52](#).

Os glicocorticoides provavelmente não devem ser usados com SAAF primária, isto é, sem um distúrbio de tecido conectivo associado. Para mulheres com lúpus ou aquelas que estão sendo tratadas para SAAF que desenvolvem lúpus, a terapia com corticosteroides é indicada (Carbone, 1999). Em casos de SAAF secundária vista com lúpus, a dose de prednisona deve ser mantida no nível eficaz mais baixo para prevenir surtos.

A *terapia com imunoglobulina* é controversa e tem sido reservada para mulheres com doença clínica, trombocitopenia induzida por heparina ou ambas (Alijotas-Reig, 2013). Ela é usada quando outras terapias de primeira linha falham, especialmente no cenário de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal (Cowchock, 1996, 1998; Heilmann, 2003; Silver, 1997). A imunoglobulina intravenosa (IgIV) em doses de 0,4 g/kg diariamente por cinco dias – dose total de 2 g/kg. Ela é repetida mensalmente ou é administrada como uma dose única de 1 g/kg cada mês. O tratamento é caro – cerca de 75 dólares por grama, um curso para uma mulher de 70 kg custa mais de 10.000 dólares. Uma revisão de Cochrane de sete estudos não encontrou melhora na taxa de nascidos vivos para imunoterapia administrada para mulheres com perda de gravidez recorrente (Porter, 2006). Xiao e colaboradores (2013) estudaram a prednisona e o ácido acetilsalicílico em 87 pacientes em comparação com prednisona, ácido acetilsalicílico, heparina de baixo peso molecular e IgIV em 42 mulheres com síndrome do anticorpo antifosfolipídeo. Eles relataram taxas de nascidos vivos de 84 e 98% e taxas de morbidade obstétrica de 23 e 7%, respectivamente. Nós acreditamos que estudos randomizados são necessários antes que haja aplicação difundida dessa terapia cara e incômoda.

A terapia imunossupressora não foi avaliada de modo satisfatório, mas a azatioprina e a ciclosporina aparentemente não melhoram as terapias padronizadas (Silver, 1997). Conforme previamente mencionado com lúpus, o metotrexato, a ciclofosfamida e o micofenolato mofetil são contraindicados devido ao potencial teratogênico (Briggs, 2011; Buhimschi, 2009). A terapia com hidroxicloroquina pode ser benéfica com SAAF (Albert, 2014).

O esquema mais eficaz é o *ácido acetilsalicílico mais heparina* (de Jesus, 2014). A heparina não fracionada em dose baixa, 7.500 a 10.000 unidades, é utilizada de forma subcutânea duas vezes ao dia. Simultaneamente, o ácido acetilsalicílico em dose baixa – 60 a 80 mg via oral uma vez ao dia – é administrado. Embora em geral seja administrado em adição à heparina em mulheres com um evento tromboembólico prévio, o benefício do ácido acetilsalicílico é incerto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Bouvier, 2014).

**Eficácia do tratamento.** A perda fetal é comum em mulheres com anticorpos antifosfolipídeos se não tratadas (Branch, 1992; Rai, 1995). Mesmo com tratamento, as taxas de perda fetal recorrente permanecem em 20 a 30% (Branch, 2003; Emp-

son, 2005; Ernest, 2011). Algumas mulheres com lúpus e anticorpos antifosfolipídeos têm resultados de gravidez normais sem tratamento. Além disso, mulheres com anticoagulante lúpico e resultados de gravidez desfavoráveis prévios tiveram fetos vivos sem tratamento (Trudinger, 1988).

De maneira similar à síndrome de lúpus neonatal, até 30% dos neonatos demonstram anticorpos antifosfolipídeos passivamente adquiridos e, portanto, há preocupação para quaisquer efeitos adversos. Por exemplo, Tincani e colaboradores (2009) encontraram aumentos de incapacidades de aprendizagem nessas crianças. Simchen e colaboradores (2009) registraram um risco quatro vezes maior para AVE perinatal nesses fetos. Dos 141 bebês acompanhados em um registro europeu, a taxa de nascimento pré-termo foi de 16%, baixo peso ao nascer em 17%, e anormalidades comportamentais em 4% das crianças. Não houve casos de trombose neonatal (Motta, 2010).

### ■ Artrite reumatoide

Essa é uma doença multissistêmica crônica de causa desconhecida com uma patogênese imunologicamente mediada. As células T infiltradas secretam citocinas que são mediadoras de inflamação e de sintomas sistêmicos. Sua prevalência no mundo todo é de 0,5 a 1%, sendo as mulheres afetadas três vezes mais que os homens e o pico de início é de 25 a 55 anos de idade (Shah, 2012). A característica cardinal é a sinovite inflamatória que geralmente envolve as articulações periféricas. A doença tem uma propensão para destruição de cartilagem, erosões ósseas e deformidades articulares. Os critérios para classificação são mostrados na [Tabela 59-6](#) e um escore de 6 ou mais preenche os requisitos para diagnóstico definitivo.

Há uma predisposição genética e a hereditariedade é estimada em 15 a 30% (McInnes, 2011). Amplos estudos associados ao genoma identificaram mais de 30 *locus* envolvidos na patogênese da artrite reumatoide (Kurkó, 2013). Há uma associação com os alelos HLA-DR4 e HLA-DRB1 da molécula do complexo de histocompatibilidade maior de classe II (McInnes, 2011; Shah, 2012). Além disso, há um componente genético para destruição articular na artrite reumatoide, visto que alterações no gene *IL2RA* estão associadas com doença menos destrutiva (Knevel, 2013). O tabagismo aparentemente aumenta o risco de artrite reumatoide (Papadopoulos, 2005). Conforme discutido subsequentemente, um efeito protetor da gravidez tem sido registrado para o desenvolvimento de artrite reumatoide e isso pode estar relacionado ao microquimerismo fetal desigual do HLA (Guthrie, 2010; Hazes, 1990).

### Manifestações clínicas

A artrite reumatoide é uma poliartrite crônica com sintomas de sinovite, fadiga, anorexia, fraqueza, perda de peso, depressão e sintomas musculoesqueléticos vagos. As mãos, os pulsos, os joelhos e os pés costumam estar envolvidos. Dor, agravada por movimento, é acompanhada de inchaço e sensibilidade. Manifestações extra-articulares incluem nódulos reumatoides, vasculite e sintomas pleuropulmonares. Os critérios do American College of Rheumatology para diagnóstico de artrite reumatoide foram revisados e são mostrados na [Tabela 59-6](#) (Aletaha, 2010). A revisão concentra-se nas características em estágios iniciais para permitir o início precoce da terapia com o objetivo de prevenir ou diminuir sequelas em longo prazo.



TABELA 59-6 Critérios para classificação de artrite reumatoide

Fator	Critérios	Escore
Envolvimento articular	1 grande – ombro, cotovelo, quadril, joelho, tornozelo	0
	2 a 10 grande	1
	1 a 3 pequena – MCF, IFP, IF do polegar, MTF, punhos	2
	4 a 10 pequena	3
	> 10 – pelo menos 1 pequena	5
Teste sorológico	FR negativo e ACPA negativo	0
	FR baixo-positivo ou anti-CCP	2
	FR alto-positivo ou anti-CCP	3
Reagentes da fase aguda	CRP e ESR normais	0
	CRP ou ESR anormal	1
Duração dos sintomas	Menos de seis semanas	0
	Seis semanas ou mais	1

ACPA, anticorpo antiproteína citrulinado; CCP, peptídeos citrulinados cíclicos; CRP, proteína C-reativa; ESR, taxa de sedimentação eritrocitária; FR, fator reumatoide; IF, articulação interfalângica; IFP, articulação interfalângica proximal; MCF, articulação metacarpofalângica; MTF, articulação metatarsofalângica.  
Critérios estabelecidos em colaboração com o American College of Rheumatology e o European League Against Rheumatism. Um escore de  $\geq 6$  preenche os critérios para diagnóstico.  
Modificada de Aletaha, 2010.

Tratamento

É direcionado para alívio da dor, redução de inflamação, proteção de estruturas articulares e preservação de função. A fisioterapia e a terapia ocupacional e instruções de autotratamento são essenciais. Embora o ácido acetilsalicílico e outros AINEs sejam a base da terapia sintomática, eles não atrasam a progressão da doença. AINEs convencionais inibem de modo não específico a ciclooxigenase-1 (COX-1), uma enzima crucial para a função plaquetária normal, e COX-2, uma enzima que faz a mediação dos mecanismos de resposta inflamatória. Gastrite com sangramento agudo é um efeito colateral indesejado comum aos AINEs convencionais. Os inibidores de COX-2 específicos foram usados para prevenir essa complicação. Contudo, hoje existem preocupações com o fato de seu uso em longo prazo estar associado com risco aumentado de infarto do miocárdio, AVE e insuficiência cardíaca (Solomon, 2005). Uma revisão sistemática feita por Adams e colaboradores (2012) identificou dois estudos de mulheres tratadas para artrite inflamatória. Eles relataram uma taxa mais alta de malformações cardíacas em bebês expostos aos AINEs no primeiro trimestre. Além disso, AINEs são associados a abortos espontâneos precoces, constrição de ducto e hipertensão pulmonar neonatal (Briggs, 2011). Assim, riscos *versus* benefícios dessas medicações devem ser considerados.

A terapia com glicocorticoides pode ser adicionada aos AINEs. Destes, 7,5 mg de prednisona via oral, diariamente durante os primeiros dois anos de doença ativa, reduz substancialmente erosões articulares progressivas (Kirwan, 1995). Assim, corticosteroides são evitados se possível, mas terapia em dose baixa é usada por alguns profissionais, junto com salicilatos.

Como os AINEs e os glicocorticoides são principais para alívio sintomático, o American College of Rheumatology (2012) recomenda fármacos antirreumáticos modificadores da doença (ARMD), os quais têm o potencial de reduzir ou prevenir dano articular e são administrados em três meses de diagnóstico. Há uma variedade de ARMD e muitos têm toxicidade consi-

derável. Por exemplo, metotrexato e leflunomida são teratogênicos (Briggs, 2011). A sulfassalazina e a hidroxicloroquina são seguros para uso na gravidez (Partlett, 2011; Raza, 2010). Estes, combinados com inibidores de COX-2 e com prednisona em dose relativamente baixa – 7,5 a 20 mg diariamente – para surtos são muitas vezes os fármacos necessários. O tratamento com azatioprina pode ser usado se fármacos imunossupressores forem indicados. A partir de sua revisão, Kuriya e colaboradores (2011) descobriram que 25% das mulheres com artrite reumatoide tomaram um ARMD em seis meses de concepção. Durante a gravidez, 4% de 393 mulheres grávidas receberam uma medicação de categoria D ou X. O metotrexato foi o mais comum, 2,9%. Esses autores defendem esforços continuados para aconselhar mulheres e seus médicos quanto aos riscos potenciais de muitas terapias para artrite reumatoide durante a gravidez.

Os inibidores de citocina, que incluem etanercepte, adalimumabe e infliximabe também estão sendo usados (McInnes, 2011). Os fármacos imunedirecionados para artrite reumatoide mostraram grande promessa. Porém, seu uso na gravidez é limitado e aspectos de segurança fetal são uma preocupação (Makol, 2011; Ojeda-Urbe, 2013). Na revisão de Kuriya e colaboradores (2011) discutida anteriormente, 13% de 393 mulheres receberam um ARMD inibidor de citocina biológico, principalmente etanercepte. Tem surgido experiência com esses agentes na gravidez (Verstappen, 2011). Berthelot e colaboradores (2009) encontraram mais de 300 casos relatados nas suas revisões sem efeitos fetais. As pacientes consideradas para tratamento com etanercepte podem entrar em um registro. Também pouco se sabe sobre os efeitos da gravidez do antagonista do receptor de interleucina-1, anakinra e do antagonista do antígeno da célula B CD20, rituximabe.

Os fármacos usados com menos frequência incluem azatioprina, penicilamina, sais de ouro, minociclina e ciclosporina. Cirurgia ortopédica para deformidades articulares, incluindo substituição, costuma ser realizada fora da gravidez.



## Gravidez e artrite reumatoide

A artrite reumatoide melhora em até 90% das mulheres afetadas durante a gravidez (de Man, 2008). Estudos em animais sugerem que isso pode ser devido às alterações das células T reguladoras. A transferência de células T reguladoras de fêmeas de camundongo grávidas conferiu proteção para as não grávidas (Munoz-Suano, 2012). Assim, algumas mulheres desenvolvem doença durante a gravidez e outras pioraram (Nelson, 1997).

Um aspecto negativo para esse intervalo durante a gravidez é que a exacerbação pós-parto é comum (Østensen, 2007). Isso pode ser devido a alterações na imunidade inata pós-parto (Häupl, 2008b). Barrett e colaboradores (2000a) relataram que um surto pós-parto foi mais comum em mulheres que estavam amamentando. Esses mesmos pesquisadores realizaram um estudo prospectivo, no Reino Unido, envolvendo 140 mulheres com artrite reumatoide (Barrett, 2000b). Durante 1 a 6 meses após o parto, houve uma queda modesta na atividade de doença objetiva e apenas 16% tiveram remissão completa. Pelo menos 25% tiveram níveis reais de incapacidade. Assim, embora na verdade a doença global não exacerbasse no pós-parto, o número médio de articulações inflamadas aumentou de forma significativa.

Existem alguns estudos que relatam um efeito protetor da gravidez para mulheres que desenvolvem novos quadros subsequentes de artrite reumatoide. Silman e colaboradores (1992) realizaram um estudo de caso-controle com 88 mulheres afetadas. Eles descobriram que embora houvesse um efeito protetor da gravidez em longo prazo, a probabilidade de um novo quadro de artrite reumatoide aumentou seis vezes durante os três primeiros meses após o parto. Pikwer e colaboradores (2009) registraram redução significativa no risco de artrite subsequente em mulheres que amamentaram mais de 12 meses.

Como uma explicação, e conforme discutido anteriormente, os hormônios sexuais supostamente interferem em vários processos putativos envolvidos na patogênese da artrite, incluindo imunorregulação e interações com o sistema de citocina (Häupl, 2008a, b). Primeiro, Unger e colaboradores (1983) registraram que a melhora da artrite reumatoide correlacionava-se com níveis séricos de  $\alpha_2$ -glicoproteína associada à gravidez. Esse composto tem propriedades imunossupressoras. Segundo, Nelson e colaboradores (1993) relataram que a melhora da doença estava associada a uma disparidade nos antígenos HLA classe II entre a mãe e o feto. Eles sugeriram que a resposta imune materna aos antígenos HLA paternos podem desempenhar um papel na remissão de artrite induzida pela gravidez. Além dos monócitos, pode haver ativação dos linfócitos T (Förger, 2008).

## Artrite reumatoide juvenil

Esse é um grupo de doenças que são as causas mais comuns de artrite crônica em crianças. Elas persistem na idade adulta. Østensen (1991) revisou resultados de 76 gestações em 51 mulheres norueguesas afetadas. A gravidez não teve efeitos sobre a apresentação da doença, mas a atividade da doença tornou-se quiescente ou permaneceu assim durante a gravidez. Surto pós-parto foram comuns, conforme discutido anteriormente. Deformidades articulares foram comuns nessas mulheres e 15 a 20 cesarianas foram feitas para pelvis contraídas ou próteses articulares. Essas observações são sustentadas pelo resumo de resultados similares em 39 mulheres polone-

sas com uma história de artrite reumatoide juvenil (Musiej-Nowakowska, 1999).

**Resultado perinatal.** Não existem efeitos adversos visíveis de artrite reumatoide sobre o resultado da gravidez, mas um risco aumentado de trabalho de parto pré-termo é debatido (Klipple, 1989, Langen, 2014; Wallenius, 2011). Em um estudo de coorte baseado na população, Skomsvoll e colaboradores (2002) relataram que mulheres com doença reumática com dois resultados prévios desfavoráveis na gravidez tinham alto risco para resultados adversos recorrentes. Kaplan (1986) relatou que as mulheres que mais tarde desenvolveram a doença tinham uma incidência maior que a esperada de aborto espontâneo. Contudo, Nelson e colaboradores (1992) não corroboraram isso.

**Tratamento durante a gravidez.** O tratamento de mulheres sintomáticas durante a gravidez é feito com ácido acetilsalicílico e AINEs. Eles são usados com cuidados adequados para efeitos no primeiro trimestre, hemostasia prejudicada, gestação prolongada, fechamento prematuro do ducto arterial e circulação pulmonar persistente (**Capítulo 12**) (Briggs, 2011). Os corticosteroides em doses baixas também são usados conforme indicado. Compostos de ouro têm sido usados na gravidez e, das 14 mulheres que tiveram 20 gestações na terapia com ouro, 75% deram à luz neonatos saudáveis (Almarzouqi, 2007).

A terapia imunossupressora com azatioprina, ciclofosfamida ou metotrexato não é rotineiramente usada durante a gravidez. Destas, apenas a azatioprina deve ser considerada durante o início da gravidez porque os outros agentes são teratogênicos (Briggs, 2011; Buhimschi, 2009). Conforme observado anteriormente, ARMD incluindo sulfassalazina e hidroxycloquina, são aceitáveis para uso na gravidez.

Se existir envolvimento da coluna cervical, é justificada atenção particular durante a gravidez. A subluxação é comum e a gravidez, pelo menos teoricamente, predispõe a isso devido à lassidão articular (**Capítulo 4**). Além disso, existem cuidados de anestesia quanto à intubação endotraqueal.

Após a gravidez, o aconselhamento contraceptivo pode incluir contraceptivos orais combinados. Eles são uma escolha lógica por causa de sua eficácia e da possibilidade de melhorarem a doença (Bijlsma, 1992; Farr, 2010). De fato, todos os métodos de contracepção são apropriados.

## Esclerose sistêmica (esclerodermia)

Essa é uma doença multissistêmica crônica, de etiologia desconhecida, caracterizada por dano microvascular, ativação do sistema imunológico que leva à inflamação e depósito excessivo de colágeno na pele e muitas vezes em pulmões, coração, trato gastrointestinal e rins. Ela é incomum, mostra uma dominância no sexo feminino de 3 para 1 e em geral afeta as pessoas entre os 30 e 50 anos de idade.

Essa forte prevalência de esclerodermia para mulheres e sua incidência aumentada nos anos após o parto contribuem para a hipótese de que o *microquimerismo* pode estar envolvido, como discutido anteriormente (Lambert, 2010). Artlett e colaboradores (1998) demonstraram DNA Y-cromossômico em quase 50% das mulheres com esclerose sistêmica comparadas com apenas 4% dos controles. Rak e colaboradores (2009) identificaram microquimerismo masculino em células mononucleares no sangue periférico com mais frequência em mulheres com esclerodermia limitada (20%) *versus* difusa (5%).



## Evolução clínica

A característica da doença é a superprodução de colágeno normal. Na forma mais benigna –, *esclerose sistêmica cutânea limitada* – a progressão é lenta. Com *esclerose sistêmica cutânea difusa*, o espessamento da pele progride rapidamente e a fibrose da pele é acompanhada por fibrose do trato gastrointestinal, especialmente o esôfago distal (Varga, 2012). A fibrose intersticial pulmonar junto com mudanças vasculares podem causar hipertensão pulmonar. Os fatores antinucleares são encontrados em 95% das pacientes, sendo comum a imunoincompetência.

Os sintomas comuns são fenômeno de Raynaud, que inclui isquemia digital episódica induzida pelo frio em 95%, bem como tumefação das extremidades distais e da face. Metade das pacientes têm sintomas de envolvimento esofágico, em especial inchaço e dor em queimação epigástrica. O envolvimento pulmonar é comum e causa dispneia. A taxa de sobrevivência cumulativa de 10 anos é de 70% naquelas pacientes com fibrose pulmonar, e a hipertensão arterial pulmonar é a principal causa de morte (Joven, 2010; Ranque, 2010). As mulheres com doença cutânea limitada como a *síndrome CREST* – *calcinose, fenômeno de Raynaud, envolvimento esofágico, esclerodactilia e telangiectasia* – têm doença mais branda.

A síndrome da sobreposição refere-se à presença de esclerose sistêmica com características de outras doenças do tecido conectivo. Doença mista do tecido conectivo é um termo usado para a síndrome que envolve características de lúpus, esclerose sistêmica, polimiosite, artrite reumatoide e altos títulos de anticorpos anti-RNP (ver [Tabela 59-1](#)). A doença também é chamada de *doença não diferenciada do tecido conectivo* (Spinillo, 2008).

Embora a esclerose sistêmica não possa ser curada, o tratamento direcionado no envolvimento do órgão terminal pode aliviar os sintomas e melhorar a função (Varga, 2012). A hidroxicloroquina e os corticosteroides em dose baixa são úteis e a imunoglobulina intravenosa pode ser indicada para pericardite e anemia hemolítica. Envolvimento renal e hipertensão são comuns. Às vezes, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem ser requeridos para controle da pressão sanguínea apesar de sua teratogenia conhecida (Buhimschi, 2009). A *crise renal de esclerodermia* desenvolve-se em até 25% dessas pacientes, sendo caracterizada por vasculopatia obliterativa das artérias corticais renais resultando em insuficiência renal e hipertensão maligna. A doença pulmonar restritiva intersticial é comum e se torna ameaçadora à vida. A hipertensão pulmonar associada geralmente é fatal. A ciclofosfamida fornece alguma melhora (Tashkin, 2006).

## Gravidez e esclerose sistêmica

A prevalência de esclerodermia na gravidez pode ser estimada a partir do estudo de quase 11,2 milhões de mulheres grávidas registradas no Nationwide Inpatient Sample. Nesse registro, Chakravarty e colaboradores (2008) relataram que 504 mulheres sofriam de esclerose sistêmica, uma prevalência de cerca de uma em 22.000 gestações. Essas mulheres em geral têm doença estável durante a gestação se sua função na base for boa. Como talvez esperado, disfagia e esofagite de refluxo são agravadas pela gravidez (Steen, 1999). A disfagia resulta de perda de motilidade esofágica devido à disfunção neuromuscular. Uma diminuição na amplitude ou o desaparecimento de ondas peristálticas nos dois terços inferiores do esôfago é visto usando-se manometria. O tratamento sintomático para refluxo está

descrito no [Capítulo 54](#). As mulheres com insuficiência renal e hipertensão maligna têm incidência aumentada de pré-eclâmpsia sobreposta. Na presença de doença renal ou cardíaca com piora rápida, a interrupção da gravidez deve ser considerada. Como discutido, a crise renal ameaça a vida, sendo tratada com inibidores da ECA, mas não melhora com o parto (Gayed, 2007). A hipertensão pulmonar geralmente contraindica a gravidez ([Capítulo 49](#)).

O parto vaginal pode ser antecipado, a menos que o espessamento de tecido mole feito por esclerodermia produza distocia, assim requerendo parto abdominal. A intubação traqueal para anestesia geral tem cuidados especiais por causa da capacidade limitada dessas mulheres para abrirem amplamente a boca (Black, 1989). Devido à disfunção esofágica, a aspiração também é mais provável, sendo analgesia peridural preferível.

## Resultados de gravidez

Os resultados maternos e fetais estão relacionados à gravidade da doença subjacente. Steen e colaboradores (1989, 1999) descreveram gestações em 214 mulheres com esclerose sistêmica, sendo que 45% tinham doença difusa. Complicações maiores incluíram crise renal em três mulheres e índices aumentados de parto pré-termo. Chung e colaboradores (2006) também relataram índices aumentados de parto pré-termo, restrição de crescimento fetal e mortalidade perinatal. Um estudo multicêntrico de 109 gestações, a partir de 25 centros, relatou índices mais altos de parto pré-termo, restrição de crescimento fetal e bebês de peso muito baixo ao nascer (Taraboreli, 2012). Estes provavelmente estão relacionados com anormalidades placentárias, as quais incluem vasculopatia decidual, aterosose aguda e infartos, que reduzem o fluxo sanguíneo placentário e são encontrados em muitos casos (Doss, 1998; Papakonstantinou, 2007).

## Contracepção

A esclerodermia pode estar associada à subfertilidade (Bernatsky, 2008; Lambe, 2004). Para aquelas que não escolhem a gravidez, vários métodos contraceptivos reversíveis são aceitáveis. Assim, agentes hormonais, em especial contraceptivos orais de combinação, não devem ser usados, principalmente em mulheres com envolvimento pulmonar, cardíaco ou renal. Por causa da progressão muitas vezes contínua da esclerose sistêmica, a esterilização permanente também deve ser considerada.

## Síndromes vasculíticas

Inflamação e dano nos vasos sanguíneos podem ser primários ou por outra doença. Presume-se que muitos casos sejam causados por depósito do complexo imunológico (Langford, 2012). As causas primárias incluem poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, arterite de células gigantes ou temporal, arterite de Takayasu, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Behçet e arterite cutânea ou por hipersensibilidade. Algumas dessas síndromes têm anticorpos direcionados contra proteínas nos grânulos citoplasmáticos de leucócitos, *anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)*. Seu papel na vasculite é incerto e a atividade da doença não está relacionada aos títulos aumentados.

## Poliarterite nodosa

Essa vasculite necrosante de artérias de tamanhos pequeno e médio é caracterizada clinicamente por mialgia, neuropatia



tia, distúrbios gastrintestinais, hipertensão e doença renal (Goodman, 2014). Cerca de 33% dos casos estão associados a antigenemia de hepatite B (Langford, 2012).

Os sintomas são não específicos e vagos. Febre, perda de peso e mal-estar estão presentes em mais de 50% dos casos. Insuficiência renal, hipertensão e artralgias são comuns. O diagnóstico é feito por biópsia e o tratamento consiste em prednisona em dose alta mais ciclofosfamida. A vasculite devido à antigenemia da hepatite B responde a antivirais, glicocorticoides e troca de plasma (**Capítulo 55**).

Foram registrados apenas poucos casos documentados de poliarterite nodosa em associação à gravidez. Mesmo sem dados definitivos, a arterite ativa na gravidez está associada com altos índices de mortalidade. Owen e Hauth (1989) revisaram os cursos de 12 dessas mulheres grávidas. Em sete, a poliarterite se manifestou primeiro durante a gravidez e foi rapidamente fatal seis semanas após o parto. O diagnóstico só foi feito após necropsia em 6 das 7 mulheres. Quatro mulheres continuaram a gravidez, resultando em um natimorto e três resultados bem-sucedidos.

### Granulomatose de Wegener

Essa é uma vasculite granulomatosa necrosante do trato respiratório superior e inferior e do rim. As lesões incluem frequentemente sinusite e doença nasal em 90%; infiltrados, cavidades ou nódulos pulmonares em 85%; glomerulonefrite em 75%; e lesões musculoesqueléticas em 65% (Sneller, 1995). Pelo menos 90% têm poliangiite (Langford, 2012). Ela é incomum e geralmente encontrada após os 50 anos de idade. Koukoura e colaboradores (2008) revisaram 36 casos relatados junto com a gravidez. Em outro registro, uma mulher com doença de Wegener desenvolveu dano renal associado à microangiopatia trombótica em 32 semanas. Uma segunda mulher teve pneumonite, mas aparentemente a gravidez não afetou a atividade da doença (Pagnoux, 2011). Como a estenose subglótica é encontrada em até 25%, a equipe de anestesia deve ser consultada durante a gravidez (Engel, 2011; Kayatas, 2012).

Os corticosteroides são o tratamento-padrão, mas azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina intravenosa também podem ser usadas. Para doença grave no final do segundo trimestre ou no terceiro trimestre, o uso de ciclofosfamida junto com prednisolona é aceitável.

### Arterite de Takayasu

Denominada doença sem pulso, essa síndrome é mais prevalente em mulheres jovens. Ela é uma arterite inflamatória crônica que afeta os grandes vasos. Diferentemente da *arterite temporal*, que ocorre quase exclusivamente após os 55 anos de idade, o início da arterite de Takayasu é quase sempre antes dos 40 anos de idade. Ela é associada à angiografia anormal da aorta superior e suas principais ramificações, resultando em dano vascular da extremidade superior. A morte costuma resultar de insuficiência cardíaca congestiva ou de eventos cerebrovasculares. A tomografia computadorizada ou a angiografia por ressonância magnética podem ser usadas para detectar essa doença antes do desenvolvimento de comprometimento vascular grave (Numano, 1999). A arterite de Takayasu pode responder sintomaticamente à terapia com corticosteroide, mas ela não é curativa. A seleção de desvio cirúrgico ou angioplastia tem melhorado a sobrevida.

Hipertensão renovascular grave, envolvimento cardíaco ou hipertensão pulmonar pioram o prognóstico de gravidez. A

hipertensão é relativamente comum e deve ser cuidadosamente controlada. A pressão sanguínea é aferida na extremidade inferior. Apesar disso, o prognóstico para gravidez é bom (de Jesús, 2012; Hernández-Pacheco, 2011; Hidaka, 2012; Johnston, 2002; Kraemer, 2008; Mandal, 2012). Contudo, quando a aorta abdominal é envolvida, o resultado de gravidez pode ser desastroso (Sharma, 2000). O parto vaginal é preferido e a analgesia epidural foi defendida para trabalho de parto e parto (Langford, 2002).

### Outras vasculites

A vasculite causada por *púrpura de Henoch-Schönlein* é incomum após a infância. Tayabali e colaboradores (2012) revisaram 20 gestações complicadas por essa vasculite e descreveram lesões cutâneas em 75%. Cerca de 50% tiveram artralgias. Jadaon e colaboradores (2005) descreveram 135 gestações em 31 mulheres com doença de Behçet comparadas com os controles não afetados combinados. Embora não houvesse efeitos nocivos de gravidez sobre a doença subjacente, o número de aborto foi significativamente aumentado em três vezes. Hwang e colaboradores (2009) descreveram vilosidade necrosante e vasculite decidual em uma placenta a partir de uma interrupção de gravidez no primeiro trimestre e outra a partir de um parto a termo. A vasculite de Churg-Strauss é rara na gravidez. Hot e colaboradores (2007) descreveram uma mulher grávida que respondeu à terapia com IgIV. Corradi e colaboradores (2009) descreveram uma gestante de 35 anos de idade, a termo, afetada e cuja vasculite necrosante envolveu o coração, subsequentemente submetendo-se a um transplante de coração.

## MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

Esse é o maior grupo de causas adquiridas e potencialmente tratáveis de fraqueza muscular esquelética. De fato, essas doenças possuem uma prevalência de uma em 100.000 pessoas (Dalakas, 2012). Existem três grupos principais: polimiosite, dermatomiosite e miosite por corpos de inclusão, sendo que todas se apresentam com fraqueza muscular assimétrica progressiva. Elas possuem uma associação variável com doenças do tecido conectivo, malignidade, fármacos, doença autoimune sistêmica como a doença de Crohn e infecções virais, bacterianas e parasitárias.

A *polimiosite* é uma miopatia inflamatória subaguda com frequência associada a uma das doenças autoimunes do tecido conectivo. A dermatomiosite se manifesta como um *rash* característico acompanhando ou precedendo fraqueza. Os achados laboratoriais incluem níveis de enzimas musculares elevados no soro e um eletromiograma anormal. A confirmação é feita por biópsia, que mostra infiltrados inflamatórios perivascular e perimisiais, vasculite e degeneração de fibras musculares. Ela normalmente se desenvolve sozinha, mas pode se sobrepor com esclerodermia ou doença mista do tecido conectivo.

As teorias predominantes são que as síndromes são causadas por infecções virais, doenças autoimunes ou ambas. *Cerca de 15% dos adultos que desenvolvem dermatomiosite têm um tumor maligno associado.* Podem transcorrer vários anos entre o aparecimento da miosite e do tumor. Os locais mais comuns de câncer associado são a mama, o pulmão, o estômago e o ovário. A doença em geral responde à terapia com corticosteroide em dose alta, fármacos imunossupressores, como



azatioprina ou metotrexato, ou imunoglobulina intravenosa (Dalakas, 2012; Williams, 2007). Linardaki e colaboradores (2011) relatam tratamento bem-sucedido com IgIV e corticosteroides na gravidez.

Experiências na gravidez são acumuladas principalmente de séries de casos e revisões. Gutierrez e colaboradores (1984) revisaram os resultados em 10 gestações entre sete mulheres com doença ativa e descreveram três abortos, três mortes perinatais e cinco partos pré-termo. Rosenzweig e colaboradores (1989) revisaram 24 resultados de gravidez em 18 mulheres com polimiosite-dermatomiosite primária. Em 50% delas, o diagnóstico precedeu a gravidez. Destas, 25% tiveram uma exacerbação no segundo ou no terceiro trimestre. Excluindo-se os abortos, houve duas mortes perinatais e dois neonatos com restrição de crescimento. Na outra metade, na qual a doença tornou-se evidente pela primeira vez durante a gravidez, os resultados foram menos favoráveis. Excluindo-se os abortos, 50% das oito gestações resultaram em morte perinatal e uma mulher morreu após o parto. Ohno (1992) e Papapetropoulos (1998) e colaboradores descreveram casos similares. A partir de sua revisão, Doria e colaboradores (2004) concluíram que o resultado da gravidez estava relacionado à atividade da doença e que a doença de início precoce era particularmente agressiva.

## DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO TECIDO CONECTIVO

Inúmeras mutações hereditárias envolvem genes que codificam proteínas estruturais de osso, pele, cartilagem, vasos sanguíneos e membranas basais. Embora os tecidos conectivos contenham muitas macromoléculas complexas como elastina e mais de 30 proteoglicanos, os constituintes mais comuns são colágenos fibrilares dos tipos I, II e III. Várias mutações, algumas herdadas de forma recessiva e algumas dominantes, resultam em síndromes clínicas que incluem as síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos, osteogênese imperfeita, condrodisplasias e epidermólise bolhosa. O que preocupa durante a gravidez é a predileção dessas doenças resultarem em aneurismas aórticos (Schoenhoff, 2013).

### ■ Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan é uma doença do tecido conectivo autossômica dominante comum e com prevalência de 1 em 3.000 a 5.000 (Prockop, 2012). Ela afeta igualmente a ambos os sexos. A síndrome é causada por mutação do gene fibrilina-1 (FBN-1) no braço longo do cromossomo 15 (Loeys, 2002). O gene FBN-1 tem um índice de mutação alto e existem muitos casos brandos, subclínicos. Na doença grave, há degeneração da lâmina elástica na túnica média da aorta. Essa fraqueza predispõe à dilatação aórtica ou aneurisma dissecante que aparece mais provavelmente na gravidez (Bloom, 2010; Curry, 2014; Savi, 2007). A síndrome de Marfan que complica a gravidez é discutida em detalhes no [Capítulo 49](#).

### ■ Síndrome de Ehlers-Danlos

Essa doença é caracterizada por uma variedade de mudanças no tecido conectivo, incluindo hiperelasticidade da pele. Nos tipos mais graves, há uma forte tendência para ruptura de quaisquer das várias artérias que causam AVE ou sangramento. Ruptura

do colo ou do útero tem sido descrita. Existem vários tipos de doença com base no envolvimento da pele, das articulações ou de outros tecidos. Algumas são autossômicas dominantes, algumas recessivas e algumas ligadas ao X (Solomons, 2013). Sua prevalência agregada é cerca de 1 em 5.000 nascimentos (Prockop, 2012). Os tipos I, II e III são autossômicos dominantes e cada um é responsável por cerca de 30% dos casos. O tipo IV é raro, mas sabe-se que predispõe ao parto pré-termo, à ruptura de grandes vasos maternos, a sangramento pós-parto e à ruptura uterina (Pepin, 2000). Em muitas, o resultado molecular subjacente é o do colágeno ou do pró-colágeno.

Em geral, as mulheres com síndrome de Ehlers-Danlos têm uma frequência aumentada de ruptura pré-termo de membranas, parto pré-termo e hemorragia anteparto e pós-parto (Volkov, 2006). Vários casos de ruptura uterina espontânea foram descritos (Bloom, 2020; Rudd, 1983; Walsh, 2007). A fragilidade do tecido torna difícil o reparo por episiotomia e a cesariana. Sorokin e colaboradores (1994) acompanharam mulheres, membros da Ehlers-Danlos National Foundation. Eles registraram um índice de natimorto de 3%, um índice de parto pré-termo de 23%, um índice de cesariana de 8%, e sangramento pós-parto problemático em 15%. Uma morte materna e fetal a partir de ruptura espontânea da artéria ilíaca direita foi descrita por Esaka e colaboradores (2009). Por fim, Bar-Yosef e colaboradores (2008) descreveram um recém-nascido com múltiplas fraturas congênitas no crânio e hemorragia intracraniana causada por Ehlers-Danlos tipo VIIC.

### ■ Osteogênese imperfeita

A osteogênese imperfeita é um distúrbio caracterizado por massa óssea muito baixa que resulta em ossos frágeis. As pacientes afetadas muitas vezes têm esclera azul, perda auditiva, uma história de fraturas múltiplas e anormalidades dentárias. Existem sete subtipos que variam desde doença clínica grave até branda. Os subtipos mostram herança genética diferente e incluem padrões autossômicos dominantes, autossômicos recessivos e esporádicos. O tipo I é a forma mais branda, enquanto o tipo II é normalmente letal no útero (Prockop, 2012). Existem mutações de genes bem caracterizadas que codificam para pró-colágeno tipo I. Elas são associadas aos subtipos específicos. Por exemplo, a mutação típica com o tipo I é um códon de parada prematura no gene *COL1A1* (Sykes, 1990). A osteogênese imperfeita tem uma prevalência de 1 em 30.000 nascimentos para o tipo I e um em 60.000 para o tipo II.

As mulheres com osteogênese imperfeita, a maioria do tipo I, podem ter gestações bem-sucedidas (Lyra, 2010). De fato, existem vários riscos na gravidez, incluindo fraturas, complicações relacionadas à escoliose com doença pulmonar restritiva, micrognatia, dentes frágeis, coluna cervical instável, ruptura uterina e desproporção cefalopélvica. Essas mulheres também podem ter hipertireoidismo e doença cardíaca valvar. Não é incomum as mulheres afetadas iniciarem a gravidez tendo tido 20 a 30 fraturas prévias. Muitas mulheres com esse distúrbio esquelético requerem tratamento mínimo que não o tratamento das fraturas e consideração de bisfosfonatos para diminuir a perda óssea. A equipe de anestesia deve ser consultada durante a gravidez sobre planos para o parto (Murray, 2010).

Dependendo do tipo de osteogênese imperfeita, o feto pode ser afetado e também pode sofrer fraturas no útero ou durante o parto ([Capítulo 10](#)). Se desejado, o diagnóstico pré-natal está disponível em muitas situações.



## REFERÊNCIAS

- Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM: Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 90:59, 2012
- Adams KM, Nelson JL: Microchimerism: An investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 291:1127, 2004
- Adams M: Measurement of lupus anticoagulants: an update on quality in laboratory testing. *Semin Thromb Hemost* 39(3):267, 2013
- Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, et al: Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 39:28, 1999
- Aggarwal R, Sestak AL, Chakravarty EF, et al: Excess female siblings and male fetal loss in families with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 40(4):430, 2013
- Ahmed K, Darakhshan A, Au E, et al: Postpartum spontaneous colonic perforation due to antiphospholipid syndrome. *World J Gastroenterol* 15(4):502, 2009
- Albert CR, Schlesinger WJ, Viall CA, et al: Effect of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibody-induced changes in first trimester trophoblast function. *Am J Reprod Immunol* 71:154, 2014
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69(9):1580, 2010
- Alijotas-Reig J: Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 22(1):6, 2013
- Almarzouqi M, Scarsbrook D, Klinkhoff A: Gold therapy in women planning pregnancy: outcomes in one center. *J Rheumatol* 34:1827, 2007
- Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA: Tissue factor in antiphospholipid syndrome: shifting the focus from coagulation to endothelium. *Rheumatology* 42:1029, 2003
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 9, October 1999, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132, December 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Practice Bulletin No. 73, June 2006, Reaffirmed 2013
- American College of Rheumatology: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46(2):328, 2002
- Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN: Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 149A(6):1241, 2009
- Arbuckle MF, McClain MT, Rubertone MV, et al: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349:1526, 2003
- Artlett CM, Smith B, Jimenez SA: Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 338:1186, 1998
- Avalos I, Tsokos GC: The role of complement in the antiphospholipid syndrome-associated pathology. *Clin Rev Allergy Immunol* 34(2-3):141, 2009
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, et al: Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 43:1010, 2000a
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, et al: Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 42:1219, 2000b
- Bar-Yosef O, Polak-Charcon S, Hoffman C, et al: Multiple congenital skull fractures as a presentation of Ehlers-Danlos syndrome type VIIC. *Am J Med Genet A* 146A:3054, 2008
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 141(2 Suppl):e691S, 2012
- Bernatsky S, Hudson M, Pope J, et al: Assessment of reproductive history in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 59:1661, 2008
- Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al: Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 76(1):28, 2009
- Bertsias G, Ionnidis JPA, Boletis J, et al: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis* 67(2):195, 2008
- Bijlsma JWJ, Van Den Brink HR: Estrogens and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 28:231, 1992
- Binder WD, Traum AZ, Makar RS, et al: Case 37-2010: a 16-year-old girl with confusion, anemia, and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 363(24):2352, 2010
- Black CM, Stevens WM: Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 15:193, 1989
- Bloom SL, Uppot R, Roberts DJ: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32-2010. A pregnant woman with abdominal pain and fluid in the peritoneal cavity. *N Engl J Med* 363(17):1657, 2010
- Boh EE: Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 22:125, 2004
- Borden M, Parke A: Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *Drug Saf* 24:1055, 2001
- Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al: Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 123:404, 2014
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C: Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 21(12):1271, 2012
- Branch DW, Gibson M, Silver RM: Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 363:18, 2010
- Branch DW, Khamashta M: Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 101:1333, 2003
- Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al: Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 80:614, 1992
- Briggs GG, Freeman RK, Sumner J, et al (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- Buhimschi CS, Weiner CP: Medications in pregnancy and lactation. Part 1. *Teratol Obstet Gynecol* 113:166, 2009
- Buyon J, Kalunian K, Ramsey-Goldman R, et al: Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 8:677, 1999
- Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, et al: Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunoabsorbent assay and immunoblot for measurement of anti SSA/Ro and anti SSB/La antibodies. *Arthritis Rheum* 36:1263, 1993
- Capuano F, Grasso V, Belforte L, et al: Development of automated assays for anticardiolipin antibodies determination: addressing antigen and standardization issues. *Ann N Y Acad Sci* 1109:493, 2007
- Carbone J, Orera M, Rodriguez-Mahou M, et al: Immunological abnormalities in primary APS evolving into SLE: 6 years' follow-up in women with repeated pregnancy loss. *Lupus* 8:274, 1999
- Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, et al: Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception* 83(3):229, 2011
- Chakravarty EF, Khanna D, Chung L: Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 111(4):927, 2008
- Chamley LW, Duncalf AM, Konarkowska B, et al: Conformationally altered beta(2)-glycoprotein I is the antigen for anti-cardiolipin autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 115:571, 1999
- Chung L, Flyckt RL, Colon I, et al: Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 15:595, 2006
- Clark CA, Spitzer KA, Crowther MA, et al: Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *J Rheumatol* 34:992, 2007a
- Clark EAS, Silver RM, Branch DW: Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheum Rep* 9:219, 2007b
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al: A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 199:127.e1, 2008
- Cohen D, Buurma A, Goemaere NN, et al: Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Pathol* 225(4):502, 2011
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350:971, 2004
- Corradi D, Maestri R, Facchetti F: Postpartum Churg-Strauss syndrome with severe cardiac involvement: description of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 28(6):739, 2009
- Cowchock S: Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 5:467, 1996
- Cowchock S: Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Lupus* 7:S95, 1998
- Curry R, Gelson E, Swan L, et al: Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *BJOG* January 13, 2014 [Epub ahead of print]
- Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al: Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1089:538, 2006
- Dalakas MC: Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 3508



- D'Cruz D: Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 11(1):52, 2009
- de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, et al: Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 59:1241, 2008
- de Jesús GR, d'Oliveira IC, dos Santos FC, et al: Pregnancy may aggravate arterial hypertension in women with Takayasu arteritis. *Isr Med Assoc J* 14(12):724, 2012
- de Jesus GR, Rodrigues G, de Jesus NR, et al: Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: what is the impact of treatment? *Curr Rheumatol Rep* 16:403, 2014
- Del Ross T, Ruffatti A, Wisentin MS, et al: Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 40(4):425, 2013
- Diamond B, Bloom O, Al Abed Y, et al: Moving towards a cure: blocking pathogenic antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Intern Med* 269(1):36, 2011
- Dizon-Townson D, Branch DW: Anticoagulant treatment during pregnancy: an update. *Semin Thromb Hemost* 24:55S, 1998
- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al: Pregnancy in rare autoimmune rheumatic diseases: UCTD, MCTD, myositis, systemic vasculitis and Behçet disease. *Lupus* 13:690, 2004
- Doss BJ, Jacques SM, Mayes MD, et al: Maternal scleroderma: placental findings and perinatal outcome. *Hum Pathol* 29(12):1524, 1998
- Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, et al: Hypertensive disease in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 193:1676, 2005
- Empson M, Lassere M, Craig J, et al: Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002859, 2005
- Engel NM, Gramke HF, Peeters L, et al: Combined spinal-epidural anaesthesia for a woman with Wegener's granulomatosis with subglottic stenosis. *Int J Obstet Anesth* 20(1):94, 2011
- Erkan D, Derksen R, Levy R, et al: Antiphospholipid Syndrome Clinical Research Task Force report. *Lupus* 20(2):219, 2011
- Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH: Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med* 29:522, 2011
- Esaka EJ, Golde SH, Stever MR, et al: A maternal and perinatal mortality in pregnancy complicated by the kyphoscoliotic form of Ehlers-Danlos syndrome. *Obstet Gynecol* 113(2):515, 2009
- Farr SL, Folger SG, Paulen ME, et al: Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception* 82(1):64, 2010
- Feinstein DI, Rapaport SI: Acquired inhibitors of blood coagulation. In Spaet TH (ed): *Progress in Hemostasis and Thrombosis*, Vol 1. New York, Grune & Stratton, 1972, p 75
- Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al: Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 52(6):1070, 2013
- Food and Drug Administration: FDA Alert: inosine monophosphate dehydrogenase inhibitors (IMPDH) immunosuppressants. May 16, 2008. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm124776.htm>. Accessed June 15, 2013
- Förger F, Marcoli N, Gadola S, et al: Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4 + CD25 high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67(7):984, 2008
- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al: Prospective evaluation of fetuses with autoimmune associated congenital heart block followed in the PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 103(8):1102, 2009
- Gayed M, Gordon C: Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology* 46:1634, 2007
- Giannakopoulos B, Krilis SA: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 368:1033, 2013
- Goodman R, Dellaripa PF, Miller AL, et al: An unusual case of abdominal pain. *N Engl J Med* 370:70, 2014
- Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, et al: Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 62(7):1842, 2010
- Gutierrez G, Dagnino R, Mintz G: Polymyositis/dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum* 27:291, 1984
- Haddow JE, Rote NS, Dostaljohnson D, et al: Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid antibody measurements in the 2nd trimester. *Am J Obstet Gynecol* 165:1308, 1991
- Hahn BH: Systemic Lupus Erythematosus. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Hamed HO, Ahmed SR, Alzolibani A, et al: Does cutaneous lupus erythematosus have more favorable pregnancy outcomes than systemic disease? A two-center study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(8):934, 2013
- Hanly JG, Gladman DD, Rose TH, et al: Lupus pregnancy: a prospective study of placental changes. *Arthritis Rheum* 31:358, 1988
- Harris EN: Antirheumatic drugs in pregnancy. *Lupus* 11:683, 2002
- Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, et al: Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop. *Clin Exp Immunol* 68:215, 1987a
- Harris EN, Hughes GRV: Standardizing the anticardiolipin antibody-test. *Lancet* 1:277, 1987b
- Harris EN, Spinnato JA: Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 165:1272, 1991
- Häupl T, Østensen M, Grützkau A, et al: Interaction between rheumatoid arthritis and pregnancy: correlation of molecular data with clinical disease activity measures. *Rheumatology (Oxford)* 47(Suppl 1):19, 2008a
- Häupl T, Østensen M, Grützkau A, et al: Reactivation of rheumatoid arthritis after pregnancy: increased phagocyte and recurring lymphocyte gene activity. *Arthritis Rheum* 58(10):2981, 2008b
- Hazes JMW, Dijkmans BAC, Vandenbroucke JP, et al: Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33:1770, 1990
- Heilmann L, von Tempelhoff GF, Pollow K: Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost* 9:143, 2003
- Hernández-Pacheco JA, Estrada-Altamirano A, Valenzuela-Jirón A, et al: Takayasu's arteritis in pregnancy: report of seven cases. *Ginecol Obstet Mex* 79(3):143, 2011
- Hidaka N, Yamanaka Y, Fujita Y, et al: Clinical manifestations of pregnancy in patients with Takayasu arteritis: experience from a single tertiary center. *Arch Gynecol Obstet* 285(2):377, 2012
- Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997
- Hojnik M, George J, Ziporen L, et al: Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 93:1579, 1996
- Holers VM, Girardi G, Mo L, et al: Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 195:211, 2002
- Hom G, Graham RR, Modrek B, et al: Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13—BLK and ITGAM—ITGAX. *N Engl J Med* 358:900, 2008
- Hot A, Perard L, Coppere B, et al: Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gamma globulins during pregnancy. *Clin Rheumatol* 26(12):2149, 2007
- Huong DLT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al: Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 60:599, 2001
- Hwang I, Lee CK, Yoo B, et al: Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behçet disease. *Hum Pathol* 40(1):135, 2009
- Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al: Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 24(2):519, 2009
- Iwasawa Y, Kawana K, Fujii T, et al: A possible coagulation-independent mechanism for pregnancy loss involving  $\beta(2)$  glycoprotein 1-dependent antiphospholipid antibodies and CD1d. *Am J Reprod Immunol* 67(1):54, 2012
- Izmirly PM, Saxena AM, Kim MY, et al: Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 124:1927, 2011
- Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, et al: Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:939, 2005
- Jimenez SA, Artlett CM: Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 17:86, 2005
- Johnson KL, McAlindon TE, Mulcahy E, et al: Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44:2107, 2001
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM: Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 55:481, 2002
- Joven BE, Almodovar R, Carmona L, et al: Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum* 39(4):285, 2010
- Julkunen H, Kurki P, Kaaja R, et al: Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum* 36(11):1588, 1993



- Kaplan D: Fetal wastage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 13:875, 1986
- Kayatas S, Asoglu MR, Selcuk S, et al: Pregnancy in a patient with Wegener's granulomatosis: a case report. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 70(2):127, 2012
- Keeling SO, Oswald AE: Pregnancy and rheumatic disease: "By the book" or "by the doc." *Clin Rheumatol* 28(1):1, 2009
- Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV: Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 23:15, 1997
- Kirwan JR, The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 333(3):142, 1995
- Klippel GL, Cecere FA: Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 15:213, 1989
- Knevel R, de Rooy DP, Zhernakova A, et al: Association of variants in IL2RA with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 65(7):1684, 2013
- Koukoura O, Mantas N, Linardakis H, et al: Successful term pregnancy in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and literature review. *Fertil Steril* 89:457.e1, 2008
- Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, et al: Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum* 59:1639, 2008
- Kraemer B, Abele H, Hahn M, et al: A successful pregnancy in a patient with Takayasu's arteritis. *Hypertens Pregnancy* 27(3):247, 2008
- Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, et al: Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(5):721, 2011
- Kurkó J, Besenyei T, Laki J, et al: Genetics of rheumatoid arthritis—a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 45(2):170, 2013
- Kwak-Kim J, Agcaoili MSL, Aleta L, et al: Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 69(6):596, 2013
- Lambe M, Bjornadal L, Neregard P, et al: Childbearing and the risk of scleroderma: a population-based study in Sweden. *Am J Epidemiol* 159:162, 2004
- Lambert NC: Microchimerism in scleroderma: ten years later. *Rev Med Interne* 31(7):523, 2010
- Langen ES, Chakravarty EF, Liaquat M, et al: High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. *Am J Perinatol* 31(1):9, 2014
- Langford C, Kerr G: Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 14:36, 2002
- Langford CA, Fauci AS: The vasculitis syndromes. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Lateef A, Petri M: Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 8(12):710, 2012
- Lee ES, Bou-Gharios G, Seppanen E, et al: Fetal stem cell microchimerism: natural-born healers or killers? *Mol Hum Reprod* 16(11):869, 2010
- Lee LA, Weston WL: New findings in neonatal lupus syndrome. *Am J Dis Child* 138:233, 1984
- Lee JY, Huerta PT, Zhang J, et al: Neurotoxic autoantibodies mediate congenital cortical impairment of offspring in maternal lupus. *Nat Med* 15(1):91, 2009
- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al: Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 10:401, 2001
- Lin MW, Ho JW, Harrison LC, et al: An antibody-based leukocyte-capture microarray for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 8(3):e58199, 2013
- Linardaki G, Cherouvim E, Goni G, et al: Intravenous immunoglobulin treatment for pregnancy-associated dermatomyositis. *Rheumatol Int* 31(1):113, 2011
- Lissauer DM, Piper KP, Moss PA, et al: Fetal microchimerism: the cellular and immunological legacy of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 11:e33, 2009
- Liu XL, Xiao J, Zhu F: Anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibodies and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(2):234, 2013
- Lockshin MD: Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 32:665, 1989
- Lockshin M, Sammaritano L: Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 36:33, 2003
- Lockshin MD, Bonfa E, Elkon K, et al: Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 31:697, 1988
- Lockshin MD, Druzin ML: Rheumatic disease. In Barron WM, Lindheimer JD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy*, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1995, p 307
- Lockshin MD, Sammaritano LR: Rheumatic disease. In Barron WM, Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy*, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2000, p 355
- Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al: The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 161:369, 1989
- Loeys B, Nuytinck L, Van Acker P, et al: Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS). *Prenat Diagn* 22:22, 2002
- Lubbe WF, Liggins GC: The lupus-anticoagulant: clinical and obstetric complications. *NZ Med J* 97:398, 1984
- Lyra TG, Pinto VA, Ivo FA, et al: Osteogenesis imperfecta in pregnancy. Case report. *Rev Bras Anestesiol* 60(3):321, 2010
- Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, et al: Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 289:49, 2014
- Makol A, Wright K, Amin S: Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs* 71(15):1973, 2011
- Mandal D, Mandal S, Dattaray C, et al: Takayasu arteritis in pregnancy: an analysis from eastern India. *Arch Gynecol Obstet* 285(3):567, 2012
- McGeachy C, Lam J: Anti-RNP neonatal lupus in a female newborn. *Lupus* 18(2):172, 2009
- McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 365(23):2205, 2011
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al: Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 7(6):330, 2011
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4:295, 2006
- Moodley J, Ramphal SR, Duursma J, et al: Antiphospholipid antibodies in eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 14:179, 1995
- Moroni G, Ponticelli C: Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 14:89, 2005
- Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al: Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 40:713, 2002
- Moroni G, Ventura D, Riva P, et al: Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 43:28, 2004
- Motta M, Lachassinne E, Boffa MC, et al: European registry of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary results. *Minerva Pediatr* 62(3 Suppl 1):25, 2010
- Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG: Antiphospholipid antibody syndrome. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2736
- Munoz-Suano A, Kallikourdis M, Sarris M, et al: Regulatory T cells protect from autoimmune arthritis during pregnancy. *J Autoimmun* 38(2-3):J103, 2012
- Murray S, Shamsuddin W, Russell R: Sequential combined spinal-epidural for caesarean delivery in osteogenesis imperfecta. *Int J Obstet Anesth* 19(1):127, 2010
- Musiej-Nowakowska E, Ploski R: Pregnancy and early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 58:475, 1999
- Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al: Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 329:466, 1993
- Nelson JL, Østensen M: Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 23:195, 1997
- Nelson JL, Voigt LF, Koepsell TD, et al: Pregnancy outcome in women with rheumatoid arthritis before disease onset. *J Rheumatol* 19:18, 1992
- Nodler J, Moolamalla SR, Ledger EM, et al: Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 9(1):11, 2009
- Numano F, Kobayashi Y: Takayasu arteritis—beyond pulselessness. *Intern Med* 38:226, 1999
- Ogunyemi D, Ku W, Arkel Y: The association between inherited thrombophilia, antiphospholipid antibodies and lipoprotein A levels with obstetrical complications in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 14:157, 2002
- Ohno T, Imai A, Tamaya T: Successful outcomes of pregnancy complicated with dermatomyositis. *Gynecol Obstet Invest* 33:187, 1992
- Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, et al: Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 32(5):695, 2013
- Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, et al: Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 87:489, 1996
- Østensen M: Pregnancy in patients with a history of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 34:881, 1991



- Østensen M, Villiger PM: The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol* 29:185, 2007
- Ottaviani G, Lavezzi AM, Rossi L, et al: Sudden unexpected death of a term fetus in an anticardiolipin-positive mother. *Am J Perinatol* 21:79, 2004
- Owen J, Hauth JC: Polyarteritis nodosa in pregnancy: a case report and brief literature review. *Am J Obstet Gynecol* 160:606, 1989
- Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, et al: Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 50(5):953, 2011
- Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, et al: Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 23(6):861, 2005
- Papakonstantinou K, Hasiakos D, Kondi-Paphiti A: Clinicopathology of maternal scleroderma. *Int J Gynaecol Obstet* 99(3):248, 2007
- Papapetropoulos T, Kanellakopoulou N, Tsibri E, et al: Polymyositis and pregnancy: report of a case with three pregnancies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:406, 1998
- Partlett R, Roussou E: The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 31(4):445, 2011
- Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al: Antiphospholipid antibodies in pregnancy—prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynecol* 100:909, 1993
- Peart E, Clowse ME: Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* January 10, 2014 [Epub ahead of print]
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 342:673, 2000
- Petri M: Pregnancy in SLE. *Baillière's Clin Rheumatol* 12:449, 1998
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al: Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 353:2550, 2005
- Petri M, The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 33:227, 2007
- Pierro E, Cirino G, Bucci MR, et al: Antiphospholipid antibodies inhibit prostaglandin release by decidual cells of early pregnancy: possible involvement of extracellular secretory phospholipase A2. *Fertil Steril* 71:342, 1999
- Pikwer M, Bergström U, Nilsson JA, et al: Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68(4):526, 2009
- Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, et al: The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 78:1108, 1991
- Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000112, 2006
- Prockop DJ, Bateman JF: Heritable disorders of connective tissue. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Rai RS, Clifford K, Cohen H, et al: High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 10:3301, 1995
- Rak JM, Maestroni L, Balandraud C, et al: Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 60(1):73, 2009a
- Rak JM, Pagni PP, Tiev K, et al: Male microchimerism and HLA compatibility in French women with scleroderma: a different profile in limited and diffuse subset. *Rheumatology* 48(4):363, 2009b
- Rand JH, Wu XX, Andree HAM, et al: Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood* 92:1652, 1998
- Rand JH, Wu XX, Andree HAM, et al: Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 337:154, 1997a
- Rand JH, Wu XX, Guller S, et al: Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am J Obstet Gynecol* 177:918, 1997b
- Ranque B, Mouthon L: Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 9(5):A311, 2010
- Raza SH, Pattanaik D, Egerman RS: Painful, swollen hands in a young woman. *Obstet Gynecol* 116(4):983, 2010
- Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, et al: Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 119(14):1867, 2009
- Ritchie J, Smyth A, Tower C, et al: Maternal deaths in women with lupus nephritis: a review of published evidence. *Lupus* 21(5):534, 2012
- Robertson B, Greaves M: Antiphospholipid syndrome: An evolving story. *Blood Reviews* 20:201, 2006
- Robinson DP, Klein SL: Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 62(3):263, 2012
- Roque H, Paidas M, Rebarber A, et al: Maternal thrombophilia is associated with second- and third-trimester fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 184:S27, 2001
- Rosenzweig BA, Rotmensch S, Binette SP, et al: Primary idiopathic polymyositis and dermatomyositis complicating pregnancy: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 44:162, 1989
- Rubin RL: Drug induced lupus. In Wallace DJ, Hahn BH (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 871
- Rudd NL, Nimrod C, Holbrook KA, et al: Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos Syndrome. *Lancet* 1(8314-5):50, 1983
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, et al: Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 51:78, 2004
- Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al: A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 353:2539, 2005
- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ: Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* 42:200, 2003
- Savi C, Villa L, Civardi L, et al: Two consecutive cases of type A aortic dissection after delivery. *Minerva Anestesiol* 73:381, 2007
- Schoenhoff F, Schmidli J, Czerny M, et al: Management of aortic aneurysms in patients with connective tissue disease. *J Cardiovasc Surg* 54(1 suppl 1):125, 2013
- Scott JR: Risks to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus* 11:655, 2002
- Shah A, St. Clair EW: Rheumatoid arthritis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2738
- Sharma BK, Jain S, Vasishta K: Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 75:S159, 2000
- Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, et al: Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum* 34(2):501, 2004
- Shi W, Chong BH, Hogg PJ, et al: Anticardiolipin antibodies block the inhibition by  $\beta_2$  glycoprotein I of the factor Xa generating activity of platelets. *Thromb Haemost* 70:342, 1993
- Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, et al: Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 93:952, 1999
- Silman A, Kay A, Brennan P: Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35:152, 1992
- Silver RM, Branch DW: Autoimmune diseases in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Clin Perinatol* 24:91, 1997
- Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al: Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 122(3):641, 2013
- Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, et al: Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 40(1):65, 2009
- Simpson JL: Cell-free fetal DNA and maternal serum analytes for monitoring embryonic and fetal status. *Fertil Steril* 99(4):1124, 2013
- Sitar G, Brambati B, Baldi M, et al: The use of non-physiological conditions to isolate fetal cells from maternal blood. *Exp Cell Res* 302:153, 2005
- Skomsvoll JF, Baste V, Irgens LM, et al: The recurrence risk of adverse outcome in the second pregnancy in women with rheumatic disease. *Obstet Gynecol* 100:1196, 2002
- Sneller MC: Wegener's granulomatosis. *JAMA* 273:1288, 1995
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 352(11):1071, 2005
- Solomons J, Coucke P, Symoens S, et al: Dermatosparaxis (Ehlers-Danlos Type VIIC): prenatal diagnosis following a previous pregnancy with unexpected skull fractures at delivery. *Am J Med Genet A* 161(5):1122, 2013
- Sorokin Y, Johnson MP, Rogowski N, et al: Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos syndrome. *J Reprod Med* 39:281, 1994
- Spinillo A, Veneventi F, Epis OM, et al: The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 199(6):632.e1, 2008



- Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson K, et al: Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet* 358:2034, 2001
- Steen VD: Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 94:15, 1999
- Steen VD, Conte C, Day N, et al: Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 32:151, 1989
- Stirnemann J, Fain O, Lachassinne E, et al: Neonatal lupus erythematosus. *Presse Med* 31(30):1407, 2002
- Stojan G, Baer AN: Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol* 8(5):439, 2012
- Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, et al: Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet* 46(2):293, 1990
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25(11):127, 1982
- Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al: Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum* 64(6):1970, 2012
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354:2655, 2006
- Tayabali S, Andersen K, Yoong W: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura in pregnancy: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 286(4):825, 2012
- Tincani A, Rebaioli CB, Andreoli L, et al: Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 11(1):70, 2009
- Toglia MR, Weg JG: Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 335:108, 1996
- Tower C, Mathen S, Crocker I, et al: Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 69(6):588, 2013
- Trudinger BJ, Stewart GJ, Cook C, et al: Monitoring lupus anticoagulant-positive pregnancies with umbilical artery flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 72:215, 1988
- Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 365(22):2110, 2011
- Unger A, Kay A, Griffin AJ, et al: Disease activity and pregnancy associated  $\beta_2$ -glycoprotein in rheumatoid arthritis. *BMJ* 286:750, 1983
- Vargas J: Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 2757
- Varner MW, Meehan RT, Syrop CH, et al: Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 145:1025, 1983
- Verstappen SM, King Y, Watson KD, et al: Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 70(5):823, 2011
- Volkov N, Nisenblat V, Ohel G, et al: Ehlers-Danlos syndrome: insight on obstetric aspects. *Obstet Gynecol Surv* 62:51, 2006
- Wagner S, Craici I, Reed D, et al: Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 18(4):342, 2009
- Waldorf KM, Nelson JL: Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest* 37:631, 2008
- Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al: Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum* 63(6):1534, 2011
- Walsh CA, Reardon W, Foley ME: Unexplained prelabor uterine rupture in a term primigravida. *Obstet Gynecol* 109:455, 2007
- Williams L, Chang PY, Park E, et al: Successful treatment of dermatomyositis during pregnancy with intravenous immunoglobulin monotherapy. *Obstet Gynecol* 109:561, 2007
- Wu H, Birmingham DJ, Rovin B, et al: D-Dimer level and the risk for thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1628, 2008
- Xiao J, Xiong J, Zhu F, et al: Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med* 5(1):287, 2013
- Yang W, Tang H, Zhang Y, et al: Meta-analysis followed by replication identifies loci in or near CDKN1B, TET3, CD80, DRAM1, and ARID5B as associated with systemic lupus erythematosus in Asians. *Am J Hum Genet* 92(1):41, 2013
- Yasuda M, Takakuwa K, Okinaga A, et al: Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 86:555, 1995
- Ye Y, van Zyl B, Varsani H, et al: Maternal microchimerism in muscle biopsies from children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 51(6):987, 2012
- Yeste A, Quintana FJ: Antigen microarrays for the study of autoimmune diseases. *Clin Chem* 59(7):1036, 2013
- Zangari M, Lockwood CJ, Scher J, et al: Prothrombin activation fragment (F1.2) is increased in pregnant patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 85:177, 1997
- Zhao C, Zhao J, Huang Y, et al: New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol* 32(6):815, 2013



# Doenças Neurológicas

**IMAGEM DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL** ..... 1187

**CEFALEIA** ..... 1187

**DISTÚRBIOS CONVULSIVOS** ..... 1189

**DOENÇAS CEREbroVASCULARES** ..... 1191

**DOENÇAS DESMIELINIZANTES OU DEGENERATIVAS** .... 1194

**NEUROPATIAS** ..... 1197

**LESÃO NA MEDULA ESPINAL** ..... 1198

**HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA**..... 1199

**DERIVAÇÕES VENTRICULARES MATERNAS**..... 1199

**MORTE CEREBRAL MATERNA**..... 1199

Inúmeras doenças neurológicas são relativamente comuns em mulheres em idade reprodutiva. No passado, algumas dessas doenças podem ter impedido a gravidez, contudo, hoje poucas o fazem. A maioria das doenças encontradas durante a gravidez são as mesmas para as não gestantes. No entanto, existem alguns distúrbios neurológicos que podem ser vistos com mais frequência nas gestantes. Alguns exemplos são a paralisia de Bell, tipos específicos de acidente vascular encefálico (AVE), e hipertensão intracraniana benigna ou pseudotumor cerebral. Os distúrbios neurovasculares são uma importante causa de mortalidade materna e são responsáveis por 10% das mortes maternas nos Estados Unidos de 1998 a 2005 (Berg, 2010b).

Como muitos distúrbios neurológicos são crônicos, eles costumam preceder a gravidez. Embora a maioria das mulheres com doença neurológica crônica que engravidam tenha desfechos bem-sucedidos, alguns desses distúrbios têm riscos específicos com os quais os clínicos devem estar familiarizados. Por outro lado, algumas mulheres terão sintomas neurológicos de início recente durante a gravidez e estes frequentemente devem ser distinguidos de outras complicações da gestação. Os distúrbios psiquiátricos também podem se manifestar com anormali-

dades cognitivas e neuromusculares e devem ser considerados na avaliação.

## IMAGEM DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm aberto novas perspectivas para diagnóstico, classificação e tratamento de muitos distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Como discutido no [Capítulo 46](#), ambos os métodos de imagem podem ser usados com segurança durante a gravidez. O rastreamento por TC costuma ser usado sempre que o rápido diagnóstico é necessário e é excelente para a detecção da hemorragia recente (Smith, 2012). Como não usa radiação, a imagem por RM muitas vezes é preferida. Ela é particularmente útil para diagnosticar doenças desmielinizantes, avaliar malformações arteriovenosas, avaliar anormalidades congênitas e anomalias de desenvolvimento do sistema nervoso e diagnosticar doenças da medula espinal. (Gjelsteen, 2008). Para qualquer um dos testes, a mulher deve ser posicionada em inclinação lateral à esquerda com uma cunha sob o quadril para prevenir a hipotensão, bem como para diminuir pulsações aórticas, o que pode degradar a imagem.

A angiografia cerebral com injeção de contraste, em geral via artéria femoral, é uma ajuda valiosa para o diagnóstico e o tratamento de algumas doenças cerebrovasculares. A fluoroscopia libera mais radiação, mas pode ser realizada com proteção abdominal. A tomografia por emissão de pósitron (PET) e RM funcional (fRM) não foram avaliadas para o uso em gestantes (Chiapparini, 2010).

## CEFALEIA

A National Health Interview Survey é fornecida pelos Centers for Disease Control and Prevention (Pleis, 2010). Na inspeção de 2009, 20% de todas as mulheres com idades entre 18 e 44 anos relataram uma cefaleia grave ou enxaqueca nos últimos três meses, e a cefaleia foi a queixa neurológica mais comum



TABELA 60-1 Classificação da cefaleia<sup>a</sup>

<b>Primária</b>
Do tipo tensional (69%)
Enxaqueca (16%)
Em salvas e outras cefalgias autonômicas trigeminais (< 1%)
Outra
<b>Secundária</b>
Infecção sistêmica (63%)
Traumatismo na cabeça ou pescoço (4%)
Distúrbios vasculares cranianos ou cervicais
Não vascular intracraniana
Uso ou abstinência de substância
Distúrbios da homeostase
Distúrbios de cabeça e pescoço
Distúrbios psiquiátricos

<sup>a</sup>Porcentagens em parênteses são frequências estimadas. Dados de Goadsby, 2012. Adaptada da International Headache Society, 2004.

durante a gravidez. Smitherman e colaboradores (2013) descobriram que 26% das não grávidas nessa faixa etária foram afetadas de maneira similar. É interessante observar que Aegidius e colaboradores (2009) registraram uma diminuição global na prevalência de todos os tipos de cefaleia durante a gravidez em nulíparas, em especial durante o terceiro trimestre. A classificação das cefaleias pela International Headache Society (2004) é mostrada na **Tabela 60-1**. As cefaleias primárias são mais comuns nas gestantes do que naquelas com causas secundárias (Digre, 2013). As cefaleias tipo enxaqueca são aquelas com mais probabilidade de serem afetadas pelas mudanças hormonais na gravidez (Torelli, 2010).

Cefaleia do tipo tensional

Esses são aspectos comuns e característicos e incluem rigidez muscular e dor de branda a moderada que pode persistir por horas na nuca e na cabeça. Não existem distúrbios neurológicos associados ou náuseas. A dor em geral responde com descanso, massagem, aplicação de calor ou gelo, medicamentos anti-inflamatórios ou tranquilizantes leves.

Enxaqueca

Essas cefaleias têm uma prevalência de um ano em todas as mulheres de cerca de 15% e, assim, elas são frequentemente encontradas durante a gravidez. O termo *enxaqueca* descreve um distúrbio neurológico periódico, algumas vezes incapacitante, caracterizado por ataques episódicos de cefaleia grave e disfunção do sistema nervoso autônomo (Goadsby, 2012). A International Headache Society (2004) classifica três tipos de enxaqueca com base na presença ou ausência de aura, bem como a cronicidade:

1. *Enxaqueca sem aura* – antigamente chamada enxaqueca comum – é caracterizada por uma cefaleia latejante unilateral, náuseas e vômitos ou fotofobia.
2. *Enxaqueca com aura* – antigamente enxaqueca clássica – possui sintomas similares precedidos por fenômenos neurológicos premonitórios, como escotoma visual ou alucinações. Cerca de 33% dos pacientes têm esse tipo de

enxaqueca, que às vezes pode ser curada se a medicação for administrada ao primeiro sinal premonitório.

3. *Enxaqueca crônica* é definida pela cefaleia que ocorre no mínimo 15 dias a cada mês, por mais de três meses e sem causa evidente.

As enxaquecas podem começar na infância, ter seu auge na adolescência e tendem a diminuir em frequência e gravidade com o avanço dos anos. De acordo com Lipton e colaboradores (2007), a prevalência anual é 17% nas mulheres e 6% nos homens. Outros 5% de mulheres têm *enxaqueca provável*, tendo todos os critérios com exceção de um (Silberstein, 2007). As enxaquecas são especialmente comuns em mulheres jovens e estão ligadas aos níveis de hormônio em uma relação indeterminada (Torelli, 2010).

A fisiopatologia exata das enxaquecas é incerta, mas elas ocorrem quando a disfunção neuronal leva a fluxo sanguíneo cortical diminuído, ativação dos nociceptores vasculares e meníngeos e estimulação dos neurônios sensoriais do trigêmio (Brandes, 2007; D’Andrea, 2010). Uma predileção para a circulação posterior foi descrita por Kruit e colaboradores (2004). As enxaquecas – especialmente aquelas com aura nas mulheres jovens – estão associadas com um aumento no risco de AVE isquêmico, como abordado adiante. O risco é maior nas fumantes ou nas que usam uma combinação de contraceptivos orais.

Enxaqueca na gravidez

A prevalência de cefaleias do tipo enxaqueca no primeiro trimestre é de 2% (Chen, 1994). Estudos prospectivos, bem como de observação, têm mostrado que a maioria das enxaquecas tem melhorado durante a gravidez (Adeney, 2006; Menon, 2008; Torelli, 2010). Contudo, enxaquecas – especialmente com aura – por vezes aparecem pela primeira vez durante a gravidez. As gestantes com sintomas de enxaqueca preexistentes podem apresentar outros sintomas sugestivos de um distúrbio mais sério e novos sintomas neurológicos devem instigar uma avaliação completa (Dersky, 2006; Heaney, 2010).

Embora o pensamento convencional tenha sido de que a cefaleia tipo enxaqueca não gera riscos maternos ou fetais, vários estudos recentes têm refutado isso (Allais, 2010). Por exemplo, as mulheres com enxaqueca grave nas primeiras oito semanas podem correr um risco levemente aumentado de feto com defeitos de redução do membro (Banhidy, 2006). A pré-eclâmpsia e outras morbidades cardiovasculares também estão aumentadas (Facchinetti, 2009; Sanchez, 2008; Schürks, 2009). Em um estudo de caso-controle de aproximadamente 18,5 milhões de altas relacionadas à gravidez de 2000 até 2003, Bushnell e colaboradores (2009) identificaram uma incidência de códigos de alta por enxaqueca de 185 por 100.000. Os diagnósticos associados e os riscos significativos aumentados foram encontrados para enxaqueca e AVE em 15,8 vezes; infarto do miocárdio, 4,9; doença cardíaca, 2,1; tromboembolismo venoso, 2,4; e pré-eclâmpsia/hipertensão gestacional, 2,3 vezes.

Condução

Os dados são limitados sobre o manejo não farmacológico na gravidez como técnicas de *biofeedback*, acupuntura e estimulação magnética transcraniana (Airola, 2010; Dodick, 2010). A intervenção farmacológica efetiva inclui drogas anti-inflamatórias não esteroides e a maioria das cefaleias tipo enxaqueca respondem a analgésicos simples como ibuprofeno ou paraceta-



mol, em especial se administrados cedo. Devido às idiossincrasias da paciente, a terapia com fármaco multialvo é necessária na maioria dos casos para alívio da enxaqueca (Gonzalez-Hernandez, 2014). A cefaleia grave deve ser tratada de forma agressiva com hidratação intravenosa e antieméticos parenterais e opioides. Embora o sulfato de magnésio intravenoso tenha ganho aceitação nos últimos anos, uma recente metanálise não registrou efeitos benéficos (Choi, 2014). Os derivados da ergotamina são potentes vasoconstritores que devem ser evitados na gravidez (Briggs, 2011).

Os triptanos são agonistas do receptor 5-TH<sub>1B</sub>/2D da serotonina que efetivamente aliviam as cefaleias por meio da vasoconstrição intracraniana (Contag, 2010). Eles também aliviam as náuseas e os vômitos e reduzem em grande parte a necessidade de analgésicos. Podem ser administrados oralmente, por injeção ou como supositório retal, ou como *spray* nasal. A maior experiência é com o sumatriptano que, embora não estudado extensivamente na gravidez, parece seguro (Briggs, 2011; Nezvalová-Henriksen, 2010).

Para mulheres com cefaleia tipo enxaqueca frequente, a terapia profilática oral é autorizada. Amitriptilina, 10 a 150 mg diários; propranolol, 20 a 80 mg três vezes ao dia; ou metoprolol 50 a 100 mg duas vezes ao dia, é seguro na gravidez e tem sido usado com sucesso (Contag, 2010; Lucas, 2009; Marcus, 2007).

### ■ Cefaleias em salvas

Esse raro distúrbio de cefaleia primário é caracterizado pela dor lancinante unilateral grave que se irradia para o rosto e a órbita, durando de 15 a 180 minutos e ocorrendo com sintomas autônomos e agitação. A gravidez não afeta a gravidade do sintoma. As mulheres afetadas devem evitar tabaco e álcool. O manejo agudo inclui terapia com 100% de oxigênio e sumatriptano administrado em uma dose subcutânea de 6 mg (Calhoun, 2010; Francis, 2010). Se recorrente, a profilaxia é administrada usando um agente bloqueador do canal de cálcio.

## DISTÚRBIOS CONVULSIVOS

Os Centers for Disease Control and Prevention relataram que a prevalência de epilepsia em adultos em 2005 era de 1,65% (Kobau, 2008). Existem 1,1 milhão de mulheres americanas em idade reprodutiva que são afetadas. Após as cefaleias, as convulsões são a próxima condição neurológica mais prevalente encontrada nas gestantes e elas complicam 1 em 200 gestações (Brodie, 1996; Yerby, 1994). É importante salientar que a epilepsia é responsável por 13% das mortes maternas no Reino Unido no triênio 2005 a 2007 (Lewis, 2007). Os distúrbios convulsivos também estão associados com o desenvolvimento fetal alterado e podem afetar adversamente outros desfechos da gravidez. É importante salientar que os efeitos teratogênicos de várias medicações anticonvulsivas são inquestionáveis. A American Academy of Neurology e a American Epilepsy Society têm desenvolvido orientações, subsequentemente abordadas, sobre o tratamento nas gestantes. (Harden, 2009a-c).

### ■ Fisiopatologia

Uma convulsão é definida como um distúrbio paroxístico do sistema nervoso central caracterizado por uma descarga neu-

ronal anormal com ou sem perda de consciência. A epilepsia abrange diferentes síndromes cujo aspecto cardinal é uma predisposição a convulsões recorrentes não provocadas. A International League Against Epilepsy Commission on Classification and Terminology recentemente atualizou suas terminologias para convulsões (Berg, 2010a, 2011; Shorvon, 2011). Esse novo esquema de classificação está sob desenvolvimento e, por agora, pode-se dizer que a maioria dos adultos têm convulsões focais ou generalizadas.

### Convulsões focais

Originam-se em uma área localizada do cérebro e afetam uma área correspondentemente localizada na função neurológica. Acredita-se que elas resultem de traumatismo, abscesso, tumor ou fatores perinatais, embora uma lesão específica raramente seja demonstrada. *Convulsões focais sem aspectos cognitivos* começam em uma região do corpo e avançam em direção a outras áreas ipsilaterais do corpo, produzindo movimentos tônicos-clônicos. As convulsões simples podem afetar a função sensorial ou produzir disfunção anatômica ou mudanças psicológicas. A consciência em geral não é perdida e a recuperação é rápida. *Convulsões focais com aspectos cognitivos* são muitas vezes precedidas por aura e seguidas por prejuízo à consciência manifestado por súbita interrupção comportamental ou olhar fixo inerte. Os movimentos involuntários como de pegar ou morder os lábios são comuns.

### Convulsões generalizadas

As convulsões generalizadas envolvem ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente e podem ser precedidas por aura antes de uma perda abrupta de consciência. Há um forte componente hereditário. Nas *convulsões do tipo grande mal*, a perda de consciência é seguida por contrações clônicas de todas as extremidades enquanto os músculos gradualmente relaxam. O retorno à consciência é gradual e a paciente pode permanecer confusa e desorientada durante várias horas. As convulsões ausentes, também chamadas de “pequeno mal”, são uma forma de epilepsia generalizada que envolve uma breve perda de consciência sem atividade muscular, sendo caracterizadas por recuperação imediata da consciência e orientação.

### ■ Causas das convulsões

Algumas causas identificáveis de distúrbios convulsivos em adultos jovens incluem traumatismo craniano, abstinência induzida de álcool e outras drogas, tumores cerebrais, anormalidades bioquímicas e malformações arteriovenosas. Uma procura por essas causas é prudente com um distúrbio de convulsão de novo início na mulher grávida. O diagnóstico de epilepsia idiopática é o de exclusão.

### ■ Aconselhamento pré-concepcional

As mulheres com epilepsia devem ser submetidas à educação e ao aconselhamento antes da gravidez ([Capítulo 8](#)). A suplementação com 0,4 mg de ácido fólico por dia é iniciada pelo menos um mês antes da concepção. A dose é aumentada para 4 mg quando a mulher está tomando medicação antiepiléptica antes de engravidar. Essas medicações são avaliadas e ajustadas com o objetivo de monoterapia, usando a menor medicação teratogênica. Se isso não for possível, então são feitas tentativas para reduzir o número de medicações usadas e usá-las na mais baixa



dose efetiva (Dunlop, 2008). A interrupção da medicação deve ser considerada se uma mulher estiver livre das convulsões por dois anos ou mais.

Epilepsia durante a gravidez

As maiores ameaças relacionadas à gravidez em mulheres com epilepsia são os índices de convulsões aumentados e os riscos de malformações fetais. O controle da convulsão é a principal prioridade. Estudos anteriores descreveram uma piora da atividade convulsiva durante a gravidez, contudo, hoje isso não é tão comum devido aos fármacos mais efetivos. Estudos contemporâneos citam aumento na atividade convulsiva em apenas 20 a 30% das gestantes (Mawer, 2010; Vajda, 2008; Viinikainen, 2006). As mulheres que estão livres da convulsão por pelo menos nove meses antes da concepção provavelmente permanecerão assim durante a gravidez (Harden, 2009b).

A frequência aumentada de epilepsia é muitas vezes associada a níveis de anticonvulsivantes diminuídos e, em virtude disso, subterapêuticos, um limiar de epilepsia mais baixo ou ambos. Um número expressivo de alterações associadas à gravidez pode resultar em níveis séricos subterapêuticos. Estes incluem náusea e vômito, motilidade gastrointestinal diminuída, uso de antiácido que diminui a absorção do fármaco, hipervolemia da gravidez compensada pela ligação de proteína, indução de enzimas hepáticas como citocromo-oxidase, enzimas placentárias que metabolizam fármacos e aumento da filtração glomerular que acelera a liberação do fármaco. É importante salientar que algumas mulheres interrompem a medicação devido a preocupações teratogênicas. Por fim, o limiar da epilepsia pode ser afetado pela privação do sono relacionada à gravidez, bem como hiperventilação e dor durante o trabalho de parto.

Complicações da gravidez

As mulheres com epilepsia têm um pequeno aumento no risco de algumas complicações na gravidez (Borthen, 2011; Harden,

2009b). Um estudo de base populacional da Islândia descobriu que as mulheres epiléticas tinham o dobro no aumento da taxa de cesariana (Olafsson, 1998). Em um estudo de coorte de Montreal, Richmond e colaboradores (2004) relataram uma incidência aumentada de hipertensão não proteinúrica e indução do trabalho de parto. A partir de um estudo sueco de 1.207 mulheres epiléticas, Pilo e colaboradores (2006) relataram um aumento de 1,5 na incidência de cesariana, pré-eclâmpsia e hemorragia pós-parto. As taxas de depressão pós-parto também foram registradas como aumentadas nas mulheres epiléticas (Turner, 2009). Por fim, crianças de mães epiléticas têm um risco de 10% de desenvolver distúrbio convulsivo.

Malformações embriofetais

Durante anos foi difícil separar os efeitos da epilepsia *versus* sua terapia como a causa primária de malformações fetais. Como abordado no Capítulo 8, acredita-se agora que a epilepsia não tratada não está associada a um aumento na taxa de malformação fetal (Thomas 2008; Viinikainen, 2006). Porém, o feto de uma mãe epilética que toma medicações anticonvulsivantes possui um risco indubitavelmente aumentado de malformações congênitas. Além disso, a monoterapia está associada a um índice de defeito no nascimento mais baixo em comparação à terapia com agentes múltiplos. Assim, se necessário, aumentar a dosagem da monoterapia é, pelo menos inicialmente, preferível do que adicionar outro agente (Bauhimschi, 2009).

Os fármacos específicos, quando administrados de forma isolada, aumentam a taxa de malformação (Capítulo 12). Alguns destes são listados na Tabela 60-2. A fenitoína e o fenobarbital aumentam a taxa de malformação maior em 2 a 3 vezes acima da linha de base (Perucca, 2005; Thomas, 2008). Um teratôgeno particularmente potente é o valproato, que possui um efeito dependente da dose e aumenta o risco de malformação em 4 a 8 vezes (Eadie, 2008; Klein, 2014; Wyszynski, 2005). Em geral, com a politerapia, o risco aumenta com cada fármaco adicionado. Pelo menos neste momento, as novas medicações antiepiléticas são reportadas como não tendo associações a um

TABELA 60-2 Efeitos teratogênicos das medicações anticonvulsivas comuns

Fármaco	Anormalidades descritas	Afetados	Risco embriofetal <sup>a</sup>
Valproato	Defeitos do tubo neural, fissuras, anomalias cardíacas, retardo de desenvolvimento associado	10% com monoterapia; mais alto com politerapia	Sim
Fenitoína	Síndrome de hidantoína fetal – anomalias craniofaciais, hipoplasia da unha dos dedos, deficiência de crescimento, retardo de desenvolvimento, anomalias cardíacas, fendas	5 a 11%	Sim
Carbamazepina; oxacarbazepina	Síndrome de hidantoína fetal, como acima, espinha bífida	1 a 2%	Sim
Fenobarbital	Fissuras, anomalias cardíacas, malformações do trato urinário	10 a 20%	Sugerido
Lamotrigina	Aumento no risco de fissuras (dados registrados)	Até 1% (4 a 10 vezes mais alto do que o esperado)	Sugerido
Topiramato	Fendas	2 a 3% (15 a 20 vezes mais alto do que o esperado)	Sugerido
Levetiracetam	Teórico – anormalidades esqueléticas; prejuízo no crescimento em animais	Observações preliminares	Sugerido

<sup>a</sup>Categorias de risco de Briggs, 2011; Holmes, 2008; Hunt, 2008; Meador, 2009; Morrow, 2006; U.S. Food and Drug Administration, 2011.



risco acentuadamente aumentado de defeitos no nascimento (Molgaard-Nielson, 2011).

### Manejo na gravidez

O principal objetivo é a prevenção de convulsões. Para que isso ocorra, o tratamento para náuseas e vômitos deve ser oferecido, devem ser evitados estímulos provocadores de convulsão e a complacência à medicação deve ser enfatizada. A menor quantidade necessária de anticonvulsivos é administrada na mais baixa dosagem efetiva para o controle da epilepsia. Embora alguns médicos monitorem os níveis de fármaco no soro rotineiramente durante a gravidez, esses níveis podem ser duvidosos por causa da ligação de proteína alterada. Os níveis livres ou soltos de fármacos, embora mais úteis, não estão amplamente disponíveis. Além disso, não há evidência de que tal monitoramento melhore o controle de convulsão (Adab, 2006). Por essas razões, os níveis dos fármacos podem ser mensurados apenas após as convulsões ou se houver suspeita de não complacência. Alguns dos mais recentes agentes, como lamotrigina e oxcarbazepina, podem ser mais amenos ao monitoramento do nível de fármaco no soro (Harden, 2009a, Pennell, 2008).

Para as mulheres que estão tomando fármacos anticonvulsivos, um exame sonográfico direcionado no segundo trimestre é recomendado por alguns médicos para procurar anomalias (**Capítulo 10**). O teste para avaliar o bem-estar fetal geralmente não é indicado para mulheres com epilepsia não complicada.

### Amamentação e contracepção

Existe limitação na disponibilidade de dados sobre a segurança da amamentação com as variadas medicações anticonvulsivas. Entretanto, nenhum efeito nocivo óbvio, como aspectos cognitivos em longo prazo, foi relatado (Briggs, 2011; Harden, 2009c). Alguns dos agentes anticonvulsivos estão associados ao aumento nas falhas dos contraceptivos orais. Assim, outros métodos mais confiáveis devem ser considerados (**Capítulo 38**).

## DOENÇAS CEREBROVASCULARES

Anormalidades da circulação cerebrovascular incluem AVE, isquêmico e hemorrágico, bem como anomalias anatômicas, como malformações arteriovenosas e aneurismas. A atual pandemia de obesidade nos EUA, junto com aumentos concomitantes de doenças cardíacas, hipertensão e diabetes, também resultou em aumento na prevalência de AVE (Centers for Disease Control and Prevention, 2012). As mulheres têm um risco de AVE durante toda a vida mais alto que os homens, bem como taxas de mortalidade associadas ao AVE mais altas (Martinez-Sanchez, 2011, Roger, 2012). Além disso, a gravidez aumenta o risco imediato e durante a vida de AVE isquêmico e hemorrágico (Jamieson, 2010; Jung, 2010).

O acidente vascular encefálico é relativamente incomum em mulheres grávidas, mas contribui de modo significativo para a mortalidade materna. As incidências registradas de AVE na gravidez variam de 1,5 a 71 por 100.000 gestações (James, 2005; Kuklina, 2011; Scott, 2012). A incidência é crescente enquanto medida por hospitalizações para AVE relacionadas à gravidez (Callaghan, 2008; Kuklina, 2011). É importante salientar que a maioria está associada a distúrbios de hipertensão ou à doença cardíaca. Quase 9% da taxa de mortalidade relacio-

nada à gravidez nos EUA deve-se a acidentes cerebrovasculares, com 33% estando associadas à pré-eclâmpsia (Berg, 2010b).

### Fatores de risco

A maioria dos AVEs na gravidez se manifesta durante o trabalho de parto ou parto ou no puerpério. Em um estudo de 2.850 AVEs relacionados à gravidez, cerca de 10% se desenvolveram no anteparto, 40% intraparto e quase 50% no pós-parto (James, 2005). Vários fatores de risco – não relacionados e relacionados à gravidez – foram registrados de estudos que incluíam mais de 10 milhões de gestações. Estes incluíam idade avançada, enxaquecas, hipertensão, obesidade e diabetes, distúrbios cardíacos como endocardite, prótese valvular e forame oval, e tabagismo. Aqueles relacionados à gravidez incluem distúrbios de hipertensão, diabetes gestacional, hemorragia obstétrica e cesariana. Até agora, os fatores de risco mais comuns são os distúrbios de hipertensão associados à gravidez. Como observado, 33% dos AVEs estão associados à hipertensão gestacional e há um aumento de 3 a 8 vezes no risco de AVE em mulheres hipertensas comparadas com as normotensas (Scott, 2012; Wang, 2011). As mulheres com pré-eclâmpsia submetidas à anestesia geral podem correr um risco mais alto de AVE em comparação com aquelas que recebem anestesia neuraxial (Huang, 2010). Outro fator de risco para AVE periparto é a cesariana, que aumenta em 1,5 vez o risco em comparação com o parto vaginal (Lin, 2008).

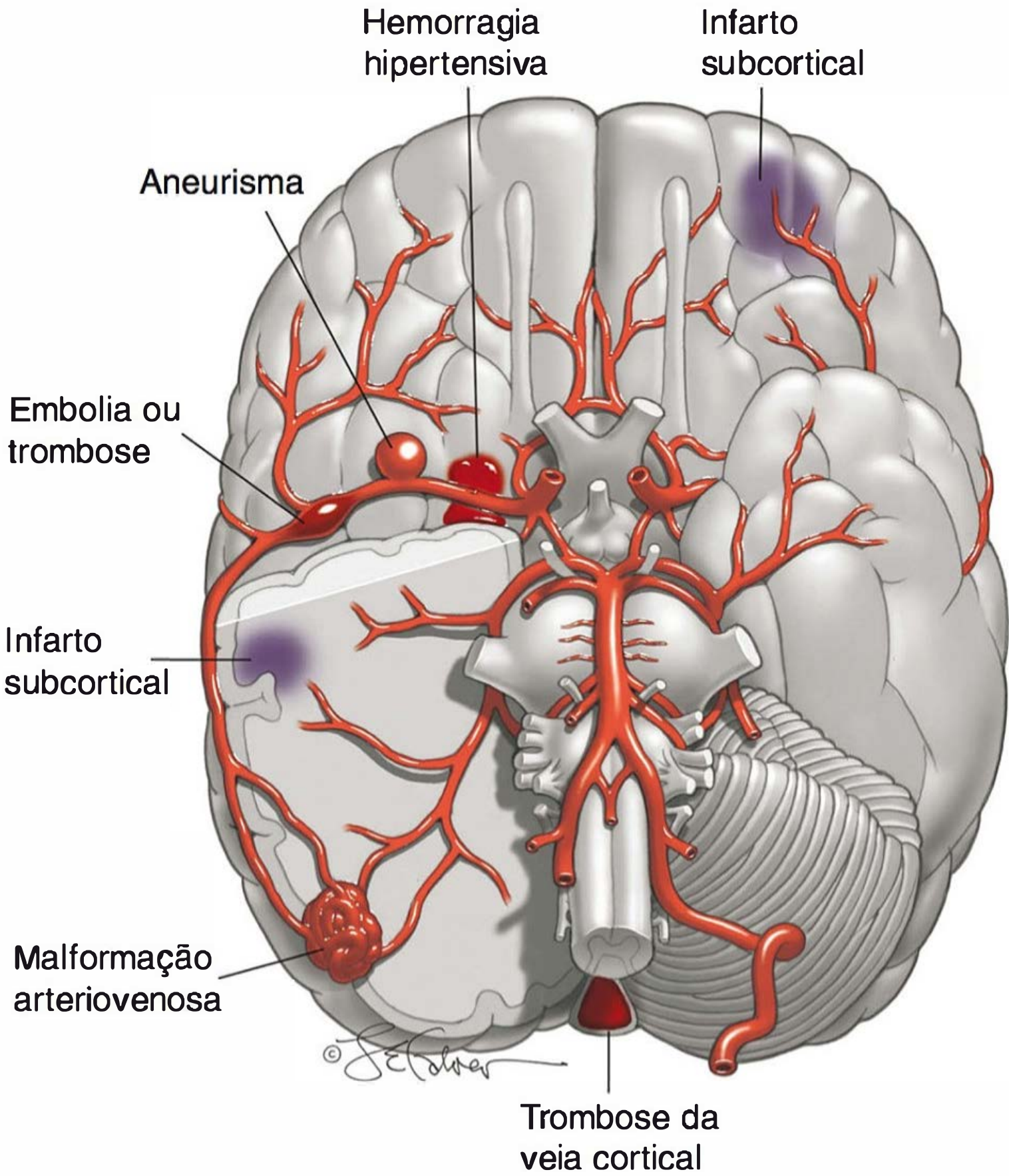
Os efeitos induzidos pela gravidez sobre a hemodinâmica cerebrovascular são incertos quando relacionados à hemorragia intracraniana. Embora o fluxo sanguíneo cerebral *diminua* em 20% do segundo trimestre até o termo, é importante salientar que ele *aumenta* significativamente com a hipertensão gestacional (Zeeman, 2003, 2004b). Tal hiperfusão poderia, pelo menos intuitivamente, ser perigosa nas mulheres com determinadas anomalias vasculares.

### Acidente vascular encefálico isquêmico

A oclusão ou embolização aguda de um vaso sanguíneo intracraniano causa isquemia cerebral, que pode resultar em morte tecidual (**Figura 60-1**). As condições e etiologias associadas mais comuns de AVE isquêmico são mostradas na **Tabela 60-3**. Um ataque isquêmico transitório (AIT) é causado por isquemia reversível e os sintomas em geral duram menos de 24 horas. Com o acidente vascular encefálico, as pacientes geralmente apresentam início súbito de cefaleia grave, hemiplegia ou outros déficits neurológicos, ou, às vezes, convulsões. Em contraste, sintomas neurológicos focais acompanhados por aura geralmente significam um primeiro episódio de enxaqueca (Lieberman, 2008).

A avaliação de um AVE isquêmico inclui ecocardiografia e imagem craniana com TC, RM ou angiografia. Os lipídeos no soro são medidos com a advertência de que seus valores são distorcidos pela gravidez normal (Apêndice). Os anticorpos antifosfolipídeos e o lúpus anticoagulante são procurados, pois causam até 33% dos AVEs isquêmicos em mulheres saudáveis (**Capítulo 59**). Da mesma forma, os testes para síndromes falciformes são concluídos quando indicados. Com uma avaliação detalhada, a maioria das causas pode ser identificada, embora o tratamento nem sempre esteja disponível. Algumas destas incluem embolia associada ao coração, à vasculite ou à vasculopatia, como a doença de Moyamoya (Ishimori, 2006; Miyakoshi, 2009; Simolke, 1991).





**FIGURA 60-1** Ilustração de um cérebro mostrando vários tipos de AVEs observados na gravidez: (1) infarto subcortical (pré-eclâmpsia), (2) hemorragia de hipertensão, (3) aneurisma, (4) embolia ou trombose na artéria cerebral média, (5) malformação arteriovenosa e (6) trombose da veia cortical.

**TABELA 60-3** Alguns distúrbios associados ou causas de acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico durante a gravidez e o puerpério

Acidente vascular encefálico isquêmico	Acidente vascular encefálico hemorrágico
Pré-eclâmpsia	Hipertensão crônica
Trombose arterial	Pré-eclâmpsia
Trombose venosa	Malformação arteriovenosa
Anticoagulante lúpico	Aneurisma sacular
Anticorpos antifosfolípideo	Angioma
Trombofilias	Cocaína, metanfetaminas
Enxaqueca induzida	Vasculopatia
Embolia paradoxal	
Cardioembolia	
Hemoglobinopatia falciforme	
Dissecção arterial	
Vasculite	
Doença de Moyamoya	
Cocaína, anfetaminas	

De Smith, 2012; Yager, 2012.

Síndrome de pré-eclâmpsia

Nas mulheres em idade reprodutiva, uma significativa proporção de AVEs isquêmicos relacionados à gravidez é causada por hipertensão gestacional e síndrome de pré-eclâmpsia (Jeng, 2004). Como mostrado na **Figura 60-1**, as áreas de edema perivascular subcortical e hemorragia petequial podem avançar para um infarto cerebral (Aukes, 2007, 2009; Zeeman, 2004a). Embora geralmente sejam clinicamente manifestados por uma convulsão de eclâmpsia, algumas mulheres sofrerão um AVE sintomático de um infarto cortical maior (**Capítulo 40**).

Outras condições com achados similares à pré-eclâmpsia incluem *microangiopatias trombóticas* (**Capítulo 56**) e a *síndrome de vasoconstrição cerebral reversível* (**Capítulo 40**). Esta última, que também é chamada de *angiopatia pós-parto*, pode causar edema cerebral extenso com necrose, bem como infarto generalizado com áreas de hemorragia (Katz, 2014; Ramnarayan, 2009; Singhal, 2009).

Embolia cerebral

Esses AVEs geralmente envolvem a artéria cerebral média (ver **Figura 60-1**). Eles são mais comuns durante a última metade da gravidez ou o início do puerpério (Lynch, 2001). O diagnóstico pode ser feito com confiança apenas após a trombose e a hemorragia terem sido excluídas. O diagnóstico de tromboembolismo é mais correto se uma fonte embólica for identificada. A hemorragia pode ser de difícil exclusão porque a embolização e a trombose são acompanhadas por infarto hemorrágico. A embolia paradoxal é uma causa incomum, mesmo considerando que mais de 25% dos adultos têm um forame oval patente por meio do qual os tromboembolismos venosos do lado direito são deportados (Kizer, 2005; Scott, 2012). O fechamento do forame pode não melhorar os desfechos nestas pacientes, contudo, esse procedimento tem sido feito durante a gravidez (Dark, 2011; Furlan, 2012). As variadas causas cardioembólicas de AVE incluem arritmias, em especial fibrilação atrial, lesões valvulares, prolapso da valva mitral, trombo mural, endocardite infecciosa e miocardiopatia periparto.

O controle do acidente vascular encefálico embólico consiste em medidas de suporte e terapia antiplaquetária. A terapia trombolítica e a anticoagulação são, atualmente, aspectos controversos (Kizer, 2005; Li, 2012).

Trombose da artéria cerebral

A maioria dos AVEs trombóticos afeta indivíduos mais velhos e é causada por aterosclerose, especialmente na artéria carótica interna. A maioria dos casos é precedida por um ou mais ataques isquêmicos transitórios. O *ativador de plasminogênio tecidual recombinante – rtPA* ou *alteplase* – é recomendado se a paciente estiver na janela das primeiras 3 horas, se houver déficit neurológico mensurável e se a imagem neurológica tiver excluído a hemorragia. Isso pode ser usado na gravidez. Um risco principal é a transformação hemorrágica de um acidente vascular encefálico isquêmico em cerca de 5% das pacientes tratadas (van der Worp, 2007).



### Trombose venosa cerebral

Em um estudo de 10 centros nos EUA, 7% das trombooses venosas encefálicas estavam associadas à gravidez (Wasay, 2008). Ainda assim, a trombose venosa encefálica associada à gravidez é rara em países desenvolvidos, com incidências relatadas que variam de 1 em 11.000 para 1 em 45.000 gestações (Lanska, 1997; Simolke, 1991). Na Nationwide Inpatient Sample de mais de 8 milhões de partos, James e colaboradores (2005) observaram que a trombose venosa causou apenas 2% dos acidentes vasculares encefálicos durante a gravidez (Saposnik, 2011). Existem várias causas que predispõem e o maior risco está no final da gravidez e no puerpério.

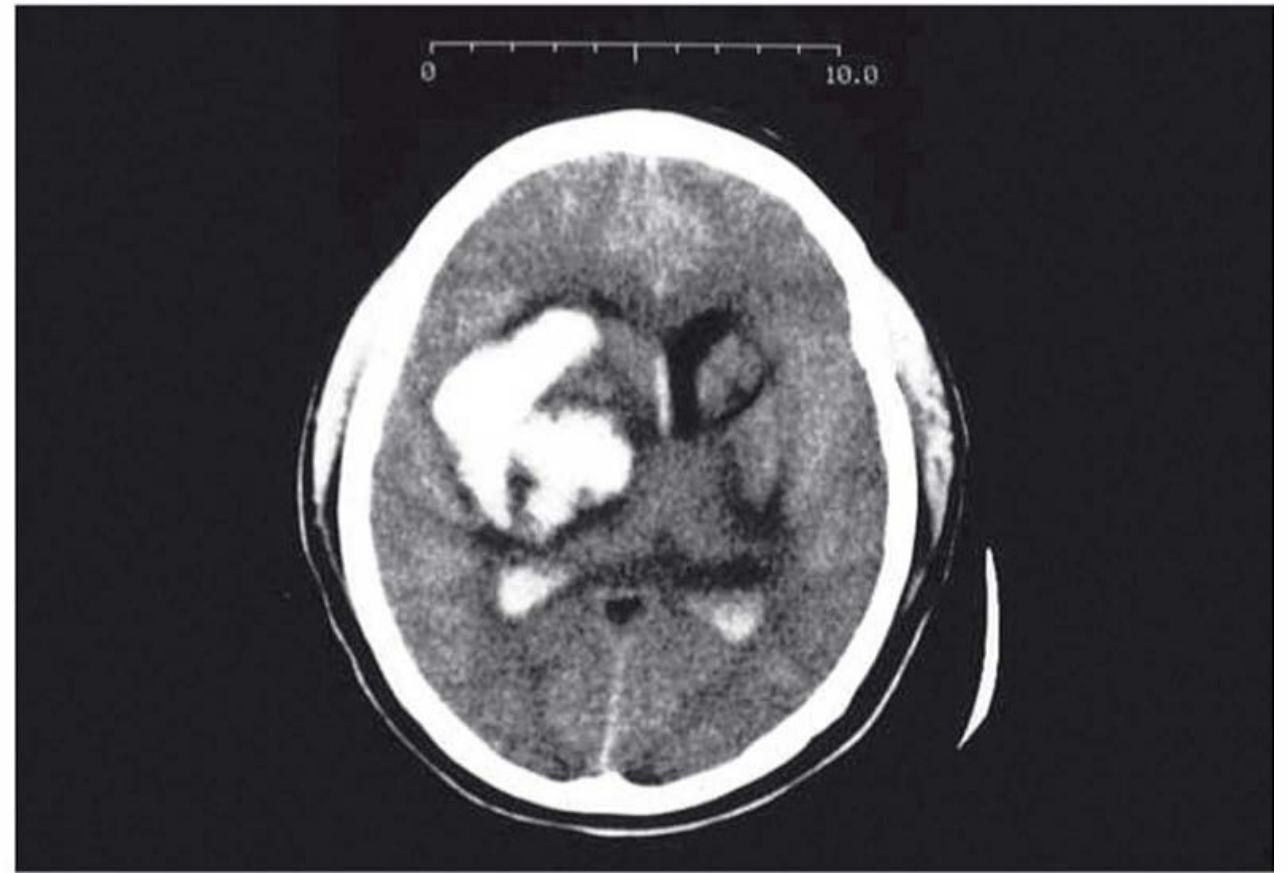
A trombose do seio venoso sagital lateral ou superior geralmente ocorre no puerpério e muitas vezes em associação com pré-eclâmpsia, sepse ou trombofilias (ver [Figura 60-1](#)). Ela é mais comum em pacientes com trombofilias herdadas, anticoagulante lúpico ou anticorpos antifosfolipídeos ([Capítulos 52 e 59](#)). A cefaleia é o sintoma presente mais comum, déficits neurológicos são comuns e até 33% das pacientes têm convulsões (Wasay, 2008). O diagnóstico é feito com venografia por RM (Saposnik, 2011).

O manejo inclui anticonvulsivantes para epilepsias e, embora a heparinização seja recomendada por muitos, sua eficácia é controversa (de Freitas, 2008; Saposnik, 2011; Smith, 2012). Os antimicrobianos são administrados se houver tromboflebite séptica e a terapia fibrinolítica é reservada para aquelas mulheres que não possuem a anticoagulação sistêmica. O prognóstico para trombose venosa na gravidez é melhor do que para mulheres não grávidas e as taxas de mortalidade são menores que 10% (McCaulley, 2011). A taxa de recorrência é de 1 a 2% durante a gravidez subsequente (Mehraein, 2003).

### Risco de recorrência de AVE isquêmico

As mulheres com AVE isquêmico prévio têm baixo risco de recorrência durante uma gravidez subsequente, a menos que uma causa específica persistente seja identificada. Lamy e colaboradores (2000) acompanharam 37 mulheres com um acidente vascular encefálico isquêmico durante a gravidez ou no puerpério e nenhuma das 24 gestações subsequentes foi complicada por acidente vascular encefálico recorrente. Em outro estudo com 23 mulheres que tiveram AVEs pré-gestacionais a partir de uma variedade de causas, houve 35 gestações subsequentes sem uma recorrência de AVE (Coppage, 2004). Por fim, em um estudo de acompanhamento com 1.770 mulheres não grávidas com AVE isquêmico relacionado aos antifosfolipídeos, os investigadores não registraram diferenças no risco de recorrência, contanto que o tratamento preventivo tenha sido oferecido com varfarina ou ácido acetilsalicílico (Levine, 2004). Em outro estudo de mulheres não grávidas, o ácido acetilsalicílico em dose baixa após o tromboembolismo venoso diminuiu o risco de AVE subsequente (Brighton, 2012).

Atualmente, não existem orientações concretas sobre a profilaxia nas mulheres grávidas com uma história de acidente vascular encefálico (Helms, 2009). A American Heart Association salienta a importância de controlar fatores de risco como hipertensão e diabetes (Furie, 2011). As mulheres com síndrome do anticorpo antifosfolipídeo ou determinadas condições cardíacas devem ser consideradas para anticoagulação profilática, como abordado nos [Capítulos 49 e 59](#).



**FIGURA 60-2** Grande hemorragia intracerebral causada por acidente vascular encefálico hipertensivo.

### Acidente vascular encefálico hemorrágico

As duas categorias distintas de sangramento intracraniano espontâneo são hemorragias intracerebral e subaracnóidea. Os sintomas de um AVE hemorrágico são similares aos de um AVE isquêmico. Sua diferenciação apenas é possível com imagem por TC ou RM (Morgenstern, 2010).

#### Hemorragia intraencefálica

O sangramento para o parênquima cerebral é mais causado pela ruptura espontânea de pequenos vasos previamente danificados pela hipertensão crônica, como representado na [Figura 60-1](#) (Qureshi, 2001; Takebayashi, 1983). Nos acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos associados à gravidez, como aquele mostrado na [Figura 60-2](#), muitas vezes há uma hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta (Cunningham, 2005, Martin, 2005). Devido à sua localização, este tipo de hemorragia possui taxas de mortalidade e morbidade muito mais elevadas do que a hemorragia subaracnóidea (Morgenstern, 2010). A hipertensão crônica exclusivamente está associada a *microaneurismas de Charcot-Bouchard* dos ramos penetrantes na artéria cerebral média. A ruptura induzida pela pressão causa ruptura no putame, tálamo, substância branca adjacente, ponte e cerebelo. Nas 28 mulheres descritas por Martin e colaboradores (2005), metade foi a óbito e a maioria das sobreviventes teve incapacidades permanentes. Isso destaca a importância do manejo adequado da hipertensão gestacional – em especial a hipertensão sistólica – para prevenir a patologia cerebrovascular ([Capítulo 40](#)).

#### Hemorragia subaracnóidea

Em um estudo de 639 casos de hemorragia subaracnóidea relacionada à gravidez da Nationwide Inpatient Sample, a incidência foi de 5,8 por 100.000 gestações, com 50% sendo no pós-parto (Bateman, 2012). Esses sangramentos são mais provavelmente causados por uma malformação cerebrovascular subjacente em uma paciente normal em outros aspectos (ver [Figura 60-1](#)). Os aneurismas saculares ou “âmora” causam 80% de todas as hemorragias subaracnóideas. Os casos remanescentes são causados por malformação arteriovenosa rompida, coagulopatia, angiopatia, trombose venosa, infecção, abu-



so de drogas, tumores ou trauma. Tais casos são incomuns, e um aneurisma rompido ou angioma ou sangramento de uma malformação vascular tem uma incidência de 1 em 75.000 gestações. Embora esta frequência não seja diferente daquela na população geral, a taxa de mortalidade durante a gravidez é registrada como sendo tão alta quanto 35%.

**Aneurisma intraencefálico.** Cerca de 2 a 5% dos adultos têm essa lesão (ver [Figura 60-1](#)). Apenas uma pequena porcentagem rompe, aproximadamente 0,1% para aneurismas menores que 10 mm e 1% para os maiores que 10 mm (Smith 2008). A maioria dos aneurismas identificados durante a gravidez surge do polígono de Willis e 20% são múltiplos (Stoodley, 1998). A gravidez não aumenta o risco de ruptura do aneurisma. Contudo, devido a sua alta prevalência, eles têm mais probabilidade de causar sangramento subaracnóideo do que outras causas (Hirsch, 2009; Tiel Groenestege, 2009). Os aneurismas têm mais propensão ao sangramento durante a segunda metade da gravidez, apenas cerca de 20% sangram durante a primeira metade (Dias, 1990).

O sintoma cardinal de uma hemorragia subaracnóidea proveniente de um aneurisma rompido é uma cefaleia grave súbita, acompanhada por mudanças visuais, anomalias nervosas cranianas, déficits neurológicos focais ou consciência alterada. As pacientes costumam ter sinais de irritação meníngea, náusea e vômito, taquicardia, hipertensão transitória, febre de grau baixo, leucocitose e proteinúria. O pronto diagnóstico e o tratamento podem prevenir complicações potencialmente letais. A American Heart Association recomenda imagem por TC craniana de não contraste como primeiro teste diagnóstico, embora a imagem por RM possa ser superior (Chalela, 2007; Connolly, 2012).

O tratamento inclui repouso no leito, analgesia e sedação com monitoramento neurológico e controle restrito da pressão arterial. O reparo de um aneurisma potencialmente acessível durante a gravidez depende, em parte, do risco de hemorragia recorrente *versus* os riscos cirúrgicos. Em pacientes não grávidas, apenas com o tratamento conservador, o risco de sangramento subsequente do aneurisma é de 20 a 30% para o primeiro mês e 3% ao ano. O risco de um novo sangramento é mais alto nas primeiras 24 horas e a hemorragia recorrente leva à morte em 70% dos casos.

O reparo inicial é feito com clipagem do aneurisma ou por colocação de bobina endovascular concluído usando angiografia fluoroscópica, ainda na tentativa de limitar a exposição à radiação. Para as mulheres distantes do termo, o reparo sem anestesia hipotensiva parece ideal. Para as mulheres próximas ao termo, a cesariana seguida por reparo do aneurisma é uma consideração e nós temos feito isto com sucesso em vários casos. Para aneurismas reparados antes ou durante a gravidez, a maioria permite o parto vaginal se for distante do reparo do aneurisma. A questão é que esse tempo é relativo; para alguns, dois meses são suficientes, porém o tempo real para a cura é desconhecido. Para mulheres que sobrevivem à hemorragia subaracnóidea, mas nas quais o reparo cirúrgico não é feito, nós concordamos com Cartlidge (2000), sobre ser contra a natureza, ou seja, somos a favor da cesariana.

**Malformação arteriovenosa.** Esses são conglomerados anormais focais congênitos de artérias e veias dilatadas com desorganização subarteriolar (ver [Figura 60-1](#)). Elas carecem de capilares e têm derivação arteriovenosa resultante. Embora incerto, o risco de sangramento pode aumentar com a idade

gestacional. Quando as malformações arteriovenosas (MAV) sangram, metade o fazem no espaço subaracnóideo, enquanto a outra metade é hemorragia intraparenquimal com extensão subaracnóidea (Smith, 2008). Elas são incomuns e estima-se que ocorram em 0,01% da população geral. O sangramento não parece ser mais provável durante a gravidez (Finnerty, 1999; Horton, 1990). As MAVs são correspondentemente raras durante a gravidez e no estudo do Parkland Hospital houve apenas 1 MAV em quase 90.000 partos (Simolke, 1991).

O tratamento das MAVs em pacientes não grávidas é, em grande escala, individualizado. Não há consenso se todas aquelas que são acessíveis devem ser ressecionadas. Isso depende também se a lesão é sintomática ou um achado acidental; de anatomia e tamanho; presença de aneurisma associado, que é encontrada em até 60%; e, em especial, se a lesão sangrou ou não. Após a hemorragia, o risco de sangramento recorrente nas lesões não reparadas é de 6 a 20% no primeiro ano e 2 a 4 % anualmente daqui em diante (Friedlander, 2007; Smith, 2008). O índice de mortalidade com as MAVs que sangram é de 10 a 20%. Na gravidez, a decisão de operar geralmente é baseada em considerações neurocirúrgicas, e Friedlander (2007) recomenda uma forte consideração para o tratamento se ocorrer sangramento. Por causa do alto risco de hemorragia recorrente de uma lesão não ressecada ou inoperável, somos a favor da cesariana. Um caso incomum de regressão espontânea de uma MAV cerebral foi descrito (Couldwell, 2011).

## DOENÇAS DESMIELINIZANTES OU DEGENERATIVAS

As doenças *desmielinizantes* são distúrbios neurológicos caracterizados por destruição focal imunomediada ou por destruição desigual das bainhas de mielina acompanhadas por uma resposta inflamatória. As doenças degenerativas são multifatoriais e caracterizadas por morte neuronal progressiva.

### Esclerose múltipla

Nos EUA, a esclerose múltipla (EM) é a segunda causa (atrás apenas do traumatismo) de incapacidade neurológica na idade adulta média (Hauser, 2012b). Como a EM afeta duas vezes mais as mulheres que os homens e geralmente começa aos 20 e 30 anos, as mulheres em idade reprodutiva são mais suscetíveis. O índice de recorrência familiar da EM é de 15% e a incidência na prole é aumentada em 15 vezes.

A característica desmielinizante desse distúrbio resulta da destruição autoimune mediada predominantemente pela célula T de oligodendrócitos que sintetizam a mielina. Há uma suscetibilidade genética e provavelmente um desencadeador ambiental como a exposição a certas bactérias e viroses, por exemplo, *Chlamydia pneumoniae*, herpes-vírus humano 6 ou vírus Epstein-Barr (Frohmman, 2006; Goodin, 2009).

Existem quatro tipos clínicos de esclerose múltipla (Hauser, 2012b):

1. *EM forma remitente recorrente* é responsável pela apresentação inicial em 85% dos indivíduos afetados. Ela é caracterizada por episódios recorrentes imprevisíveis de disfunção neurológica focal ou multifocal seguida pela recuperação total. Com o tempo, contudo, a recidiva leva a déficits persistentes.



2. *EM progressiva secundária* é quando a doença em forma remittente recorrente começa a procurar um curso descendente progressivo após cada recidiva. Todos os pacientes provavelmente desenvolverão esse tipo.
3. *EM progressiva primária* é responsável por 15% dos casos. Ela é caracterizada por progressão gradual da incapacidade a partir da época do diagnóstico inicial.
4. *EM recorrente progressiva* refere-se à EM progressiva primária com recidivas aparentes.

Os sintomas clássicos incluem perda sensorial, sintomas visuais a partir de neurite ótica, fraqueza, parestesias e uma série de outros sintomas neurológicos. Quase 75% das mulheres com neurite ótica isolada desenvolvem esclerose múltipla em 15 anos. O diagnóstico clínico é confirmado pela RM e análise do líquido cefalorraquidiano (LCS). Em mais de 95% dos casos, a imagem por RM mostra placas de substância branca multifocal características que representam áreas discretas de desmielinização, como as mostradas na [Figura 60-3](#). Sua aparência e extensão são menos úteis para a resposta ao tratamento. De maneira similar, Kuhle e colaboradores (2007) relataram que a identificação dos anticorpos no soro contra a glicoproteína oligodendrocitária de mielina (GOM) e a proteína básica de mielina (PBM) não é preditiva da atividade recorrente da doença.

### Efeitos da gravidez sobre a EM

O *Pregnancy In Multiple Sclerosis (PRIMS)* é um estudo multicêntrico prospectivo europeu no qual 254 gestações foram descritas (Vukusic, 2006). Um achado principal foi a redução confirmada de 70% no risco de recidiva durante a gravidez, mas com uma taxa de recidiva significativamente aumentada no pós-parto. Isso pode estar relacionado ao aumento nos números induzidos pela gravidez de linfócitos T auxiliares com uma razão de T2/T1 aumentada (Airas, 2008). Em uma metanálise de mulheres com mais de 1.200 gestações complicadas pela esclerose múltipla, sua taxa de recidiva foi 0,4 por ano antes da gravidez; 0,26 por ano durante a gravidez e isso aumentou para 0,7 por ano após a gravidez (Finkelsztejn, 2011). Os fatores associados à recidiva pós-parto incluem uma alta taxa de recidiva

antes da gravidez, recidiva durante a gravidez e alto escore de incapacidade por EM (Portaccio, 2014; Vukusic, 2006). A amamentação não tem efeito aparente sobre as recidivas pós-parto (Airas, 2010; Portaccio, 2011).

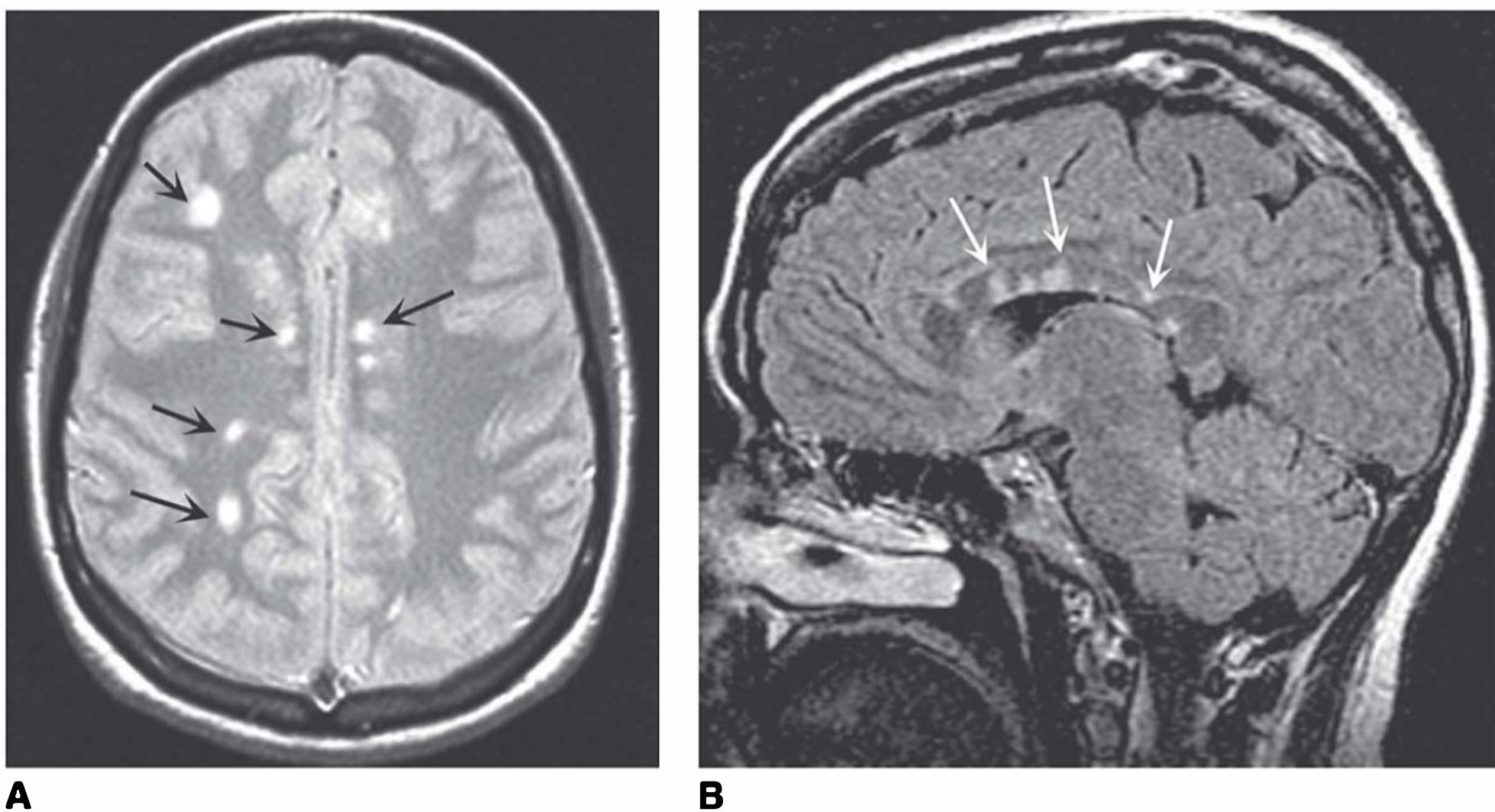
### Efeitos da EM sobre a gravidez

Em geral, não existem efeitos adversos sobre os desfechos da gravidez com a doença não complicada. Algumas mulheres podem se cansar com mais facilidade; aquelas com disfunção da bexiga são predispostas à infecção urinária; e as mulheres com lesão espinal em T6 ou acima dela correm risco de disreflexia autônoma. Dahl e colaboradores (2006) descreveram 449 destas gestações e eles registraram taxa de indução de trabalho de parto mais alta e segundo estágio de trabalho de parto mais longo. A taxa de indução mais alta, bem como as operações eletivas, contribuíram para o aumento geral na taxa de cesariana. Eles também registraram desfechos em 649 mulheres afetadas e descreveram um baixo peso médio ao nascer mais baixo, porém similar à taxa de mortalidade perinatal comparada com à dos controles (Dahl, 2005). Outros estudos têm corroborado que a EM não afeta significativamente os desfechos neonatais e obstétricos (Finkelsztejn, 2011).

### Manejo durante a gravidez e o puerpério

Os objetivos são cessar ataques agudos ou iniciais, empregar agentes modificadores da doença e fornecer alívio sintomático. Alguns tratamentos podem precisar ser modificados durante a gravidez. Os ataques agudos ou iniciais são tratados com alta dose intravenosa de metilprednisolona, 500 a 1.000 mg diárias por 3 a 5 dias, seguida pela prednisona oral durante duas semanas. A troca plasmática pode ser considerada. O alívio sintomático pode ser fornecido por analgésicos: carbamazepina, fenitoína ou amitriptilina para dor neurogênica; baclofeno para espasticidade; bloqueador  $\alpha_2$ -adrenérgico para relaxar o colo da bexiga; e fármacos colinérgicos e anticolinérgicos para estimular ou inibir as contrações da bexiga.

Várias terapias que modificam a doença podem ser usadas para a recaída ou exacerbações da esclerose múltipla. Os



**FIGURA 60-3** Imagens cranianas de ressonância magnética de uma mulher com esclerose múltipla. **A.** Imagem axial ponderada em T2 mostra anormalidades leves de sinal na substância branca, típica da esclerose múltipla. **B.** Imagem de FLAIR-T2 sagital mostra áreas hiperintensas dentro do corpo caloso que são representativas de desmielinização na esclerose múltipla (De Hauser, 2012b, com permissão).



exemplos incluem interferon  $\beta 1a$  e  $\beta 1b$  e acetato de glatiramer, que se mostraram diminuidores das taxas de recaída em 33% (Rudick, 2011). Há limitação em relação aos dados sobre a segurança na gestação, mas em geral são tranquilizadores (Amato, 2010; Salminen, 2010). Os ensaios clínicos com natalizumab, um antagonista da integrina  $\alpha 4$  – em especial quando combinado com interferon I- $\beta 1a$  – reduziu significativamente as taxas de recaídas clínicas de EM (Polman, 2006; Rudick, 2006). Em uma revisão de 35 gestações, a exposição precoce à fármacos na gravidez não piorou os desfechos (Hellwig, 2011). Devido à limitação de dados, contudo, as mulheres no momento são aconselhadas a interromperem os fármacos três meses antes da concepção. O fingolimad é uma nova medicação oral e os dados de segurança na gravidez não estão disponíveis (Briggs, 2011).

A prevenção de recidivas no pós-parto é permitida pelo tratamento com imunoglobulina intravenosa (IgIV) administrada em uma dose de 0,4 g/kg diárias, durante cinco dias, nas semanas 1, 6 e 12 (Argyriou, 2008). O ensaio da Prevention of Postpartum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) é um ensaio controlado randomizado multicêntrico que no momento está realizando a inscrição dos pacientes (Vukusic, 2009).

### Coreia de Huntington

Essa doença neurodegenerativa com início na idade adulta resulta de uma repetição CAG expandida dominante autossômica no gene de Huntington no cromossomo 4. Ela é caracterizada por uma combinação de movimentos coreoatetósicos, demência progressiva e manifestações psiquiátricas. Como a idade média do início da doença é 40 anos, a Coreia de Huntington raramente complica a gravidez. O diagnóstico pré-natal é discutido no [Capítulo 14](#). Contudo, o rastreamento pré-natal é controverso porque geralmente é uma doença de início tardio na vida adulta. Assim, um extenso aconselhamento pré-teste é imperativo (Novak, 2010).

### Miastenia grave

Esse distúrbio neuromuscular autoimune mediado afeta cerca de 1 em 7.500 pessoas. Ele é mais comum nas mulheres e sua incidência atinge o auge entre 20 e 30 anos de idade. A etiologia é desconhecida, mas os fatores genéticos provavelmente desempenham um papel importante. A maioria das pacientes demonstra anticorpos para o receptor da acetilcolina, embora 10 a 20% sejam soronegativas. Essas últimas frequentemente têm anticorpos para a tirosina quinase específicos do músculo (TQeM) que regulam a concentração das subunidades do receptor de acetilcolina na junção neuromuscular (Cavalcante, 2011; Pal, 2011).

As características cardinais da miastenia grave (MG) são fraqueza e fadiga dos músculos faciais, orofaríngeos, extraoculares e de membros. Os reflexos do tendão profundo são preservados. Os músculos cranianos são envolvidos precocemente e de modo desigual, sendo comuns a diplopia e a ptose. A fraqueza muscular facial causa dificuldade em sorrir, mastigar e falar. Em 85% das pacientes, a fraqueza se torna generalizada. Outras doenças autoimunes podem coexistir e o hipotireoidismo deve ser excluído. O curso clínico da MG é marcado por exacerbações e remissões, em especial quando ela se torna clinicamente aparente pela primeira vez. As remissões nem sempre são completas, sendo raramente permanentes. Doenças sistêmicas, infec-

ções simultâneas e até perturbação emocional podem precipitar as exacerbações, das quais existem três tipos:

1. *Crise miastênica*, caracterizada por fraqueza muscular grave, incapacidade de engolir e paralisia muscular respiratória.
2. *Crise refratária*, caracterizada pelos mesmos sintomas, mas não responsiva à terapia comum.
3. *Crise colinérgica*, na qual a medicação colinérgica excessiva leva a náuseas, vômitos, fraqueza muscular, dor abdominal e diarreia.

Todas podem ser ameaçadoras à vida, mas a crise refratária é uma emergência médica. As mulheres com miastenia bulbar correm risco particular porque podem ser incapazes de engolir ou até mesmo de pedir ajuda.

### Manejo

A miastenia é tratável, mas não curável. A timectomia geralmente é recomendada para benefícios em longo prazo em 75% dos pacientes que têm hiperplasia tímica ou um timoma visto com imagem por TC ou RM (Drachman, 2012; Nam, 2011). As medicações anticolinesterásicas como a piridostigmina, um análogo da neostigmina, melhoram os sintomas impedindo a degradação de acetilcolina. Raramente elas produzem a função muscular normal. Ironicamente, a dose excessiva manifesta-se pelo aumento da fraqueza – crise colinérgica –, que pode ser difícil de diferenciar dos sintomas miastênicos. Para aquelas refratárias à terapia médica, a maioria responde à terapia imunossupressora com glicocorticoides, azatioprina, ciclosporina e micofenolato mofetil. O tacrolimo, um imunossupressor usado no transplante de órgãos, e o rituximab, um anticorpo monoclonal quimérico, estão atualmente sendo avaliados (Ibrahim, 2010; Maddison, 2010; Yoshikawa, 2011). A ciclofosfamida é reservada para casos refratários. Quando há necessidade de uma rápida melhora clínica, em curto prazo – como para um procedimento cirúrgico ou uma crise miastênica – a imunoglobulina (Ig) G de alta dose ou a troca de plasma geralmente são eficazes (Barth, 2011; Cortese, 2011; Mandawat, 2010).

### Miastenia e gravidez

Como o período de maior risco se encontra no primeiro ano após o diagnóstico, parece razoável adiar a gravidez até que haja melhora sintomática sustentada. O manejo anteparto da miastenia inclui observação cuidadosa com repouso prolongado e tratamento imediato de quaisquer infecções (Heaney, 2010; Kalidindi, 2007). Aquelas em remissão que engravidam enquanto tomam corticosteroides ou azatioprina devem continuar com esses medicamentos. A timectomia tem sido realizada com sucesso durante a gravidez em casos refratários (Ip, 1986). O início agudo da miastenia ou sua exacerbação demandam hospitalização imediata e cuidados. A plasmáfereze e a terapia com alta dosagem de imunoglobulina devem ser reservadas para situações emergenciais (Drachman, 2012).

Embora a gravidez não pareça afetar o curso geral da MG, o útero expandido pode comprometer a respiração, sendo que a fadiga pode não ser tão bem tolerada na maioria das gestações. Durante a gravidez, deve-se evitar a hipotensão materna ou a hipovolemia. O curso clínico durante a gravidez é imprevisível, e hospitalizações frequentes são comuns. Até 33% das mulheres têm piora da MG durante a gravidez, com exacerbações ocorrendo igualmente em todos os três trimestres (Djelmis, 2002; Podciechowski, 2005).



A miastenia grave não possui efeitos adversos significativos sobre os desfechos de gravidez (Wen, 2009). A pré-eclâmpsia é uma preocupação porque o sulfato de magnésio pode precipitar uma crise miastênica grave (Hamaoui, 2009; Heaney, 2010). Embora o uso de fenitoína também seja problemático a respeito disto, seus efeitos adversos são menos problemáticos e, assim, muitos optam pela neuroprofilaxia nas pacientes com MG com pré-eclâmpsia grave. Como o músculo liso não é afetado, a maioria das mulheres consegue um trabalho de parto normal. A ocitocina é administrada para as indicações gerais e a cesariana é reservada para indicações obstétricas. Como os narcóticos podem causar depressão respiratória, a observação cuidadosa e o suporte respiratório são essenciais durante o trabalho de parto e o parto. Os fármacos com efeitos do tipo *curare* devem ser evitados; exemplos incluem sulfato de magnésio, anteriormente abordado, relaxantes musculares usados com anestesia geral e aminoglicosídeo. A analgesia neuraxial é realizada com agentes locais do tipo amido.

A analgesia regional é preferida, a menos que haja envolvimento bulbar significativo ou comprometimento respiratório (Almeida, 2010, Blichfeldt-Lauridsen, 2012). Durante o segundo estágio de trabalho de parto, algumas mulheres podem ter esforços de expulsão voluntários prejudicados e o parto a fórceps pode ser indicado.

### Efeitos neonatais

Como abordado anteriormente, 80% das mães com MG têm anticorpos do receptor IgG de antiacetilcolina. Esses e os anticorpos anti-TQeM são transportados de modo placentário e o feto pode ser afetado para causar polidramnia (Heaney, 2010). De modo similar, 10 a 20% dos neonatos manifestam sintomas de MG (Murray, 2010; Niks, 2008). Os sintomas transitórios geralmente incluem um choro débil, dificuldade de sugar e angústia respiratória. Em geral, os sintomas respondem a inibidores da colinesterase e se resolvem em algumas semanas.

## NEUROPATIAS

Neuropatia periférica é um termo geral usado para descrever distúrbios de qualquer causa dos nervos periféricos. Como a neuropatia pode resultar de uma variedade de causas, sua descoberta deve propiciar a pesquisa de sua etiologia. As *polineuropatias* podem ser axônicas ou desmielinizantes, bem como agudas, subagudas ou crônicas (Chaudhry, 2008). Elas muitas vezes estão associadas a doenças sistêmicas, como diabetes, com exposição a fármacos ou toxinas ambientais ou com doenças genéticas.

As *mononeuropatias* são relativamente comuns na gravidez e significam envolvimento focal de um tronco nervoso simples e implicam causação local como trauma ou compressão. As mononeuropatias podendo traumática, do obturador, femoral e fibular comum costumam ser causadas pelo nascimento e são abordadas no [Capítulo 36](#).

### ■ Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Em 75% dos casos, esta polirradiculopatia desmielinizante tem evidência clínica ou sorológica de uma infecção aguda. Comumente associadas a ela estão a infecção por *Campylobacter jejuni*, o citomegalovírus e o vírus de Epstein-Barr, procedimentos cirúrgicos e imunizações (Haber, 2009; Hauser,

2012a). A síndrome é tida como sendo imunomediada a partir de anticorpos formados contra agentes infecciosos. A desmielinização causa bloqueio da condução sensorial e motora e a recuperação ocorre na maioria dos casos com a remielinização. Os aspectos clínicos incluem paralisia arreflexica – geralmente ascendente – com ou sem distúrbios sensoriais. A disfunção autônoma é comum. A síndrome total se desenvolve após 1 a 3 semanas. O tratamento é de apoio, mas na pior fase as pacientes devem ser hospitalizadas porque aproximadamente 25% precisam de assistência ventilatória. A IgIV de alta dose ou plasmaférese é benéfica se iniciada em 1 a 2 semanas após a manifestação dos sintomas motores, contudo, nenhuma das duas diminui a taxa de mortalidade (Cortese, 2011; Gwathmey, 2011; Hughes, 2011). Embora a maioria das pacientes se recupere por completo de vários meses a um ano, até 20% ficam gravemente incapacitadas e 5% morrem, apesar do tratamento (Yuki, 2012). Algumas se manifestam como *polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica* e nossas experiências indicam que isso pode ser relativamente comum nestas mulheres jovens.

### Gravidez

A síndrome de Guillain-Barré não é mais comum na gravidez, embora dados inconclusivos sugiram que as taxas aumentem no puerpério (Cheng, 1998). Seu curso clínico na gravidez é o mesmo para as mulheres não grávidas e, após um início insidioso, a paresia e a paralisia continuam com mais frequência a ascender para causar fraqueza ventilatória. Hurley e colaboradores (1991) relataram que 33% das mulheres grávidas afetadas precisaram, por fim, de suporte ventilatório, sendo o índice de mortalidade global de 13%. A síndrome aguda é tratada com IgIV de alta dose ou plasmaférese (Chan, 2004; Yuki, 2012).

### ■ Paralisia de Bell

Essa paralisia desfigurante é uma paralisia facial aguda mononeuropática que é relativamente comum nas mulheres em idade reprodutiva ([Figura 60-4](#)). Ela tem maior prevalência



**FIGURA 60-4** Paralisia nervosa facial de Bell se desenvolvendo no dia do parto após uma cesariana para gêmeos dicoriônicos. Essa paciente foi tratada com prednisona e medicação antiviral e a paralisia quase se resolveu por completo em três semanas após o parto.



feminina e as gestantes têm um risco quadruplicado em comparação com as não gestantes (Cohen, 2000; Heaney, 2010). A doença é caracterizada pela inflamação do nervo facial e muitas vezes está associada à reativação do herpes-vírus ou vírus do herpes-zóster.

A paralisia de Bell geralmente tem um início abrupto e doloroso, com fraqueza máxima em 48 horas. Em alguns casos, a hiperacusia e perda de paladar acompanham a paralisia (Beal, 2012). O tratamento inclui cuidado de apoio com massagem muscular facial e proteção ocular contra lacerações na córnea por ressecamento. Há consenso geral que a prednisona, 1 mg/kg administrada via oral diariamente por cinco dias, resultará em desfechos melhores e em um período de recuperação mais curto (Salinas, 2010; Sullivan, 2007). É controverso se a adição de uma medicação antiviral melhorará esses resultados (de Almeida, 2009; Lockhart, 2009; Quant, 2009).

### Gravidez

É incerto se a gravidez altera o prognóstico de recuperação espontânea da paralisia facial. Gillman e colaboradores (2002) descobriram que apenas 50% das mulheres grávidas se recuperaram a um nível satisfatório após um ano, sendo comparado com cerca de 80% das mulheres não grávidas e os homens. Paralisias bilaterais, recorrência em uma gravidez subsequente, maior porcentagem de perda da função nervosa e um índice de perda mais rápido são marcadores prognósticos para a recuperação incompleta (Cohen, 2000; Gilden, 2004). A terapia com corticosteroide administrada no início do curso da doença melhora significativamente os resultados. Exceto em um índice cinco vezes maior para hipertensão gestacional ou para pré-eclâmpsia, as mulheres com paralisia de Bell não têm resultados adversos de gravidez aumentados (Katz, 2011; Shmorgun, 2002).

### Síndrome do túnel do carpo

Essa síndrome resulta da compressão do nervo mediano e é a mononeuropatia mais frequente na gravidez (Padua, 2010). Os sintomas incluem queimação, dormência ou formigamento na porção interna de uma ou de ambas as mãos; além disso, a dor no punho e a dormência se estendem para o antebraço e às vezes para o ombro (Katz, 2002). Os sintomas são bilaterais em 80% das mulheres grávidas e 10% têm sinais de desnervação grave (Seror, 1998). O diagnóstico diferencial inclui radiculopatia cervical de C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> e a tendinite de De Quervain, que é causada por inchaço dos tendões conjuntos e bainhas próximas ao rádio distal. Os estudos de condução nervosa podem ser úteis na distinção desses dois (Alfonso, 2010).

### Gravidez

A incidência relatada é de 7 a 43% e muda muito porque a variação de sintomas é acentuada (Finsen, 2006; Padua, 2010). O tratamento sintomático com uma tala aplicada ao pulso ligeiramente flexionado e usada durante o sono alivia a pressão e geralmente fornece alívio. Embora em geral os sintomas sejam autolimitados, às vezes são necessárias a descompressão cirúrgica e as injeções de corticosteroides (Keith, 2009; Shi, 2011). Os sintomas podem persistir em mais de 50% das pacientes em um ano e em 33% em três anos (Padua, 2010).

## LESÃO NA MEDULA ESPINAL

De acordo com o National Spinal Cord Injury Statistical Center (2012) existem cerca de 12.000 lesões na medula espinal a cada ano. Pelo menos 50% afetam pacientes em idade reprodutiva, com uma predominância de homens para mulheres de 4 para 1. A gravidade da lesão na medula determina os prognósticos de curto e de longo prazo, bem como os da gravidez. As lesões neurológicas incompletas são associadas com pelo menos alguma função sensorial e/ou motora abaixo do nível da lesão, enquanto não há nenhuma com transecção completa da medula. Muitas mulheres desenvolvem alteração na função sexual e hipogonadismo hipofisário hipotalâmico transitório; contudo, a gravidez não é incomum se a menstruação recomeçar (Bughi, 2008).

As mulheres com lesão na medula espinal têm uma frequência aumentada de complicações de gravidez, as quais incluem bebês pré-termo e com peso baixo no nascimento. A maioria tem bacteriúria assintomática com infecções urinárias sintomáticas esporádicas. A disfunção intestinal causa constipação em mais de 50% das mulheres e anemia e lesões de pele por necrose de pressão também são comuns. Existem duas complicações sérias e ameaçadoras à vida que podem se desenvolver:

1. Se a medula for incisada transversalmente acima de T<sub>10</sub>, o reflexo de tosse é prejudicado e a função respiratória pode ser comprometida. Os testes de função pulmonar podem ser indicados, e algumas mulheres podem precisar de apoio ventilatório no final da gravidez ou no trabalho de parto.
2. As mulheres com lesões acima de T<sub>5</sub>-T<sub>6</sub> têm um risco para *disreflexia autonômica*. Com essa complicação, os estímulos de estruturas inervadas abaixo do nível da lesão espinal levam à estimulação simpática maciça desordenada. A liberação súbita de catecolamina pode causar vasoconstrição com hipertensão grave e sintomas que incluem cefaleia latejante, rubor facial, suor, bradicardia, taquicardia, arritmias e angústia respiratória. A disreflexia pode ser precipitada por uma variedade de estímulos, tais como cateterização da uretra, distensão da bexiga por retenção, distensão retal ou cervical com exame digital, contrações uterinas e dilatação cervical, ou qualquer outra manipulação de estruturas pélvicas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2005; Krassioukov, 2009). Em um relato, 12 de 15 mulheres em risco de disreflexia sofreram pelo menos um episódio durante a gravidez (Westgren, 1993).

Como as contrações uterinas não são afetadas pelas lesões na medula, o trabalho de parto em geral é tranquilo, ainda que precipitado, e comparativamente indolor. Se a lesão estiver abaixo de T<sub>12</sub>, as contrações uterinas são sentidas normalmente. Para lesões acima de T<sub>12</sub>, o risco de parto em casa é substancial e pode ser minimizado ensinando a mulher a apalpar para contrações uterinas. Isso é muito importante porque até 20% das mulheres dão à luz pré-termo (Westgren, 1993). Alguns recomendam tocodinamometria e exames cervicais semanais começando em 28 a 30 semanas. Outra opção razoável que empregamos com frequência no Parkland Hospital é a hospitalização eletiva após 36 a 37 semanas (Hughes, 1991).

A raquianalgesia ou peridural que se estende para T<sub>10</sub> previne a disreflexia autonômica e deve ser instituída no início do trabalho de parto. Se os sintomas graves começarem antes da



colocação peridural, ações devem ser realizadas para abolir o estímulo. Um agente anti-hipertensivo parenteral como hidralazina ou labetalol é administrado. O parto vaginal é preferido com raquianalgia ou peridural para minimizar a disreflexia autonômica (Kuczkowski, 2006). O parto vaginal cirúrgico é muitas vezes necessário.

### HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA

Também conhecida como *pseudotumor cerebral* ou *hipertensão intracraniana benigna*, essa doença é caracterizada por pressão intracraniana aumentada sem hidrocefalia. A causa é desconhecida, mas pode ser o resultado da produção excessiva ou subabsorção de líquido cerebrospinal. Os sintomas incluem cefaleia em pelo menos 90% dos casos, distúrbios visuais como perda de campo visual ou acuidade visual central em 70% e costuma ocorrer papiledema que pode ser ameaçador à visão (Evans, 2000; Heaney, 2010). Outras queixas são pescoço rígido, dor nas costas, zumbido pulsátil, paralisia facial, ataxia ou parestesias. A síndrome é em geral encontrada em mulheres jovens, sendo prevalente em obesas, nas que recentemente ganharam peso ou em ambas (Fraser, 2011). Junto com os sintomas, outros critérios para diagnóstico incluem pressão intracraniana elevada superior a 250 mm H<sub>2</sub>O, composição normal do LCS, achados de imagem de TC ou por RM craniana normais e nenhuma evidência de doença sistêmica (International Headache Society, 2005).

A hipertensão intracraniana idiopática é geralmente auto-limitada. Os defeitos visuais podem ser prevenidos diminuindo a pressão do LCS. Os fármacos administrados para diminuir a pressão incluem acetazolamida para reduzir a produção de líquido, furosemida ou topiramato. Os corticosteroides raramente são usados hoje. A intervenção cirúrgica pode ser necessária e é realizada por derivação lomboperitoneal do líquido cerebrospinal ou fenestração da bainha do nervo ótico.

### Efeitos da gravidez

É controverso se a gravidez é um fator de risco para hipertensão intracraniana idiopática. O início dos sintomas, contudo, pode se manifestar primeiro na gravidez, e as mulheres previamente diagnosticadas podem se tornar sintomáticas. Os sintomas geralmente se desenvolvem na metade da gravidez, tendem a ser autolimitados e geralmente se resolvem após o parto.

Há consenso geral de que a gravidez não altera o tratamento. Alguns médicos recomendam teste de campo visual seriado para prevenir a perda de visão permanente. Em um relato de 16 mulheres grávidas, a perda do campo visual se desenvolveu em quatro e ficou permanente em uma (Huna-Baron, 2002). A perda do campo visual muitas vezes coincide com o desenvolvimento de papiledema, para o qual administra-se acetazolamida. Lee e colaboradores (2005) relataram um tratamento bem-sucedido de 12 mulheres grávidas. Embora ultrapassada para o tratamento de mulheres não grávidas, as punções lombares repetidas geralmente são bem-sucedidas em fornecer alívio temporário durante toda a gravidez. Em algumas mulheres grávidas, o tratamento cirúrgico é necessário e nós tivemos resultados promissores com fenestração da bainha do nervo ótico (Thambisetty, 2007).

As complicações da gravidez provavelmente são decorrentes da obesidade associada, não da hipertensão intracraniana.

Em uma revisão de 54 gestações, não houve resultados perinatais adversos em excesso (Katz, 1989). A via de parto depende das indicações obstétricas e a analgesia de condução é segura (Aly, 2007; Karmaniolou, 2011).

### DERIVAÇÕES VENTRICULARES MATERNAS

As gestações em mulheres com derivações prévias para hidrocefalia obstétrica geralmente têm resultados satisfatórios (Landwehr, 1994). As derivações podem ser ventrículo-peritoneais, ventrículo-atriciais ou ventrículo-pleural. A obstrução parcial de uma derivação é comum, em especial no final da gravidez (Schiza, 2012). Em um relato de 17 dessas gestações, as complicações neurológicas foram registradas em 13 (Wisoff, 1991). Os achados incluíam cefaleias em 60%, náusea e vômito em 35%, letargia em 30% e ataxia ou paresia do olhar, cada um em 20%. A maioria respondeu ao tratamento conservador. Contudo, se o TC *scan* durante a avaliação do sintoma revelar hidrocefalia aguda, então a derivação é batida ou bombeada várias vezes ao dia. Em alguns casos a revisão cirúrgica é necessária e pode ser requerida com emergência (Murakami, 2010).

Outro procedimento de derivação envolve a colocação de uma terceira ventriculostomia por via endoscópica para hidrocefalia nas crianças ou nos adultos (de Ribaupierre, 2007). Um relato descreveu resultados bem-sucedidos em cinco gestantes que foram submetidas à ventriculostomia bem-sucedida (Riffaud, 2006). Em uma revisão, a função reprodutiva e as taxas de aborto foram consideradas significativamente piores nessas mulheres (Bedaiwy, 2008).

O parto vaginal é preferido em mulheres com derivações e, a menos que haja uma meningomielocoele, a analgesia de condução é permitida. A profilaxia antimicrobiana é indicada se a cavidade peritoneal estiver aberta para cesariana ou esterilização tubária.

### MORTE CEREBRAL MATERNA

A morte cerebral materna é rara na obstetrícia. Os sistemas de apoio à vida e alimentação parenteral por até 15 semanas têm sido descritos enquanto se espera pelo parto (Hussein, 2006; Powner, 2003; Souza, 2006). Algumas mulheres foram tratadas com tocolise agressiva e terapia antimicrobiana. Chiossi e colaboradores (2006) revisaram os desfechos de 17 mulheres com estado vegetativo persistente que receberam vários níveis de apoio. Pelo menos cinco morreram após o parto e a maior parte do restante continuou em estado vegetativo. Não existem registros publicados de recuperação neurológica com um diagnóstico de morte cerebral usando a definição uniforme da Determination of Death Act (Wijdicks, 2010). As implicações éticas, financeiras e legais, civis e criminais, que surgiram da tentativa ou não de fornecer tal cuidado são profundas (Faragher, 2005; Feldman, 2000). Em algumas mulheres, a cesariana é realizada, como abordado no [Capítulo 47](#).

### REFERÊNCIAS

- Adab N: Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? *CNS Drugs* 20:791, 2006  
Adeney KL, Williams MA: Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review. *Headache* 46:794, 2006



- Aegidius K, Anker-Zwart J, Hagen K, et al: The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: the head-HUNT study. *Headache* 49:851, 2009
- Airas L, Jalkanen A, Alanen A, et al: Breast-feeding, postpartum and pre-pregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 75:474, 2010
- Airas L, Saraste M, Rinta S, et al: Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 151:235, 2008
- Airola G, Allais G, Castagnoli I, et al: Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 31(1):S63, 2010
- Alfonso C, Jann S, Massa R, et al: Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci* 31:243, 2010
- Allais G, Castagnoli Gabellari I, Borgogno P, et al: The risks of women with migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 31(Suppl 1):S59, 2010
- Almeida C, Coutinho E, Moreira D, et al: Myasthenia gravis and pregnancy: anaesthetic management—a series of cases. *Eur J Anaesthesiol* 27:985, 2010
- Aly EE, Lawther BK: Anaesthetic management of uncontrolled idiopathic intracranial hypertension during labour and delivery using an intrathecal catheter. *Anaesthesia* 62:178, 2007
- Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al: Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 75:1794, 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric management of patients with spinal cord injuries. Committee Opinion No. 275, September 2002, Reaffirmed 2005
- Argyriou AA, Makris N: Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci* 15(8):755, 2008
- Aukes AM, de Groot JC, Aarnoudse JG, et al: Brain lesions several years after eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 200(5):504.e1, 2009
- Aukes AM, Wessel I, Dubois AM, et al: Self-reported cognitive functioning in formerly eclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 197:365.e1, 2007
- Banhidy F, Acs N, Horvath-Puho E, et al: Maternal severe migraine and risk of congenital limb deficiencies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76:592, 2006
- Barth D, Nouri M, Ng E, et al: Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 76:2017, 2011
- Bateman BT, Olbrecht VA, Berman MF, et al: Peripartum subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 116:242, 2012
- Beal MF, Hauser SL: Trigeminal neuralgia, Bell's palsy, and other cranial nerve disorders. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw-Hill, New York, 2012, p 3362
- Bedaiwy MA, Fathalla MM, Shaaban OM, et al: Reproductive implications of endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140(1):55, 2008
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676, 2010a
- Berg AT, Scheffer IE: New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 52(6):1058, 2011
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116:1302, 2010b
- Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD: Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 56(1):17, 2012
- Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, et al: Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG* 118(8):956, 2011
- Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al: Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. *JAMA* 297:1443, 2007
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al: Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 367:1979, 2012
- Brodie MJ, Dichter MA: Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 334:168, 1996
- Bughi S, Shaw SJ, Mahmood G, et al: Amenorrhea, pregnancy, and pregnancy outcomes in women following spinal cord injury: a retrospective cross-sectional study. *Endocr Pract* 14(4):437, 2008
- Buhimschi CS, Weiner CP: Medication in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology*. *Obstet Gynecol* 113:166, 2009
- Bushnell CD, Jamison M, James AH: Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ* 338:b664, 2009
- Calhoun AH, Peterlin BL: Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep* 14:164, 2010
- Callaghan WM, MacKay AP, Berg CJ: Identification of severe maternal morbidity during delivery hospitalizations, United States, 1991–2003. *Am J Obstet Gynecol* 199:133.e1, 2008
- Cartledge NEF: Neurologic disorders. In Barron WM, Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy*, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2000, p 516
- Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, et al: The thymus in myasthenia gravis: site of “innate autoimmunity”? *Muscle Nerve* 44(4):467, 2011
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of stroke—United States, 2006–2010. *MMWR* 61:379, 2012
- Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 369:293, 2007
- Chan LY, Tsui MH, Leung TN: Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:319, 2004
- Chaudhry V: Peripheral neuropathy. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill, New York, 2008, p 2651
- Chen TC, Leviton A: Headache recurrence in pregnant women with migraine. *Headache* 34:107, 1994
- Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, et al: Increased incidence of Guillain-Barré syndrome postpartum. *Epidemiology* 9:601, 1998
- Chiapparini L, Ferraro S, Grazi L: Neuroimaging in chronic migraine. *Neurol Sci* 31(Suppl 1):S19, 2010
- Chiossi G, Novic K, Celebrezze JU, et al: Successful neonatal outcome in 2 cases of maternal persistent vegetative state treated in a labor and delivery suite. *Am J Obstet Gynecol* 195:316, 2006
- Choi H, Parman N: The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Emerg Med* 21:2, 2014
- Cohen Y, Lavie O, Granovsky-Grisaru S, et al: Bell palsy complicating pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 55:184, 2000
- Connolly ES JR, Rabinstein AA, Carhuapoma JR: Guidelines for the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43:1711, 2012
- Contag SA, Bushnell C: Contemporary management of migraine disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 22:437, 2010
- Coppage KH, Hinton AC, Moldenhauer J, et al: Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke. *Am J Obstet Gynecol* 190:1331, 2004
- Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al: Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders. *Neurology* 76:294, 2011
- Couldwell SM, Kraus KL, Couldwell WT: Regression of cerebral arteriovenous malformation in the puerperium. *Acta Neurochir* 153:359, 2011
- Cunningham FG: Severe preeclampsia and eclampsia: systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol* 105:237, 2005
- D'Andrea G, Leon A: Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond. *Neurol Sci* 31(Suppl 1):S1, 2010
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al: Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand Suppl* 183:51, 2006
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al: Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 65:1961, 2005
- Dark L, Loiselle A, Hatton R, et al: Stroke during pregnancy: therapeutic options and role of percutaneous device closure. *Heart Lung Circ* 20:538, 2011
- De Almeida JR, Khabori MA, Guyatt GH, et al: Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy. *JAMA* 302(9):985, 2009
- De Freitas GR, Bogousslavsky J: Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci* 23:23, 2008
- De Ribaupierre S, Rilliet B, Vernet O, et al: Third ventriculostomy vs ventriculoperitoneal shunt in pediatric obstructive hydrocephalus: results from a Swiss series and literature review. *Childs Nerv Syst* 23:527, 2007
- Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO: Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 296(10):1274, 2006
- Dias MS, Sekhar LN: Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery* 27:855, 1990
- Digre KB: Headaches during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 56:317, 2013
- Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, et al: Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 104:21, 2002
- Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, et al: Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache* 50:1153, 2010
- Drachman DB: Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw-Hill, New York, 2012, p 3480
- Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, et al: The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. *Am J Obstet Gynecol* 199(6B):S310, 2008



- Eadie MJ: Antiepileptic drugs as human teratogens. *Expert Opin Drug Saf* 7:195, 2008
- Evans RW, Friedman DI: Expert opinion: the management of pseudotumor cerebri during pregnancy. *Headache* 40:495, 2000
- Facchinetti F, Allais G, Nappi RE: Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalgia* 29(3):286, 2009
- Farragher RA, Laffey JG: Maternal brain death and somatic support. *Neurocrit Care* 3:99, 2005
- Feldman DM, Borgida AF, Rodis JF, et al: Irreversible maternal brain injury during pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 55:708, 2000
- Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal FM Jr, et al: What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systemic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 118:790, 2011
- Finnerty JJ, Chisholm CA, Chapple H, et al: Cerebral arteriovenous malformation in pregnancy: presentation and neurologic, obstetric, and ethical significance. *Am J Obstet Gynecol* 181:296, 1999
- Finsen V, Zeitlmann H: Carpal tunnel syndrome during pregnancy. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 40:41, 2006
- Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM: Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 75:463, 2010
- Fraser C, Plant GT: The syndrome of pseudotumour cerebri and idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol* 24:12, 2011
- Friedlander RM: Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 356(26):2704, 2007
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS: Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 354:942, 2006
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:227, 2011
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al: Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patient foramen ovale. *N Engl J Med* 366:991, 2012
- Gilden DH: Bell's palsy. *N Engl J Med* 351:1323, 2004
- Gillman GS, Schaitkin BM, May M, et al: Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:26, 2002
- Gjelsteen AC, Ching BH, Meyermann MW: CT, MRI, PET, PET/CT, and ultrasound in the evaluation of obstetric and gynecologic patients. *Surg Clin North Am* 88:361, 2008
- Goadsby PJ, Raskin NH: Headache. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw-Hill, New York, 2012, p 112
- Gonzalez-Hernandez A, Condes-Lara M: The multitarget drug approach in migraine treatment: the new challenge to conquer. *Headache* 64:197, 2014
- Goodin DS: The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One* 4(2):e4565, 2009
- Gwathmey K, Balogun RA, Burns T: Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: an update. *J Clin Apheresis* 26:261, 2011
- Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, et al: Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf* 32(4):309, 2009
- Hamaoui A, Mercado R: Association of preeclampsia and myasthenia: a case report. *J Reprod Med* 54(9):587, 2009
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al: Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. *Neurology* 73(2):126, 2009a
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al: Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. *Neurology* 73(2):133, 2009b
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al: Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology* 73(2):142, 2009c
- Hauser SL, Amato AA: Guillain-Barré and other immune-mediated neuropathies. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw-Hill, New York, 2012a, p 3474
- Hauser SL, Goodin DS: Multiple Sclerosis and other demyelinating diseases. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw-Hill, New York, 2012b, p 3395
- Heaney DC, Williams DJ, O'Brien PO: Neurology. In Powrie R, Greene M, Camann W (eds): *de Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*, 5th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 2010, p 371
- Hellwig K, Haghighi A, Gold R: Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 17:958, 2011
- Helms AK, Drohan O, Kittner SJ: First trimester stroke prophylaxis in pregnant women with a history of stroke. *Stroke* 40(4):1158, 2009
- Hirsch KG, Froehler MT, Huang J, et al: Occurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during pregnancy. *Neurocrit Care* 10(3):339, 2009
- Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al: Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 70(22 Pt 2):2152, 2008
- Horton JC, Chambers WA, Lyons SL, et al: Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 27(6):867, 1990
- Huang CJ, Fan YC, Tsai PS: Differential impacts of modes of anaesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo Caesarean delivery: a population-based study. *BJA* 105(6):818, 2010
- Hughes RA, Pritchard J, Hadden RD: Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD008630, 2011
- Hughes SJ, Short DJ, Usherwood MM, et al: Management of the pregnant women with spinal cord injuries. *Br J Obstet Gynaecol* 98:513, 1991
- Huna-Baron R, Kupersmith MJ: Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *J Neurol* 249(8):1078, 2002
- Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al: Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 71(4):272, 2008
- Hurley TJ, Brunson AD, Archer RL, et al: Landry Guillain-Barré Strohl syndrome in pregnancy: report of three cases treated with plasmapheresis. *Obstet Gynecol* 78:482, 1991
- Hussein IY, Govenden V, Grant JM, et al: Prolongation of pregnancy in a woman who sustained brain death at 26 weeks of gestation. *BJOG* 113:120, 2006
- Ibrahim H, Dimachkie MM, Shaibani A: A review: the use of rituximab in neuromuscular diseases. *J Clin Neuromusc Dis* 12:91, 2010
- International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalgia* 24:1, 2004
- International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed.—revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalgia* 25:460, 2005
- Ip MSM, So SY, Lam WK, et al: Thymectomy in myasthenia gravis during pregnancy. *Postgrad Med J* 62:473, 1986
- Ishimori ML, Cohen SN, Hallegue DS, et al: Ischemic stroke in a postpartum patient: understanding the epidemiology, pathogenesis, and outcome of Moyamoya disease. *Semin Arthritis Rheum* 35:250, 2006
- James AH, Bushnell CD, Jamison MG, et al: Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 106:509, 2005
- Jamieson DG, Skliut M: Stroke in women: what is different? *Curr Atheroscler Rep* 12:236, 2010
- Jeng JS, Tang SC, Yip PK: Stroke in women of reproductive age: comparison between stroke related and unrelated to pregnancy. *J Neurol Sci* 221:25, 2004
- Jung SY, Bae HJ, Park BJ, et al: Parity and risk of hemorrhagic strokes. *Neurology* 74:1424, 2010
- Kalidindi M, Ganpot S, Tahmesebi F, et al: Myasthenia gravis and pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 27:30, 2007
- Karmanioliou I, Petropoulos G, Theodoraki K: Management of idiopathic intracranial hypertension in parturients: anesthetic considerations. *Can J Anesth* 58:650, 2011
- Katz A, Sergienko R, Dior U, et al: Bell's palsy during pregnancy: is it associated with adverse perinatal outcome? *Laryngoscope* 121:1395, 2011
- Katz BS, Fugate JE, Ameriso SF, et al: Clinical worsening in reversible vasoconstriction syndrome. *JAMA Neurol* 71:68, 2014
- Katz JN, Simmons BP: Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med* 346: 1807, 2002
- Katz VL, Peterson R, Cefalo RC: Pseudotumor cerebri and pregnancy. *Am J Perinatol* 6:442, 1989
- Keith MW, Masear V, Amadio PC, et al: Treatment of carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* 17:397, 2009
- Kizer JR, Devereux RB: Patient foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 353:2361, 2005
- Klein P, Mathews GC: Antiepileptic drugs and neurocognitive development. *Neurology* January 8, 2014 [Epub ahead of print]
- Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, et al: Epilepsy surveillance among adults—19 states, behavioral risk factor surveillance system, 2005. *MMWR* 57:1, 2008



- Krassioukov A, Warburton DE, Teasell R, et al: A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 90:682, 2009
- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al: Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 291:427, 2004
- Kuczkowski KM: Labor analgesia for the parturient with spinal cord injury: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet* 274:108, 2006
- Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al: Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 356:371, 2007
- Kuklina EV, Tong X, Bansil P, et al: Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007. *Stroke* 42:2564, 2011
- Lamy C, Hamon JB, Coste J, et al: Ischemic stroke in young women. *Neurology* 55:269, 2000
- Landwehr JB, Isada NB, Pryde PG, et al: Maternal neurosurgical shunts and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 83:134, 1994
- Lanska DJ, Kryscio RJ: Peripartum stroke and intracranial venous thrombosis in the National Hospital Discharge Survey. *Obstet Gynecol* 89:413, 1997
- Lee AG, Pless M, Falardeau J, et al: The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 139:855, 2005
- Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 291:576, 2004
- Lewis G: Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer—2003–2005. Confidential Enquiries into Maternal and Child Health, London, 2007
- Li Y, Margraf J, Kluck B, et al: Thrombolytic therapy for ischemic stroke secondary to paradoxical embolism in pregnancy. *Neurologist* 18:44, 2012
- Liberman A, Karussis D, Ben-Hur T, et al: Natural course and pathogenesis of transient focal neurologic symptoms during pregnancy. *Arch Neurol* 65:218, 2008
- Lin SY, Hu CJ, Lin HC: Increased risk of stroke in patients who undergo cesarean section delivery: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 198:391.e1, 2008
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68:343, 2007
- Lockhart P, Daly F, Pitkethly M, et al: Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001869, 2009
- Lucas S. Medication use in the treatment of migraine during pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep* 13:392, 2009
- Lynch JK, Nelson KB: Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr* 13:499, 2001
- Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al: The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(6):671, 2011
- Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al: Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 68:797, 2010
- Marcus DA: Headache in pregnancy. *Curr Treat Options Neurol* 9:23, 2007
- Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al: Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 105:246, 2005
- Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Fernández-Domínguez J, et al: Young women have poorer outcomes than men after stroke. *Cerebrovasc Dis* 31:455, 2011
- Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al: Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 19(2):112, 2010
- McCauley JA, Pates JA: Postpartum cerebral venous thrombosis. *Obstet Gynecol* 118:423, 2011
- Mehraein S, Ortwein H, Busch M, et al: Risk of recurrence of cerebral venous and sinus thrombosis during subsequent pregnancy and puerperium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:814, 2003
- Menon R, Bushnell CD: Headache and pregnancy. *Neurologist* 14:108, 2008
- Miyakoshi K, Matsuoka M, Yasutomi D, et al: Moyamoya-disease-related ischemic stroke in the postpartum period. *J Obstet Gynaecol Res* 35(5):974, 2009
- Molgaard-Nielsen D, Hviid A: Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 305(19):1996, 2011
- Morgenstern LB, Hemphill III JC, Anderson C, et al: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 41:2108, 2010
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(2):193, 2006
- Murakami M, Morine M, Iwasa T, et al: Management of maternal hydrocephalus requires replacement of ventriculoperitoneal shunt with ventriculoatrial shunt: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 282:339, 2010
- Murray EL, Kedar S, Vedanarayanan VV: Transmission of maternal muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) to offspring: report of two cases. *J Clin Neuromusc Dis* 12:76, 2010
- Nam TS, Lee SH, Kim BC, et al: Clinical characteristics and predictive factors of myasthenic crisis after thymectomy. *J Clin Neurosci* 18(9):1185, 2011
- National Spinal Cord Injury Statistical Center: Spinal cord injury facts and figures at a glance. 2012. Available at: <https://www.nscisc.uab.edu>. Accessed February 9, 2012
- Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H: Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 50:563, 2010
- Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA, et al: A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-MuSK antibodies. *Neurol* 70(14):1215, 2008
- Novak MJ, Tabrizi SJ: Huntington's disease. *BMJ* 340:c3109, 2010
- Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, et al: Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 39:887, 1998
- Padua L, Di Pasquale A, Pazzaglia C, et al: Systematic review of pregnancy-related carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 42:697, 2010
- Pal J, Rozsa C, Komoly S, et al: Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 231:43, 2011
- Pennell PB, Peng L, Newport DJ, et al: Lamotrigine in pregnancy. Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 70(22 pt 2):2130, 2008
- Perucca E: Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 4:781, 2005
- Pilo C, Wide K, Winbladh B: Pregnancy, delivery, and neonatal complications after treatment with antiepileptic drugs. *Acta Obstet Gynecol* 85:643, 2006
- Pleis JR, Ward BW, Lucas JW: Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Stat* 10(249):1, 2010
- Podciechowski L, Brocka-Nitecka U, Dabrowska K, et al: Pregnancy complicated by myasthenia gravis—twelve years experience. *Neuro Endocrinol Lett* 26:603, 2005
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354:899, 2006
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al: Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 77:145, 2011
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al: Postpartum relapses increase the disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* January 8, 2014 [Epub ahead of print]
- Powner DJ, Bernstein IM: Extended somatic support in pregnant women after brain death. *Crit Care Med* 31:1241, 2003
- Quant EC, Jeste SS, Muni RH, et al: The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for treatment of Bell's palsy: a meta-analysis. *BMJ* 339:b3354, 2009
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, et al: Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 344:1450, 2001
- Ramnarayan R, Sriganesh J: Postpartum cerebral angiopathy mimicking hypertensive putaminal hematoma: a case report. *Hypertens Pregnancy* 28(1):34, 2009
- Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, et al: Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 190:371, 2004
- Riffaud L, Ferre JC, Carsin-Nicol B, et al: Endoscopic third ventriculostomy for the treatment of obstructive hydrocephalus during pregnancy. *Obstet Gynecol* 108:801, 2006
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125:e2, 2012
- Rudick RA, Goelz SE: Beta-interferon for multiple sclerosis. *Exp Cell Res* 317:1301, 2011
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354:911, 2006
- Salinas RA, Alvarez G, Daly F, et al: Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001942, 2010
- Salminen HJ, Leggett H, Boggild M: Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol* 257:2020, 2010



- Sanchez SE, Qui C, Williams MA, et al: Headaches and migraines are associated with an increased risk of preeclampsia in Peruvian women. *Am J Hypertens* 21(3):360, 2008
- Sapoznik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:1158, 2011
- Schiza S, Starnatakis E, Panagopoulou A, et al: Management of pregnancy and delivery of a patient with malfunctioning ventriculoperitoneal shunt. *J Obstet Gynaecol* 32(1):6, 2012
- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al: Migraines and cardiovascular disease: systemic review and meta analyses. *BMJ* 339:b3914, 2009
- Scott CA, Bewley S, Rudd A: Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol* 120:318, 2012
- Seror P: Pregnancy-related carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 23:98, 1998
- Shi Q, MacDermid JC: Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome? A systemic review. *J Orthop Surg* 6:17, 2011
- Shorvon SD: The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 52(6):1052, 2011
- Shmorgun D, Chan WS, Ray JG: Association between Bell's palsy in pregnancy and pre-eclampsia. *QJM* 95:359, 2002
- Silberstein S, Loder E, Diamond S, et al: Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Cephalalgia* 27(3):220, 2007
- Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG: Cerebrovascular accident complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 78:37, 1991
- Singhal AB, Kimberly WT, Schaefer PW, et al: Case 8—2009—a 36-year-old woman with headache, hypertension, and seizure 2 weeks postpartum. *N Engl J Med* 360(11):1126, 2009
- Smith WS, English JD, Johnston C: Cerebrovascular diseases. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill, New York, 2008, p 2513
- Smith WS, English JD, Johnston C: Cerebrovascular diseases. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw-Hill, New York, 2012, p 3270
- Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, et al: The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache* 53(3):427, 2013
- Souza JP, Oliveira-Neto A, Surita FG, et al: The prolongation of somatic support in a pregnant woman with brain-death: a case report. *Reprod Health* 27:3, 2006
- Stoodley MA, Macdonald RL, Weir BK: Pregnancy and intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin North Am* 9:549, 1998
- Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al: Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 357:1598, 2007
- Takebayashi S, Kaneko M: Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 14:28, 1983
- Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, et al: Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 68:229, 2007
- Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, et al: Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol* 29:604, 2008
- Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, et al: The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke* 40(4):1148, 2009
- Torelli P, Allais G, Manzoni GC: Clinical review of headache in pregnancy. *Neurol Sci* 31(Suppl 1):S55, 2010
- Turner K, Piazzini A, Franza A, et al: Epilepsy and postpartum depression. *Epilepsia* 50(1):24, 2009
- U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: risk of oral clefts in children born to mothers taking Topamax (topiramate). 2011. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245085.htm>. Accessed January 11, 2014
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al: Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 49(1):172, 2008
- van der Worp HB, van Gijn J: Acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 357(6):572, 2007
- Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, et al: Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 47:186, 2006
- Vukusic S, Confavreux C: Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMs. *Clin Neurol Neurosurg* 108:266, 2006
- Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M: The prevention of post-partum relapses with progesterin and estradiol in multiple sclerosis (POPART'MUS) trial: rational, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 286(1):114, 2009
- Wang IK, Chang SN, Liao CC, et al: Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in Asian women: a retrospective cohort study. *Stroke* 42:716, 2011
- Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, et al: Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 17:49, 2008
- Wen JC, Liu TC, Chen YH, et al: No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study. *Eur J Neurol* 16:889, 2009
- Westgren N, Hultling C, Levi R, et al: Pregnancy and delivery in women with a trauma spinal cord injury in Sweden, 1980–1991. *Obstet Gynecol* 81:926, 1993
- Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, et al: Evidence-based guideline update: determining brain death in adults. *Neurology* 74:1911, 2010
- Wisoff JH, Kratzert KJ, Handwerker SM, et al: Pregnancy in patients with cerebrospinal fluid shunts: report of a series and review of the literature. *Neurosurgery* 29:827, 1991
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al: Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 64:961, 2005
- Yager PH, Singhal AB, Nogueira RG: Case 31-2012: an 18-year-old-man with blurred vision, dysarthria, and ataxia. *N Engl J Med* 367:1450, 2012
- Yerby MS: Pregnancy, teratogenesis, and epilepsy. *Neurol Clin* 12:749, 1994
- Yoshikawa H, Kiuchi T, Salda T, et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(9):970, 2011
- Yuki N, Hartung HP: Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 366:2294, 2012
- Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, et al: Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 190:714, 2004a
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM: Increased cerebral blood flow in preeclampsia with magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 191:1425, 2004b
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM: Maternal cerebral blood flow changes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 189:968, 2003



# Transtornos Psiquiátricos

**AJUSTES PSICOLÓGICOS À GRAVIDEZ**..... 1204

**O PUERPÉRIO**..... 1205

**AValiação PRÉ-NATAL**..... 1205

**CONSIDERAÇÕES DE TRATAMENTO**..... 1205

**CLASSIFICAÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS** ..... 1205

**TRANSTORNOS DE DEPRESSÃO**..... 1206

**TRANSTORNOS BIPOLARES E RELACIONADOS**..... 1209

**TRANSTORNOS DE ANSIEDADE** ..... 1210

**TRANSTORNOS DO ESPECTRO DA ESQUIZOFRENIA** ..... 1210

**TRANSTORNOS ALIMENTARES**..... 1211

**TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE** ..... 1211

A gravidez e o puerpério são, às vezes, suficientemente estressantes para provocar doença mental. Tal doença pode representar recorrência ou exacerbação de um transtorno psiquiátrico preexistente ou pode ser o sinal do início de um novo transtorno. Os transtornos psiquiátricos durante a gravidez têm estado associados com menor cuidado pré-natal, abuso de substâncias, desfechos obstétricos e infantis insatisfatórios e um risco mais alto de doença psiquiátrica no pós-parto (Frieder, 2008). Das gestantes identificadas com transtornos psiquiátricos, Andersson e colaboradores (2003), em um estudo sueco, registraram que mais de 80% tinham transtorno de humor. De acordo com a Agency for Healthcare Research and Quality, a prevalência do período de qualquer transtorno depressivo durante a gravidez nos Estados Unidos é de 18% (Yonkers, 2011). Infelizmente, a maioria das gestantes com transtornos depressivos não é tratada. No estudo sueco mencionado, apenas 5% das mulheres identificadas com transtornos psiquiátricos receberam alguma forma de tratamento.

O suicídio é a quinta principal causa de morte nos EUA entre mulheres durante o período perinatal e a depressão maior está entre os mais fortes prognosticadores de ideação suicida (Melville, 2010). No Reino Unido e na Austrália, onde as mortes

maternas tardias – aquelas entre 43 e 365 dias de pós-parto – são consideradas, as doenças psiquiátricas são a principal causa de mortalidade (Austin, 2007). O suicídio de forma violenta foi responsável por 65% destas mortes. Em uma análise caso-controle de 10 anos de hospitalizações no estado de Washington, Comtois e colaboradores (2008) estudaram 355 mulheres com uma tentativa de suicídio no pós-parto. Os fatores de risco significativos e suas taxas associadas incluíam hospitalização prévia para um diagnóstico psiquiátrico em 27 vezes, e para abuso de substância em seis vezes. Todas essas taxas posteriormente aumentam se houver múltiplas hospitalizações.

**AJUSTES PSICOLÓGICOS À GRAVIDEZ**

Os fatores bioquímicos – incluindo efeitos de hormônios – e agentes de estresse da vida podem acentuadamente influenciar a doença mental. Assim, a gravidez intuitivamente exacerba alguns transtornos mentais coexistentes. Na verdade, as mudanças relacionadas à gravidez em esteroides sexuais e em níveis de neurotransmissão de monoaminas, disfunção da tireoide e alterações na resposta imune estão todas associadas a um aumento no risco para transtornos de humor (Yonkers, 2011). Essas mudanças, juntamente com evidência de familiaridade de depressão, sugerem que pode haver um subgrupo de mulheres em risco de desenvolver um transtorno de depressão maior unipolar durante a gravidez.

As mulheres respondem de várias maneiras aos agentes de estresse na gravidez e algumas expressam preocupações persistentes sobre a saúde fetal, cuidado com a criança, mudanças no estilo de vida ou medo de dor na hora do parto. A ansiedade, o transtorno do sono e o dano funcional são comuns (Morewitz, 2003; Romero, 2014; Vythilingum, 2008). Mas, de acordo com Littleton e colaboradores (2007), os sintomas de ansiedade na gravidez estão associados a variáveis psicossociais similares às variáveis para mulheres não grávidas. O nível de estresse percebido é significativamente mais alto para mulheres cujo feto corre alto risco de malformação, para aquelas com trabalho de parto ou parto pré-termo e para aquelas com outras complicações médicas (Alder, 2007; Ross, 2006). Hippman (2009) rastreou para depressão 81 mulheres que tiveram um risco aumentado de



feto com aneuploidia. Metade dessas mulheres teve um escore no rastreamento de depressão positivo, ao passo que esse número foi de apenas 2,4% para aquelas com uma gravidez normal.

Uma série de passos pode ser dada para diminuir o estresse psicológico no evento de um resultado obstétrico insatisfatório. Por exemplo, após um natimorto, Gold (2007) estimulou o contato parental com o recém-nascido e forneceram fotos de outras recordações do bebê. Abordar os transtornos do sono associados também parece razoável (Romero, 2014).

## ■ O puerpério

O puerpério é um momento particularmente estressante e aumenta o risco de doença mental. Por exemplo, cerca de 15% das mulheres desenvolvem um transtorno de depressão pós-parto não psicótico em seis meses do parto (Tam, 2007; Yonkers, 2011). Algumas apresentam uma doença psicótica, mais grave após o parto, e 50% têm um transtorno bipolar (Yonkers, 2011). Os transtornos de depressão são mais prováveis em mulheres com complicações obstétricas como pré-eclâmpsia grave ou restrição de crescimento fetal, em especial se associados ao parto prematuro. Contudo, entre mulheres com uma história de transtorno bipolar, estes fatores não parecem desempenhar um grande papel no desenvolvimento da mania ou depressão (Yonkers, 2011).

## Blues da maternidade

Também chamado de *blues puerperal*, esse é um estado transitório de reatividade emocional aumentada experimentada por 50% das mulheres em aproximadamente uma semana após o parto. As estimativas de prevalência para o *blues* variam de 26 a 84% dependendo dos critérios usados para o diagnóstico (O'Hara, 2014). Esse estado emocional geralmente atinge o pico no quarto ou quinto dia após o parto e se normaliza pelo 10º dia (O'Keane, 2011). O humor predominante é a felicidade. Contudo, as mães afetadas são mais emocionalmente instáveis, e insônia, choro, depressão, ansiedade, má concentração, irritabilidade e labilidade afetiva podem ser observados. As mães podem ficar transitoriamente chorosas por várias horas e depois se recuperarem por completo apenas para ficarem chorosas novamente no dia seguinte. O tratamento de apoio é indicado e as mulheres que sofrem dessa condição podem ser confortadas de que a disforia é passageira e provavelmente decorrente de mudanças bioquímicas. Elas devem ser monitoradas para o desenvolvimento de depressão e outros transtornos psiquiátricos graves, como discutido anteriormente.

## ■ Avaliação pré-natal

A avaliação para a doença mental é feita na primeira consulta pré-natal. Os fatores incluem uma procura por quaisquer transtornos psiquiátricos, incluindo hospitalizações, cuidado ambulatorial, uso anterior ou atual de medicamentos psicoativos e sintomas atuais. Os fatores de risco podem ser avaliados, como uma história pessoal ou familiar anterior de depressão, que é um risco significativo para depressão. As mulheres com história de abuso sexual, físico ou verbal, abuso de substâncias e transtornos de personalidade também correm risco aumentado de depressão (Akman, 2007; Tam, 2007). O tabagismo e a dependência de nicotina estiveram associados a um aumento em todos os transtornos mentais na gravidez (Goodwin, 2007). Por fim, como os transtornos alimentares podem ser exacerbados

durante a gravidez, as mulheres afetadas devem ser acompanhadas de perto.

De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012a), atualmente não há evidência suficiente para fazer uma sólida recomendação para o rastreamento para depressão rotineiro, durante ou após a gravidez. No Parkland Hospital, todas as mulheres são questionadas sobre depressão e violência doméstica em sua primeira consulta pré-natal. Elas também são novamente rastreadas durante sua primeira consulta pós-parto usando a Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). Em uma análise de mais de 17.000 desses questionários, 6% tinham escores que indicavam sintomas de depressão menores ou maiores. Dessas 1.106 mulheres, 12 também apresentavam pensamentos de automutilação (Nelson, 2013).

## ■ Considerações do tratamento

Um grande número de medicações psicotrópicas pode ser usado para o tratamento da enorme quantidade de transtornos mentais encontrados na gravidez. Para opções de tratamento que incluem intervenções psicossociais e psicológicas, as decisões de tratamento são idealmente compartilhadas entre as pacientes e seus profissionais de cuidado. As mulheres que tomam medicação psicotrópica devem ser informadas da probabilidade dos efeitos colaterais. Muitos desses fármacos são discutidos em mais detalhes no [Capítulo 12](#), bem como pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b). Além disso, esses fármacos são abordados subsequentemente neste capítulo. Babbitt (2014) e Pozzi (2014) e colaboradores revisaram recentemente os princípios de cuidado antenatal e intraparto de mulheres com transtornos mentais graves.

## ■ Desfechos de gravidez

Existem apenas alguns relatos de transtornos psiquiátricos e resultados de gravidez. Alguns, porém nem todos, relacionam doença psiquiátrica materna a desfechos desfavoráveis como parto pré-termo, baixo peso ao nascer e mortalidade perinatal (Schneid-Kofman, 2008; Steinberg, 2014; Yonkers, 2009). Em uma coorte com base na população de mais de 500.000 nascimentos na Califórnia, Kelly e colaboradores (2002) avaliaram os efeitos perinatais de um diagnóstico psiquiátrico que incluiu todos os códigos de diagnóstico da Classificação Internacional de Doenças 9ª revisão (CID-9CM). As mulheres com esses diagnósticos tinham um aumento de até três vezes na incidência de parto prematuro ou de neonatos com peso baixo ou muito baixo ao nascimento. Em outro estudo com mais de 1.100 mulheres inscritas em uma iniciativa do Healthy Start, as mulheres com depressão foram consideradas como tendo uma probabilidade 1,5 vezes maior de darem à luz precoce em comparação com mulheres sem depressão. Inversamente, Littleton e colaboradores (2007) revisaram 50 estudos e concluíram que os sintomas de ansiedade – uma comorbidade comum na depressão – não tinham efeito adverso sobre os resultados.

## CLASSIFICAÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS

O *Manual Diagnóstico Estatístico 5* é a versão mais recente\* atualizada pela American Psychiatric Association (2013). O seu propó-

\* N. de T. A nova edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5) foi publicada no Brasil em 2014.



**TABELA 61-1** A prevalência de 12 meses dos transtornos mentais em adultos nos EUA

Transtorno <sup>a</sup>	Prevalência de 1 ano (%)	Adultos afetados <sup>b</sup>	Prevalência durante toda a vida (%)	Comentários
<b>Todos os transtornos</b>	26,2	58 milhões	—	Um em quatro adultos afetados anualmente
<b>Transtornos de humor – todos</b>		21 milhões	20,8	Início médio aos 30 anos de idade
Depressão maior	6,7	15 milhões	—	Causa principal da incapacidade nos EUA; alta taxa de suicídio
Distímia	1,5	3,3 milhões	—	Depressão crônica leve
Transtornos bipolares	2,6	5,7 milhões	3,9	Doença maniaco-depressiva
Suicídio	—	32.400	—	90% têm transtorno mental, depressão mais comum
<b>Esquizofrenia</b>	1,1	18 milhões		Homens = mulheres; início nas mulheres por volta dos 20 ou início dos 30 anos de idade
<b>Transtorno de ansiedade – todos</b>	18	40 milhões		Ocorrência frequente com depressão ou uso abusivo de substância
Pânico	2,7			
Obsessivo-compulsivo	1			
Estresse pós-traumático	3,5			
Ansiedade generalizada	3,1			
Fobias sociais	6,8			
<b>Transtornos alimentares</b>				Mulheres e adolescentes – 85-95%
Anorexia nervosa		—	2 – 3	Taxa de mortalidade de 0,56% por ano
Bulimia nervosa		—	2 – 3	
Compulsão alimentar – seis meses	2-5		—	

<sup>a</sup>Baseado no Manual Diagnóstico Estatístico IV-R (DSM-IV-R) da American Psychiatric Association, 2000b.  
<sup>b</sup>Baseado nos dados do censo de 2004.  
Do National Institute of Mental Health (2006).

sito é ajudar na classificação de transtornos mentais e especificar critérios para cada diagnóstico. São mostradas na **Tabela 61-1** as prevalências de 12 meses de transtornos mentais para adultos.

■ **Transtornos de depressão**

De acordo com o National Institute of Mental Health (2010), a prevalência durante toda a vida de transtornos de depressão nos EUA é de 21%. As mulheres são 50% mais propensas que os homens a sentir um transtorno de humor importante durante sua vida. Historicamente, estes incluem a depressão maior, um transtorno unipolar, e a depressão maníaca, um transtorno bipolar com episódios maníacos e depressivos. Ele inclui também a distímia, que é a depressão crônica e leve. Quando ocorrem com complicações médicas como diabetes, doença cardíaca e asma, os transtornos de humor maiores pioram os resultados clínicos e, como um grupo, contribuem para 66% de todos os suicídios (Yonkers, 2011).

■ **Depressão maior**

Este é o maior transtorno depressivo e estima-se que 12 milhões de mulheres são afetadas a cada ano nos EUA (Mental Health America, 2013a). A incidência na vida é de 17%, mas apenas 50% procuram ajuda. O diagnóstico é feito identificando os sintomas listados na **Tabela 61-2**.

A depressão maior é multifatorial e desencadeada por fatores genéticos e ambientais. Os parentes de primeiro grau têm um risco de 25% e parentes mulheres correm um risco

ainda maior. Uma análise de ligação ampla de genoma de mais de 1.200 mães sugere que a variação nos cromossomos 1 e 9 aumenta a suscetibilidade a síndromes de humor pós-parto (Mahon, 2009). As famílias de mulheres afetadas têm muitas vezes membros com uso abusivo de álcool e transtornos de ansiedade. As condições provocadoras que levam à depressão incluem eventos da vida que propiciam reações de culpa, uso

**TABELA 61-2** Sintomas da doença depressiva<sup>a</sup>

Tristeza persistente, ansiedade ou sensações de “vazio”
Sensações de impotência e/ou pessimismo
Sensações de culpa, ausência de valores e/ou desamparo
Irritabilidade, inquietação
Perda de interesse em atividades ou passatempos que eram agradáveis, incluindo a relação sexual
Fadiga e diminuição da energia
Dificuldade de concentração, de lembrar detalhes e tomar decisões
Insônia, vigília matinal ou sono excessivo
Alimentação em excesso ou perda de apetite
Ideias de suicídio, tentativas de suicídio
Dores persistentes, cefaleias, câibras e problemas digestivos que não passam mesmo com tratamento

<sup>a</sup>Nem todas as pacientes sentem os mesmos sintomas, e sua gravidade, frequência e duração irão variar entre as mulheres.  
Do National Institute of Mental Health, 2010.



abusivo de substâncias, uso de certas medicações e outros transtornos médicos. Embora os eventos da vida possam desencadear a depressão, os genes influenciam a probabilidade dos eventos da vida, tornando a distinção entre fatores genéticos e ambientais difícil.

## Gravidez

É inquestionável que a gravidez é um importante causador de estresse na vida que pode precipitar ou exacerbar tendências depressivas. Além disso, há provavelmente uma variedade de efeitos induzidos pela gravidez. Os hormônios certamente afetam o humor, como evidenciado por síndrome pré-menstrual e depressão da menopausa. O estrogênio esteve implicado no aumento da síntese de serotonina, diminuição da quebra de serotonina e modulação do receptor de serotonina (Deecher, 2008). O estrogênio modula a função serotoninérgica e as mulheres que sentem depressão pós-parto têm, muitas vezes, níveis de estrogênio e progesterona séricos pré-parto mais altos e sentem um declínio maior no pós-parto (Ahokas, 1999).

Dennis e colaboradores (2007) revisaram o banco de dados Cochrane e relataram a prevalência da depressão antenatal com média de 11%. Melville e colaboradores (2010) a encontraram em cerca de 10% de mais de 1.800 alistadas para cuidado pré-natal em uma clínica obstétrica universitária simples. Outros têm registrado a incidência como sendo muito maior (Lee, 2007; Westdahl, 2007). Em outro relato, Luke e colaboradores (2009) encontraram sintomas maiores de depressão em 25% das gestantes afro-americanas. Hayes e colaboradores (2012) registraram que 13% das gestantes no programa do Tennessee Medicaid receberam uma prescrição de antidepressivos antes ou durante a gravidez. Em outro relato de quase 119.000 gestações em sete planos de saúde, Andrade e colaboradores (2008) descobriram que apenas 6,6% receberam antidepressivos em qualquer momento durante a gravidez. Esses achados sustentam a noção de que apenas 50% das gestantes com depressão recebem tratamento.

A depressão pós-parto – maior ou menor – desenvolve-se em 10 a 20% das parturientes (Centers for Disease Control and Prevention, 2008; National Mental Health Association, 2013b). Os dados disponíveis indicam que a depressão maior unipolar pode ser levemente mais prevalente durante o puerpério do que entre mulheres na população geral (Yonkers, 2011). Além da depressão antenatal, a depressão pós-parto esteve associada à idade materna jovem, ser solteira, fumar ou beber, uso abusivo de substância, hiperêmese da gravidez, parto prematuro e alta utilização de licença médica durante a gravidez (Enders, 2013; Lee, 2007; Marcus, 2009).

A depressão é muitas vezes recorrente. Pelo menos 60% das mulheres que tomam medicação antidepressiva antes da gravidez têm sintomas durante a gravidez. De acordo com Hayes e colaboradores (2012), cerca de 75% das mulheres que tomam antidepressivos antes da gravidez interromperam seu uso antes ou durante o primeiro trimestre. Para aquelas que interrompem o tratamento, quase 70% têm uma recidiva comparados com 25% que continuam a terapia. Até 70% das mulheres com depressão pós-parto prévia tem um episódio subsequente. As mulheres com depressão puerperal prévia e um episódio atual de “*blues* da maternidade” correm um risco extraordinariamente alto de depressão maior. Na verdade, a necessidade de ajuda para a depressão pós-parto foi o quarto desafio mais comum identificado em 2 a 9 meses pós-parto por meio da monitorização do Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) (Kanotra, 2007).

A depressão pós-parto geralmente é subreconhecida e é subtratada. A depressão maior durante a gravidez ou após o parto pode ter consequências devastadoras para as mulheres afetadas, seus filhos e suas famílias. Entre as novas mães, um dos mais significativos contribuintes à sua taxa de mortalidade é o suicídio, que é mais comum entre mulheres com doença mental (Koren, 2012; Palladino, 2011). Se deixadas sem tratamento, até 25% das mulheres com depressão pós-parto estará deprimida um ano depois. À medida que a duração da depressão aumenta, contudo, aumenta também o número de sequelas e sua gravidade. Além disso, a depressão materna durante as primeiras semanas e meses após o parto pode levar a uma ligação de insegurança e a posteriores problemas comportamentais na criança.

## Tratamento

Os medicamentos antidepressivos, junto com alguma forma de psicoterapia, são indicados para a depressão grave durante a gravidez ou o puerpério (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b). Mostrado na [Figura 61.1](#) está um algoritmo sobre o início do tratamento de transtornos de humor e o manejo com um profissional de saúde mental. Nas mulheres com depressão grave, um inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS) deve ser inicialmente tentado ([Tabela 61.3](#)). Os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoaminoxidase são usados com pouca frequência na prática contemporânea. Se os sintomas depressivos melhoram durante o ensaio de seis semanas, a medicação deve continuar por um mínimo de seis meses para prevenir a recidiva (Wisner, 2002). Se a resposta não for favorável ou ocorrer uma recidiva, outro ISRS é substituído ou o encaminhamento psiquiátrico é considerado. Mozurkewich e colaboradores (2013) não registraram efeitos salutaros do ácido docosa-hexaenoico (DHA) para prevenir a depressão perinatal.

É importante salientar que, em uma recente metanálise feita por Huang e colaboradores (2014), as mulheres que tomavam antidepressivos durante a gravidez foram consideradas como tendo um risco aumentado para parto pré-termo e neonatos com baixo peso ao nascer. Todavia, em sua revisão de uso de medicação antidepressiva na gravidez, Ray e Stowe (2014) concluíram que os dados de segurança reprodutiva relativos são tranquilizadores e que os antidepressivos permanecem uma opção de tratamento viável.

*A recorrência algum tempo após a medicação ser interrompida se desenvolve em 50 a 85% das mulheres com um episódio de depressão pós-parto inicial.* As mulheres com uma história de mais de um episódio depressivo correm maior risco (American Psychiatric Association, 2000a). A supervisão deve incluir também o monitoramento para ideias de suicídio ou infanticídio, emergência de psicose e resposta à terapia. Para algumas mulheres, o curso da doença é grave o suficiente para justificar uma hospitalização.

## Efeitos fetais da terapia

Alguns efeitos neonatais e fetais conhecidos e possíveis do tratamento são listados na [Tabela 61-3](#). Os estudos que implicam os ISRS com um aumento no risco teratogênico de defeitos cardíacos fetais eram isolados à paroxetina e eram mais consistentes para defeitos do septo ventricular (DSV). Estima-se que o risco não seja maior do que um em 200 bebês expostos (Koren, 2012). Entretanto, o American College of Obstetricians



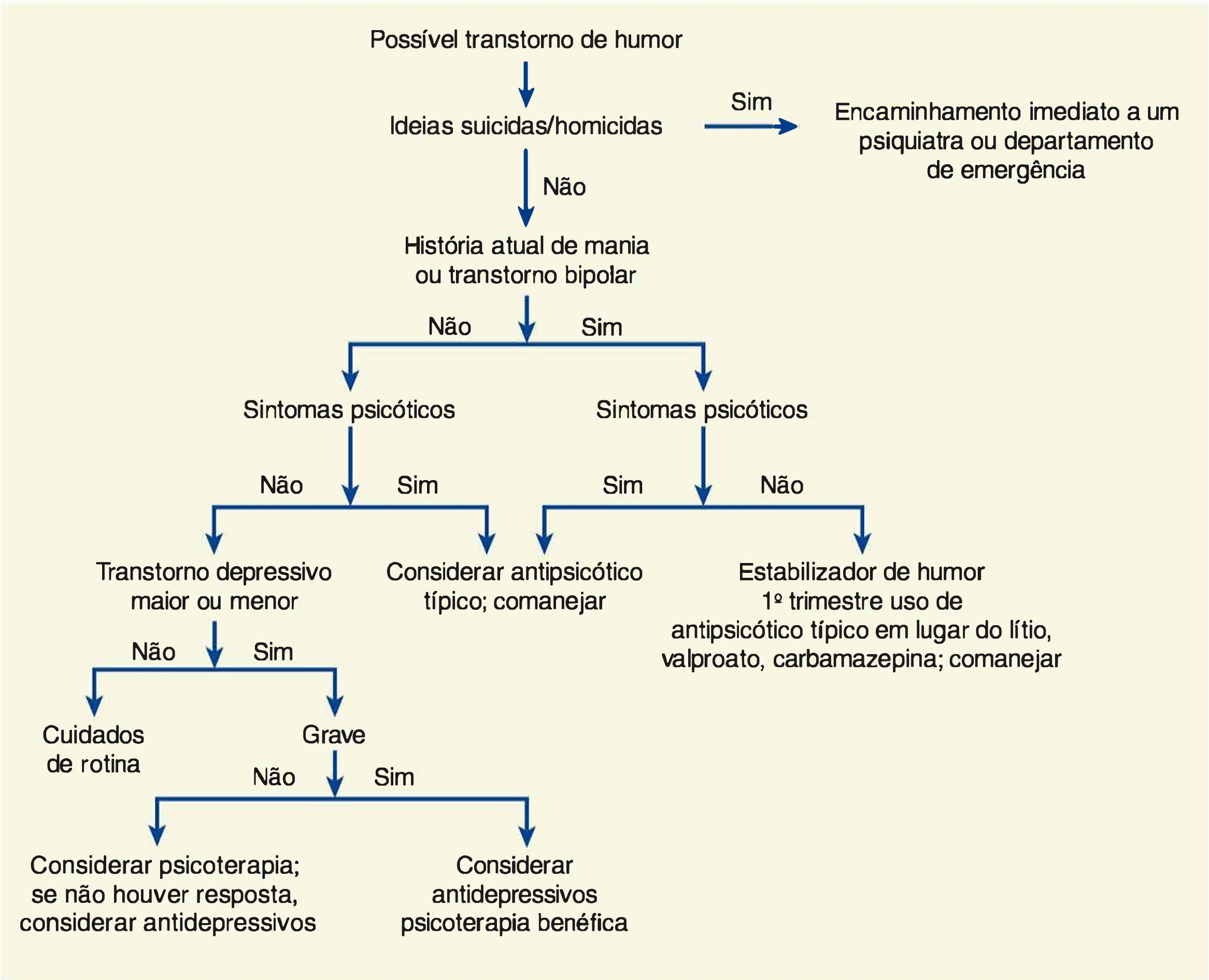


FIGURA 61-1 Algoritmo de tratamento de gestantes com transtornos de humor. (Modificada de Yonkers, 2011.)

TABELA 61-3 Alguns fármacos usados para tratamento de transtornos mentais maiores na gravidez

Indicação de classe	Exemplos	Comentários
<b>Antidepressivos</b>		
ISRS <sup>a</sup>	Citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina	Possível elo com defeitos cardíacos; síndrome de abstinência neonatal; possível hipertensão pulmonar persistente; <sup>a</sup> uso de paroxetina evitado por algumas
Outros	Bupropiona, duloxetina, nefazodona, venlafaxina	
Tricíclicos	Amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina	Atualmente não usada com frequência; sem evidência de teratogenicidade
<b>Antipsicóticos</b>		
Típico	Clorpromazina, flufenazina, haloperidol, tiotixeno	
Atípico	Aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprazidona	
<b>Transtornos bipolares</b>		
Lítio <sup>a</sup>	Carbonato de lítio	Tratar episódios maníacos; teratogênio – defeitos cardíacos, viz., anomalia de Ebstein; alguns dados após 12 semanas
Ácido valproico <sup>b</sup>		
Carbamazepina <sup>b</sup>		
Antipsicóticos	Ver anteriormente	

<sup>a</sup>Capítulo 12.  
<sup>b</sup>Capítulo 60.  
ISRS, inibidor seletivo da recaptação de serotonina.  
Dados do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; Briggs, 2011; Buhimschi, 2009; Physician’s Desk Reference, 2012.



and Gynecologists (2012b) recomendou que a paroxetina seja evitada em mulheres que estão grávidas ou planejam a gravidez. A ecocardiografia fetal deve ser considerada nas mulheres expostas à paroxetina no primeiro trimestre.

Em um estudo de caso-controle, houve um aumento sextuplicado no risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) em bebês expostos ao ISRS após 20 semanas (Chambers, 2006). Isso se traduz para um risco global de hipertensão pulmonar que poderia ser menor que um em 100 bebês expostos (Koren, 2012). Em contraste, um estudo de coorte com base na população de 1,6 milhão de gestações de países nórdicos identificou um aumento de duas vezes no risco de neonatos expostos. Estima-se que isso produza um risco atribuível de 2 por 1.000 nascimentos (Kieler, 2012). Esse risco aumentado deve ser ponderado contra o risco associado à interrupção ou à diminuição da medicação durante a gravidez.

As mulheres que interrompem abruptamente a terapia por inibidor da recaptação da serotonina ou norepinefrina costumam sentir alguma forma de distância. Não é surpresa, portanto, que até 30% dos neonatos expostos podem também exibir os mesmos sintomas. Os sintomas são similares à abstinência do opioide, mas em geral são menos graves. Essa condição – *síndrome comportamental neonatal* – é autolimitada e o recém-nascido raramente permanece na enfermaria por mais de cinco dias (Koren, 2009). Atualmente, falta uma evidência convincente sobre os efeitos neurocomportamentais em longo prazo da exposição fetal a essas medicações (Koren, 2012).

Algumas medicações psicotrópicas passam para o leite materno. Contudo, na maioria dos casos, os níveis são extremamente baixos ou indetectáveis. É importante salientar que a quantidade média de fármaco detectada no leite materno é mais alta com fluoxetina do que com a maioria dos outros inibidores da recaptação (National Library of Medicine, 2012). Os efeitos adversos incluem irritabilidade transitória, transtornos do sono e cólicas. Os agentes com excreção mais baixa no leite materno podem, portanto, ser preferidos.

### Terapia eletroconvulsiva

Essa forma de tratamento da depressão é, por vezes, necessária durante a gravidez para mulheres com transtornos de humor maiores que não respondem à farmacoterapia. Com a preparação adequada, os riscos para a mãe e o feto parecem ser razoáveis (Pinette, 2007). O'Reardon e colaboradores (2011) registraram uma mulher submetida a 18 sessões de eletroconvulsoterapia (ECT) durante o segundo e o terceiro trimestres. Ela deu à luz um bebê normal sem evidência de retardo de desenvolvimento até os 18 meses de idade. Desfechos materno e perinatal adversos também foram descritos. Por exemplo, Balki e colaboradores (2006) relataram uma gravidez na qual o dano encefálico fetal foi provavelmente causado pela hipotensão materna sustentada associada ao tratamento do estado de mal epiléptico estimulado por eletrochoque.

As mulheres que se submetem a ECT devem estar em jejum por no mínimo 6 horas. Elas recebem um antiácido de ação rápida antes do procedimento e suas vias respiratórias são protegidas para diminuir a probabilidade de aspiração. Uma cunha deve ser colocada sob o quadril para prevenir a hipotensão materna súbita da compressão aorto-cava. Outros importantes passos preparatórios incluem avaliação cervical, interrupção da medicação anticolinérgica não essencial, monitoramento da

frequência fetal e uterina, bem como hidratação intravenosa. Durante o procedimento, a hiperventilação excessiva deve ser evitada. Na maioria dos casos, a frequência cardíaca materna e fetal, a pressão arterial e a saturação de oxigênio maternas permanecem normais durante todo o procedimento.

Houve pelo menos duas revisões de resultados de ECT na gravidez. No mais antigo deles, Miller (1994) encontrou 300 casos e relatou complicações em 10%. Essas complicações incluíam arritmias fetais, sangramento vaginal, dor abdominal e contrações autolimitadas. As mulheres não preparadas adequadamente tiveram risco aumentado de aspiração, compressão aorto-cava e alcalose respiratória. Na revisão mais recente, Andersen e Ryan (2009) descobriram 339 casos, indubitavelmente com alguma homologia com o estudo anterior. Na maioria dos casos, a ECT foi feita para tratar da depressão e foi efetiva em 78%. Eles relataram um índice de complicação relacionado com ECT materna de 5% e um índice de complicação perinatal associado de 3%, o qual incluiu duas mortes fetais. Por todas essas razões, nós concordamos com Richards (2007) que a ECT na gravidez não é de “risco baixo” e que ela deve ser reservada para mulheres cuja depressão é recalcitrante à farmacoterapia intensiva.

### Transtornos bipolares e relacionados

De acordo com o National Institute of Mental Health (2010), a predominância durante a vida de doença maníaco-depressiva é de 3,9%. Não há diferença na predominância de transtorno bipolar entre mulheres em idade reprodutiva, gestantes e não gestantes (Yonkers, 2011). A doença maníaco-depressiva possui um forte componente genético e esteve ligada a possíveis mutações nos cromossomos 16 e 8 (Jones, 2007). O risco de que gêmeos monozigóticos sejam ambos afetados é de 40 a 70%, e o risco para parentes de primeiro grau é de 5 a 10% (Muller-Oerlinghausen, 2002). Os períodos de depressão duram pelo menos duas semanas. Em outras ocasiões, existem períodos distintos de episódios maníacos durante os quais há um senso de humor anormalmente elevado, expansivo ou irritável. As potenciais causas orgânicas da mania incluem uso abusivo de substância, hipertireoidismo e tumores do sistema nervoso central. É importante salientar, contudo, que a gravidez com frequência provoca a interrupção da medicação e isso se traduz em um aumento dobrado do risco de recidiva durante a gravidez (Viguera, 2007). Até 20% das pacientes maníaco-depressivas cometem suicídio.

A terapia típica para o transtorno bipolar inclui estabilizadores de humor como lítio, ácido valproico e cabamazepina, bem como medicações antipsicóticas (ver [Tabela 61-3](#)). Como representado na [Figura 61-1](#), o tratamento do transtorno bipolar na gravidez é complexo e deve ser comanejado com um psiquiatra. As decisões de tratamento incluem riscos *versus* benefícios do uso de estabilizadores de humor, alguns dos quais são teratogênicos. Por exemplo, o lítio esteve ligado à anomalia de Ebstein em bebês expostos ([Capítulo 12](#)). Contudo, dados mais recentes sugerem um risco mais baixo de malformações cardíacas do que previamente indicado (Reprotox, 2012). Entretanto, a ecocardiografia fetal é recomendada para muitos dos fetos expostos. Há uma evidência limitada que sugere que o lítio no leite materno pode afetar de forma adversa o bebê quando sua eliminação é prejudicada na desidratação ou imaturidade (Davanzo, 2011). Entretanto, o uso do lítio em mães com um feto a termo saudável é considerado moderadamente



seguro. Uma discussão mais abrangente dos efeitos colaterais de outros estabilizadores de humor e medicações antipsicóticas pode ser encontrada no [Capítulo 12](#).

### Psicose pós-parto

Esse transtorno mental grave é em geral um transtorno bipolar, mas pode ser decorrente de uma depressão maior (American Psychiatric Association, 2013). Estima-se sua incidência como sendo de uma em cada 1.000 partos e é mais comum em primíparas, em especial naquelas com complicações obstétricas (Bergink, 2011; Blackmore, 2006). Na maioria dos casos ela se manifesta dentro de duas semanas do parto. Em um estudo de caso-controle de mulheres no pós-parto com seu primeiro episódio de psicose, o início médio dos sintomas psiquiátricos foi de oito dias após o parto e a duração média do episódio foi de 40 dias (Bergink, 2011).

O fator de risco mais importante para a psicose pós-parto é uma história de doença bipolar. Em geral, essas mulheres exibem sintomas mais precoces, 1 a 2 dias após o parto (Heron, 2007, 2008). Os sintomas maníacos, sentir-se excitada, exaltada, “alta”, não precisar dormir ou ser incapaz de dormir; sentir-se ativa ou enérgica e “tagarela” eram comuns no início. As mulheres afetadas apresentam sinais de confusão e desorientação, mas podem também ter episódios de lucidez. Como as mulheres com a doença subjacente têm um risco de 10 a 15 vezes de recorrência no pós-parto, o monitoramento rigoroso é importante. A psicose no pós-parto tem um risco de recorrência de 50% na gravidez subsequente. Como resultado, Bergink e colaboradores (2012) recomendam iniciar a terapia com lítio imediatamente após o parto em mulheres com uma história de psicose pós-parto.

O curso clínico da doença bipolar com a psicose no pós-parto é comparável com aquele das mulheres não grávidas. Em geral, elas requerem hospitalização, tratamento farmacológico e cuidado psiquiátrico de longo prazo. As mulheres psicóticas podem ter delírios que levam a condutas autolesivas ou a machucar seus bebês. Diferentemente das mulheres com depressão não psicótica, essas mulheres cometem infanticídio, embora isso não seja muito comum (Kim, 2008). Na maior parte das ocasiões, essas mulheres recidivam e desenvolvem psicose maníaco-depressiva crônica.

### Transtornos de ansiedade

Esses transtornos relativamente comuns – prevalência global de 18% – incluem ataque de pânico, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade social, fobia específica, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade de separação e transtorno de ansiedade generalizada. Todos são caracterizados pelo medo irracional, tensão e preocupação, que são acompanhados por mudanças fisiológicas como tremor, náuseas, ataques de calor ou frio, tontura, dispneia, insônia e micção frequente (Schneier, 2006). Eles são tratados com psicoterapia e medicação, incluindo inibidores seletivos de recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase e outros.

### Gravidez

Apesar de sua prevalência relativamente alta nas mulheres em idade reprodutiva, como mostrado na [Tabela 61-1](#), pouca atenção específica foi direcionada para transtornos de ansiedade na gravidez. A maioria dos relatos conclui que não há diferença

nas taxas entre gestantes e não gestantes. Uma análise recente de 268 gestantes com transtorno de ansiedade generalizado demonstrou que ambos, os sintomas e a gravidade da ansiedade, diminuem durante a gravidez (Buist, 2011). Estudos mais antigos indicam risco aumentado para desfechos adversos de gravidez com alguns desses transtornos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b).

A partir de sua revisão, Ross e McLean (2006) concluíram que alguns dos transtornos de ansiedade podem apresentar importantes implicações materno-fetais. Alguns têm estado ligados ao parto pré-termo e à restrição de crescimento fetal, bem como a um desenvolvimento neurocomportamental insatisfatório (Van den Bergh, 2005). As crianças com uma história de exposição *in utero* à ansiedade materna correm um risco aumentado de uma variedade de condições neuropsiquiátricas, como déficit de atenção/transtorno de hiperatividade (DA/TH). Hunter e colaboradores (2012) analisaram bebês de 60 mães com um transtorno de ansiedade e descobriram que o filtro sensorial auditivo – uma reflexão da neurotransmissão inibitória – estava prejudicado, em particular nos filhos de uma mulher não tratada. Por outro lado, Littleton e colaboradores (2007) não encontraram resultados adversos em excesso de gravidez com “sintomas da ansiedade”. Uma exceção importante é sua ligação com a depressão pós-parto (Vythilingum, 2008).

### Tratamento

Os transtornos de humor e ansiedade coexistem em mais de 50% das mulheres identificadas com ambos os diagnósticos (Frieder, 2008). Os transtornos de ansiedade podem ser efetivamente tratados durante a gravidez com psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental ou medicações. Os antidepressivos listados na [Tabela 61-3](#) com frequência são a primeira linha de farmacoterapia. As benzodiazepinas também são comumente usadas para tratar transtornos de ansiedade ou pânico antes e durante a gravidez. Estudos de caso-controle iniciais relacionaram o uso destes depressores do sistema nervoso central a um aumento no risco de fissura labiopalatina. Contudo, uma recente metanálise que incluiu mais de 1 milhão de gestações expostas não identificou um risco teratogênico (Enato, 2011). As benzodiazepinas, em especial quando ingeridas durante o terceiro trimestre, podem causar a síndrome de abstinência neonatal, que persiste de dias a semanas após o parto.

### Transtornos do espectro da esquizofrenia

Esta forma maior de doença mental afeta 1,1% dos adultos ([Tabela 61-1](#)). Os transtornos do espectro da esquizofrenia são definidos por anormalidades em um ou mais dos seguintes domínios: ilusões, alucinações, pensamento desorganizado, comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal e sintomas negativos. As técnicas de avaliação cerebral, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética (RM), têm mostrado que a esquizofrenia é um transtorno encefálico degenerativo. As anormalidades anatômicas sutis estão presentes cedo na vida e pioram com o tempo.

A esquizofrenia possui um componente genético maior e há uma concordância de 50% em gêmeos monozigóticos. Se um dos pais possui esquizofrenia, o risco para a prole é de 5 a 10%. Alguns dados, incluindo uma forte associação entre esquizofrenia e a síndrome velocardiocárdiofacial, sugerem que os genes associados estão localizados no cromossomo 22q11 (Murphy, 2002). Porém, estudos de mapeamento genético sofisticados



têm mostrado que a esquizofrenia não está relacionada a um gene simples ou a uma mutação. Ao contrário, há múltiplas variantes de DNA que provavelmente interagem para levar à esquizofrenia (Kukshal, 2012). Outros fatores de risco putativos para a esquizofrenia subsequente em um feto incluem anemia por deficiência de ferro materna, diabetes e estresse materno agudo (Insel, 2008; Malaspina, 2008; Van Lieshout, 2008). Estes permanecem sem comprovação, assim como a associação com a *influenza A* materna (**Capítulo 64**).

Os sinais da doença começam aproximadamente aos 20 anos de idade e em geral o funcionamento profissional e o psicossocial deterioram-se com o passar do tempo. As mulheres têm início um pouco mais tardio que o dos homens e são menos suscetíveis ao autismo e a outras anormalidades de desenvolvimento neurológico. Assim, muitos investigadores teorizam que o estrogênio é protetor. As mulheres afetadas podem casar e engravidar antes que os sintomas se manifestem. Com o tratamento apropriado, as pacientes podem sentir a diminuição ou a interrupção dos sintomas. Em cinco anos dos primeiros sinais da doença, 60% têm uma recuperação social, 50% estão empregadas, 30% ficam mentalmente prejudicadas e 10% precisam de hospitalização continuada (American Psychiatric Association, 2013).

## Gravidez

Tem ocorrido um aumento na fertilidade relativa em mulheres esquizofrênicas (Solari, 2009). A maioria dos estudos não encontrou desfechos maternos adversos, embora os pesquisadores em um estudo sueco tenham observado riscos aumentados de baixo peso ao nascer, restrição de crescimento fetal e parto pré-termo (Bennedsen, 1999). No estudo australiano de Jablensky e colaboradores (2005) de mais de 3.000 gestações em mulheres esquizofrênicas, o descolamento da placenta foi aumentado em três vezes e o “sofrimento fetal”, vagamente definido, foi aumentado em 1,4 vez.

## Tratamento

Como a esquizofrenia possui alta recorrência quando as medicações são interrompidas, é aconselhável continuar a terapia durante a gravidez. Depois de 40 anos de uso, não há evidência de que os fármacos antipsicóticos convencionais ou “típicos” causem sequelas fetais ou maternas adversas (McKenna, 2005; Robinson, 2012; Yaeger, 2006). Como pouco se sabe sobre antipsicóticos “atípicos”, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012b) não recomenda seu uso rotineiro na gravidez e nas mulheres que estão amamentando. Em resposta a esses relatos de eventos adversos, a Food and Drug Administration (FDA) (2011) publicou uma comunicação de segurança alertando fornecedores de cuidado à saúde sobre algumas medicações antipsicóticas que têm estado associadas a sintomas de abstinência e extrapiramidais neonatais similares à síndrome comportamental neonatal observada naqueles expostos a inibidores seletivos da receptação da serotonina.

## Transtornos alimentares

Esses transtornos graves no comportamento alimentar afetam meninas adolescentes e adultos jovens com uma prevalência durante a vida de 2 a 3% cada (**Tabela 61-1**). Eles incluem *anorexia nervosa*, na qual o paciente se recusa a manter um peso corporal minimamente aceitável. Com a *bulimia nervosa*, geral-

mente há uma compulsão alimentar seguida por vômitos ou por jejum excessivo para manter o peso corporal normal (Zerbe, 2008). Bulik e colaboradores (2009) estudaram resultados de gravidez em quase 36.000 mulheres norueguesas avaliadas para transtornos alimentares. Cerca de 0,1%, 1 em 1.025, teve anorexia nervosa; 0,85%, 1 em 120, teve bulimia nervosa, e 5,1% relataram um transtorno da compulsão alimentar, uma prevalência na gravidez de 6% similar à prevalência de seis meses para mulheres não grávidas (ver **Tabela 61-1**). O último grupo teve risco mais alto para bebês grandes para a idade gestacional com um índice de cesariana concomitantemente aumentado. Todos os transtornos alimentares começam com um desejo de ser magro e as mulheres com transtornos alimentares crônicos podem migrar entre os subgrupos (Andersen, 2009).

## Gravidez

Como abordado no **Capítulo 18**, há um risco aumentado de complicações na gravidez para transtornos alimentares, mas em especial nas mulheres com bulimia nervosa (Andersen, 2009; Hoffman, 2011; Sollid, 2004). Em geral, os sintomas de transtornos alimentares melhoram durante a gravidez e as taxas de remissão podem atingir 75%. Em contraste, o que pode parecer um típico caso de hiperêmese da gravidez pode, na verdade, ser um novo caso ou recidiva de bulimia nervosa ou de anorexia nervosa, do tipo de compulsão por vomitar (Torgesen, 2008). Como talvez seja o esperado, a anorexia está associada a bebês com baixo peso ao nascer (Micali, 2007). Os riscos adicionais associados a transtornos alimentares incluem cicatrização de ferida insatisfatória e dificuldades ao amamentar (Andersen, 2009). No mínimo, o monitoramento rigoroso do ganho de peso gestacional em mulheres com suspeita de história de transtorno alimentar parece prudente.

## Transtornos de personalidade

Esses transtornos são caracterizados pelo uso crônico de certos mecanismos de aceitação de maneira inadequada, estereotipada e mal-adaptada. Eles são traços de personalidade rígidos e improdutivos. A American Psychiatric Association (2013) reconhece três grupos de transtornos de personalidade:

1. Transtornos de personalidade paranoide, esquizoide, esquizotípica, caracterizados pela estranheza ou pela excêntrica.
2. Transtornos histriônicos, narcisísticos, antissociais ou de personalidade *borderline*, todos caracterizados por apresentações exageradas com comportamento egoísta e errático.
3. Personalidades evasivas, dependentes, compulsivas e passivo-agressivas, caracterizadas por medo subjacente e ansiedade.

Os fatores genéticos e ambientais são importantes na gênese desses transtornos, cuja prevalência pode ser de até 20%. Embora o tratamento seja com psicoterapia, a maioria das mulheres afetadas não reconhece seu problema e, assim, apenas 20% procuram ajuda. Em um estudo observacional de 202 mulheres com transtorno de personalidade *borderline*, De Genna e colaboradores (2012) demonstraram que tais mulheres engravidam durante a trajetória mais grave de suas doenças. Elas correm risco aumentado de gestação não desejada na adolescência; contudo, isso não foi um fator de risco para um abortamento eletivo ou espontâneo.



## Gravidez

Os transtornos de personalidade durante a gravidez provavelmente não são diferentes nas mulheres não grávidas. O tratamento pode ser incômodo com alguns desses transtornos. Akman e colaboradores (2007) relataram que transtornos evasivos, dependentes e obsessivo-compulsivos estão associados a uma prevalência excessiva de depressão maior pós-parto. Magnusson e colaboradores (2007) encontraram um elo entre alguns *traços de personalidade* – não transtorno – e o consumo excessivo de álcool, mas não necessariamente adicção ou dependência. Conroy e colaboradores (2010) descobriram que a capacidade materna de cuidar de seu recém-nascido ficava obviamente prejudicada quando um transtorno de personalidade estava acoplado à depressão.

## REFERÊNCIAS

- Ahokas A, Kaukoranta J, Aito M: Effect of oestradiol on postpartum depression. *Psychopharmacology* 146:108, 1999
- Akman C, Uguz F, Kaya N: Postpartum-onset major depression is associated with personality disorders. *Compr Psychiatry* 48:343, 2007
- Alder J, Fink N, Bitzer J, et al: Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20:189, 2007
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for depression during and after pregnancy. Committee Opinion No. 453, November 2010, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of psychiatric medication during pregnancy and lactation. Practice Bulletin No. 92. April 2008, Reaffirmed 2012b
- American Psychiatric Association: Guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 157:1, 2000a
- American Psychiatric Association: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC, 2000b
- American Psychiatric Association (2013). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-V). Arlington, American Psychiatric Publishing, 2013
- Andersen AE, Ryan GL: Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population. *Obstet Gynecol* 114:1353, 2009
- Andersson L, Sundström-Poromaa I, Bixo M, et al: Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 189:148, 2003
- Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al: Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol* 198:194 e.1, 2008
- Austin MP, Kildea S, Sullivan E: Maternal mortality and psychiatric morbidity in the perinatal period: challenges and opportunities for prevention in the Australian setting. *MJA* 186:364, 2007
- Babbitt KE, Bailey KJ, Coverdale JH, et al: Professionally responsible intrapartum management of patients with major mental disorders. *Am J Obstet Gynecol* 210: 27, 2014
- Balki M, Castro C, Ananthanarayan C: Status epilepticus after electroconvulsive therapy in a pregnant patient. *Int J Obstet Anest* 15:325, 2006
- Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen Av, et al: Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 175:239, 1999
- Bergink V, van den Berg L, Koorengel KM, et al: First-onset psychosis occurring in the postpartum period: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 72(11):1531, 2011
- Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JSP, et al: Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry* 169:609, 2012
- Blackmore ER, Jones I, Doshi M, et al: Obstetric variables associated with bipolar affective puerperal psychosis. *Br J Psychiatry* 188:32, 2006
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- Buhimschi CS, Weiner CP: Medication in pregnancy and lactation: Part 1. *Teratology*. *Obstet Gynecol* 113:166, 2009
- Buist A, Gotman N, Yonkers KA: Generalized anxiety disorder: course and risk factors in pregnancy. *J Affective Dis* 131(1–3):277, 2011
- Bulik CM, Von Holle A, Siega-Riz AM, et al: Birth outcomes in women with eating disorders in the Norwegian mother and child cohort (MoBa). *Int J Eat Disord* 42(1):9, 2009
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of self-reported postpartum depressive symptoms—17 states, 2004–2005. *MMWR* 57(14):361, 2008
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Martin LJ, et al: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 354(6):579, 2006
- Comtois KA, Schiff MA, Grossman DC: Psychiatric risk factors associated with postpartum suicide attempt in Washington state, 1992–2001. *Am J Obstet Gynecol* 199:120.e1, 2008
- Conroy S, Marks MN, Schacht R, et al: The impact of maternal depression and personality disorder on early infant care. *Soc Psychiatry Epidemiol* 45(3):285, 2010
- Davanzo R, Copertino M, De Cunto A, et al: Antidepressant drugs and breastfeeding: a review of the literature. *Breastfeeding Med* 6(2):89, 2011
- De Genna NM, Feske U, Larkby C, et al: Pregnancies, abortions, and births among women with and without borderline personality disorder. *Women's Health Issues* 22(4):e371, 2012
- Deecher D, Andree TH, Sloan D, et al: From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 33:3, 2008
- Dennis CL, Ross LE, Grigoriadis S: Psychosocial and psychological interventions for treating antenatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006309, 2007
- Enato E: The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 33(4):319, 2011
- Endres L, Straub H, Plunkett B, et al: Postpartum depression signals ongoing health risks. Abstract No. 673, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S283, 2013
- Food and Drug Administration: Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>. Accessed April 1, 2012
- Frieder A, Dunlop AI, Culpepper L, et al: The clinical content of preconception care: women with psychiatric conditions. *Am J Obstet Gynecol* 199:S328, 2008
- Gold KJ, Dalton VK, Schwenk TL: Hospital care for parents after perinatal death. *Obstet Gynecol* 109:1156, 2007
- Goodwin RD, Keyes K, Simuro N: Mental disorders and nicotine dependence among pregnant women in the United States. *Obstet Gynecol* 109:875, 2007
- Hayes RM, Wu P, Shelton RC, et al: Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 207:49.e1, 2012
- Heron J, Blackmore ER, McGuinness M, et al: No “latent period” in the onset of bipolar affective puerperal psychosis. *Arch Womens Ment Health* 10:79, 2007
- Heron J, McGuinness M, Blackmore ER, et al: Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG* 115(3):348, 2008
- Hippman C, Oberlander TG, Honer WG, et al: Depression during pregnancy: the potential impact of increased risk for fetal aneuploidy on maternal mood. *Clin Genet* 75(1):30, 2009
- Hoffman ER, Zerwas SC, Bulik CM: Reproductive issues in anorexia nervosa. *Obstet Gynecol* 6:403, 2011
- Huang H, Coleman S, Bridge JA, et al: A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry* 36(1):13, 2014
- Hunter SK, Mendoza J, D'Anna K: Antidepressants may mitigate the effects of prenatal maternal anxiety on infant auditory sensory gating. *Am J Psychiatry* 169: 616, 2012
- Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, et al: Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry* 65(10):1136, 2008
- Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, et al: Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 162:79, 2005
- Jones I, Hamshere M, Nangle JM, et al: Bipolar affective puerperal psychosis: genome-wide significant evidence for linkage to chromosome 16. *Am J Psychiatry* 164:999, 2007
- Kanotra S, D'Angelo D, Phares TM, et al: Challenges faced by new mothers in the early postpartum period: an analysis of comment data from the 2000 Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) Survey. *Matern Child Health J* 11(6):549, 2007



- Kelly RH, Russo J, Holt VL, et al: Psychiatric and substance use disorders as risk factors for low birth weight and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 100:297, 2002
- Kieler H, Artama M, Engeland A, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 344:d8012, 2012
- Kim JH, Choi SS, Ha K: A closer look at depression in mothers who kill their children: is it unipolar or bipolar depression? *J Clin Psychiatry* 69(10):1625, 2008
- Koren G, Finkelstein Y, Matsui D, et al: Diagnosis and management of poor neonatal adaptation syndrome in newborns exposed in utero to selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors. *J Obstet Gynaecol Can* 31(4):348, 2009
- Koren G, Nordeng H: Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio. *Am J Obstet Gynecol* 207:157, 2012
- Kukshal P, Thelma BK, Nimgaonkar VL, et al: Genetics of schizophrenia from a clinical perspective. *Int Rev Psychiatry* 24(5):393, 2012
- Lee AM, Lam SK, Lau SM, et al: Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression. *Obstet Gynecol* 110:1102, 2007
- Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB: Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 424, May 2007
- Luke S, Salhu HM, Alio AP, et al: Risk factors for major antenatal depression among low-income African American women. *J Women's Health* 18:1841, 2009
- Magnusson Å, Göransson M, Heilig M: Hazardous alcohol users during pregnancy: psychiatric health and personality traits. *Drug Alcohol Depend* 89:275, 2007
- Mahon P, Payne JL, MacKinnon DF, et al: Genome-wide linkage and -follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am J Psychiatry* 166:1229, 2009
- Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR, et al: Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective. *BMC Psychiatry* 8:71, 2008
- Marcus SM: Depression during pregnancy: rates, risks and consequences—Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 16(1):e15, 2009
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al: Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 66:444, 2005
- Melville JL, Gavin A, Guo Y, et al: Depressive disorders during pregnancy. *Obstet Gynecol* 116:1064, 2010
- Mental Health America: Depression in women. 2013a. Available at: <http://mentalhealthamerica.net/index.cfm?objectid=C7DF952E-1372-4D20-C8A3DDCD5459D07B>. Accessed May 14, 2013
- Mental Health America: Postpartum disorders. 2013b. Available at: <http://www.mentalhealthamerica.net/go/postpartum> www.mentalhealthamerica.net. Accessed May 14, 2013
- Micali N, Simonoff E, Treasure J: Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders. *Br J Psychiatry* 190:255, 2007
- Miller LJ: Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 45:444, 1994
- Morewitz SJ: Feelings of anxiety and functional impairment during pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:109S, 2003
- Mozurkewich E, Clinton C, Chilimigras J, et al: The Mother's, Omega-3 & Mental Health Study: a double-blind, randomized controlled trial. Abstract No. 29, *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S19, 2013
- Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M: Bipolar disorder. *Lancet* 359:241, 2002
- Murphy KC: Schizophrenia and velocardiofacial syndrome. *Lancet* 359(9304):426, 2002
- National Institute of Mental Health: The numbers count: mental disorders in America. NIH Publication No. 06-4584, 2006
- National Institute of Mental Health: Spotlight on postpartum depression. 2010. Available at: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2010/spotlight-on-postpartum-depression.shtml>. Accessed May 14, 2013
- National Library of Medicine: Drugs and Lactation Database (LactMed): fluoxetine. 2012. Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~eNg5Oo:1>. Accessed May 14, 2013
- Nelson DB, Freeman MP, Johnson NL, et al: A prospective study of postpartum depression in 17648 parturients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(12):1156, 2013
- O'Hara MW, Wisner KL: Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(1):3, 2014
- O'Keane V, Lightman S, Patrick K, et al: Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during the early puerperium may be related to the postpartum blues. *J Neuroendocrinol* 23(11):1149, 2011
- O'Reardon JP, Cristancho MA, von Andreae CV, et al: Acute and maintenance electroconvulsive therapy for treatment of severe major depression during the second and third trimesters of pregnancy with infant follow-up to 18 months. *J ECT* 27(1):e23, 2011
- Palladino CL, Singh V, Campbell H, et al: Homicide and suicide during the perinatal period: findings from the National Violent Death Reporting System. *Obstet Gynecol* 118(5):1056, 2011
- Physicians' Desk Reference, 62nd ed. Toronto, Thomson Corp, 2012
- Pinette MG, Santarpio C, Wax JR, et al: Electroconvulsive therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 110:465, 2007
- Pozzi RA, Yee LM, Brown K, et al: Pregnancy in the severely mentally ill patient as an opportunity for global coordination of care. *Am J Obstet Gynecol* 210:32, 2014
- Ray S, Stowe ZN: The use of antidepressant medication in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(1):71, 2014
- Reprotox-Micromedex 2.0: Lithium. Available at: <http://www.micromedex-solutions.com>. Accessed April 10, 2013
- Richards DS: Is electroconvulsive therapy in pregnancy safe? *Obstet Gynecol* 110:451, 2007
- Robinson GE: Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 19(3):e380, 2012
- Romero R, Badr MS: A role for sleep disorders in pregnancy complications: challenges and opportunities. *Am J Obstet Gynecol* 210:3, 2014
- Ross LE, McLean LM: Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 67:1285, 2006
- Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A: Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 101(1):53, 2008
- Schneier FR: Clinical practice. Social anxiety disorder. *N Engl J Med* 355(10):1029, 2006
- Solari H, Dickson KE, Miller L: Understanding and treating women with schizophrenia during pregnancy and postpartum—Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 16(1):e32, 2009
- Sollid CP, Wisborg K, Hjort J, et al: Eating disorder that was diagnosed before pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 190:206, 2004
- Steinberg JR, McCulloch CE, Adler NE: Abortion and mental health: findings from the National Comorbidity Survey Replication. *Obstet Gynecol* 123:263, 2014
- Tam WH, Chung T: Psychosomatic disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:126, 2007
- Torgerson L, Von Holle A, Reichborn-Kjennerud T, et al: Nausea and vomiting of pregnancy in women with bulimia nervosa and eating disorders not otherwise specified. *Int J Eat Disord* 41:722, 2008
- Van Lieshout RJ, Voruganti LP: Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 33(5):395, 2008
- Van den Bergh BRH, Mulder EJJ, Mennes M, et al: Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 29(2):237, 2005
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al: Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 164(12):1817, 2007
- Vythilingum B: Anxiety disorders in pregnancy. *Curr Psychiatry Rep* 10(4):331, 2008
- Westdahl C, Milan S, Magriples U, et al: Social support and social conflict as predictors of prenatal depression. *Obstet Gynecol* 110:134, 2007
- Wisner KL, Parry BL, Piontek CM: Postpartum depression. *N Engl J Med* 347:194, 2002
- Yaeger D, Smith HG, Altshuler LL: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. *Am J Psychiatry* 163:2064, 2006
- Yonkers KA, Vigod S, Ross LE: Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 117:961, 2011
- Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al: The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 114:703, 2009
- Zerbe KJ, Rosenberg J: Eating disorders. *Clinical Updates in Women's Health Care. American College of Obstetricians and Gynecologists, Vol VII, No. 1, January 2008*



# Distúrbios Dermatológicos

DERMATOSES ESPECÍFICAS DA GRAVIDEZ ..... 1214

QUADROS DERMATOLÓGICOS NÃO  
ESPECÍFICOS DA GRAVIDEZ ..... 1216

TRATAMENTO DERMATOLÓGICO ..... 1217

Entre as alterações fisiológicas normais da gravidez estão aquelas de pele, pelos e unhas discutidas no [Capítulo 4](#). Além destas, diversas dermatoses são somente encontradas durante a gravidez. Por fim, é evidente que as doenças de pele que afetam as mulheres em idade fértil são comumente encontradas na gravidez.

DERMATOSES ESPECÍFICAS DA GRAVIDEZ

As quatro dermatoses consideradas específicas da gravidez são colestase intra-hepática da gravidez, pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez (PPUPG), erupção atópica da gravidez (EAG) e penfigoide gestacional ([Tabela 62-1](#)). Em conjunto, esses quatro são diagnosticados em até 5% das gestantes com as seguintes ocorrências relativas: colestase intra-hepática em 1 a cada 100; PPUPG, 1 em 130 a 350; erupções atópicas, 1 em 300 a 450; e penfigoide, 1 em 50.000 (Chander, 2011). O aspecto macroscópico pode ser semelhante entre elas ou em relação a outros distúrbios de pele e o prurido é um sintoma comum às quatro. Apenas a colestase intra-hepática e o penfigoide gestacional foram associados a resultados fetais adversos.

Colestase intra-hepática da gravidez

Anteriormente denominada prurido grávidico e de forma distinta do que ocorre com outras dermatoses específicas da gravidez, a colestase intra-hepática em geral não apresenta lesões primárias da pele. Raramente há uma erupção que precede o prurido (Chao, 2011). O prurido está associado à elevação anormal nos níveis dos ácidos biliares e a concentração da amino-transferase hepática também pode estar levemente aumentada. Esse quadro foi associado a resultados fetais adversos que foram discutidos em detalhes no [Capítulo 55](#).

Penfigoide gestacional

Essa rara doença bolhosa autoimune é importante em razão dos seus efeitos sobre a gestante e sobre o feto. Inicialmente, formam-se placas urticariformes e pápulas pruriginosas que, na maioria dos casos, são seguidas após uma ou duas semanas por vesículas ou bolhas. As lesões com frequência têm distribuição periumbilical e quase sempre evoluem para outras superfícies cutâneas poupando mucosas, escalpo e face ([Figura 62-1](#)).

Anteriormente denominada *herpes gestacional*, o penfigoide gestacional não está relacionado ao herpes-vírus. Resulta de reação primária entre imunoglobulinas G (IgG) maternas dirigidas contra o colágeno XVII encontrado na membrana basal da pele assim como no epitélio amniótico (Kelly, 1988; Shimanovich, 2002). O colágeno XVII também é denominado penfigoide bolhoso 180 (BP 180). A ligação de autoanticorpos ao colágeno XVII, seja no âmnio ou na pele, ativa o complemento e estimula a quimiotaxia de eosinófilos para os complexos antígeno-anticorpo sobre a membrana basal. A degranulação eosinofílica danifica a junção derme-epiderme induzindo a formação de bolhas (Engineer, 2000).

Gravidez

Na maioria dos casos, o penfigoide gestacional ocorre durante a primeira gestação e raramente está associado à doença trofoblástica gestacional (Takatsuka, 2012). Em sua maioria, as gestações subsequentes também são afetadas, em geral mais precocemente e com maior gravidade. As gestantes brancas têm maior incidência e outras doenças autoimunes são comuns nas mulheres afetadas (Shornick, 1984, 1992).

O penfigoide gestacional costuma iniciar no segundo ou no terceiro trimestre. A evolução da doença frequentemente é marcada por exacerbações e remissões anteparto e por agudização intraparto (Shornick, 1998). É possível que haja associação entre penfigoide gestacional e nascimento pré-termo e restrição do crescimento fetal, em especial nos casos com instalação precoce da doença e com bolhas (Chi, 2009). Teoricamente essas evoluções podem resultar de insuficiência placentária leve em razão de depósito de IgG e complemento ao longo da membrana basal amniótica (Huilaja, 2013). Por esse motivo, a vigilância anteparto das gestantes afetadas deve ser cuidadosa.



TABELA 62-1 Dermatoses específicas da gravidez

Distúrbio	Frequência	Lesão característica	Efeitos adversos na gravidez	Tratamento
Colestase da gravidez	Comum	Não há lesão primária; escoriações secundárias ao ato de coçar	Aumento da morbidade perinatal	Antipruriginosos, colestiramina, ácido ursodesoxicólico
Pápulas e placas urticariformes e pruriginosas da gravidez (PPUPG);	Comum	Pápulas ou placas eritematosas e pruriginosas; localizadas ou generalizadas, sobre abdome, coxas e nádegas, especialmente dentro de estrias, mas poupando a região umbilical.	Nenhum	Antipruriginosos, emolientes, esteroides tópicos, esteroides orais nos casos graves
Erupções atópicas da gravidez (EAG)			Nenhum	
Eczema da gravidez	Comum	Placas eritematosas, secas e descamativas nas dobras de membros, no pescoço e na face,		
Prurigo da gravidez	Comum	Pápulas eritematosas pruriginosas com 1-5 mm sobre a superfície extensora e o tronco		
Foliculite pruriginosa da gravidez	Rara	Pequenas pápulas eritematosas, pústulas estéreis sobre o tronco		
Penfigoide gestacional	Rara	Pápulas, placas, vesículas e bolhas eritematosas e pruriginosas; abdome frequentemente com envolvimento da região umbilical, membros	Nascimento pré-termo, restrição do crescimento fetal, lesões neonatais transitórias	

Em cerca de 10% dos neonatos, anticorpos IgG passivamente transferidos da gestante causam lesões cutâneas semelhantes no recém-nascido (Erickson, 2002). Essas erupções requerem apenas cuidados locais e se curam espontaneamente em poucas semanas à medida que os níveis de IgG passivamente adquiridos diminuem.

Após o parto, as lesões maternas se resolvem lentamente sem deixar cicatriz e a maioria das mulheres está livre da doença após seis meses (Jenkins, 1999). Entretanto, em alguns casos a resolução se prolonga, podendo haver agudizações durante a menstruação ou com o uso de contraceptivos por via oral (Semkova, 2009)

Diagnóstico e tratamento

Antes da formação das bolhas, essas lesões podem assemelhar-se à PPUPG. O diagnóstico diferencial deve incluir psoríase

pustulosa da gestação, dermatite herpetiforme, eritema multiforme, dermatose bolhosa linear por IgA, urticária, dermatite de contato e erupções atópicas da gravidez (Lipozenčić, 2012). As síndromes bolhosas induzidas por medicamentos também devem ser excluídas, uma vez que algumas são potencialmente letais. A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são exemplos (Stern, 2012).

A biópsia de pele e as dosagens de anticorpos séricos podem agregar informações (Semkova, 2009). O exame padrão-ouro é a imunofluorescência de amostra de pele e é possível identificar depósito de C3 e, algumas vezes, de IgG ao longo da membrana basal entre epiderme e derme (Kats, 1976). Além disso, em muitos casos, é possível detectar anticorpos IgG circulantes anticolágeno XVII no soro das pacientes (Powell, 2005; Sitaru, 2004).

O prurido pode ser intenso. No início da evolução, o tratamento tópico com corticosteroides de alta potência e anti-



FIGURA 62-1 Penfigoide gestacional. A. Bolhas comumente surgem no interior de placas eritematosas. (Fotografia cortesia do Dr. Amit Pandya.) B. Lesões abdominais classicamente envolvem a região umbilical. C. Lesões no punho e no antebraço. (Fotografias cedidas pela Dra. Kara Ehlers.)



-histamínicos por via oral pode ser efetivo. Talvez haja necessidade de prescrever prednisona oral, 0,5 a 1 mg/kg, com redução diária gradual até chegar à dose de manutenção, para alívio dos sintomas e inibição do surgimento de novas lesões. Há relato de uso de plasmaférese ou de terapia com altas doses de imunoglobulina intravenosa (IgIV) nos casos intratáveis (Gan, 2012; Van de Wiel, 1980).

### ■ Pápulas e placas urticariformes e pruriginosas da gravidez

Trata-se de uma dermatose específica da gravidez relativamente comum, caracterizada por pápulas eritematosas intensamente pruriginosas, com 1 a 2 mm, que coalescem para formar placas urticariformes, e por ausência de efeitos malignos sobre a gestação (Rudolph, 2005). Sua causa é desconhecida, mas não se trata de dermatose autoimune. Também conhecida como erupção polimórfica da gravidez, a PPUPG costuma surgir tardiamente na gestação, e em 15% dos casos o início é no pós-parto (Buccolo, 2005). A erupção afeta o abdome e a região proximal das coxas em 97% dos casos (**Figura 62-2**). As lesões com frequência se formam inicialmente no interior de estrias, mas poupam a região periumbilical. Raramente, há envolvimento da face, palmas e solas (High, 2005). É encontrada com mais frequência em nulíparas brancas, gestações multifetais e gestantes de feto masculino (Regnier, 2008). Raramente há recidiva em gestações subsequentes.

### Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico diferencial da PPUPG inclui diversas erupções cutâneas. Entre essas estão a dermatite de contato, a farmacodermia, os exantemas virais, as picadas de insetos, a escabiose, a pitíriase rosa, e outras dermatoses específicas da gravidez. Também pode ser confundida com penfigoide gestacional em fase inicial quando ainda não há bolhas. Nos casos duvidosos, a biópsia de pele e o exame sorológico negativo para anticorpo anticolágeno XVII ajudam no diagnóstico diferencial. O prurido geralmente responde ao tratamento com anti-histamínicos orais, emolientes da pele e corticosteroides tópicos. Poucas gestantes necessitarão de corticosteroide sistêmico para alívio de prurido intenso (Scheinfeld, 2008).

A PPUPG geralmente se resolve alguns dias após o parto e não deixa cicatriz. Entretanto, em 15 a 20% das mulheres os sintomas persistem por 2 a 4 semanas (Vaughan Jones, 1999).



**FIGURA 62-2** Pápulas e placas urticariformes e pruriginosas da gravidez com pequenas pápulas no interior de estrias abdominais.

### ■ Erupções atópicas da gravidez

Ainda que não seja consensual, algumas autoridades consideram que esse termo abrigue três quadros anteriormente considerados distintos: eczema da gravidez, prurigo da gravidez e foliculite pruriginosa da gravidez (Ambros-Rudolph, 2006; Cohen, 2007; Ingber, 2010). Dois terços das mulheres com EAG apresentam alterações eczematosas disseminadas, enquanto o outro terço apresenta pápulas. Esses quadros não representam risco para o feto. O diagnóstico é indicado por história de atopia e pelas características da erupção.

O *eczema da gravidez* tem o aspecto tradicional de qualquer eczema, mas com início durante a gestação. É a dermatose específica da gravidez mais comum e a pele afetada apresenta placas secas, espessadas, com descamação envolvendo dobras flexoras, mamilos, pescoço e face. Em contraste, o *prurigo da gravidez*, também conhecido como prurigo gestacional, caracteriza-se por pápulas ou nódulos eritematosos e pruriginosos, com 5 a 10 mm, comumente encontrados nas superfícies extensoras e no tronco. Por fim, a *foliculite pruriginosa da gravidez* é rara e caracterizada por pequenas pápulas foliculares eritematosas e pústulas estéreis, pruriginosas, localizadas predominantemente sobre o tronco. Para todas o início é no segundo ou no terceiro trimestre de gestação, embora o eczema possa ocorrer mais cedo que as outras duas. Todas as lesões geralmente se resolvem com o parto, podendo persistir por até três meses. A recorrência em gestações posteriores é variável, mas comum.

O diagnóstico é feito por exclusão. A dosagem sérica dos ácidos biliares revela níveis aumentados considerados normais para a gravidez e níveis normais de aminotransferase. A sorologia específica para penfigoide gestacional é negativa. Muitas mulheres com eczema apresentam níveis séricos elevados de IgE, os quais não são encontrados nas outras EAG (Ambros-Rudolph, 2011).

Para todas as três manifestações, as lesões de pele e o prurido geralmente são controlados com corticosteroides tópicos de potência baixa a moderada e com anti-histamínicos por via oral. Para os casos com eczema grave, entre os agentes de segunda linha estão os corticosteroides tópicos ultrapotentes, a serem usados por um breve período. Entretanto, por vezes faz-se necessário o uso de corticosteroide por via oral, a aplicação de ultravioleta B de banda estreita ou o uso de ciclosporina (Koutroulis, 2011).

### QUADROS DERMATOLÓGICOS NÃO ESPECÍFICOS DA GRAVIDEZ

Qualquer quadro dermatológico crônico pode complicar a gravidez. A *acne* é afetada de forma imprevisível pela gravidez e, se necessário, pode ser tratada com peróxido de benzoíla, ácido azelaico ou eritromicina tópica, que são medicamentos classificados na categoria B (Krauthaim, 2003). Os retinóicos tópicos, incluindo tretinoína, adapaleno e tazaroteno, também parecem seguros, mas é prudente evitar seu uso durante a gestação, em especial no primeiro trimestre (Akhavan, 2003). Se houver necessidade de antibióticos tópicos, há autores que defendem que o uso de peróxido de benzoíla associado à eritromicina reduz a resistência do *Propionibacterium acnes* (Strauss, 2007; Thiboutot, 2009). A absorção sistêmica do ácido salicílico tópico é variável e devem ser aplicados esforços para reduzir sua absorção (Lam, 2008).

A *psoríase* também tem evolução variável durante a gravidez, embora seja comum haver agudização pós-parto nos casos com doença não intensa (Oumeish, 2006). Inicialmente, as pa-



cientes são tratadas com emolientes e corticosteroides tópicos de potência baixa ou moderada. Também podem ser usadas antracina e fototerapia com ultravioleta B (Weatherhead, 2007). Nos casos resistentes, o uso restrito de preparações tópicas contendo corticosteroides de alta potência ou ultrapotentes, calcipotrieno e alcatrão de carvão parece ser seguro no segundo e no terceiro trimestre, e a ciclosporina também pode ser usada (Rosmarin, 2010; Ryan, 2010). Nos casos graves, alguns autores demonstraram um pequeno aumento no risco de neonatos com baixo peso (Lima, 2012; Yang, 2011). Além disso, as pacientes com psoríase apresentam taxas mais altas de depressão (Rieder, 2012).

Na maioria das vezes, a psoríase é do tipo placa crônica. Por outro lado, nos casos de *psoríase pustulosa generalizada da gravidez* – anteriormente denominada impetigo herpetiforme –, a paciente pode evoluir com sintomas sistêmicos graves. Nessa forma pustulosa rara, encontram-se placas eritematosas, algumas vezes pruriginosas, que aumentam de tamanho e formam crosta. As lesões inicialmente envolvem as regiões intertriginosas, mas podem se espalhar pelo torso, pelos membros e pela mucosa oral. É comum haver sintomas sistêmicos. Para um diagnóstico preciso, normalmente há necessidade de biópsia de pele (Roth, 2011). As lesões extensas podem causar sepse por infecção secundária e perda massiva de líquidos com hipovolemia e insuficiência placentária. O tratamento é feito com corticosteroides sistêmicos, além de antibióticos para a infecção secundária, e ciclosporina nos casos refratários (Geraghty, 2011; Huang, 2011). A psoríase pustulosa caracteristicamente se resolve com rapidez no puerpério, mas há relatos de recorrência em gestações subsequentes, com a menstruação e com o uso de contraceptivos por via oral.

O *eritema nodoso* é uma reação cutânea associada a diversas situações e distúrbios, inclusive a gravidez, mas que tipicamente é causado por infecções, sarcoidose, medicamentos, síndrome de Behçet, doença inflamatória intestinal ou câncer (Mert, 2007; Papagrigraki, 2010). Caracteristicamente, encontram-se nódulos de 1 a 5 cm, com calor, rubor e dor, que se desenvolvem rapidamente sobre a superfície extensora de pernas ou braços. Em poucos dias as lesões se tornam planas e sua coloração evolui como um hematoma – passando de vermelho escuro ou púrpura a amarelo e verde. Também é possível haver sintomas sistêmicos (Requena, 2007). A investigação e o tratamento iniciais se concentram na etiologia subjacente.

O *granuloma piogênico* é encontrado com frequência na gravidez. Trata-se de hemangioma capilar lobular que em geral se forma na boca ou na mão em resposta à irritação local de baixo grau ou à lesão traumática (Figura 62-3). Crescem rapidamente e sangram a menor irritação. O sangramento ativo pode ser controlado com pressão e aplicação de bastão de nitrato de prata ou pasta de Monsel (subssulfato férrico). Esses tumores frequentemente se resolvem no prazo de meses após o parto. Mas nos casos sintomáticos ou persistentes após o parto ou, ainda, se houver dúvida quanto ao diagnóstico, pode-se proceder à excisão com bisturi e sutura, curetagem eletrocirúrgica, fotocoagulação com *laser* ou crioterapia. As pacientes com lesão oral devem ser encaminhadas a especialista em saúde bucal.

A *rosácea fulminante* – também conhecida como pioderma facial – caracteriza-se por pústulas faciais coalescentes com trajetos fistulosos. Raramente complica uma gestação. O tratamento primário é feito com antibióticos tópicos e por via oral, embora também tenham sido descritos drenagem cirúrgica e corticosteroides (Fuentelsaz, 2011; Jarrett, 2010). Diz-se que a *hidradenite supurativa* melhora com a gravidez, mas em nossa



**FIGURA 62-3** Granuloma piogênico caracterizado macroscopicamente por tumor lobulado de cor vermelha pedunculado ou sésil. (Fotografia cedida pelo Dr. Abel Moron.)

experiência, não há mudanças significativas. A primeira linha de tratamento é formada por antimicrobianos orais ou gel de clindamicina. As lesões de *neurofibromatose* podem aumentar em tamanho e número em consequência de gravidez. Outros quadros cutâneos discutidos são hirsutismo e melanoma (Capítulo 63), lúpus cutâneo (Capítulo 59) e lesões cutâneas encontradas em infecções (Capítulos 64 e 65).

## TRATAMENTO DERMATOLÓGICO

Cuidados locais da pele, anti-histamínicos orais e corticosteroides tópicos são comumente usados para muitas das dermatoses. Os anti-histamínicos orais são usados para prurido. Entre as opções disponíveis estão os agentes de primeira geração, como a difenildramina, 25 a 50 mg de 6 em 6 horas, ou clorfeniramina, 4 mg a cada 6 horas. Os agentes de segunda geração – loratadina, 10 mg diariamente, e cetirizina, 5 a 10 mg diariamente – talvez produzam menos sedação e também estão classificados na categoria B.

Há centenas de apresentações tópicas de corticosteroides disponíveis e, nos EUA, elas são classificadas segundo sua potência em sete grupos. Para iniciar o tratamento dos distúrbios dermatológicos, dá-se preferência aos agentes de potência baixa a moderada. Entre os agentes de baixa potência estão aqueles dos grupos 6 e 7, como hidrocortisona a 1% ou desonida a 0,05%. Os agentes de potência moderada estão nos grupos 5, 4 e 3 – como a triancinolona acetona a 0,1% ou o furoato de mometasona a 0,1%. Os medicamentos de alta potência estão no grupo 2, como o dipropionato de betametasona a 0,05%. Os agentes ultrapotentes do grupo 1, como propionato de clobetasol a 0,05%, devem ser reservados aos casos refratários e usados apenas por 2 a 4 semanas e sobre áreas pequenas de pele.

Os agentes de potência leve a moderada não foram associados a resultados adversos das gestações, enquanto os de alta potência e ultrapotentes implicam risco pequeno de restrição do crescimento fetal se forem usados em longo prazo. Mesmo então, o risco é menor do que com o uso de corticosteroides sistêmicos (Chi, 2011). É importante ressaltar que, com qualquer agente tópico, os fatores que aumentam a absorção sistêmica são o tra-



tamento de grande área de pele, comprometimento da barreira epidérmica, uso de curativo oclusivo, tratamento prolongado e coadministração de agentes tópicos que aumentem a absorção.

Em algumas doenças cutâneas graves talvez haja necessidade de uso de agentes imunomoduladores sistêmicos, como os corticosteroides e a ciclosporina. Embora não estejam contraindicados na gravidez, seus riscos devem ser considerados em relação a seus benefícios terapêuticos. Desses, não se recomenda o uso de ciclosporina em lactantes (Rosmarin, 2010). As infecções bacterianas são uma possível complicação secundária dos distúrbios de pele que devem ser imediatamente tratadas com antimicrobianos orais com cobertura de gram-positivos. Entre os agentes terapêuticos a serem evitados durante a gestação estão metotrexato, psoraleno mais ultravioleta A, agentes biológicos, micofenolato de mofetila e retinoides sistêmicos (Lam, 2008). Esses agentes foram discutidos em detalhes no [Capítulo 12](#).

## REFERÊNCIAS

- Ahmadi S, Powell FC: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: current status. *Australas J Dermatol* 46(2):53, 2005
- Akhavan A, Bershad S: Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 4(7):473, 2003
- Ambros-Rudolph CM: Dermatoses of pregnancy—clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol* 23(3):265, 2011
- Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, et al: The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 54:395, 2006
- Buccolo LS, Viera AJ: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy presenting in the postpartum period: a case report. *J Reprod Med* 50:61, 2005
- Chander R, Garg T, Kakkar S, et al: Specific pregnancy dermatoses in 1430 females from Northern India. *J Dermatol Case Rep* 5(4):69, 2011
- Chao TT, Sheffield JS: Primary dermatologic findings with early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 117:456, 2011
- Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al: Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol* 165(5):943, 2011
- Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R, et al: Pemphigoid gestationis: early onset and blister formations are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol* 160(6):1222, 2009
- Cohen LM, Kroumpouzos G: Pruritic dermatoses of pregnancy: to lump or to split? *J Am Acad Dermatol* 56:708, 2007
- Engineer L, Bhol K, Ahmed AR: Pemphigoid gestationis: a review. *Am J Obstet Gynecol* 183(2):483, 2000
- Erickson NI, Ellis RL: Neonatal rash due to herpes gestationis. *N Engl J Med* 347(9):660, 2002
- Fuentelsaz V, Ara M, Corredera C, et al: Rosacea fulminans in pregnancy: successful treatment with azithromycin. *Clin Exp Dermatol* 36(6):674, 2011
- Gan DC, Welsh B, Webster M: Successful treatment of a severe persistent case of pemphigoid gestationis with antepartum and postpartum intravenous immunoglobulin followed by azathioprine. *Australas J Dermatol* 53(1):66, 2012
- Geraghty LN, Pomeranz MK: Physiologic changes and dermatoses of pregnancy. *Int J Dermatol* 50(7):771, 2011
- Griffith WF, Werner CL: Benign disorders of the lower reproductive tract. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JJ, et al (eds), *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 115
- High WA, Hoang MP, Miller MD: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with unusual and extensive palmoplantar involvement. *Obstet Gynecol* 105:1261, 2005
- Huang YH, Chen YP, Liang CC, et al: Impetigo herpetiformis with gestational hypertension: a case report and literature review. *Dermatology* 222(3):221, 2011
- Huilaja L, Mäkilä K, Sormunen R, et al: Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Derm Venereol* 93(1):33, 2013
- Ingber A: Atopic eruption of pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(8):974, 2010
- Jarrett R, Gonsalves R, Anstey AV: Differing obstetric outcomes of rosacea fulminans in pregnancy: report of three cases with review of pathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol* 35(8):888, 2010
- Jenkins RE, Hern S, Black MM: Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 24(4):255, 1999
- Katz SI, Hertz KC, Yaoita H: Herpes gestationis. Immunopathology and characterization of the HG factor. *J Clin Invest* 57(6):1434, 1976
- Kelly SE, Bhogal BS, Wojnarowska F, et al: Expression of a pemphigoid -gestationis-related antigen by human placenta. *Br J Dermatol* 118:605, 1988
- Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzos G: Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. *Obstet Gynecol Surv* 66(10):654, 2011
- Krauthelm A, Gollnick H: Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. *Clin Pharmacokinet* 42(14):1287, 2003
- Lam J, Polifka JE, Dohil MA: Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 59(2):295, 2008
- Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, et al: The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol* 132(1):85, 2012
- Lipozenčić J, Ljubojević S, Bukvić-Mokos Z: Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol* 30(1):51, 2012
- Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, et al: Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 25(4):563, 2007
- Oumeish OY, Al-Fouzan AW: Miscellaneous diseases affected by pregnancy. *Clin Dermatol* 24:113, 2006
- Papagrigroraki A, Gisondi P, Rosina P, et al: Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol* 20(6):773, 2010
- Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, et al: Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol* 141(6):705, 2005
- Regnier S, Femand V, Levy P, et al: A case-control study of polymorphic eruption of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 58 (1):63, 2008
- Requena L, Sánchez YE: Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 26(2):114, 2007
- Rieder E, Tausk F: Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments. *Int J Dermatol* 51(1):12, 2012
- Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, et al: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 62(5):838, 2010
- Roth MM: Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies. *Am J Clin Dermatol* 12(1):25, 2011
- Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, et al: Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol* 154:54, 2005
- Ryan C, Amor KT, Menter A: The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* 63(6):949, 2010
- Scheinfeld N: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy wholly abated with one week twice daily application of fluticasone propionate lotion: a case report and review of the literature. *Dermatol Online* 14(11):4, 2008
- Semkova K, Black M: Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 145(2):138, 2009
- Shimanovich I, Skrobek C, Rose C, et al: Pemphigoid gestationis with predominant involvement of oral mucous membranes and IgA autoantibodies targeting the C-terminus of BP180. *J Am Acad Dermatol* 47:780, 2002
- Shornick JK: Dermatoses of pregnancy. *Semin Cutan Med Surg* 17:172, 1998
- Shornick JK, Black MM: Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 26:63, 1992
- Shornick JK, Meek TJ, Nesbitt LT, et al: Herpes gestationis in blacks. *Arch Dermatol* 120(4):511, 1984
- Sitaru C, Powell J, Messer G, et al: Immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *Obstet Gynecol* 103(4):757, 2004
- Stern RS: Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med* 366:2492, 2012
- Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al: Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 56(4):651, 2007
- Takatsuka Y, Komine M, Ohtsuki M: Pemphigoid gestationis with a complete hydatidiform mole. *J Dermatol* 39(5):474, 2012
- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 60(5 Suppl):S1, 2009
- Van de Wiel A, Hart HC, Flinterman J, et al: Plasma exchange in herpes -gestationis. *BMJ* 281:1041, 1980
- Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, et al: A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 141:71, 1999
- Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ: Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ* 334(7605):1218, 2007
- Yang YW, Chen CS, Chen YH, et al: Psoriasis and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 64(1):71, 2011



# Distúrbios Neoplásicos

**PRINCÍPIOS DA TERAPIA PARA O CÂNCER DURANTE A GRAVIDEZ** ..... 1219

**NEOPLASIA DO TRATO REPRODUTIVO** ..... 1221

**CARCINOMA DE MAMA** ..... 1229

**CÂNCER DA TIREOIDE** ..... 1231

**MALIGNIDADES DAS CÉLULAS LINFOIDES** ..... 1231

**MELANOMA MALIGNO** ..... 1233

**CÂNCER DO TRATO GASTRINTESTINAL** ..... 1233

**TUMORES VARIADOS** ..... 1234

As neoplasias são comumente encontradas nas gestantes. Embora a maioria seja benigna, se uma malignidade complicar a gravidez, os esquemas de manejo tradicionais tornam-se problemáticos. Os leiomiomas uterinos e os cistos ovarianos são as neoplasias benignas encontradas com mais frequência durante a gravidez. As malignidades têm uma incidência de cerca de por 1.000 gestações (Brewer, 2011). Cerca de 33% são diagnosticados no pré-natal e o restante em até 12 meses após o parto. Alguns dos cânceres mais comuns encontrados nas gestantes são demonstrados na **Figura 63-1**. Destes, os três mais comuns são de mama, 1 por 5.000 gestações, de tireoide, 1 por 7.000 gestações, e cervical, 1 por 8.500 (Smith, 2003). Estes, juntamente com linfoma e melanoma, são responsáveis por 65% dos casos de câncer na gravidez (Eibye, 2013).

**PRINCÍPIOS DA TERAPIA PARA O CÂNCER DURANTE A GRAVIDEZ**

O manejo da gestante com câncer aborda problemas únicos relacionados às preocupações fetais. Em função disso, o tratamento deve ser individualizado. As considerações incluem o tipo e o estágio do câncer e o desejo de continuar com a gravi-

dez com os riscos inerentes associados à modificação ou postergação do tratamento.

**Cirurgia**

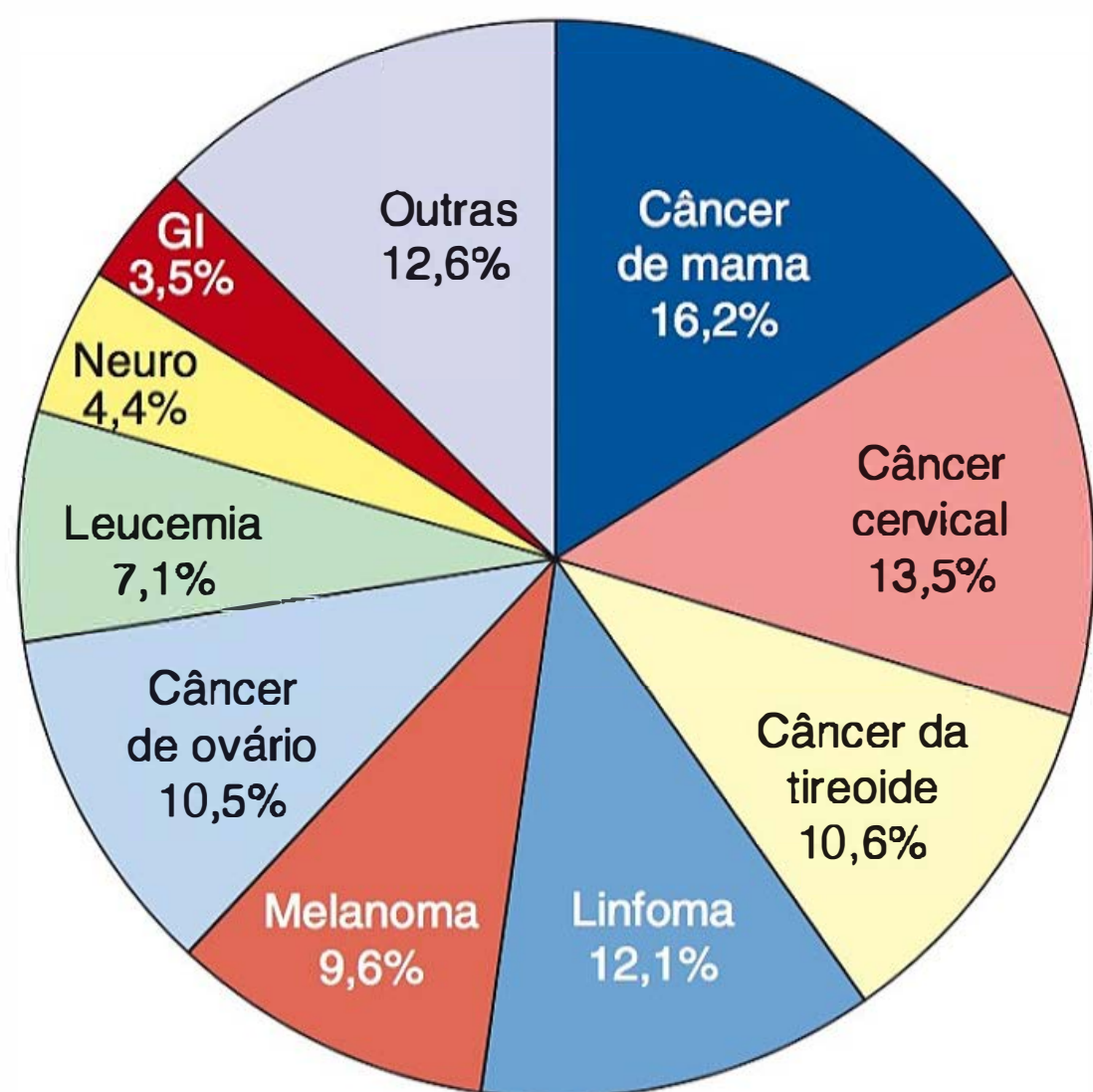
Os procedimentos operatórios indicados para o câncer incluem aqueles para diagnóstico, estadiamento ou terapia. A maioria dos procedimentos que não interferem no trato reprodutivo são bem tolerados pela mãe e pelo feto (**Capítulo 46**). Embora muitos procedimentos operatórios tenham sido classicamente adiados até depois de 12 a 14 semanas para minimizar os riscos de aborto, isso provavelmente não é necessário. Nós somos da opinião de que a cirurgia deve ser feita independentemente da idade gestacional se houver risco ao bem-estar materno.

A gravidez e a malignidade são fatores de risco para tromboembolismo venoso. Não existem orientações específicas para trombopprofilaxia nas gestantes que se submetem a procedimentos cirúrgicos para o câncer. Assim, dependendo da complexidade do procedimento planejado, parece razoável usar meias de compressão ou pneumáticas para profilaxia mecânica, heparina de baixo peso molecular ou ambas (**Capítulo 52**). Não existem orientações de prática com base da evidência geral disponíveis do American College of Chest Physicians (Guyatt, 2012).

**Imagem diagnóstica**

A ultrassonografia é uma ferramenta de imagem escolhida durante a gravidez, quando adequada. A maioria dos procedimentos radiográficos diagnósticos possui uma exposição muito baixa ao raios X e não devem ser retardados se eles afetarem diretamente a terapia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009). A tomografia computadorizada é útil para a imagem de tumores extra-abdominais e a proteção abdominal geralmente ajuda a diminuir a exposição fetal. O uso de imagem por ressonância magnética (RM) de rotina não é recomendado, e, se necessário, ela é preferencialmente usada após o terceiro trimestre. O contraste de gadolínio administrado com a imagem por RM atravessa a placenta, resultando em





**FIGURA 63-1** Proporção das malignidades durante a gravidez e em 12 meses do parto em 4,85 milhões de mulheres do California Cancer Registry. GI, gastrintestina. (Dados de Smith, 2003.)

altas concentrações fetais. Ele não deve ser usado no primeiro trimestre e deve ser usado no final da gravidez somente quando os benefícios superarem os riscos (Kanal, 2007). Alguns radioisótopos são relativamente seguros, mas o exame por tomografia com emissão de pósitrons (PET) em geral não é realizado durante a gravidez. Além disso, o FDG [ $^{18}\text{F}$ ] (fluorodeoxiglicose) é concentrado no tecido mamário e no leite materno. Assim, no puerpério, a amamentação deve ser interrompida por 72 horas após o procedimento (Rizack, 2009).

### Terapia com radiação

A irradiação terapêutica muitas vezes resulta em significativa exposição fetal dependendo de dose, localização do tumor e tamanho do campo. Embora o período mais suscetível seja durante a organogênese, não há idade gestacional considerada segura para a exposição à radiação terapêutica. Os efeitos adversos incluem morte celular, carcinogênese e efeito genético sobre futuras gerações (Brent, 1999; Hall, 1991). Os efeitos fetais característicos são microcefalia e deficiência intelectual e, até mesmo, a exposição tardia pode causar restrição de crescimento e dano cerebral. Dessa forma, a radioterapia no abdome materno é contraindicada. Em alguns casos, como em cânceres de cabeça e pescoço, a radioterapia para áreas supradiaphragmáticas pode ser administrada com relativa segurança com uma proteção abdominal. Em outras, como o câncer de mama, doses dispersas significativas podem chegar ao feto.

### Quimioterapia

Vários fármacos antineoplásicos podem ser administrados para o tratamento primário ou para terapia adjunta. Embora a quimioterapia muitas vezes melhore o desfecho materno em longo prazo, com frequência há uma relutância de empregá-la durante a gravidez. Como abordado no [Capítulo 12](#), essas preocupações fetais incluem malformações, restrição do crescimento, deficiência intelectual e risco de malignidades futuras. Os riscos são primariamente dependentes da idade fetal na exposição e a

maioria dos agentes são potencialmente nocivos administrados no primeiro trimestre durante a organogênese. Na verdade, a exposição embriônica a fármacos citotóxicos causa malformações maiores em até 20% dos casos (Pavlidis, 2011).

Após a organogênese, os fármacos antineoplásicos em sua maioria não apresentam sequelas adversas óbvias imediatas (Abdel-Hady, 2012; Cardonick, 2004). De maneira similar, os efeitos mutagênicos tardios parecem limitados. As crianças nascidas de 68 mulheres que recebem quimioterapia e que foram avaliadas em 18 meses não apresentaram efeitos adversos em excesso ao sistema nervoso central, coração ou audição, ou à sua saúde geral ou crescimento (Amanat, 2012b).

Embora nem sempre praticável, alguns clínicos recomendam que a quimioterapia seja suspensa nas três semanas que antecedem o parto porque a neutropenia ou a pancitopenia podem causar risco excessivo de infecção materna ou hemorragia. Outra preocupação é que a liberação hepática e renal neonatal dos metabólitos da quimioterapia seja limitada (Ko, 2011). Por essas razões, a quimioterapia também é contraindicada com a amamentação.

### Terapia molecular

Os fármacos projetados para estimular a hemopoiese são comumente usados em tratamentos contra o câncer. Alguns desses fármacos incluem o filgrastim e o pegfilgrastim, um fator estimulador de colônias granulocitárias. Se requeridos na gravidez, apenas dados limitados sustentam a segurança desses fatores (Dale, 2003). As hemácias podem ser estimuladas por eritropoietina- $\alpha$ , que provavelmente também é segura na gravidez (Briggs, 2011).

### Imunoterapia

Os anticorpos monoclonais hibridizados direcionados contra antígenos específicos do tumor são projetados para tratar uma lista cada vez maior de neoplasias malignas. Alguns desses fármacos são descritos na abordagem de tumores para os quais eles são usados. Pouco se sabe sobre seus efeitos fetais, mas surgiram preocupações quanto à teratogenicidade transmitida pelos inibidores da tirosina quinase, por exemplo, imatinib (Ali, 2009).

### Fertilidade e gravidez após a terapia para o câncer

O número de sobreviventes do câncer continua a aumentar. Do Childhood Cancer Survival Study (CCSS), 25% dos sobreviventes têm uma morbidade significativa em 25 anos (Diller, 2011). Um problema é que a fertilidade subsequente pode ser diminuída após a quimioterapia ou radioterapia e os casais devem ser aconselhados sobre os potenciais riscos (American Society for Reproductive Medicine, 2013). As orientações para esse aconselhamento foram desenvolvidas pela American Society of Clinical Oncology (Loren, 2013).

A criopreservação do embrião é padrão e amplamente disponível, contudo, outros métodos são considerados investigacionais e limitados a centros de encaminhamento. Alguns são a criopreservação de oócito ou ovariana, a transposição ovariana pré-radioterapia e/ou a supressão ovariana com agonistas do hormônio liberador da gonadotrofina antes da terapia. Mate-



riais educacionais sobre esses métodos foram providenciados pelo grupo interdisciplinar do National Institutes of Health (NIH), o Oncofertility Consortium (Woodruff, 2010); eles estão disponíveis online em <http://oncofertility.northwestern.edu>.

Não é surpresa que a irradiação abdominopélvica prejudica a função reprodutiva subsequente (Wo, 2009). Dados do CCSS são informativos para mulheres que dão à luz após a terapia para o câncer. Desde o banco de dados estabelecido em 1994, 4.029 gestações foram registradas em 1.953 mulheres. Uma quantidade de relatos descreveu aumentos nos desfechos adversos da gravidez por tipo de tratamento para câncer oferecido. Por exemplo, os fetos nascidos de mulheres que foram submetidas à irradiação pélvica prévia tinham maior probabilidade de terem um peso ao nascer inferior a 2.500 g (Green, 2002; Robison, 2005). Houve uma taxa mais alta de parto pré-termo nas sobreviventes de câncer, em especial naquelas que receberam radioterapia, comparadas com suas irmãs (Signorello, 2006). Em outro estudo de 917 gestações, as sobreviventes do câncer tinham taxas levemente mais altas de parto pré-termo e hemorragia pós-parto (Clark, 2007). Ainda em outro estudo com 1.657 mulheres do CCSS, Signorello e colaboradores (2010) relataram que a irradiação uterina ou ovariana aumentou significativamente o risco de natimortalidade e morte neonatal. Uma possível explanação para efeitos reprodutivos adversos é que a radioterapia, mas não a quimioterapia, em uma idade precoce reduz de forma irreversível o volume uterino nas sobreviventes (Larsen, 2004). Talvez os achados mais tranquilizadores de todos esses estudos sejam que os fetos de mulheres que foram tratadas na infância com radioterapia não apresentaram riscos significativamente aumentados de malformação congênita (Lawrenz, 2012; Winther, 2009).

### Metástases placentárias

Os tumores raramente sofrem metástase para a placenta. Os tipos mais comuns são melanomas malignos, leucemias, linfomas e câncer de mama (Al-Adnani, 2007). As placentas das gestações nestas e em todas as outras mulheres com uma malignidade devem ser mandadas para avaliação histológica. Como as células tumorais geralmente estão confinadas dentro dos espaços intervilosos, as metástases fetais não são frequentes. O melanoma é o exemplo mais comum e metástases fetais são encontradas no fígado ou no tecido subcutâneo com uma taxa de mortalidade associada de 80% (Alexander, 2003; Altman, 2003; Gottschalk, 2009).

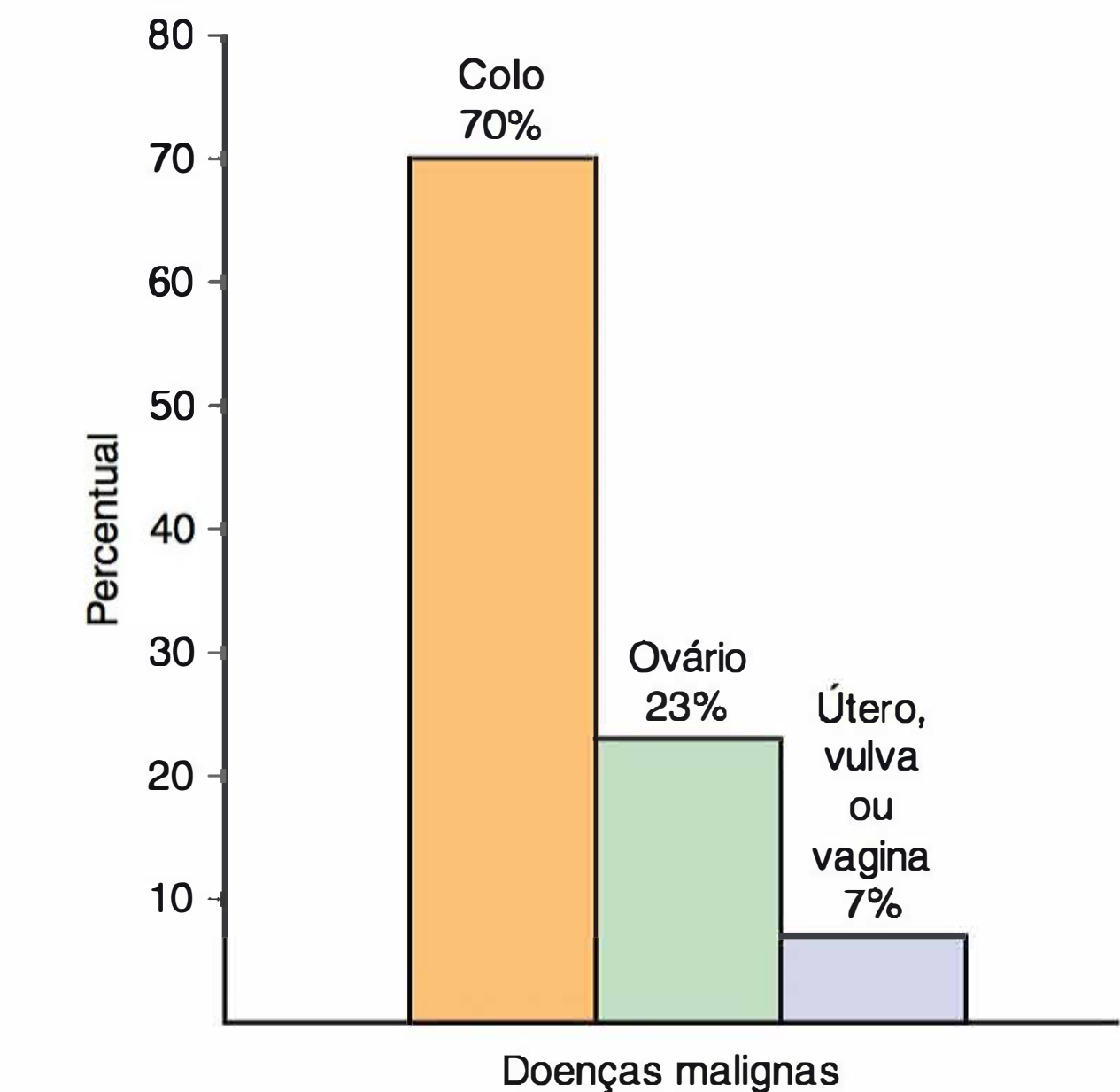
## NEOPLASIA DO TRATO REPRODUTIVO

As neoplasias benignas são comuns do trato reprodutivo feminino e incluem leiomioma, neoplasias ovarianas e pólipos endocervicais. As malignidades desses órgãos são os cânceres mais frequentes encontrados nas gestantes e, deles, os cânceres cervicais compõem a maioria (Figura 63-2).

### Colo

#### Pólipo endocervical

Um número de neoplasias cervicais benignas, pré-malignas e malignas é frequentemente reconhecido durante a gravidez. Os pólipos endocervicais são crescimentos excessivos de estroma



**FIGURA 63-2** Frequência das doenças malignas do trato reprodutivo em 844 mulheres grávidas. (Dados de Haas, 1984; Lutz, 1977; Smith, 2003.)

endocervical benigno coberto por epitélio. Se assintomáticos, esses pólipos geralmente são observados no momento do exame pélvico inicial, embora possam causar sangramento a qualquer momento. Normalmente eles aparecem como massas carnudas alongadas, simples, vermelhas, lisas e de tamanho variável que se estendem para fora a partir do canal endocervical. Geralmente benignos, eles podem, contudo, ser uma fonte de resultados de esfregaço de Papanicolaou, descrevendo células glandulares atípicas de significância indeterminada (AGUS, de *atypical glandular cells of undetermined significance*). E, embora a transformação maligna nessas protuberâncias seja incomum, cânceres cervicais polipoides podem imitar esses pólipos (Chin, 2002; Younis, 2010). Assim, a maioria dos clínicos recomenda sua remoção e avaliação. Os pólipos com um pedículo delgado são removidos pegando o tumor com uma pinça de anel ou de pólio. Ele é repetidamente girado sobre sua base para estrangular os vasos que o alimentam. Com o giro repetido, a base estreita e sai. A solução de Monsel, que é um subsulfato férrico, pode ser aplicada com pressão para o pedículo para hemostase. Um pólio de pedículo espesso pode, algumas vezes, autorizar a excisão cirúrgica.

### Neoplasia epitelial

A gravidez fornece a oportunidade de rastrear a neoplasia epitelial cervical pré-maligna e maligna, em especial em mulheres sem acesso regular ao cuidado com a saúde. Com o exame de Papanicolaou pré-natal, a condição da gravidez é observada no formulário de requisição porque a interpretação pode ser prejudicada pelas mudanças fisiológicas associadas à gravidez (Connor, 1998). Algumas mudanças incluem hiperplasia epitelial glandular, reação Arias-Stella e presença de células decíduais.

As orientações de rastreamento também aplicáveis nas gestantes foram atualizadas em 2012 pela American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). São elas: (1) sem rastreamento até os 21 anos; (2) citologia isolada a cada três anos naquelas com idade entre 21 e 29 anos; e (3) naquelas



com mais de 30, teste combinado para papilomavírus humano (HPV) e *citologia* a cada cinco anos ou citologia isolada a cada três anos. É importante salientar que estas amplas orientações não cobrem mulheres em populações de alto risco que podem precisar de rastreamento mais intenso. Os exemplos incluem mulheres expostas ao dietilestilbestrol (DES), sobreviventes de câncer cervical e as imunocomprometidas (Saslow, 2012).

**Papilomavírus humano oncogênico.** Determinados sorotipos de HPV estão associados a lesões intraepiteliais de alto grau e câncer invasivo. Fife (1996) encontrou uma incidência aumentada de vírus de alto risco de câncer, HPV tipos 16, 18, 31, 35, 45, 51, 52 e 56, quando comparou mulheres grávidas com não grávidas. O coteste para tais sorotipos de alto risco no momento do exame de Papanicolau é agora incorporado nas recentes orientações de rastreamento para mulheres com 30 anos de idade ou mais. As células podem ser coletadas diretamente em um meio de citologia de base líquida, isto é, PreservCyt Solution of the ThinPrep Pap Test. Além disso, o cobas HPV Test e o teste Digene HC2 HPV DNA também permitem a coleta em um meio específico para isso se a citologia tradicional for feita.

**Vacina para HPV.** A nítida relação entre infecção por HPV e neoplasia cervical propiciou o desenvolvimento de duas vacinas aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA). Estas estão disponíveis para meninas e mulheres com idades entre 9 e 26 anos. A vacina quadrivalente HPV-6/11/16/18 e a vacina bivalente HPV16/18 diminuem a incidência de displasia de alto grau e, assim, o carcinoma cervical (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b; FUTURE II Study Group, 2007; Paavonen, 2009).

A vacinação não é recomendada durante a gravidez, e a contracepção durante a série é recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2010) e os Cen-

ters for Disease Control and Prevention (2010). Ambas as vacinas são consideradas seguras e não estão associadas com taxas mais altas de desfechos adversos da gravidez se a contracepção ocorrer durante a série (Dana, 2009; Descamps, 2009; Garland, 2009). A conclusão da série deve ser retardada até o parto. Ambas as vacinas inativadas podem ser administradas no pós-parto em um esquema típico de três doses, com injeções aplicadas em 0, 1, 2 e 6 meses. As vacinas são seguras para o uso em mulheres que estão amamentando.

**Resultados citológicos anormais.** A incidência da citologia cervical anormal durante a gravidez é no mínimo tão alta quanto aquela relatada para as mulheres não grávidas. Achados citológicos anormais e seu manejo sugerido de acordo com as orientações de consenso são resumidos na **Tabela 63-1**. Muitas dessas anormalidades citológicas devem instigar a colposcopia para excluir câncer invasivo. De acordo com isso, as lesões suspeitas de doença ou câncer de alto grau devem passar por biópsia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a). Os locais de biópsia podem sangrar de forma ativa por causa da hiperemia, mas isso pode ser interrompido com solução de Monsel, nitrato de prata, tamponamento vaginal ou sutura.

Durante a gravidez, a avaliação colposcópica é mais fácil de ser feita porque a zona de transformação é melhor exposta devido à eversão fisiológica. Se a visualização for insatisfatória, a colposcopia é repetida em 6 a 8 semanas, tempo durante o qual a junção escamocolumnar será evertida (Randall, 2009). Uma vez que o exame satisfatório é possível e a doença avançada é excluída, exames colposcópicos e citológicos adicionais durante a gravidez não são estimulados. Após o parto, a citologia repetida ou colposcopia geralmente deve ser retardada por no mínimo seis semanas para permitir a cura reparadora.

**TABELA 63-1** Orientações para o manejo inicial das anormalidades da célula epitelial na gravidez da American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)

Anormalidade	Adultos	Adolescentes <sup>a</sup>
ASC-US		Repetir a citologia em seis semanas pp
HPV positivo	Colposcopia seis semanas pp	
HPV negativo	Repetir a citologia seis semanas pp	
HPV desconhecido	Repetir a citologia seis semanas pp	
LSIL	Colposcopia durante a gravidez (preferida) Pode deferir até seis semanas pp	Repetir a citologia em seis semanas pp
ASC-H	Colposcopia durante a gravidez <sup>b</sup>	
HSIL		
SCCA		
AGC		
AIS		
AdenoCA		

<sup>a</sup>Adolescentes = menos de 21 anos.  
<sup>b</sup>Curetagem endocervical e amostra endometrial são contraindicadas na gravidez.  
AGC, células glandulares atípicas; adenoCA, adenocarcinoma; AIS, adenocarcinoma *in situ*; ASC-H, célula escamosa atípica, não pode excluir lesão intraepitelial de alto grau; ASC-US, célula escamosa atípica de significância indeterminada; HPV, papilomavírus humano; HSIL, lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; PP, pós-parto; SCCA, carcinoma de célula escamosa.  
Adaptada de Wright, 2007a; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a.  
Resumo cortesia da Dra. Claudia L. Werner e do Dr. William F. Griffith.



**Neoplasia intraepitelial cervical.** As mulheres com neoplasia intraepitelial histologicamente confirmada durante a gravidez podem dar à luz por via vaginal, com uma avaliação posterior planejada após o parto. Para as mulheres grávidas com neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1, o tratamento recomendado é uma nova avaliação pós-parto. Para aquelas com NIC 2 ou 3, cuja doença invasiva foi excluída, ou com gravidez mais avançada avaliações citológicas e colposcópicas repetidas são realizadas em intervalos não maiores que 12 semanas. Recomenda-se repetir a biópsia apenas se a aparência da lesão piorar ou se a citologia sugerir câncer invasivo. Como alternativa, é aceitável protelar a nova avaliação por até pelo menos seis semanas pós-parto (Wright, 2007b).

A regressão das lesões NIC é comum durante a gravidez ou no pós-parto. Em um estudo com 1.079 gestantes com displasia cervical, nas quais a biópsia correlacionou-se aos achados colposcópicos, 61% se reverteram no pós-parto normal (Fader, 2010). Em outro estudo, Yost e colaboradores (1999) registraram regressão pós-parto em 70% das mulheres com lesões NIC 2 e 3. Embora 7% das mulheres com lesões de NIC 2 avançassem para a NIC 3, nenhuma lesão progrediu para o carcinoma invasivo. Em outro estudo com 77 mulheres com carcinoma *in situ* (CIS) diagnosticado durante a gravidez, 33% tiveram regressão pós-parto, 66% tiveram CIS persistente e apenas duas mulheres tiveram câncer microinvasivo na conização após o parto (Ackermann, 2006).

O adenocarcinoma *in situ* (AIS) é manejado de maneira similar a NIC 3 (Dunton, 2008). Assim, a menos que um câncer invasivo seja identificado, o tratamento do AIS não é recomendado até seis semanas após o parto (Wright, 2007b).

**Conização cervical.** Se houver suspeita de lesões epiteliais invasivas, a conização é indicada e pode ser feita com procedimento de excisão por alça eletrocirúrgica (LEEP) ou conização à frio. Se possível, a conização é evitada na gravidez devido ao aumento nos riscos de abortamento, ruptura da membrana, hemorragia e parto prematuro. O epitélio e o estroma subjacente dentro do canal endocervical não podem ser excisados extensivamente por causa do risco de ruptura da membrana. A doença residual é comum. De 376 conizações durante a gravidez revisadas por Hacker e colaboradores (1982), a neoplasia residual foi encontrada em 43% das amostras subsequentes. Além disso, aproximadamente 10% de 180 gestantes precisaram de transfusão após a conização (Averette, 1970).

As mulheres com NIC tratadas *antes* da gravidez podem enfrentar complicações na gestação. A estenose cicatricial cervical é incomum, mas pode ocorrer após trauma cervical proveniente da conização, procedimento de excisão por LEEP e cirurgia a laser. A estenose cervical quase sempre cede durante o parto. Um chamado colo congelado pode sofrer apagamento quase completo sem dilatação, com a apresentação separando-se da vagina apenas por fina camada de tecido cervical. Em geral, a dilatação segue de imediato a pressão com uma polpa digital, embora a dilatação manual ou as incisões cruzadas possam ser necessárias.

Durante décadas, a conização à frio tem estado associada à incompetência cervical e ao parto pré-termo. Contudo, a relação entre parto pré-termo e LEEP continua a ser debatida, com alguns estudos mostrando aumento no risco, mas outros não (Castanon, 2012; Jakobsson, 2009; Samson, 2005; Werner, 2010). Um importante fator de confusão no estudo é o aumento

no risco de parto pré-termo em mulheres com NIC comparadas com a população geral mesmo se elas não foram submetidas a um procedimento de excisão (Bruinsma, 2007; Shanbag, 2009).

### Câncer cervical invasivo

A incidência de carcinoma cervical invasivo decaiu de forma acentuada e se aproxima de uma em 8.500 gestações nos EUA (Pettersson, 2010; Smith, 2003). O diagnóstico é confirmado com biópsias obtidas durante a colposcopia, com conização, ou a partir de uma lesão nitidamente anormal. Dos tipos histológicos, o carcinoma de célula escamosa compreende 75% de todos os cânceres cervicais, enquanto os adenocarcinomas são responsáveis por 20 a 25%. Os cânceres podem aparecer como uma saliência exofítica ou endofítica, como uma massa polipóide, tecido papilar ou colo em forma de barril, como uma ulceração cervical ou massa granular ou como tecido com necrose. Uma secreção aquosa, purulenta, suja ou sangrenta também pode estar presente. A biópsia com pinça Tischler é autorizada para suspeitas de lesões.

O câncer cervical é clinicamente estadiado e 70% dos casos diagnosticados são de estágio I (Morice, 2012). As mudanças fisiológicas da gravidez podem impedir o estadiamento acurado e a extensão do câncer provavelmente será subestimada nas gestantes (Oto, 2007). Especificamente, a insensibilidade da base dos ligamentos amplos, que caracteriza a propagação do tumor além do colo, pode ser menos proeminente devido ao amolecimento cervical, paracervical e parametrial da gravidez. O estadiamento é modificado e tipicamente incorpora achados do exame pélvico e da ultrassonografia renal, radiografia torácica, cistoscopia, proctoscopia e talvez biópsia cônica. Embora a imagem por RM não seja formalmente considerada para estadiamento clínico, ela pode ser empregada sem contraste de gadolínio, de maneira ideal após o primeiro trimestre, para determinar o envolvimento da doença do trato urinário e linfônodos (Figura 63-3).

**Condução e prognóstico.** O tratamento do câncer cervical nas gestantes é individualizado e depende do estágio, da duração da gravidez e do desejo individual de continuar a gravidez (Hunter, 2008). O estágio IA1 é chamado de doença microinvasiva e descreve lesões com a invasão mais profunda igual ou inferior a 3 mm e a mais larga extensão lateral igual ou inferior a 7 mm (FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2009b). Se diagnosticado pela biópsia por conização, o tratamento segue as orientações similares às orientações para a doença intraepitelial. Em geral, a continuação da gravidez e o parto vaginal são considerados seguros e a terapia definitiva é reservada por até seis semanas de pós-parto.

O câncer verdadeiramente invasivo demanda uma terapia relativamente imediata. Durante a primeira metade da gravidez, o tratamento imediato é aconselhável, mas depende da decisão de continuar a gravidez. Com o diagnóstico durante a metade final da gravidez, concorda-se que a gravidez pode prosseguir com segurança não apenas até a viabilidade fetal ser atingida, mas até a maturidade pulmonar fetal ser obtida (Greer, 1989). Em dois estudos com um total de 40 mulheres com mais de 20 semanas de gestação e carcinoma de estágio I ou estágio IIA, concluiu-se que o atraso do tratamento era razoável em mulheres sem lesões evidentes (Takushi, 2002, van Vliet, 1998). Outra opção é completar o estadiamento usando linfadenectomia lararoscópica e retardar o tratamento se metás-





**FIGURA 63-3** Ressonância magnética ponderada em T2 sagital de um útero grávido em 32 semanas de gestação com uma grande massa cervical representando o carcinoma (setas).

tases forem excluídas (Alouini, 2008; Favero, 2010). Em uma recente metanálise, a quimioterapia neoadjuvante com derivados de platina foi considerada promissora para o tratamento na gravidez (Zagouri, 2013).

Embora a terapia cirúrgica e a irradiação sejam igualmente efetivas, histerotomia radical mais linfadenectomia pélvica é o tratamento preferido para o carcinoma invasivo na maioria das mulheres com lesões de estágio I e estágio IIA iniciais (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010a). Antes de 20 semanas, a histerotomia geralmente é feita com o feto *in situ*. No final da gravidez, contudo, a histerotomia pode ser necessária primeiro. A radioterapia para o câncer cervical destrói a função ovariana, e possivelmente a sexual, e com frequência causa lesão no trato intestinal e urinário. Em 49 mulheres com câncer de estágio IIB associado à gravidez, houve uma taxa de 30% de complicação grave da radioterapia comparada com apenas 7% com cirurgia (Niskier, 1983).

Embora menos comumente selecionados, os procedimentos de preservação da fertilidade para os cânceres cervicais de estágio inicial foram investigados. Ungár e colaboradores (2006) realizaram a traquelectomia radical abdominal antes de 20 semanas para o carcinoma de estágio IB1 em cinco mulheres grávidas. Yahata e colaboradores (2008) trataram quatro mulheres em 16 a 23 semanas para adenocarcinoma de estágio IA1 com conização a *laser* KTP e todas deram à luz a termo. Van Calsteren e colaboradores (2008) relataram sucesso similar em uma mulher em oito semanas com adenocarcinoma de estágio IB2.

A radioterapia é administrada para o câncer mais extenso. Se uma mulher optar pelo tratamento precoce na gravidez, a irradiação externa é administrada e, então, se o aborto espontâneo não for garantido, a curetagem é realizada. Durante o segundo trimestre, o aborto espontâneo pode ser retardado e pode necessitar de histerotomia em até 25% dos casos.

Estágio por estágio, o índice de sobrevivência para o carcinoma invasivo não é profundamente diferente para mulheres grávidas e não grávidas (Sood, 1998). Em um estudo de caso-controle de 44 mulheres com câncer cervical associado à gravidez, a taxa de sobrevivência global em cinco anos foi de aproximadamente 80% nas gestantes e nas controles não grávidas (Van der Vange, 1995).

**Parto.** Quaisquer efeitos prognósticos adversos de que o parto vaginal através de um colo cancerígeno possa ter são desconhecidos. A via de parto é controversa, em especial para lesões de estágio inicial, pequenas. Em alguns casos de lesões exofíticas ou friáveis, pode haver hemorragia significativa com o parto vaginal. Igualmente foram relatadas as recorrências na cicatriz da episiotomia, que resultam das células tumorais aparentemente “implantadas” na episiotomia (Goldman, 2003). Assim, a maioria dos médicos opta pela cesariana e usa uma incisão de histerotomia clássica para evitar o risco de cortar através do tumor.

**Gravidez após a traquelectomia radical.** Há uma crescente experiência com a gravidez em mulheres que foram previamente submetidas à traquelectomia radical de preservação da fertilidade para câncer cervical de estágio IB1 e estágio IB2 antes da concepção. Durante o procedimento tipicamente vaginal, o colo é amputado no nível do orifício interno e uma cerclagem de sutura permanente é colocada ao redor do istmo para suporte em futuras gestações. O istmo uterino é então reconstruído pela vagina. Devido à cerclagem permanente, uma incisão cesariana clássica é requerida para o parto.

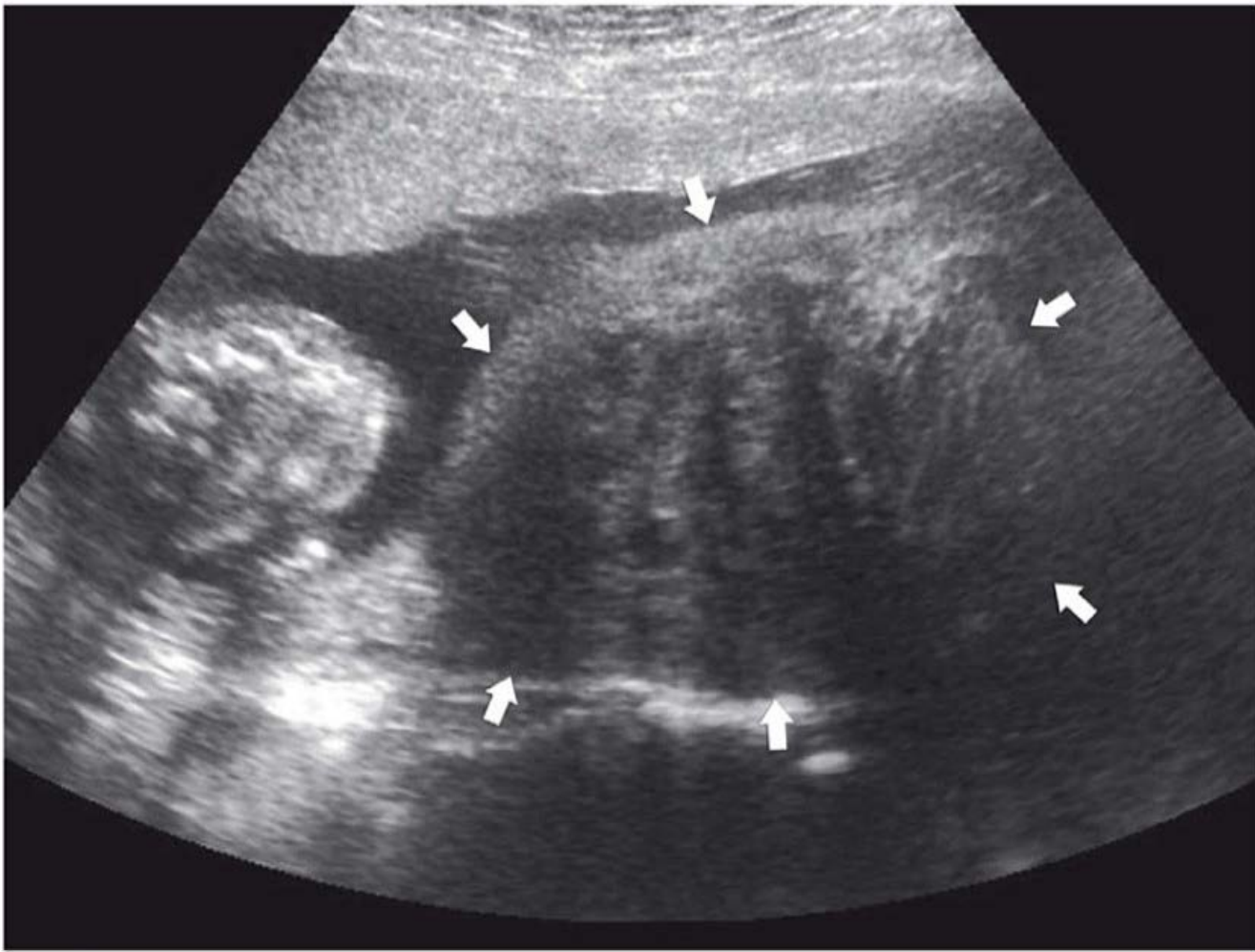
Shepherd e colaboradores (2006) apresentaram os resultados para 123 destas mulheres cuidadas em sua instituição. Das 63 mulheres que tentaram a gravidez, 19 tiveram 28 nascimentos vivos. Todas tiveram cesariana clássica e 25% foram antes de 32 semanas. Achados similares foram registrados por Kim (2012) e Park (2014) e colaboradores.

## Útero Leiomiomas

Também conhecidos como miomas e um tanto quanto erroneamente chamados de *fibroides*, os leiomiomas uterinos são tumores de musculatura lisa benignos comuns. Sua incidência é de cerca de 2% e a variação citada depende da frequência da ultrassonografia de rotina e das características da população (Qidwai, 2006; Stout, 2010). Por exemplo, em um estudo com 4.271 mulheres, Laughlin e colaboradores (2009) registraram que a prevalência de leiomioma no primeiro trimestre foi mais alta nas mulheres de afrodescendência, 18%, e mais baixa nas brancas, 8%.

Os leiomiomas variam em localização e podem se desenvolver como crescimento submucoso, subseroso ou intramural. Com menos frequência, desenvolvem-se no colo ou no ligamento largo. Alguns se tornam parasíticos e seu suprimento sanguíneo é derivado de estruturas adjacentes como o omento altamente vascularizado. Na rara manifestação de leiomiomatose peritoneal disseminada, numerosos tumores musculares lisos benignos subperitoneais podem parecer similares à carcinomatose disseminada. Os tumores provavelmente são causados pela estimulação de estrogênio de células mesenquimatosas subcelômicas multicêntricas para se tornarem células do músculo liso (Bulun, 2013). Em sua revisão de 45 casos, Lashgari e colaboradores (1994) descobriram que 50% foram descobertas





**FIGURA 63-4** Ultrassonografia de um útero grávido com um grande leiomioma uterino. A massa heterogênea (setas) se situa além do feto (visto na seção cruzada) e possui a aparência clássica de um leiomioma na gravidez. A placenta está localizada anteriormente e a massa se origina a partir do segmento uterino inferior e ocupa mais da metade do volume uterino total.

durante a gravidez. Com frequência, esses tumores regressam após a gravidez.

Os efeitos estimulatórios da gravidez no crescimento do mioma são imprevisíveis e podem ser expressivos. Esses tumores respondem de maneira diferente em cada mulher e podem crescer, regressar ou permanecer imutáveis em tamanho durante a gravidez (Laughlin, 2009; Neiger, 2006).

Em especial durante a gravidez, os miomas podem ser confundidos com outras massas anexiais e a imagem ultrassonográfica é indispensável (Figura 63-4). Nas mulheres cujos achados da ultrassonografia são incertos, a imagem por RM, realizada após o primeiro trimestre, pode ser necessária (Torashima, 1997). Uma vez diagnosticados, os leiomiomas não requerem inspeção com ultrassonografia em série a menos que complicações associadas sejam antecipadas.

**Sintomas.** A maioria dos leiomiomas é assintomática, mas pode haver desenvolvimento de dor crônica ou aguda, ou de pressão. Para a dor crônica secundária a um tamanho tumoral grande, fármacos analgésicos não narcóticos podem ser administrados. Excepcionalmente, em alguns casos, os miomas ultrapassam seu suprimento sanguíneo e ocorre um infarto hemorrágico, que é chamado de degeneração carnososa ou vermelha. Clinicamente, há uma dor abdominal focal aguda e sensibilidade e algumas vezes uma leucocitose e febre de grau baixo são observadas. Como tal, a degeneração tumoral pode ser difícil de diferenciar da apendicite, descolamento da placenta, litíase ureteral ou pielonefrite. A imagem sonográfica pode ser útil, mas a observação cuidadosa é requerida porque um mioma infartado é essencialmente um diagnóstico de exclusão. Em algumas mulheres, o trabalho de parto prematuro é desencadeado pela inflamação associada.

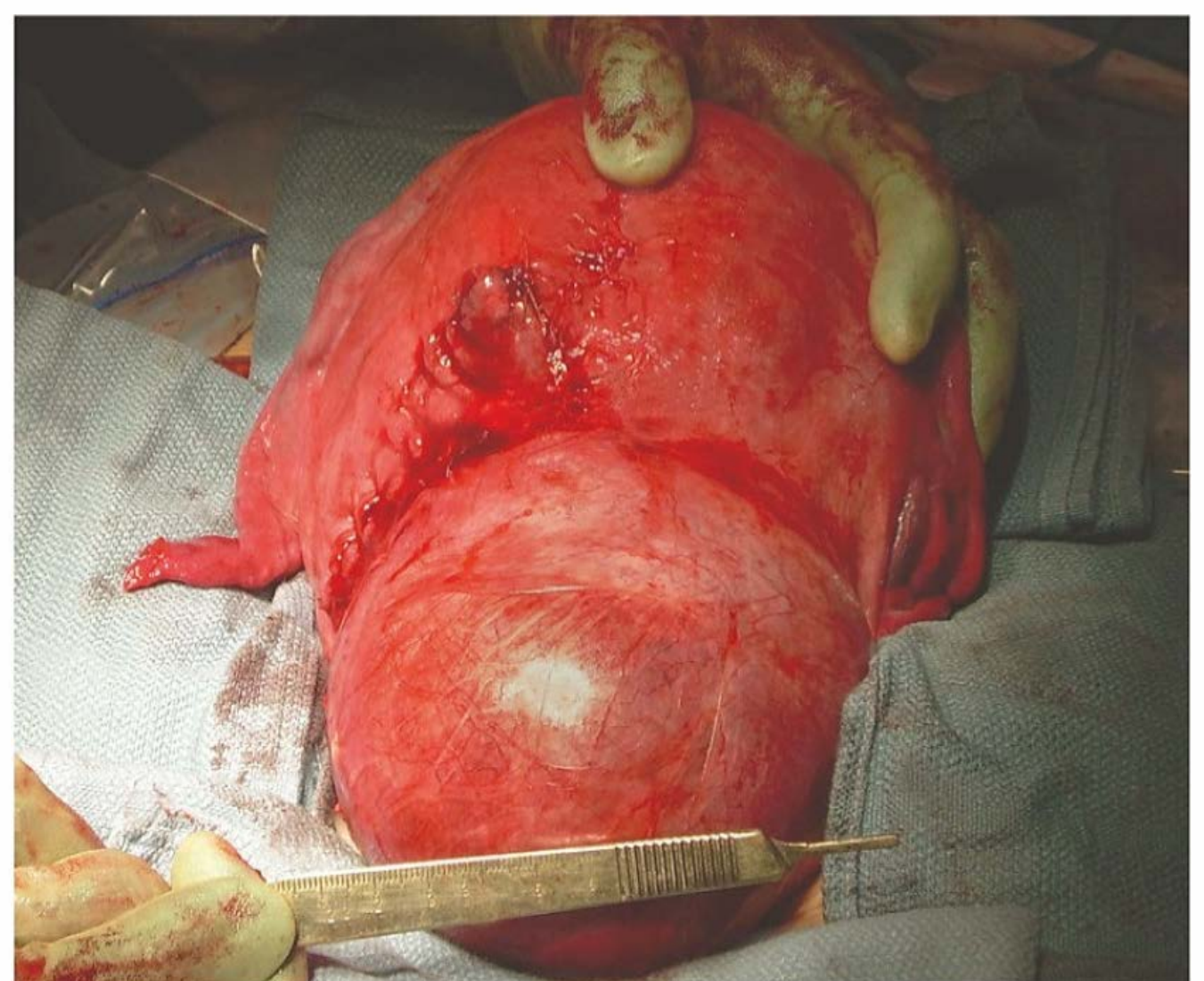
O tratamento é com medicações analgésicas e, em sua maioria, os sintomas somem em alguns dias. Se o tratamento adicional é administrado para prevenir o trabalho de parto prematuro, então a observação cuidadosa para excluir uma causa séptica é imperativa. Embora a cirurgia raramente seja necessária durante a gravidez, a miomectomia em casos altamente

selecionados tem atingido bons resultados (Celik, 2002; De Carolis, 2001). A maioria das 23 mulheres registradas estava de 14 a 20 semanas, e, em quase 50%, a cirurgia foi realizada devido à dor. Em alguns dos referidos casos, um mioma intramural estava em contato com o local de implantação. Exceto por um caso imediatamente após a cirurgia com 19 semanas, a maioria das mulheres submeteu-se à cesariana no termo.

Por vezes, miomas subserosos pediculados sofrerão torção com necrose dolorosa subsequente. Em tais casos, a laparoscopia e a laparotomia podem ser usadas para ligar o pedúnculo e ressecar o tumor necrótico. Dessa forma, nós temos a opinião de que a cirurgia deva ser limitada a tumores com um pedículo pequeno que pode ser facilmente grampeado e ligado.

**Complicações da gravidez.** Esses tumores comuns estão associados a várias complicações obstétricas, como o trabalho de parto prematuro, descolamento de placenta, apresentação fetal anômala, trabalho de parto obstruído, cesariana e hemorragia pós-parto (Klatsky, 2008; Qidwai, 2006; Sheiner, 2004). Em uma revisão dos desfechos da gravidez em 2.065 mulheres com leiomioma, Coronado e colaboradores (2000) reportaram que o descolamento de placenta e a apresentação pélvica estavam aumentados em quatro vezes, o sangramento no primeiro trimestre e o trabalho de parto disfuncional em duas vezes, bem como a cesariana em seis vezes. Salvador e colaboradores (2002) reportaram um aumento de oito vezes no risco de aborto no segundo trimestre nas mulheres com miomas, mas mostraram que a amniocentese genética não aumentou esse risco.

Os dois fatores mais importantes na determinação da morbidade na gravidez são o tamanho e a localização do mioma (Shavell, 2012). A proximidade dos miomas com o local de implantação da placenta é também um fator. De maneira específica, o aborto, o descolamento de placenta, o trabalho de parto prematuro e a hemorragia pós-parto mostram-se aumentados quando a placenta é adjacente ou está implantada sobre um mioma. Os tumores no colo ou no segmento uterino inferior podem obstruir o trabalho de parto, como mostrado na Figura 63-5. Apesar dessas complicações, Qidwai e colaboradores (2006) re-



**FIGURA 63-5** Cesariana complicada por um grande leiomioma no segmento uterino inferior. Uma incisão uterina vertical clássica, observada à esquerda do mioma, foi requerida para o parto do feto.



gistraram uma taxa de parto vaginal de 70% em mulheres nas quais os miomas eram iguais ou maiores que 10 cm. Esses dados argumentam contra a cesariana empírica para leiomiomas e nós permitimos uma tentativa de trabalho de parto a menos que os miomas nitidamente obstruam o canal de nascimento. Se a cesariana for indicada, os miomas geralmente são deixados isolados, a menos que causem sangramento recalcitrante. Uma importante advertência é que a histerotomia na cesariana pode ser tecnicamente difícil devido ao deslocamento ureteral lateral pelos tumores.

O sangramento devido a miomas pode se desenvolver durante a gravidez de qualquer um de vários fatores. São especialmente comuns o sangramento com aborto, o trabalho de parto prematuro ou a placenta prévia e descolamento. Com menos frequência, o sangramento pode resultar de um mioma submucoso que sofreu prolapso do útero e para o colo ou vagina. Nesses casos incomuns, embora o sangramento forte e persistente possa requerer intervenção inicial, o pedículo pode, se acessível, ser vaginalmente ligado próximo ao termo de modo a evitar a avulsão tumoral durante o parto.

Felizmente, é raro os miomas ficarem infectados (Genta, 2001). Isso ocorre com mais frequência no pós-parto, em especial se o tumor estiver localizado imediatamente adjacente à área de implantação (Lin, 2002). Eles também podem ficar infectados com um abortamento séptico associado e a perfuração do mioma por uma sonda, dilatador ou curetagem.

**Considerações da fertilidade.** Apesar da prevalência relativamente alta de miomas em mulheres jovens, não está evidente se eles diminuem a fertilidade, exceto por possivelmente provocar o aborto precoce, como abordado no [Capítulo 18](#). Em uma revisão de 11 estudos, Pritts (2001) concluiu que os miomas da submucosa afetavam a fertilidade de modo significativo. Ele descobriu também que a miomectomia histeroscópica melhorou a infertilidade e as taxas de abortamento precoce nessas mulheres. Os miomas relacionados à infertilidade em outros locais podem requerer laparoscopia ou laparotomia para sua excisão.

Alguns desses métodos de tratamento da infertilidade podem afetar as gestações bem-sucedidas. Por exemplo, após a miomectomia há uma preocupação de ruptura uterina antes e durante o trabalho de parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012a). O manejo é individualizado e a revisão do relato operatório prévio é prudente. Se a ressecção resultou em um defeito na cavidade endometrial ou imediatamente adjacente a esta, então a cesariana é, em geral, feita antes do trabalho de parto iniciar.

Embora menos efetivo que a cirurgia, a embolização da artéria uterina dos miomas também tem sido usada para tratar da infertilidade ou dos sintomas do mioma (Mara, 2008). As mulheres assim tratadas têm aumento nas taxas de aborto, cesariana e hemorragia pós-parto (Homer, 2010). Nesse momento, a Society of Interventional Radiology (Stokes, 2010) considera a embolização do mioma relativamente contraindicada em mulheres que planejam futuras gestações.

### Endometriose e adenomiose

Raramente, os endometriomas causam problemas na gravidez. Se forem sonograficamente identificados, eles podem ser ressecados se a cesariana for realizada. Com o parto vaginal, os tumores ou cistos do endométrio podem ser removidos após o puerpério ou acompanhados clinicamente, dependendo dos sintomas e características do cisto (Levine, 2010). Por vezes, a

endometriose pode se desenvolver após o parto proveniente de implantes endometriais dentro das incisões abdominais feitas na cesariana ou dentro das cicatrizes da episiotomia (Bumpers, 2002).

A adenomiose é tradicionalmente encontrada nas mulheres mais velhas. Esse problema pode estar em parte relacionado ao rompimento da borda endometrial-miometrial durante a curetagem aguda para o abortamento (Curtis, 2012). Embora os problemas durante a gravidez sejam raros, em uma revisão de 80 anos, Azziz (1986) relatou que a adenomiose está associada à ruptura uterina, à gravidez ectópica, à atonia uterina e à placenta anterior.

### Carcinoma endometrial

Essa neoplasia dependente do estrogênios em geral é encontrada em mulheres com mais de 40 anos. Dessa forma, raramente ela é vista apenas na gravidez. Hannuna e colaboradores (2009) encontraram 27 casos que foram identificados durante a gravidez ou nos primeiros quatro meses de pós-parto. A maioria foi encontrada em espécimes de curetagem do primeiro trimestre.

Muitos são adenocarcinomas bem diferenciados de estágio inicial e o tratamento em geral consiste primeiramente de histerotomia abdominal e salpingo-ooforectomia. Com muito menos frequência, para preservar a futura fertilidade, a curetagem com ou sem terapia pró-gestacional pós-procedimento tem sido usada para a rara paciente com câncer identificada em um espécime de curetagem de aborto (Schammel, 1998).

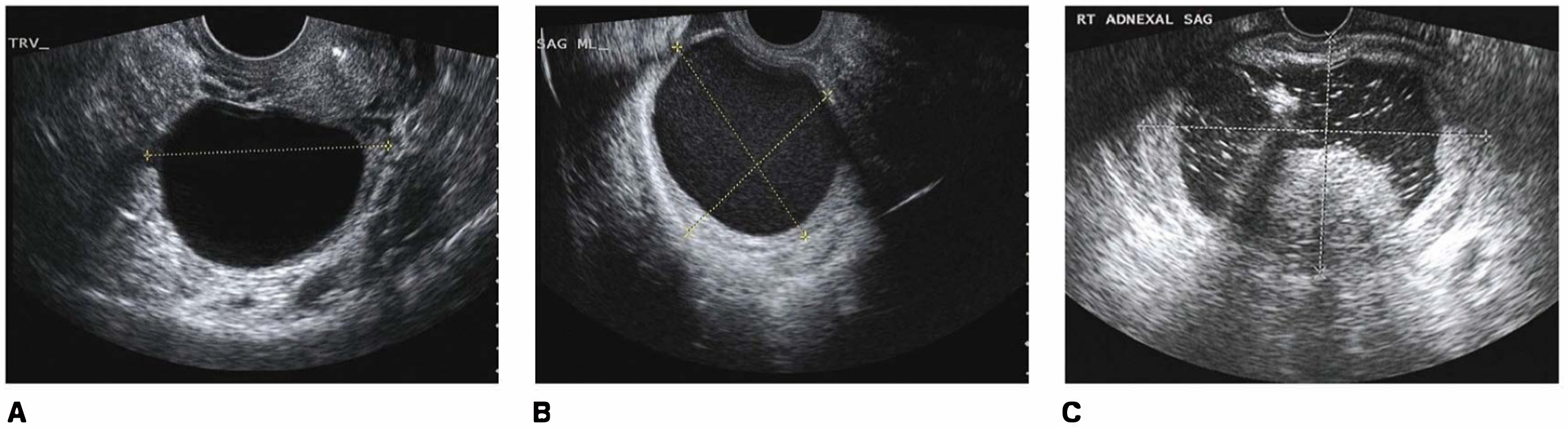
Muitos outros estudos descrevem uma abordagem conservadora para mulheres *não grávidas* bem selecionadas diagnosticadas com câncer endometrial que desejam preservar a fertilidade. Em um estudo com 13 mulheres tratadas com progestinas para adenocarcinoma bem diferenciado de estágio inicial, nove tiveram fetos nascidos vivos e 4 de 6 mulheres com uma recorrência responderam a outro curso de terapia (Gotleib, 2003). Resultados similares foram descritos em 12 mulheres por Niwa e colaboradores (2005), e em 21 mulheres por Signorelli e colaboradores (2009). Apesar dessas taxas de gravidez aceitáveis, há relato de recorrências e morte, e o manejo conservador não é considerado padrão (Erkanli, 2010).

### Ovário

As massas ovarianas encontradas durante a gravidez são relativamente comuns e as incidências registradas são dependentes de uma investigação e da população. Os fatores incluem se os estudos são encaminhamentos ou fontes de cuidado primário, a frequência da ultrassonografia pré-natal e que tamanho constitui uma “massa”. Não é surpresa que a incidência tenha sido registrada como 1 em 100 a 1 em 2.000 gestações (Whitecar, 1999; Zanetta, 2003). Das malignidades ovarianas, a incidência absoluta no California Câncer Registry foi uma em 19.000 gestações (Smith, 2003).

Os tipos mais frequentes de massas ovarianas são cistos do corpo lúteo, endometriomas, cistadenomas benignos e teratomas císticos maduros, popularmente chamados de dermóides. Como em geral as gestantes são jovens, os tumores malignos e aqueles com baixo potencial maligno são proporcionalmente incomuns e variam de 4 a 13% (Hoffman, 2007; Sherard, 2003). As nossas experiências no Parkland Hospital são similares às registradas por Leiserowitz e colaboradores (2006), que descobriram que 1% de 9.375 massas ovarianas eram visivelmente malignas e que o outro 1% era de baixo potencial maligno.





**FIGURA 63-6** Características sonográficas das massas anexiais comuns na gravidez. **A.** Um cisto anecoico simples com paredes lisas é característico de um cisto de corpo lúteo fisiológico ou cistadenoma benigno. **B.** A estrutura cística com ecos de baixo nível internos difusos sugestiva de um endometrioma ou corpo lúteo hemorrágico. **C.** Teratoma cístico maduro aparece como um cisto anexial (*marcado por calipers*) com linhas e pontos acentuados que representam cabelo nos planos longitudinal e transverso. No aspecto inferior central desse cisto, um nódulo mural – protuberância de Rokitansky – é observada. Essas protuberâncias em geral redondas variam de tamanho de 1 a 4 cm, são predominantemente hiperecoicas e criam um ângulo agudo com a parede do cisto. Embora não sejam observados aqui, os níveis de líquido-gordura são muitas vezes identificados com teratomas císticos. (Cortesia da Dra. Elysia Moschos.)

A maior parte das massas ovarianas é assintomática nas gestantes. Algumas causam pressão ou dor crônica e a dor abdominal aguda pode ser devida à torsão, ruptura ou hemorragia. Raramente a perda de sangue é significativa o bastante para causar hipovolemia.

### Ultrassonografia (US)

Muitas massas ovarianas são detectadas na ultrassonografia pré-natal de rotina ou durante a imagem feita para outras indicações, incluindo avaliação dos sintomas. A aparência sonográfica típica dessas massas é mostrada na **Figura 63-6**. Em algumas circunstâncias, a imagem por RM pode ser usada para avaliar a anatomia complicada (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013b).

### Marcadores tumorais

Os níveis de antígeno de câncer (CA) 125 são frequentemente elevados com a malignidade ovariana. É importante salientar que as concentrações no início da gravidez e no início do puerpério costumam ser elevadas, possivelmente provenientes da decídua (Aslam, 2000; Haga, 1986; Spitzer, 1998). Do segundo trimestre até o termo, os níveis em geral são mais altos do que aqueles das mulheres não grávidas (Apêndice). Outros marcadores tumorais que não foram provados para diagnóstico ou inspeção pós-tratamento na gravidez incluem OVA1, gonadotrofina coriônica humana (hCG),  $\alpha$ -fetoproteína e inibinas A e B (Liu, 2011). Desses, o OVA1 é um biomarcador para teste no sangue que mede cinco analitos, um dos quais é o CA 125.

### Complicações

As duas complicações mais comuns de qualquer massa ovariana são torsão e hemorragia. A torsão em geral causa dor abdominal inferior episódica ou constante aguda que frequentemente é acompanhada por náusea e vômito. Com frequência, a ultrassonografia ajuda no diagnóstico. Com o Doppler colorido, a presença de uma massa ovariana com fluxo ausente se correlaciona fortemente com a torsão. Contudo, o giro mínimo ou inicial pode comprometer apenas o fluxo venoso, deixando, assim, o suprimento arterial intacto. Se houver suspeita de torsão, a laparoscopia ou laparotomia são autorizadas. Ao contrário do que foi ensinado anteriormente, a anexectomia geralmente é des-

necessária para evitar a liberação do coágulo, assim, a maioria dos médicos recomenda tentativas para distorcer (McGovern, 1999; Zweizig, 1993). Com o ovário recuperado, em minutos a congestão é aliviada e o volume ovariano e a cianose diminuem. Contudo, se a cianose persistir, então a remoção do anexo infartado normalmente é recomendada.

Se o anexo for saudável, existem opções. Primeiro, as neoplasias são ressecadas. Entretanto, a cistectomia ovariana em um ovário edematoso isquêmico pode ser tecnicamente difícil e a anexectomia pode ser necessária. Segundo, a ooforopexia unilateral ou bilateral tem sido descrita para minimizar o risco de torsão repetida (Djavadian, 2004; Germain, 1996). As técnicas descritas incluem encurtamento do ligamento utero-ovariano ou fixação do mesmo ligamento a parte posterior do útero, a parede pélvica lateral ou o ligamento redondo (Fuchs, 2010; Weitzman, 2008).

O caso mais comum de hemorragia ovariana segue a ruptura de um cisto do corpo lúteo. Se o diagnóstico é certo e os sintomas diminuem, então observação e inspeção geralmente são suficientes. A preocupação com um sangramento momentâneo tipicamente estimulará a avaliação cirúrgica. Se o corpo lúteo for removido antes de 10 semanas de gestação, um suporte pró-gestacional é recomendado para manter a gravidez. Os esquemas adequados incluem (1) progesterona micronizada, 200 ou 300 mg via oral uma vez ao dia; (2) gel vaginal com 8% de progesterona, um aplicador pré-medido via vaginal uma vez ao dia mais progesterona micronizada, 100 ou 200 mg via oral uma vez ao dia, ou (3) caproato de 17-hidroxiprogesterona, 150 mg. Para o último, se administrado entre 8 e 10 semanas de gestação, apenas a injeção é requerida imediatamente após a cirurgia. Se o corpo lúteo for removido entre 6 e 8 semanas, duas doses adicionais deverão ser administradas 1 e 2 semanas após a primeira dose.

### Manejo de uma massa anexial assintomática

Como a maioria dessas massas se constitui de achados incidentais, as considerações de manejo incluem a necessidade da ressecção e em que momento. Uma massa de aparência benigna cística que tem menos de 5 cm muitas vezes não requer acompanhamento anteparto adicional. Precocemente na gravidez, provavelmente isso é um cisto de corpo lúteo que em geral se



resolve por volta do início do segundo trimestre. Para cistos iguais ou menores que 10 cm, devido ao risco substancial de malignidade, torsão ou obstrução do trabalho de parto a remoção cirúrgica é razoável. Os tumores entre 5 e 10 cm devem ser cuidadosamente avaliados por ultrassonografia junto com Doppler colorido e possivelmente imagem por RM. Se eles tiverem uma aparência cística simples, podem ser manejados de modo expectante com inspeção ultrassonográfica (Schmeler, 2005; Zanetta, 2003). A ressecção é feita se os cistos crescerem, começarem a demonstrar qualidades malignas ou tornarem-se sintomáticos. Contudo, se houver características ultrassonográficas que sugiram câncer – septos espessos, nódulos, excrescências papilares ou componentes sólidos – então a ressecção imediata é indicada (Caspi, 200; Fleischer, 1990). Cerca de 1 em 1.000 gestantes se submete à exploração cirúrgica para uma massa anexial (Boulay, 1998). Em geral, realizamos a cirurgia eletiva com 14 a 20 semanas porque a maioria das massas que regredirá terá se desenvolvido em torno desse momento. Aquelas com achados clássicos de endometrioma ou teratoma cístico maduro podem sofrer ressecção no pós-parto ou durante a cesariana por indicações obstétricas. É importante salientar que, em qualquer instância na qual houver forte suspeita de câncer, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011) recomenda consulta com um ginecologista e oncologista.

### Tumores ovarianos relacionados à gravidez

Um grupo de massas anexiais resulta diretamente dos efeitos estimulantes de vários hormônios da gravidez sobre os estromas ovarianos, os quais incluem luteoma da gravidez, *hyperreactio luteinalis* e síndrome da hiperestimulação ovariana.

**Luteoma da gravidez.** Essas são neoplasias ovarianas raras, benignas, que são consideradas como surgidas de células estromais luteinizadas e que classicamente elevam os níveis de testosterona (Irving, 2011). Das mulheres afetadas, até 25% serão virilizadas e cerca de 50% de seus fetos do sexo feminino terão algum grau de virilização. Felizmente, a maioria das mães e seus fetos não são afetados pela hiperandrogenia porque a placenta rapidamente converte androgênios em estrogênios (Kanová, 2011).

Em alguns casos, uma massa anexial juntamente com a virilização materna irá sugerir ultrassonografia e medição da testosterona e dos níveis de CA 125. Os luteomas variam em tamanho de microscópicos a maiores que 20 cm. Eles aparecem como tumores sólidos, podem ser múltiplos ou bilaterais e podem ser complexos devido a áreas hemorrágicas (Choi, 2000). As preocupações com malignidade podem ser melhor investigadas pela imagem por RM (Kao, 2005; Tannus, 2009).

Os níveis de testosterona totais aumentam, mas com a advertência de que os níveis na gravidez normal podem estar substancialmente elevados (Apêndice). Os níveis do marcador tumoral do antígeno CA 125 são normais com um luteoma da gravidez e níveis significativamente elevados indicam outra causa. Os diagnósticos diferenciais são câncer ovariano ou doença metastática, e incluem tumores da célula da granulosa, tecomas, tumores da célula de Sertoli-Leydig, hipertecose estromal e *hyperreactio luteinalis*.

Em geral, os luteomas não requerem intervenção cirúrgica a menos que haja torsão, ruptura ou hemorragia (Masarie, 2010). Esses tumores regredem de forma espontânea durante os primeiros meses de pós-parto e o nível de androgênio cai acentuadamente durante as primeiras duas semanas após o parto (Wang, 2005). A lactação pode ser atrasada em um se-

mana ou mais pela hiperandrogenemia (Clement, 1993; Dahl, 2008). A recidiva na gravidez subsequente é rara.

**Hyperreactio luteinalis.** Nessa condição, um ou ambos os ovários desenvolvem múltiplos cistos teca-luteínicos grandes, em geral após o primeiro trimestre. Os cistos são causados por luteinização da camada teca interna folicular e a maioria ocorre em resposta à estimulação por níveis de hCG excepcionalmente altos (Russell, 2009). Devido a isso, eles são mais comuns com a doença trofoblástica gestacional, gêmeos, hidropsia fetal e outras condições com aumento da massa placentária. Similar ao luteoma, a virilização materna se desenvolve em cerca de 33% das mulheres, mas não tem ocorrido relatos de virilização fetal (Kanová, 2011).

Esses tumores ovarianos na ultrassonografia parecem ter um padrão “raio de roda” (Figura 20-3). Se o diagnóstico for seguro, a menos que complicado pela torsão ou hemorragia, a intervenção cirúrgica não é requerida. Essas massas se resolvem após o parto.

**Síndrome da hiperestimulação ovariana.** Esse raro evento é tipificado por cistos foliculares ovarianos múltiplos acompanhados por um aumento da permeabilidade capilar. Com mais frequência, ele é uma complicação da terapia de indução da ovulação para infertilidade, embora raramente possa se desenvolver em uma gravidez normal. Considera-se que sua etiopatogênese envolver a estimulação de hCG da expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) nas células da granulosa luteínica (Soares, 2008). Isso causa aumento na permeabilidade vascular que pode levar à hipovolemia com ascite, efusão pleural ou do pericárdio, lesão renal aguda e hipercoagulabilidade. Há um espectro clínico com sintomas que podem incluir distensão abdominal, rápido ganho de peso, dispneia e hipovolemia progressiva. As complicações sérias são disfunção renal, síndrome da angústia respiratória adulta, ruptura ovariana com hemorragia e tromboembolismo.

Embora a maioria dos casos de hiperestimulação ovariana esteja associada à fertilização *in vitro*, o aumento nos níveis de hCG proveniente da gravidez pode piorar a síndrome (Chen, 2012). As orientações detalhadas para manejo foram resumidas pela American Society for Reproductive Medicine (2008). O tratamento é primariamente de suporte com atenção para a manutenção do volume vascular e trombopprofilaxia.

### Carcinoma ovariano

As malignidades do ovário são mais comuns em mulheres mais velhas e são a principal causa de morte em todas as mulheres de cânceres do trato genital (American Cancer Society, 2012). A incidência de malignidade do ovário durante a gravidez varia de uma em 20.000 a 50.000 nascimentos (Palmer, 2009; Eibye, 2013; Smith, 2003). Felizmente, 75% dos encontrados na gravidez são malignidades de estágio inicial com uma taxa de sobrevida em cinco anos entre 70 e 90% (Brewer, 2011). Os tipos de malignidade também são acentuadamente diferentes nas gestantes comparados com aqueles em mulheres mais velhas. Na gestante são, em ordem decrescente de frequência, tumores de célula germinativa e do estroma do cordão sexual, tumores de baixo potencial maligno e, por fim, tumores epiteliais (Morice, 2012).

A gravidez aparentemente não altera o prognóstico da maioria das malignidades ovarianas. O manejo é similar ao das mulheres não grávidas, com a condição habitual de que ele possa ser modificado dependendo da idade gestacional. Assim,



se a análise histopatológica da secção congelada verificar malignidade, então o estadiamento cirúrgico é feito com inspeção cuidadosa de todas as superfícies peritoneais e viscerais acessíveis (Giuntoli, 2006; Yazigi, 1988). Os lavados peritoneais são obtidos para citologia; as biópsias são obtidas a partir da superfície diafragmática e do peritônio; a omentectomia é feita; e as biópsias são obtidas a partir de linfonodos para-aórticos infrarrenais e pélvicos. Dependendo do tamanho uterino, alguns destes componentes, em especial a linfadenectomia, pode não ser tecnicamente acessível.

Se houver doença avançada, a anexectomia e omentectomia bilateral reduzirão a maior parte das ameaças tumorais. Precocemente na gravidez, a histerotomia e os procedimentos de redução de volume cirúrgico agressivos podem ser escolhidos. Em outros casos, a redução mínima de volume, como descrita, é feita e a operação encerrada. Em alguns casos de doença agressiva ou de grande volume, a quimioterapia pode ser administrada durante a gravidez enquanto se espera a maturação pulmonar. Como abordado anteriormente, o monitoramento dos níveis séricos de CA 125 materno durante a quimioterapia não é preciso na gravidez (Aslam, 2000; Morice, 2012).

### Cistos anexiais

Os cistos paratubários e paraovarianos são resquícios distendidos dos ductos paramesonéfricos ou são cistos de inclusão mesotelial. Embora a maioria tenha 3 cm ou menos, eles podem atingir dimensões problemáticas (Genadry, 1977). Sua incidência registrada é influenciada pelo tamanho, mas uma série de autópsias em mulheres não grávidas mencionou isso como sendo de 5% (Dorum, 2005). O cisto paramesonéfrico mais comum é a hidátide de Morgagni, que é pedunculado e normalmente oscila de uma das fímbrias. Esses cistos causam complicações com pouca frequência e são mais identificados no momento da cesariana ou esterilização no puerpério, momento no qual eles simplesmente podem ser drenados ou excisados. Os cistos paraovarianos neoplásicos são raros, de forma histológica se assemelham a tumores de origem ovariana e raramente têm potencial limítrofe ou nitidamente malignos (Honore, 1980; Korbin, 1998).

### Vulva e vagina

#### Doença pré-invasiva

Nas mulheres jovens, a neoplasia intraepitelial vulvar (VIN, de *vulvar intraepithelial neoplasia*) e a neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN, de *vaginal intraepithelial neoplasia*) são vistas com mais frequência do que a doença invasiva e costumam estar associadas à infecção por HPV. Da mesma forma que a neoplasia cervical, essas condições pré-malignas são tratadas após o puerpério.

#### Carcinoma de célula escamosa

O câncer da vulva ou da vagina geralmente é uma malignidade das mulheres mais velhas e, dessa forma, raramente estão associados à gravidez. Ainda assim, qualquer lesão suspeita deve sofrer biópsia. O tratamento é individualizado de acordo com o estágio clínico e a profundidade da invasão. Em uma revisão de 23 casos, os investigadores concluíram que a cirurgia radical para a doença de estágio I era viável durante a gravidez, incluindo o último trimestre (Heller, 2000). Nós e outros questionamos a necessidade de ressecção no final da gravidez quando a terapia definitiva pode com frequência ser postergada devido

à típica progressão lenta do câncer da vulva (Anderson, 2001). O parto vaginal não é contraindicado se as incisões vulvares e inguinais forem bem cicatrizadas.

O sarcoma vulvar, o melanoma vulvar e a malignidade vaginal são raros na gravidez e fazem parte dos relatos de caso (Alexander, 2004; Kuller, 1990; Matsuo, 2009).

## CARCINOMA DE MAMA

A incidência de câncer de mama depende da idade; contudo, devido à sua alta frequência global em mulheres, ele é relativamente comum nas mulheres jovens. É bom lembrar da **Figura 63-1**, sendo que as malignidades das mamas são o câncer mais frequente encontrado nas gestantes. E, quanto mais mulheres optam por postergar a concepção, a frequência de câncer de mama associado certamente aumentará (Amant, 2012a). Como exemplo, a procriação postergada foi considerada em parte responsável pelo aumento no câncer de mama associado à gravidez na Suécia de 16 para 37% durante o período de 40 anos de 1963 a 2002 (Anderson, 2009). Achados similares foram registrados na Dinamarca (Eibye, 2013).

### Fatores de risco

Alguns estudos, mas não todos, sugerem que as mulheres com uma história familiar de câncer de mama, em especial aquelas com mutações de gene de câncer de mama *BRCA1* e *BRCA2*, têm maior probabilidade de desenvolver malignidade nas mamas durante a gravidez (Johannsson, 1998; Shen, 1999; Wohlfahrt, 2002). Contudo, embora haja um risco em longo prazo definitivamente aumentado com as mutações *BRCA1* e *BRCA2*, pode ser que a paridade modifique esse risco. Especificamente, a mulher que engravida com mais de 40 anos com essas mutações tem um risco de câncer significativamente mais baixo do que as nulíparas com essas mutações (Andrieu, 2006; Antoniou, 2006). As mulheres com mutações do gene *BRCA1* e *BRCA2* que se submetem ao abortamento induzido ou aquelas que amamentam não apresentam um aumento no risco de câncer de mama (Beral, 2004; Friedman, 2006). Além disso, Jernström e colaboradores (2004) descobriram que a amamentação na verdade contém um efeito protetor contra esse câncer naquelas com mutação do gene *BRCA1*, mas não naquelas com as mutações *BRCA2*. Dos outros riscos congênitos, há controvérsia se a exposição ao dietilestilbestrol *in utero* está associada com aumento no risco de câncer de mama (Hoover, 2011; Larson, 2006; Titus-Ernstoff, 2006).

### Diagnóstico

Mais de 90% das gestantes com câncer de mama têm uma massa palpável e mais de 80% são autorrelatados (Brewer, 2011). Em geral, existem leves atrasos na avaliação clínica, nos procedimentos diagnósticos e no tratamento de mulheres grávidas com tumores de mama (Berry, 1999). Isso pode, em parte, ser atribuído ao aumento do tecido mamário induzido pela gravidez que obscurece as massas.

A avaliação das gestantes com uma massa mamária não deve diferir daquela das mulheres não grávidas. Assim, qualquer massa mamária suspeita deve ser diagnosticada. De maneira pragmática, uma massa discreta palpável pode sofrer biópsia ou ser excisada. Se a imagem for desejável para fazer a distinção entre uma massa sólida e uma lesão cística, então a ultrassonogra-



fia possui uma alta sensibilidade e especificidade (Navrozoglou, 2008). A mamografia é permitida se indicada e o risco de irradiação fetal é ínfimo com a proteção adequada. A exposição fetal é de apenas 0,04 mGy para o estudo de mamograma típico. Como o tecido da mama fica mais denso na gravidez, a mamografia está associada a um índice falso-negativo de 35 a 40% (Woo, 2003). Se a decisão de fazer a biópsia é incerta, então a imagem por RM pode ser usada (Amant, 2010). Com tais técnicas, as massas geralmente podem ser descritas como sólidas ou císticas.

As lesões mamárias císticas são simples, complicadas ou complexas (Berg, 2003). Os cistos simples não requerem manejo ou monitoramento especial, mas eles podem ser aspirados se forem sintomáticos. Os cistos complicados mostram ecos internos durante a ultrassonografia e às vezes eles são indistinguíveis das massas sólidas. Eles costumam ser aspirados e, se a anormalidade ultrassonográfica não se resolver por completo, uma biópsia por agulha grossa geralmente é realizada. Os cistos complexos têm septos ou massas intracísticas observadas na avaliação por ultrassonografia. Como algumas formas de câncer de mama podem ser cistos complexos, a excisão é geralmente recomendada.

Para massas mamárias sólidas, a avaliação é com teste triplo, isso é, exame clínico, imagem e biópsia com agulha. Se todos esses três sugerirem uma lesão benigna ou se todos os três sugerirem um câncer de mama, o teste é considerado concordante. Um teste triplo benigno concordante tem uma precisão superior a 99% e nódulos mamários nessa categoria podem ser acompanhados apenas pelo exame clínico. Felizmente, a maioria das massas na gravidez tem esses três aspectos tranquilizadores. Ao contrário, contudo, se qualquer uma das três avaliações for sugestiva de malignidade, então a massa deve ser excisada, independentemente dos outros dois achados.

## ■ Condução

Uma vez que o câncer de mama é diagnosticado, uma procura limitada da maioria dos locais metastáticos mais comuns é concluída. Para a maioria das mulheres, isso inclui uma radiografia torácica, ultrassonografia do fígado e imagem por RM esquelética (Amant, 2012a).

O tratamento do câncer de mama é feito com uma equipe multidisciplinar que inclua obstetra, cirurgião e oncologista clínico. Os desejos de continuar a gravidez são abordados antecipadamente. Os dados indicam que a interrupção da gravidez não influencia o curso do prognóstico do câncer de mama (Cardonick, 2010). Ao prosseguir a gestação, o tratamento é, em geral, similar ao das mulheres não grávidas. Contudo, a quimioterapia e a cirurgia são postergadas para o segundo trimestre e a radioterapia adjuvante é suspensa até após o parto (Brewer, 2011).

O tratamento cirúrgico pode ser definitivo. Na ausência de doenças metastáticas, podem ser realizadas a excisão ampla, a mastectomia radical modificada ou a mastectomia total, cada uma com estadiamento do linfonodo axilar (Rosenkranz, 2006; Woo, 2003). O estadiamento por biópsia de linfonodo sentinela e linfocintilografia com tecnécio-99 é seguro. Embora frequentemente administrado de forma simultânea com a linfocintilografia, os corantes azul isosulfan e azul de metileno são fármacos de classe C para gravidez e alguns médicos recomendam que eles sejam evitados (Mondi, 2007; Spanheimer, 2009). A reconstrução das mamas, se desejada, costuma ser adiada para depois do parto (Viswanathan, 2011).

A quimioterapia geralmente é administrada com cânceres de mama de nodo negativo ou positivo. Nas mulheres na pré-menopausa, a sobrevida é melhorada se os linfonodos estiverem livres de câncer. A quimioterapia com multiagentes é recomendada para a doença de linfonodo positivo se o parto não for antecipado em várias semanas. As classes de fármaco são agentes alquilantes, antraciclinas, antimetabólitos e taxanos (Lippman, 2012). A ciclofosfamida, a doxorrubicina, o metotrexato e o 5-fluororacil atualmente estão em uso (García-Manero, 2009). Após o primeiro trimestre, o metotrexato pode ser substituído por doxorrubicina. Se um agente com base na antraciclina como a doxorrubicina for usado, a ecocardiografia materna pré-terapia é realizada devido à cardiotoxicidade associada (Brewer, 2011). Em 22 mulheres tratadas com mastectomia radical modificada e acompanhadas na maioria dos casos por quimioterapia, Berry e colaboradores (1999) relataram riscos fetais mínimos. Além disso, Hahn e colaboradores (2006) relataram bons resultados em curto prazo para os filhos de 57 mulheres tratadas durante a gravidez com quimioterapia de agentes múltiplos para o câncer de mama.

A imunoterapia para os cânceres de mama tornou-se lugar-comum. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal para o receptor HER2/neu, que é encontrado em cerca de 33% dos cânceres de mama invasivos (Hudis, 2007). O fármaco é usado com mais frequência como terapia adjunta para a doença precoce em tumores positivos para HER2/neu, mas não é recomendada na gravidez (Amant, 2010). Isso ocorre porque o HER2/neu é fortemente expresso no epitélio renal fetal e o trastuzumabe tem estado ligado ao aborto, com insuficiência renal fetal e oligoidrâmnia relacionada, e com mortes neonatais do parto pré-termo (Azim, 2010). Devido a essas razões, a contracepção altamente efetiva é usada durante e por seis meses após o tratamento por trastuzumabe. Para as mulheres que dão à luz após apenas uma breve exposição, os efeitos renais fetais parecem ser reversíveis e os desfechos neonatais em curto prazo foram normais sem registro de anomalias congênitas (2012).

## ■ Prognóstico

Os efeitos da gravidez sobre o curso do câncer de mama e seu prognóstico são complexos. Não há dúvida de que o câncer de mama é mais agressivo nas mulheres mais jovens, mas se ele é mais agressivo durante a gravidez nessas mesmas mulheres é controverso. Clinicamente, a maioria dos estudos indica pouca diferença nas taxas de sobrevida globais com o câncer de mama associado à gravidez comparada com mulheres não grávidas estadiadas e de idade similar (Beadle, 2009). Têm ocorrido outros registros de taxas de sobrevida globais piores com o câncer de mama associado à gravidez (Rodriguez, 2008). Esses investigadores concluíram, contudo, que os estágios tardios da doença são mais prevalentes nas gestantes.

Assim, parece que como o câncer de mama geralmente é encontrado em um estágio mais avançado da gravidez, o prognóstico global é diminuído. Em uma revisão inicial, Jacob e Stringer (1990) registraram que cerca de 30% das mulheres grávidas tinham doença de estágio II e 40% tinham estágios III ou IV. Além disso, o agregado dos estudos publicados após 1990 indicam que até 60% das gestantes têm envolvimento de nodo axilar concomitante no diagnóstico. Embora, estágio por estágio, a taxa de sobrevida em cinco anos seja comparável em mulheres grávidas e não grávidas, os estágios mais avançados que são típicos das gestantes pioram seu prognóstico (King, 1985; Nugent, 1985; Zemlickis, 1992).



■ **Gravidez após o câncer de mama**

Após o tratamento para o câncer de mama, a quimioterapia deixará algumas mulheres inférteis e as opções para a concepção são limitadas (Kim, 2011). Para aquelas que engravidam, parece não haver efeitos adversos nas taxas de sobrevida materna em longo prazo (Averette, 1999; Velentgas, 1999). Além disso, uma metanálise de 10 estudos descobriu que, para mulheres com câncer de mama precoce, a gravidez que ocorre 10 meses após o diagnóstico pode, na verdade, ter uma benefício na sobrevida (Valachis, 2010). Não existem dados que indiquem que a lactação afete de forma adversa o curso de um câncer de mama previamente diagnosticado. A lactação e a amamentação também são possíveis após cirurgia conservadora e radiação do tecido tratado (Higgins, 1994).

As recomendações para futuras gestações em mulheres tratadas com sucesso para doença maligna da mama são baseadas em vários fatores, incluindo a consideração do risco de recorrência. Simplesmente porque as doenças são mais comuns logo após o tratamento, parece razoável aconselhar um atraso de 2 a 3 anos para observação. Métodos contraceptivos hormonais são contraindicados e o dispositivo intrauterino contendo cobre é um excelente método reversível de longa duração. Mesmo com a falha na contracepção, as mulheres que engravidam não parecem ter diminuição na sobrevida (Ives, 2006). É tranquilizador o fato de que as mulheres que engravidam após o tratamento para o câncer de mama tenham, em geral, bons desfechos (Langagergaard, 2006). Uma preocupação em particular é o fato de que as mulheres tratadas com tamoxifeno correm o risco de mesmo após vários meses da interrupção do medicamento terem um feto com anomalias congênitas. Isso deve-se à sua meia-vida extremamente longa e, assim, é recomendado atrasar a concepção por pelo menos dois meses após a conclusão do tratamento (Braems, 2011).

**CÂNCER DA TIREOIDE**

Várias malignidades da glândula tireoide constituem os cânceres endócrinos mais comuns. Como muitos desses se originam dentro de nódulos discretos, sua avaliação torna-se importante. Isso inclui tipicamente ultrassonografia e medida do hormônio tireoestimulante (TSH) e níveis de tiroxina livre. A punção aspirativa por agulha fina é indicada para qualquer nódulo suspeito (Yazbeck, 2012).

Com um diagnóstico de malignidade da tireoide, a interrupção da gravidez não é necessária (Alves, 2011). A terapia primária é tireoidectomia total, realizada de forma ideal durante o segundo trimestre. No pós-operatório, a reposição do tiroxina é administrada para manter os níveis de TSH séricos entre 0,1 e 0,5 mUI/L (Abalovich, 2007). A maioria dos cânceres da tireoide é bem diferenciada, seguindo um curso indolor. Desse modo, o retardo no tratamento cirúrgico não altera, em geral, o desfecho (Yazbeck, 2012). Se a terapia cirúrgica é postergada até após a gravidez, a tiroxina é administrada para suprimir quaisquer estímulos de crescimento de TSH sobre as células tumorais (Pacini, 2012).

Em alguns tipos de malignidades da tireoide, o tratamento primário ou pós-operatório é oferecido com iodo radioativo. Isso é contraindicado na gravidez e na lactação. O iodo-131 transplacentário fica fortemente preso pela glândula tireoide fetal, causando hipotireoidismo (Capítulo 58). Du-

rante a lactação, as mamas também concentram uma quantidade substancial de iodo. Isso pode trazer risco neonatal devido à ingestão de leite contendo <sup>131</sup>I e risco materno de significativa irradiação para as mamas. Para limitar a exposição materna, um atraso de três meses entre a lactação e a ablação garantirá com mais segurança a involução completa da mama (Sisson, 2011). Por fim, a gravidez deve ser evitada de 6 meses a 1 ano nas mulheres com câncer de tireoide que recebem doses de <sup>131</sup>I. Esse tempo proporciona a estabilidade da função da tireoide e confirma a remissão do câncer da tireoide (Abalovich, 2007).

**MALIGNIDADES DAS CÉLULAS LINFOIDES**

As malignidades hematológicas compreendem 10 a 20% dos cânceres na gravidez (Cohen, 2011; Eibye, 2013; Smith, 2003). Algumas se apresentam como leucemia envolvendo a medula óssea e o sangue. Elas podem ter origem nas células B ou T.

■ **Doença de Hodgkin**

Esse linfoma é provavelmente derivado da célula B, sendo distinguido de forma citológica dos outros pelas células de Reed-Sternberg. É o linfoma maligno mais comum nas mulheres em idade reprodutiva. Em uma revisão com base populacional de aproximadamente 4 milhões de partos, Smith e colaboradores (2003) relataram que esse linfoma complica apenas um em 34.000 nascimentos vivos. As nossas experiências foram similares durante os últimos 40 anos, no Parkland Hospital, com mais de 500.000 gestações.

Em mais de 70% dos casos de doença de Hodgkin, há um aumento indolor dos linfonodos acima do diafragma – as cadeias axilar, cervical ou submandibular. Cerca de 33% têm sintomas, incluindo febre, sudorese noturna, mal-estar, perda de peso e prurido. O diagnóstico é pelo exame histológico dos linfonodos envolvidos (Longo, 2012).

**Estadiamento e tratamento**

O sistema de estadiamento Ann Arbor, mostrado na Tabela 63-2, é usado para o linfoma de Hodgkin e outros linfomas. Estudos recentes têm usado categorias de risco – alto, baixo e extremamente baixo –, contudo, essas não são sucintamente definidas (Armitage, 2010). A gravidez limita o uso de alguns estudos radiográficos para estadiamento, mas, no mínimo,

**TABELA 63-2** O sistema de estadiamento Ann Arbor para o linfoma de Hodgkin e outros linfomas

Estágio	Achados
I	Envolvimento na região de um linfonodo simples ou local linfoide – por exemplo, baço ou timo
II	Envolvimento de dois ou mais grupos de linfonodos no mesmo lado do diafragma – o mediastino é um local simples
III	Envolvimento dos linfonodos em ambos os lados do diafragma
IV	Envolvimento extralinfático – por exemplo, fígado ou medula óssea

Subestágio A, sem sintomas; subestágio B, febre, transpiração ou perda de peso; subestágio E, envolvimento extralinfático excluindo fígado e medula óssea.





**FIGURA 63-7** Linfoma de Hodgkin. A imagem por ressonância magnética para estadiamento mostra uma imagem ponderada em T2 axial obtida do meio do abdome que demonstra adenopatia bilateral para-aórtica (setas). O líquido amniótico (AF), abdome fetal (F), fígado inferior direito materno (L), rim esquerdo materno (K) são vistos. (Imagem cortesia da Dra. Desiree Morgan.)

radiografia torácica, imagem abdominal com ultrassonografia ou imagem por RM e biópsia da medula óssea são concluídas (Williams, 2001). A RM é excelente para avaliar linfonodos para-aórticos abdominais e torácicos (Figura 63-7) (Brenner, 2012).

A tendência atual para mulheres não grávidas é administrar quimioterapia para todos os estágios da doença de Hodgkin. Na gravidez, para a doença de estágio inicial no primeiro trimestre, as opções incluem observação até após 12 semanas, vimblastina como agente único até o segundo trimestre, término da gravidez seguido por quimioterapia com vários agentes ou radioterapia isolada para locais axilares ou do pescoço isolados (El-Hemaidi, 2012; Rizack, 2009).

Para a doença de estágio avançado, a quimioterapia é recomendada independentemente da idade gestacional. Antes de 20 semanas, o abortamento terapêutico é considerado uma opção, mas se a interrupção for inaceitável, então o tratamento com vimblastina seguido por terapia com vários agentes no segundo trimestre pode ser usado (Pereg, 2007). Para a doença de estágio mais avançado após o primeiro trimestre, ciclos de doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbadina (ABVD) são administrados e a radioterapia pode ser adicionada no pós-parto (Cohen, 2011). Postergar a terapia até a maturidade fetal ser atingida parece justificável apenas quando o diagnóstico é encontrado tardiamente na gravidez (Shulman, 2008). É importante salientar que, em nossas experiências, as gestantes com doença de Hodgkin – mesmo após terem sido “curadas” – são extraordinariamente suscetíveis à infecção e sepse. A terapia antineoplásica ativa aumenta essa vulnerabilidade.

### Prognóstico

O prognóstico global com o linfoma de Hodgkin é bom e as taxas de sobrevida excedem 70%. A gravidez não afeta adversamente o curso de sobrevida em mulheres com o linfoma de Hodgkin (Brenner, 2012; Pavlidis, 2002). Além disso, os desfechos perinatais adversos não parecem ser aumentados (Langaergaard, 2008). Por fim, nem a quimioterapia após o primeiro

trimestre ou a irradiação mediastinal e para o pescoço têm efeitos fetais adversos registrados (Jacobs, 1981).

O prognóstico em longo prazo para mulheres com doença de Hodgkin é encorajador. Horning e colaboradores (1981) registraram que 50% das mulheres retomaram sua menstruação normal após a quimioterapia e não houve defeitos no nascimento em 24 neonatos nascidos subsequentemente dessas mulheres. As complicações em longo prazo do tratamento do linfoma incluem leucemia secundária naquelas tratadas com radioterapia e lesão do miocárdio e infarto, fibrose pulmonar, hipotireoidismo e supressão da medula (Longo, 2012).

### ■ Linfomas não Hodgkin

O linfoma não Hodgkin, geralmente tumor da célula B, pode também ser neoplasias de célula T ou das células *natural killer*. Sua biologia, classificação e tratamento são complexos (Longo, 2012; O’Gara, 2009). Por exemplo, eles estão associados a infecções virais e sua incidência tem subido acentuadamente pelo menos em parte porque 5 a 10% de pessoas infectadas por vírus da imunodeficiência humana HIV desenvolvem linfoma. Outros vírus associados incluem vírus de Epstein-Barr, vírus da hepatite C e herpes-vírus humano 8. Alguns desses linfomas são bem agressivos e a sobrevida varia com o tipo de linha celular envolvida.

Os linfomas não Hodgkin são incomuns durante a gravidez e apenas cerca de 100 casos foram relatados (Brenner, 2012). Eles são estadiados de acordo com o sistema Ann Arbor mostrado na Tabela 63-2. Se diagnosticados no primeiro trimestre, a interrupção da gravidez seguida por quimioterapia com vários agentes é recomendada para todas, com exceção de doença indolor ou muito precoce. Essas formas menos agressivas podem ser observadas ou serem temporizadas com radioterapia supradiaphragmática focal com tratamento completo após entrar no segundo trimestre. Se um desses linfomas for diagnosticado após o primeiro trimestre, quimioterapia e imunoterapia com rituximab são oferecidas (Cohen, 2011; Rizack, 2009). Em um relato que descreveu um acompanhamento de 6 a 29 anos em 55 indivíduos cujas mães receberam quimioterapia durante a gravidez, não houve anomalias congênitas, neurológicas ou psicológicas (Avilés, 2001). Além disso, essas pessoas expostas não tinham cânceres, incluindo leucemia.

O linfoma de Burkitt é um tumor agressivo da célula B associado à infecção do vírus Epstein-Barr (EBV). O prognóstico é ruim e o tratamento é administrado com quimioterapia com vários agentes. Em uma revisão de 19 mulheres cujas gestações foram complicadas por esse linfoma, 17 morreram em um ano do diagnóstico (Barnes, 1998).

### ■ Leucemias

Essas doenças malignas surgem dos tecidos linfoides – leucemias linfoblásticas ou linfocíticas – ou surgem da medula óssea – leucemias mieloides. Elas podem ser agudas ou crônicas. Embora as leucemias do adulto sejam mais prevalentes após os 40 anos de idade, elas estão ainda entre os cânceres mais comuns na gravidez. A leucemia foi diagnosticada em uma de 40.000 gestações registradas pelo California Câncer Registry (Smith, 2003). Em uma revisão de 350 relatos de gravidez complicada pela leucemia, de 72 casos relatados de 1975 até 1988, 44 apresentaram leucemia mieloide, 20 apresentaram leucemia linfocítica e oito tinham uma das leucemias crônicas (Caligiuri,



1989). A última é incomum em mulheres jovens e a leucemia da célula capilar crônica foi registrada em apenas seis gestações (Stiles, 1998).

As leucemias agudas quase sempre causam anormalidades acentuadas na contagem de sangue periférico e com frequência há elevação na contagem de leucócito com células blásticas circulantes prontamente reconhecíveis. O diagnóstico é feito a partir da biópsia da medula óssea.

Atualmente, com a terapia contemporânea, a remissão durante a gravidez é comum, comparada com uma mortalidade de quase 100% antes de 1970. O objetivo da remissão é agressivamente obtido com quimioterapia com vários agentes. Não há evidência de que o término da gravidez melhore o prognóstico; contudo, o abortamento é considerado no início da gravidez para evitar a potencial teratogênese da quimioterapia. Um exemplo é o tratamento da leucemia promielocítica aguda com ácido *all-trans* retinoico, também conhecido como tretinoína (Carradice, 2002; Celo, 1994). Ele é um potente teratôgeno que causa a síndrome do ácido retinoico (**Capítulo 12**). Em outros casos, o término da gravidez antes da viabilidade pode simplificar o manejo de mulheres extremamente doentes.

Além dessas advertências, o tratamento das gestantes com leucemia é similar ao das não grávidas. Após a quimioterapia de indução, a terapia de manutenção pós-remissão é importante para prevenir uma recaída, que é, então, geralmente tratada com transplante de células-tronco (Wetzler, 2012). Se o transplante de células-tronco alogênico for indicado, o parto prematuro é considerado. Com algumas leucemias crônicas pode ser possível retardar a terapia até após o parto (Fey, 2008). Assim como o linfoma, a infecção e a hemorragia são complicações significativas que devem ser antecipadas em mulheres com a doença ativa. A infecção puerperal é particularmente problemática.

Existem alguns estudos contemporâneos de leucemia tratada durante a gravidez. Em uma revisão inicial de 58 casos, Reynoso e colaboradores (1987) registraram que 75% foram diagnosticadas durante o segundo ou terceiro trimestres. Metade era leucemia mieloide aguda que tinha um índice de remissão de 75% com a quimioterapia. Apenas 40% dessas gestações resultaram em fetos nascidos vivos. As taxas de parto prematuro e natimortalidade também foram registradas como tendo aumentado (Caligiuri, 1989).

## MELANOMA MALIGNO

Esses tumores malignos se originam com mais frequência a partir de um nevo preexistente e seus melanócitos produtores de pigmentos. Deve-se suspeitar de melanomas em lesões pigmentadas com mudanças no contorno, elevação na superfície, descoloração, coceira, sangramento ou ulceração, os quais devem induzir a biópsia. Eles são mais comuns em indivíduos brancos de pele clara e se desenvolvem com relativa frequência nas mulheres em idade reprodutiva. Às vezes, eles são primeiro diagnosticados durante a gravidez e a incidência registrada varia de 0,03 a 2,8 por 1.000 nascidos vivos (Eibye, 2013; Smith, 2003; Wong, 1990). Isso ocorre provavelmente porque muitos são tratados em uma base ambulatorial e, assim, não dão entrada em um registro de tumores. Como observado anteriormente, o melanoma maligno é um dos tumores conhecido por sofrer metástase para a placenta e o feto. A avaliação placentária para metástase deve ser feita após o parto.

## Estadiamento e tratamento

O estadiamento é clínico da seguinte maneira: o estágio I é um melanoma sem linfonodos palpáveis; no estágio II, os linfonodos são palpáveis; e no estágio III existem metástases distantes. Para as pacientes com estágio I, a espessura tumoral é o mais importante prognosticador simples de sobrevida. A classificação de Clark inclui cinco níveis de envolvimento por profundidade na epiderme, derme e gordura subcutânea. De maneira alternativa, a escala de Breslow mede a espessura e o tamanho do tumor, além da profundidade da invasão.

O tratamento cirúrgico primário para o melanoma é determinado pelo estágio da doença e inclui ampla ressecção local, às vezes com dissecação extensa do linfonodo regional. Schwartz e colaboradores (2003) recomendam o mapeamento do linfonodo sentinela e a biópsia usando 99mTC enxofre coloidal, que possui uma dose fetal calculada de 0,014 mGy. A dissecação rotineira de nodo regional supostamente melhora a sobrevida em pacientes não grávidas com metástases microscópicas (Cascinelli, 1998). Para as pacientes gestantes, um algoritmo foi proposto, o qual inicia com ressecção do tumor primário sob anestesia local e retarda a biópsia do linfonodo sentinela até após o parto (Broer, 2012). Embora a quimioterapia profilática ou a imunoterapia geralmente sejam evitadas durante a gravidez, a quimioterapia deve ser administrada se indicada pelo estágio do tumor e o prognóstico materno. Na maioria dos casos de melanoma metastático distante, o tratamento é, na melhor das hipóteses, paliativo. Nesse momento, o papel do receptor de estrogênio  $\beta$  na progressão do melanoma está sob investigação e ele pode ser alvo de uma intervenção terapêutica (de Giorgi, 2011).

## Prognóstico

A sobrevida estágio por estágio é equivalente entre mulheres grávidas e não grávidas. O abortamento terapêutico não parece melhorar a sobrevida. O estágio clínico é o mais forte determinante da sobrevida e as mulheres com invasão cutânea profunda ou envolvimento de nodo regional têm o pior prognóstico (Dipaola, 1997; Kjems, 1993; Lens, 2008). Cerca de 60% das recorrências se manifestam em até dois anos e 90% até cinco anos. Assim, a maioria dos médicos recomenda que a gravidez seja evitada por 3 a 5 anos após o tratamento inicial. Nesse período, a contracepção pode incluir combinação de contraceptivos orais, uma vez que eles não parecem ter efeitos adversos (Gandini, 2011). As gestações relacionadas e subsequentes nas mulheres com melanoma localizado não parecem afetar adversamente as taxas de sobrevida do câncer (Driscoll, 2009).

## CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL

### Câncer colorretal

Os cânceres do colo e do reto são a terceira doença maligna mais frequente em mulheres de todas as idades nos EUA (American Cancer Society, 2012). Ainda assim, raramente os tumores colorretais complicam a gravidez porque eles são incomuns antes dos 40 anos. Smith e colaboradores (2003) registraram uma incidência aproximada de 1 por 150.000 partos na California Cancer Registry. Ele foi cerca de 1 por 35.000 partos no registro dinamarquês (Eibye, 2013). A maioria, 80%, dos carcinomas colorretais nas mulheres grávidas surge do reto. Em uma revisão, houve apenas 41 casos registrados na gravidez com câncer acima da reflexão peritoneal (Chan, 1999).



Os sintomas mais comuns de câncer colorretal são dor abdominal, distensão, náuseas e vômitos, prisão de ventre e sangramento retal. O diagnóstico pode ser atrasado porque esses sintomas são comuns na gravidez. Com certeza, se os sintomas sugestivos de doença no colo persistirem, devem ser feitos exame digital retal, testes para sangue oculto e sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia.

O tratamento para o câncer colorretal em mulheres grávidas segue as mesmas orientações gerais daquele para mulheres não grávidas. Sem evidência de doença metastática, a ressecção cirúrgica é preferida, mas a maioria das gestantes apresenta lesões avançadas (Walsh, 1998). Durante a primeira metade da gravidez, a histerotomia não é necessária para realizar a ressecção do colo ou retal e, assim, o aborto terapêutico não é obrigatório. Durante o final da gravidez, a terapia pode ser postergada até a maturação fetal, contudo, hemorragia, obstrução ou perfuração podem forçar a intervenção cirúrgica (Minter, 2005). O parto vaginal geralmente é evitado porque as lesões retais inferiores podem causar distocia ou o parto pode causar hemorragia tumoral.

Não há evidência de que a gravidez influencie o curso do câncer colorretal e o prognóstico parece ser similar aquele para estágios idênticos nas pacientes não grávidas (Dahling, 2009). O antígeno carcinoembrionário (CEA) é um marcador de tumor útil para o câncer de colo e, embora possa estar elevado durante a gravidez, os valores de referências podem ser úteis para monitorar a doença (Minter, 2005).

### ■ Outras neoplasias gastrintestinais

O câncer gástrico raramente está associado à gravidez e a maioria dos casos relatados é do Japão. Hirabayashi e colaboradores (1987) revisaram os desfechos em 60 gestantes durante um período de 70 anos de 1916 a 1985. O diagnóstico atrasado durante a gravidez é comum e o prognóstico é consistentemente ruim (Lee, 2009). Assim, os sintomas gastrintestinais superiores não explicados e persistentes devem ser avaliados pela endoscopia.

Com a síndrome de Zollinger-Ellison, os tumores tipicamente encontrados no duodeno ou no pâncreas secretam o excesso de gastrina. Isso leva a uma produção excessiva de ácido no estômago e à ulceração gástrica. A maioria dos tumores é de crescimento lento e, assim, o objetivo primário na gravidez é o controle da secreção ácida. Alguns médicos aconselham a ressecção antes da gravidez (Stewart, 1997). Nas gestantes com doença metastática ou naquelas com tumores previamente não diagnosticados, antiácidos e tratamento por antissecretórios com antagonistas do receptor  $H_2$  da histamina ou inibidores da bomba de prótons geralmente controlam a secreção ácida.

### TUMORES VARIADOS

Várias outras neoplasias foram registradas e geralmente são assunto dos relatos de caso. Os exemplos incluem tumores carcinoides, que em geral são de origem gastrintestinal (Durkin, 1983). Ambos os cânceres pancreático e hepatocelular são raros durante a gravidez (Kakoza, 2009; Marinoni, 2006; Papoutsis, 2012; Perera, 2011). Bladerston e colaboradores (1998) descreveram um colangiocarcinoma intra-hepático maciço disfarçado como síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas). Os cânceres gastrintestinais durante a gravidez são descobertos com frequência devido às metástases ovarianas – tumores de Krukenberg – que têm

um prognóstico ruim (Glisic, 2006). As neoplasias benignas e malignas do sistema nervoso central têm frequência registrada de 1 em 10.000 a 28.000 (Eibye, 2013; Smith, 2003). O carcinoma do ducto urinário e de útero raramente foram registrados coincidindo com a gravidez (McNally, 2013; Yeaton-Massey, 2013). Por fim, tumores ósseos e vaginais foram descritos (El-Naggar, 2012; Kathiresan, 2011).

### REFERÊNCIAS

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al: 2007 management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92:S1, 2007
- Abdel-Hady ES, Hemida RA, Gamal A, et al: Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 286(2):283, 2012
- Ackermann S, Gehrsitz C, Mehihorn G, et al: Management and course of histologically verified cervical carcinoma *in situ* during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85:1134, 2006
- Al-Adnani M, Kiho L, Scheimberg I: Maternal pancreatic carcinoma metastatic to the placenta: a case report and literature review. *Pediatr Dev Pathol* 10:61, 2007
- Alexander A, Harris RM, Grossman D, et al: Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastases to the placenta. *J Am Acad Dermatol* 50(20):293, 2004
- Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al: Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 21:2179, 2003
- Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al: Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 280:169, 2009
- Alouini S, Rida K, Mathevet P: Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 108(3):472, 2008
- Altman JF, Lowe L, Redman B, et al: Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 49:1150, 2003
- Alves GV, Santin AP, Furlanetto TW: Prognosis of thyroid cancer related to pregnancy: a systematic review. *J Thyroid Res* 2011:1, 2011
- Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al: Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 46(18):3158, 2010
- Amant F, Loibl S, Neven P, et al: Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 379:570, 2012a
- Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ: Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*, 13(3):256, 2012b
- American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2012. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>. Accessed June 14, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Committee Opinion No. 299, September 2004, Reaffirmed 2009
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Human papillomavirus vaccination. Committee Opinion No. 467, September 2010
- American College of Obstetricians and Gynecologists: The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Committee Opinion No. 477, March 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Practice Bulletin No. 96, August 2008, Reaffirmed 2012a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for cervical cancer. Practice Bulletin No. 109, November 2012b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. Practice Bulletin No. 140, December 2013a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of adnexal masses. Practice Bulletin No. 83, July 2007, Reaffirmed 2013b
- American Society for Reproductive Medicine: Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 100(5):1224, 2013
- American Society for Reproductive Medicine: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 90(5 Suppl):S188, 2008
- Anderson ML, Mari G, Schwartz PE: Gynecologic malignancies in pregnancy. In Barnea ER, Jauniaux E, Schwartz PE (eds): *Cancer and Pregnancy*. London, Springer, 2001, p 33



- Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC et al: Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 114:568, 2009
- Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al: Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 98:535, 2006
- Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, et al: Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2. *Breast Cancer Res* 8:R72, 2006
- Armitage J: Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:653, 2010
- Aslam N, Ong C, Woelfer B, et al: Serum CA125 at 11–14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *Br J Obstet Gynaecol* 107:689, 2000
- Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL: Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 85:2301, 1999
- Averette HE, Nasser N, Yankow SL, et al: Cervical conization in pregnancy: analysis of 180 operations. *Am J Obstet Gynecol* 106:543, 1970
- Avilés A, Neri N: Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2(3):173, 2001
- Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA: Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 6(6):821, 2010
- Azim HAJr, Metzger-Filho O, deAzambuja E, et al: Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 133(1):387, 2012
- Azziz R: Adenomyosis in pregnancy: a review. *J Reprod Med* 31:223, 1986
- Barnes MN, Barrett JC, Kimberlin DF, et al: Burkitt lymphoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 92:675, 1998
- Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al: The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women < or = 35 years. *Cancer* 115(6):1174, 2009
- Beral V, Bull D, Doll R, et al: Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 363:1007, 2004
- Berg WA, Campassi CI, Loffe OB: Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 227:183, 2003
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al: Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 17:855, 1999
- Bladerston KD, Tewari K, Azizi F, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma masquerading as the HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) in pregnancy: case report. *Am J Obstet Gynecol* 179:823, 1998
- Boulay R, Podczaski E: Ovarian cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 25:3856, 1998
- Braems G, Denys H, DeWever O, et al: Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 16(11):1547, 2011
- Brenner B, Avivi I, Lishner M: Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 379:580, 2012
- Brent RL: Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 59:182, 1999
- Brewer M, Kueck An, Runowicz CD: Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 54:602, 2011
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffee SJ (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p 499
- Broer N, Buonocore S, Goldberg C: A proposal for the timing of management of patients with melanoma presenting during pregnancy. *J Surg Oncol* 106(1):36, 2012
- Bruinsma F, Lumley J, Tan J, et al: Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 114:70, 2007
- Bulun SE: Uterine fibroids. *N Engl J Med* 369:1344, 2013
- Bumpers HL, Butler KL, Best IM: Endometrioma of the abdominal wall. *Am J Obstet Gynecol* 187:1709, 2002
- Caligiuri MA, Mayer RJ: Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 16:388, 1989
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G et al: Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer* 16:76, 2010
- Cardonick E, Iacobucci A: Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 5:283, 2004
- Carradice D, Austin N, Bayston K, et al: Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haematol* 24:307, 2002
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al: Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. *Lancet* 351:793, 1998
- Caspi B, Levi R, Appelman Z, et al: Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 182:503, 2000
- Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, et al: Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 345:e5174, 2012
- Celik C, Acar A, Cicek N, et al: Can myomectomy be performed during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest* 53:79, 2002
- Celo JS, Kim HC, Houlihan C, et al: Acute promyelocytic leukemia in pregnancy: all-trans retinoic acid as a newer therapeutic option. *Obstet Gynecol* 83:808, 1994
- Centers for Disease Control and Prevention: FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 59:626, 2010
- Chan YM, Ngai SW, Lao TT: Colon cancer in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 44:733, 1999
- Chen CD, Chen SU, Yang YS: Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26(6):817, 2012
- Chin N, Platt AB, Nuovo GJ: Squamous intraepithelial lesions arising in benign endocervical polyps: a report of 9 cases with correlation to the Pap smears, HPV analysis, and immunoprofile. *Int J Gynecol Pathol* 27(4):582, 2008
- Choi JR, Levine D, Finberg H: Luteoma of pregnancy: sonographic findings in two cases. *J Ultrasound Med* 19(12):877, 2000
- Clark H, Kurinczuk JJ, Lee AJ, et al: Obstetric outcomes in cancer survivors. *Obstet Gynecol* 110(4):849, 2007
- Clement PB: Tumor-like lesions of the ovary associated with pregnancy. *Int J Gynecol Pathol* 12(2):108, 1993
- Cohen JB, Blum KA: Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 54:556, 2011
- Connor JP: Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 25:331, 1998
- Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM: Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 95:764, 2000
- Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, et al: Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 187(3):543, 2002
- Dahl SK, Thomas MA, Williams DB, et al: Maternal virilization due to luteoma associated with delayed lactation. *Fertil Steril* 90(5):2006.e17, 2008
- Dahling MT, Xing G, Cress R, et al: Pregnancy-associated colon and rectal cancer: perinatal and cancer outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22(3):204, 2009
- Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al: Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 72(2):82, 2003
- Dana A, Buchanan KM, Goss MA, et al: Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009 114(6):1170, 2009
- De Carolis S, Fatigante G, Ferrazzani S, et al: Uterine myomectomy in pregnant women. *Fetal Diagn Ther* 16:116, 2001
- de Giorgi V, Gori A, Grazzini M, et al: Estrogens, estrogen receptors and melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 11:739, 2011
- Descamps D, Hardt K, Spiessens B, et al: Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin* 5(5):332, 2009
- Diller L: Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 365:1417, 2011
- Dipaola RS, Goodin S, Ratzell M, et al: Chemotherapy for metastatic melanoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 66:526, 1997
- Djavadian D, Braendle W, Jaenicke F: Laparoscopic oophorectomy for the treatment of recurrent torsion of the adnexa in pregnancy: case report and review. *Fertil Steril* 82(4):933, 2004
- Dorum A, Blom GP, Ekerhovd E, et al: Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study. *Am J Obstet Gynecol* 192(1):48, 2005
- Driscoll MS, Grant-Kels JM: Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol* 27(1):116, 2009
- Dunton CJ: Management of atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ. *Obstet Gynecol Clin North Am* 35(4):623, 2008
- Durkin JW Jr: Carcinoid tumor and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 145:757, 1983
- Eibye S, Kjaer SK, Mellemkjaer L: Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977–2006. *Obstet Gynecol* 122:608, 2013
- El-Hemaidi I, Robinson SE: Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26(1):149, 2012
- ElNaggar A, Patil A, Singh K, et al: Neuroendocrine carcinoma of the vagina in pregnancy. *Obstet Gynecol* 119:445, 2012
- Erkanli S, Ayhan A: Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gyn Cancer* 20:1170, 2010



- Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, et al: Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 203:113, 2010
- Favero G, Chiantera V, Oleszczuk A, et al: Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. *Gynecol Oncol* 118:123, 2010
- Fey MF, Surbek D: Leukaemia and pregnancy. *Recent Results Cancer Res* 178:97, 2008
- Fife KH, Katz BP, Roush J, et al: Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 174:1487, 1996
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 105(1):3, 2009a
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 105:103, 2009b
- Fleischer AC, Dinesh MS, Entman SS: Sonographic evaluation of maternal disorders during pregnancy. *Radiol Clin North Am* 28:51, 1990
- Friedman E, Kotsopoulos J, Lubinski J, et al: Spontaneous and therapeutic abortions and the risk of breast cancer among BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res* 8:R15, 2006
- Fuchs N, Smorgick N, Tovbin Y, et al: Oophorectomy to prevent adnexal torsion: how, when, and for whom? *J Minim Invasive Gynecol* 17(2):205, 2010
- FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356:1915, 2007
- Gandini S, Iodice S, Koomen E, et al: Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 47(17):2607, 2011
- García-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al: Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 35(2):215, 2009
- Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al: Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 114(6):1179, 2009
- Genadry R, Parmley T, Woodruff JD: The origin and clinical behavior of the parovarian tumor. *Am J Obstet Gynecol* 129(8):873, 1977
- Genta PR, Dias ML, Janiszewski TA, et al: *Streptococcus agalactiae* endocarditis and giant pyomyoma simulating ovarian cancer. *South Med J* 94:508, 2001
- Germain M, Rarick T, Robins E: Management of intermittent ovarian torsion by laparoscopic oophorectomy. *Obstet Gynecol* 88(4 Pt 2):715, 1996
- Giuntoli RL II, Vang RS, Bristow RE: Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 49(3):492, 2006
- Glišić A, Atanacković J: Krukenberg tumor in pregnancy. The lethal outcome. *Pathol Oncol Res* 12(2):108, 2006
- Goldman NA, Goldberg GL: Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an episiotomy site after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 101:1127, 2003
- Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al: Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 102:718, 2003
- Gottschalk N, Jacobs VR, Hein R, et al: Advanced metastatic melanoma during pregnancy: a multidisciplinary challenge. *Onkologie* 32:748, 2009
- Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al: Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 187:1070, 2002
- Greer BE, Easterling TR, McLennan DA, et al: Fetal and maternal considerations in the management of stage I-B cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 34:61, 1989
- Griffith WF, Werner CL: Benign disorders of the lower reproductive tract. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 110
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al: Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): 7S, 2012
- Haas JF: Pregnancy in association with newly diagnosed cancer: a population-based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 34:229, 1984
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al: Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 59:735, 1982
- Haga Y, Sakamoto K, Egami H, et al: Evaluation of serum CA125 values in healthy individuals and pregnant women. *Am J Med Sci* 292(1):25, 1986
- Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 107:1219, 2006
- Hall EJ: Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics* 11:509, 1991
- Hannuna KY, Putignani L, Silvestri E, et al: Incidental endometrial adenocarcinoma in early pregnancy: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 19(9):1580, 2009
- Heinzman AB: Pelvic mass. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 246
- Heller DS, Cracchiolo B, Hameed M, et al: Pregnancy-associated invasive squamous cell carcinoma of the vulva in a 28-year-old, HIV-negative woman: a case report. *J Reprod Med* 45:659, 2000
- Higgins S, Haffty BG: Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 73:2175, 1994
- Hirabayashi M, Ueo H, Okudaira Y, et al: Early gastric cancer and a concomitant pregnancy. *Am Surg* 53:730, 1987
- Hoffman MS, Sayer RA: A guide to management: adnexal masses in pregnancy. *OBG Management* 19(3):27, 2007
- Homer H, Saridogan E: Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 94(1):324, 2010
- Honore LH, O'Hara KE: Serous papillary neoplasms arising in paramesonephric parovarian cysts. A report of eight cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 59(6):525, 1980
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365:1304, 2011
- Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, et al: Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 304:1377, 1981
- Hudis CA: Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357:39, 2007
- Hunter MI, Tewari KS, Monk BJ: Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 199(1):10, 2008
- Irving JA, Clement PB: Nonneoplastic lesions of the ovary. In Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th ed. New York, Springer, 2011, p 606
- Ives A, Saunders C, Bulsara M, et al: Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 334:194, 2006
- Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, et al: Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 95:669, 1981
- Jacob JH, Stringer CA: Diagnosis and management of cancer during pregnancy. *Semin Perinatol* 14:79, 1990
- Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, et al: Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 114:504, 2009
- Jernström H, Lubinski J, Lynch HT, et al: Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 96(14):1094, 2004
- Johannsson O, Loman N, Borg A, et al: Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers. *Lancet* 352:1359, 1998
- Kakoza RM, Vollmer CM Jr, Stuart KE, et al: Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: a case report and literature review. *J Gastrointest Surg* 13(3):535, 2009
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al: ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 188(6):1447, 2007
- Kaňová N, Bičíková M: Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res* 60(2):243, 2011
- Kao HW, Wu CJ, Chung KT, et al: MR imaging of pregnancy luteoma: a case report and correlation with the clinical features. *Korean J Radiol* 6(1):44, 2005
- Kathiresan AS, Johnson JN, Hood BJ, et al: Giant cell bone tumor of the thoracic spine presenting in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 2):428, 2011
- Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, et al: Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 125(3):585, 2012
- Kim SS, Klemp J, Fabian C: Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril* 95(5):1535, 2011
- King RM, Welch JS, Martin JK Jr, et al: Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 160:228, 1985
- Kjems E, Krag C: Melanoma and pregnancy. *Acta Oncol* 32:371, 1993
- Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, et al: Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 198(4):357, 2008
- Ko EM, Van Le L: Chemotherapy for gynecologic cancers occurring during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 66(5):291, 2011
- Korbin CD, Brown DL, Welch WR: Paraovarian cystadenomas and cystadenofibromas: sonographic characteristics in 14 cases. *Radiology* 208(2):459, 1998
- Kuller JA, Zucker PK, Peng TC: Vulvar leiomyosarcoma in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:164, 1990
- Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, et al: Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 94:142, 2006



- Langagergaard V, Horvath-Puho E, Norgaard M, et al: Hodgkin's disease and birth outcome: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer* 98(1):183, 2008
- Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al: Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:96, 2004
- Larson PS, Ungarelli RA, de Las Morenas A, et al: In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) does not increase genomic instability in normal or neoplastic breast epithelium. *Cancer* 107(9):212, 2006
- Lashgari M, Behmaram B, Ellis M: Leiomyomatosis peritonealis disseminata: a report of two cases. *J Reprod Med* 39:652, 1994
- Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, et al: Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol* 113(3):630, 2009
- Lawrenz B, Henes M, Neunhoffer E, et al: Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered? *Onkologie* 35:128, 2012
- Lee HJ, Lee IK, Kim JW, et al: Clinical characteristics of gastric cancer associated with pregnancy. *Dig Surg* 26(1):31, 2009
- Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, et al: Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 101:315, 2006
- Lens M, Bataille V: Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women: current review on controversial issues. *Cancer Causes Control* 19(5):437, 2008
- Levine D, Brown DL, Andreotti RF, et al: Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 256(3):943, 2010
- Lin YH, Hwang JL, Huang LW, et al: Pyomyoma after a cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:571, 2002
- Lippman ME: Breast Cancer. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 754
- Liu J, Zanotti K: Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol* 117:1413, 2011
- Longo DL: Malignancies of lymphoid cells. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 919
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al: Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31(19):2500, 2013
- Lutz MH, Underwood PB Jr, Rozier JC, et al: Genital malignancy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 129:536, 1977
- Mara M, Maskova J, Fucikova Z, et al: Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31(1):73, 2008
- Marinoni E, Di Netta T, Caramanico L, et al: Metastatic pancreatic cancer in late pregnancy: a case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19(4):247, 2006
- Masarie K, Katz V, Balderston K: Pregnancy luteomas: clinical presentations and management strategies. *Obstet Gynecol Surv* 65(9):575, 2010
- Matsuo K, Eno ML, Im DD, et al: Pregnancy and genital sarcoma: a systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 26(7):507, 2009
- McGovern PG, Noah R, Koenigsberg R, et al: Adnexal torsion and pulmonary embolism: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 54(9):601, 1999
- McNally L, Osmundson S, Barth R, et al: Urachal duct carcinoma complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 122:469, 2013
- Minter A, Malik R, Ledbetter L, et al: Colon cancer in pregnancy. *Cancer Control* 12(3):196, 2005
- Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al: Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 14(1):218, 2007
- Morice P, Uzan C, Gouy S, et al: Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 379:558, 2012
- Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E et al: Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol* 34:837, 2008
- Neiger R, Sonek JD, Croom CS, et al: Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 51:671, 2006
- Nisker JA, Shubat M: Stage IB cervical carcinoma and pregnancy: report of 49 cases. *Am J Obstet Gynecol* 145:203, 1983
- Niwa K, Tagami K, Lian Z, et al: Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *Br J Obstet Gynaecol* 112:317, 2005
- Nugent P, O'Connell TX: Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 120:1221, 1985
- O'Gara P, Shepard J, Yared K, et al: Case 39-2009L: a 28-year-old pregnant woman with acute cardiac failure. *N Engl J Med* 361:2462, 2009
- Oto A, Ernst R, Jesse MK, et al: Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am J Perinatol* 24(4):243, 2007
- Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and pre-cancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 374(9686):301, 2009
- Pacini F, Castagna MG: Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Med Clin North Am* 96(2):369, 2012
- Palmer J, Vatish M, Tidy J: Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. *BJOG* 116:480, 2009
- Papoutsis D, Sindos M, Papantoniou N, et al: Management options and prognosis of pancreatic adenocarcinoma at 16 weeks' gestation: a case report. *J Reprod Med* 57:167, 2012
- Park JY, Kim DY, Suh DS, et al: Reproductive outcomes after laparoscopic radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 25:9, 2014
- Pavlidis N: Cancer and pregnancy: what should we know about the management with systemic treatment of pregnant women with cancer? *Eur J Cancer* 47 Suppl 3:S348, 2011
- Pavlidis NA: Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 7:279, 2002
- Pereg D, Koren G, Lishner M: The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 92(9):1230, 2007
- Perera D, Kandavar R, Palacios E: Pancreatic adenocarcinoma presenting as acute pancreatitis during pregnancy: clinical and radiologic manifestations. *J La State Med Soc* 163:114, 2011
- Pettersson BF, Andersson S, Hellman K, et al: Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer* 116:2343, 2010
- Pritts EA: Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 56:483, 2001
- Qidwai II, Caughey AB, Jacoby AF: Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 107:376, 2006
- Randall ME, Michael H, Long H III, et al: Uterine cervix. In Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p 647
- Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, et al: Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 5:1098, 1987
- Richardson DL: Cervical cancer. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JJ, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 769
- Rizack T, Mega A, Legare R, et al: Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 84(12):830, 2009
- Robison LL, Green DM, Hudson M, et al: Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Suppl* 104(11):2557, 2005
- Rodriguez AO, Chew H, Cress R, et al: Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 112(1):71, 2008
- Rosenkranz KM, Lucci A: Surgical treatment of pregnancy associated breast cancer. *Breast Dis* 23:87, 2006
- Russell P, Robboy SJ: Ovarian cysts, tumor-like, iatrogenic and miscellaneous conditions. In Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, et al (eds): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd ed. London, Churchill Livingstone, 2009, p 577
- Salvador E, Bienstock J, Blakemore KJ, et al: Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 186:913, 2002
- Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al: The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 105:325, 2005
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 137(4):516, 2012
- Schammel DP, Mittal KR, Kaplan K, et al: Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy: a report of five cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 17:327, 1998
- Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, et al: Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 105:1098, 2005
- Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM: Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer* 97(9):2130, 2003
- Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, et al: Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 114:727, 2009



# Doenças Infecciosas

IMUNOLOGIA MATERNO-FETAL..... 1239

INFECÇÕES VIRAIS..... 1240

INFECÇÕES BACTERIANAS..... 1248

INFECÇÕES PROTOZOÁRIAS..... 1254

INFECÇÕES EMERGENTES..... 1257

PRECAUÇÕES PARA VIAGEM DURANTE A GRAVIDEZ .... 1258

BIOTERRORISMO..... 1258

As infecções têm sido historicamente uma importante causa de morbidade e mortalidade materno-fetal em todo o mundo e elas permanecem assim no século XXI. A conexão vascular materno-fetal exclusiva em alguns casos serve para proteger o feto de agentes infecciosos, enquanto em outros casos ela fornece um conduto para sua transmissão para o feto. O estado sorológico materno, a idade gestacional no momento em que a infecção é adquirida, o modo de aquisição e o estado imunológico da mãe e do feto influenciam o resultado da doença.

IMUNOLOGIA MATERNO-FETAL

Mudanças imunológicas induzidas pela gravidez

Mesmo após o estudo intensivo, muitas das adaptações imunológicas maternas à gravidez não são bem esclarecidas. Sabe-se que a gravidez é associada a um aumento nas células T CD4-positivas que secretam citocinas tipo Th2, por exemplo, interleucinas 4, 5, 10 e 13. A produção de citocina tipo Th1, por exemplo, interferon-γ e interleucina-2, parece estar um pouco suprimida, levando a um *desvio de Th2* na gravidez. Esse desvio afeta a capacidade de eliminar rapidamente certos patógenos intracelulares durante a gravidez, embora as implicações clínicas dessa supressão sejam desconhecidas (Jamieson, 2006a;

Raghupathy, 2001; Svensson-Arvelund, 2014). Além disso, a resposta imune humoral Th2 permanece intacta.

Imunologia do feto e do recém-nascido

A capacidade imunológica ativa do feto e do neonato é comprometida comparada com a de crianças mais velhas e de adultos. A imunidade humoral e a fetal mediadas por célula começam a se desenvolver por volta de 9 a 15 semanas de gestação (Warner, 2010). A resposta fetal primária à infecção é a imunoglobulina (Ig) M. A imunidade passiva é fornecida por IgG transferida sobre a placenta. Por volta de 16 semanas, esta transferência começa a aumentar rapidamente, e por volta de 26 semanas as concentrações fetais são equivalentes às da mãe. Após o parto, a amamentação protege contra algumas infecções, embora esta proteção comece a decair aos 2 meses de idade. As recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde (2013) são para amamentar exclusivamente nos primeiros 6 meses de vida, com amamentação parcial até os 2 anos de idade.

A *transmissão vertical* da infecção se refere à passagem de um agente infeccioso da mãe para o feto através da placenta, durante o trabalho de parto ou parto, ou pela amamentação. Assim, a ruptura das membranas pré-termo, o trabalho de parto prolongado e as manipulações obstétricas podem aumentar o risco de infecção neonatal. Aquelas que ocorrem em menos de 72 horas após o parto geralmente são causadas por bactérias contraídas no útero ou durante o parto, enquanto que as infecções adquiridas após essa ocasião foram mais provavelmente contraídas depois. A [Tabela 64-1](#) detalha as infecções específicas por modo e tempo de aquisição.

A infecção neonatal, em especial em seus estágios iniciais, pode ser difícil de diagnosticar porque os neonatos muitas vezes não conseguem expressar os sinais clínicos clássicos. Se o feto for infectado no útero, também pode haver depressão e acidose no nascimento sem razão aparente. O neonato pode ter dificuldade em sugar, pode vomitar ou desenvolver distensão abdominal. A insuficiência respiratória pode se desenvolver e apresentar similarmente à síndrome da



TABELA 64-1 Causas específicas de algumas infecções fetais e neonatais

<b>Intrauterina</b>
Transplacentária
Vírus: varicela-zóster, <i>coxsackie</i> , parvovírus humano B19, rubéola, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana
Bactérias: <i>Listeria</i> , sífilis, <i>Borrelia</i>
Protozoário: toxoplasmose, malária
Infecção ascendente
Bactérias: estreptococo do grupo B, coliformes
Vírus: herpes-vírus simples
<b>Intraparto</b>
Exposição materna
Bactérias: gonorreia, clamídia, estreptococo do grupo B, tuberculose, micoplasmas
Vírus: herpes-vírus simples, papilomavírus, vírus da imunodeficiência humana, hepatite B, hepatite C
Contaminação externa
Bactérias: estafilococo, coliformes
Vírus: herpes-vírus simples, varicela-zóster
<b>Neonatal</b>
Transmissão humana: estafilococo, herpes-vírus simples
Respiradores e cateteres: estafilococo, coliformes

angústia respiratória idiopática. O neonato pode estar letárgico ou nervoso. A resposta à sepse pode ser hipotermia em vez de hipertermia, e a contagem total de leucócitos e neutrófilos pode estar diminuída.

INFECÇÕES VIRAIS

Vírus da varicela-zóster

Vários vírus que infectam a mãe também podem causar infecções fetais devastadoras. O vírus da varicela-zóster (VZV) é um herpes-vírus de DNA de cadeia dupla contraído predominantemente durante a infância e 95% dos adultos têm evidência sorológica da imunidade (Plourd, 2005). A incidência de infecções por varicela em adultos diminuiu em 74% após a introdução da vacina contra varicela, provavelmente secundária à imunidade da multidão (Marin, 2008). Isso tem resultado em uma diminuição nas infecções maternas e fetais por varicela (Khandaker, 2011). A infecção primária – varicela ou catapora – é transmitida pelo contato direto com um indivíduo infectado, embora a transmissão respiratória tenha sido relatada. O período de incubação é de 10 a 21 dias e uma mulher não imune tem risco de 60 a 95% de infectar-se após a exposição. Então, ela é contagiosa a partir de um dia antes do início da doença até que as lesões tenham cicatrizado.

Infecção materna

A infecção por varicela se manifesta com um pródromo igual à gripe de 1 a 2 dias, seguida por lesões vesiculares pruriginosas que formam uma casca em 3 a 7 dias. A infecção tende a ser mais grave em adultos e quase 50% das mortes por varicela estão inseridas nos 5% de adultos não imunes (Centers for Disease Control and Prevention, 2007).

A mortalidade decorre predominantemente da pneumonia de varicela, tida como mais grave durante a idade adulta e em particular na gravidez. Entre 5 e 20% das mulheres grávidas infectadas desenvolveram pneumonite (Centers for Disease Control and Prevention, 2007; Harger, 2002). Os fatores de risco para pneumonia por VZV incluem tabagismo e ter mais de 100 lesões cutâneas. Os índices de mortalidade materna com a pneumonia diminuíram para 1 a 2% (Chandra, 1998). Os sintomas de pneumonia geralmente aparecem em 3 a 5 dias do curso da doença. Ela é caracterizada por febre, taquipneia, tosse seca, dispneia e dor na pleura. As infiltrações nodulares são similares a outras pneumonias virais (Capítulo 51). Embora a resolução da pneumonite seja paralela à das lesões da pele, a febre e a função pulmonar comprometida podem persistir por semanas.

Se a infecção por varicela primária for reativada anos mais tarde, ela causa herpes-zóster ou cobreiro (Whitley, 2012). Ela se apresenta como uma erupção vesicular dermatomal unilateral associada à dor grave. Não há evidência de que o zóster seja mais frequente ou mais grave em mulheres grávidas. Enders e colaboradores (1994) revisaram 366 casos durante a gravidez e encontraram pouca evidência de que o zóster cause malformações congênitas. O zóster é contagioso se as bolhas se romperem, embora menos perigoso que a infecção por varicela primária.

Efeitos fetais e neonatais

Em mulheres com catapora durante a primeira metade da gravidez, o feto pode desenvolver a síndrome de varicela congênita. Alguns aspectos incluem coriorretinite, microftalmia, atrofia cortical cerebral, restrição do crescimento, hidronefro-se, hipoplasia de membro e lesões cutâneas cicatriciais, como mostrado na Figura 64-1 (Auriti, 2009). Enders e colaboradores (1994) avaliaram 1.373 mulheres grávidas com infecção por varicela. Quando a infecção materna se desenvolveu antes de 13 semanas, apenas 2 de 472 gestações – 0,4% – tiveram neonatos com varicela congênita. O risco mais alto ficou entre 13 e 20 semanas, tempo durante o qual 7 de 351 fetos expostos – 2% – tiveram evidência de varicela congênita. Após 20



FIGURA 64-1 Atrofia da extremidade inferior com defeitos ósseos e cicatrização em um feto infectado durante o primeiro trimestre pela varicela. (De Paryani, 1986, com autorização.)



semanas de gestação, eles não encontraram evidência clínica de infecção congênita. Assim, as infecções congênitas, em particular após 20 semanas, são incomuns. Relatos esporádicos subsequentes descreveram anormalidades no sistema nervoso central e lesões cutâneas em fetos que desenvolveram varicela congênita com 21 a 28 semanas de gestação (Lamont, 2011b; Marin, 2007).

Se o feto ou neonato for exposto à infecção ativa logo antes ou durante o parto e, portanto, antes que o anticorpo materno tenha sido formado, provoca uma séria ameaça aos recém-nascidos. Os índices de infecção variam de 25 a 50% e os índices de mortalidade aproximam-se de 30%. Em alguns casos, os neonatos desenvolvem doença disseminada do sistema nervoso central e visceral, o que comumente é fatal. Por essa razão, a imunoglobulina contra varicela-zóster deve ser administrada para neonatos nascidos de mães que tiveram evidência clínica de varicela cinco dias antes e até dois dias após o parto.

### Diagnóstico

A varicela materna em geral é diagnosticada de forma clínica. O vírus também pode ser isolado pela raspagem da base vesicular durante a infecção primária e pela realização de um esfregaço de Tzanck, cultura de tecido ou teste de anticorpos fluorescente direto. Igualmente, as técnicas de amplificação de ácido nucleico disponíveis são muito sensíveis. A varicela congênita pode ser diagnosticada usando técnicas de amplificação de ácido nucleico no líquido amniótico, embora um resultado positivo não se correlacione bem com o desenvolvimento da infecção congênita (Mendelson, 2006). Uma avaliação sonográfica anatômica detalhada realizada pelo menos cinco semanas após a infecção materna pode revelar anormalidades, mas a sensibilidade é baixa (Mandelbrot, 2012).

### Tratamento

**Exposição viral materna.** Existem vários aspectos de exposição materna ao vírus da varicela e infecção que afetam o tratamento. Como a maioria dos adultos é soropositiva para a VZV, mesmo as mulheres grávidas expostas com uma história negativa de catapora devem ser testadas para sorologia de VZV. Pelo menos 70% serão soropositivas e, assim, imunes. As mulheres grávidas expostas que são suscetíveis devem receber VariZIG, uma imunoglobulina da varicela-zóster aprovada recentemente. Embora seja melhor administrar dentro de 96 horas de exposição, seu uso é aprovado por até 10 dias para prevenir ou atenuar a infecção por varicela (Centers for Disease Control and Prevention, 2012a, 2013h).

**Infecção materna.** Qualquer paciente diagnosticado com infecção por varicela primária deve ser isolado de mulheres grávidas. Como a pneumonia muitas vezes se apresenta com alguns sintomas, uma radiografia de tórax é considerada. A maioria das mulheres requer apenas cuidado de apoio, mas aquelas que requerem líquidos intravenosos e especialmente as com pneumonia são hospitalizadas. A terapia com aciclovir intravenoso é administrada para mulheres que requerem hospitalização, 500 mg/m<sup>2</sup> ou 10 a 15 mg/kg a cada 8 horas.

**Vacinação.** Uma vacina de vírus vivo atenuado foi aprovada em 1995. Duas doses, administradas com 4 a 8 semanas de intervalo, são recomendadas para adolescentes e adultos sem história de varicela. Isso resulta em 98% de soroconversão

(Centers for Disease Control and Prevention, 2007). É importante salientar que a imunidade induzida pela vacina diminui com o tempo, e o índice de avanço da infecção é de cerca de 5% em 10 anos (Chaves, 2007). *A vacina não é recomendada para mulheres grávidas e não deve ser administrada para mulheres que possam engravidar durante o mês seguinte a cada dose de vacina.* Um registro de 981 gestações expostas à vacina não relata nenhum caso de síndrome de varicela congênita ou outras malformações congênitas associadas (Wilson, 2008). O vírus atenuado da vacina não é secretado no leite materno. Assim, a vacina no pós-parto não deve ser atrasada devido à amamentação (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013a; Bohlke, 2003).

### Influenza

Essas infecções respiratórias são causadas por membros da família Orthomyxoviridae. A *influenza A* e a *B* formam um gênero desses vírus de RNA e ambas causam a doença humana epidêmica. Os vírus da *influenza A* são subclassificados posteriormente pelos antígenos de superfície da hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). O surto da *influenza* ocorre anualmente e a epidemia mais recente foi em 2013-2014, causada por uma cepa de *influenza A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>*.

### Infecções maternas e fetais

A *influenza* materna é caracterizada por febre, tosse seca e sintomas sistêmicos. A infecção geralmente não é ameaçadora à vida em adultos saudáveis, mas as mulheres grávidas parecem ser mais suscetíveis a complicações sérias, em particular o envolvimento pulmonar (Cox, 2006; Neuzil, 1998; Rasmussen, 2012). No início de 2003, o alastramento da *influenza A* infectou as mulheres grávidas. No Parkland Hospital, mais de 100 mulheres foram hospitalizadas por essa infecção e 12% tiveram infiltrados pulmonares vistos na radiografia de tórax.

Não há uma evidência concreta de que o vírus da *influenza A* cause malformação congênita (Irving, 2000; Saxén, 1990). Por outro lado, Lynberg e colaboradores (1994) relataram defeitos do tubo neural aumentados em neonatos nascidos de mulheres com *influenza* precoce na gravidez possivelmente associados à hipertermia (Capítulo 12). A viremia é infrequente e a passagem transplacentária é rara (Rasmussen, 2012). Natimorto, parto pré-termo e aborto no primeiro trimestre foram relatados, geralmente correlacionados à gravidade da infecção materna (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Yates, 2010).

A *influenza* pode ser detectada em swabs nasofaríngeos usando ensaios de detecção rápida de antígeno viral (Tabela 64-2). A reação em cadeia da polimerase e transcriptase reversa (RT-PCR) é o teste mais sensível e específico, embora não esteja comercialmente disponível em muitos hospitais (Dolin, 2012). Em contrapartida, os testes diagnósticos rápidos de *influenza* são menos indicados, com sensibilidades de 40 a 70%. Na sala de emergência do Parkland Hospital, são usados ensaios de anticorpos imunofluorescentes. As amostras nasofaríngeas são coletadas o mais cedo possível após o início dos sintomas para maximizar a sensibilidade do teste de *influenza*. É importante salientar que as decisões para administrar medicações antivirais para tratamento de *influenza* ou quimioprofilaxia devem basear-se nos sintomas clínicos e nos fatores epidemiológicos. Além disso, o início do tratamento não deve



TABELA 64-2 Métodos de teste do vírus da *influenza* A e B ambulatoriais

Método <sup>a</sup>	Época do teste
Cultura de células virais	3-10 dias
Cultura de células rápidas	1-3 dias
Ensaio de anticorpo fluorescente direto (EFD) ou indireto (EFI)	1 a 4 horas
RT-PCR e outros ensaios moleculares	1 a 6 horas
Testes diagnósticos rápidos de <i>influenza</i>	< 30 min

<sup>a</sup>Swab nasofaríngeo ou da garganta.  
RT-PCR, reação em cadeia da polimerase e transcriptase reversa.  
Dos Centers for Disease Control and Prevention, 2013f.

ser retardado até os resultados dos testes (Centers for Disease Control and Prevention, 2013f).

Tratamento

Existem atualmente duas classes de medicações antivirais disponíveis. Os *inibidores de neuraminidase* são altamente eficazes para o tratamento da *influenza* A e da B precoce. Eles incluem o *oseltamivir*, que é ingerido oralmente para o tratamento e para a quimioprevenção, e o *zanamivir*, que é inalado para o tratamento. O *peramivir* é um fármaco em investigação administrado de forma intravenosa.

Os *adamantanes* incluem amantadina e rimantadina, que foram usadas durante anos para o tratamento e quimioprevenção da *influenza* A. Em 2005, a resistência da *influenza* A à adamantina foi registrada em mais de 90% nos EUA e, portanto, o uso de adamantane não é recomendado atualmente. É possível que esses fármacos sejam novamente efetivos para as cepas subsequentemente modificadas.

Há uma experiência limitada, com todos esses cinco agentes antivirais, nas mulheres grávidas. Eles são fármacos da categoria C da Food and Drug Administration usados quando os benefícios potenciais superam os riscos. No Parkland Hospital, recomendamos iniciar o tratamento com *oseltamivir* em 48 horas do início dos sintomas (75 mg oralmente, duas vezes/dia durante cinco dias). A profilaxia com 75 mg de *oseltamivir* oral, uma vez/dia durante 10 dias também é recomendada para exposições significativas. As medicações antivirais devem ser adicionadas quando há suspeita de pneumonia bacteriana secundária (Capítulo 51).

Vacinação

Vacinas efetivas são formuladas anualmente. A vacinação contra a *influenza* durante toda a temporada de *influenza* é recomendada pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013e) e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2010) para todas as mulheres que engravidarão durante a temporada de *influenza*. Isso é especialmente importante para aquelas afetadas pelos distúrbios médicos crônicos, como diabetes, doença cardíaca, asma ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Jamieson, 2012). A vacina inativada previne doença clínica em 70 a 90% dos adultos saudáveis. É importante salientar que não há evidência de teratogenicidade ou outros eventos maternos ou fetais adversos (Conlin, 2013; Kharbanda, 2013; Munoz, 2012; Nordin, 2013;

Sheffield, 2012). Além disso, vários estudos descobriram índices diminuídos de *influenza* em lactentes de até 6 meses de idade cujas mães foram vacinadas durante a gravidez (Steinhoff, 2012; Zaman, 2008). A imunogenicidade da vacina de *influenza* sazonal inativada trivalente em mulheres grávidas é similar a das não grávidas (Sperling, 2012). Uma vacina de vírus atenuado vivo foi aprovada para uso intranasal, mas não é recomendada para mulheres grávidas.

Caxumba

Essa infecção adulta incomum é causada por um paramixovírus de RNA. Devido à imunização infantil, até 90% dos adultos são soropositivos (Rubin, 2012). O vírus afeta primariamente as glândulas salivares e, em virtude disso, seu nome – caxumba – deriva do latim “fazer caretas”. Ele também pode envolver as gônadas, as meninges, o pâncreas e outros órgãos. Ele é transmitido pelo contato direto com secreções respiratórias, saliva ou por meio de vômitos. O tratamento é sintomático e a caxumba durante a gravidez não é mais grave do que em mulheres adultas não grávidas.

As mulheres que desenvolvem caxumba no primeiro trimestre podem correr risco aumentado de aborto espontâneo. A infecção na gravidez não é associada a malformações congênitas, e infecção fetal é rara (McLean, 2013).

A cepa da vacina de Jeryl-Lynn atenuada viva é parte da vacina MMR – contra sarampo, caxumba e rubéola – e é contraindicada na gravidez de acordo com os CDCs (McLean, 2013). Nenhuma malformação atribuível à vacina MMR na gravidez foi relatada, mas a gravidez deve ser evitada durante 30 dias após a vacina contra a caxumba. A vacina pode ser administrada a mulheres suscetíveis no pós-parto e a amamentação não está contraindicada.

Sarampo

O sarampo é causado por um vírus de RNA altamente contagioso da família Paramyxoviridae que afeta apenas humanos. Os surtos anuais ocorrem no final do inverno e no início da primavera, a transmissão é principalmente por gotículas respiratórias e o índice de ataque secundário entre os contatos excede 90% (Moss, 2012). A infecção é caracterizada por febre, coriza, conjuntivite e tosse. O *rash* maculopapuloso eritematoso característico se desenvolve na face e no pescoço e então se espalha para costas, tronco e extremidades. As *manchas de Koplik* são lesões brancas pequenas com eritema adjacente encontradas dentro da cavidade oral. O diagnóstico é mais comumente realizado por sorologia, embora testes de RT-PCR estejam disponíveis. O tratamento é de apoio.

As mulheres grávidas sem evidência de imunidade contra sarampo devem receber imunoglobulina intravenosa (IgIV), 400 mg/kg dentro de seis dias de exposição ao sarampo (McLean, 2013). A vacinação ativa não é realizada durante a gravidez. Contudo, as mulheres suscetíveis podem ser vacinadas rotineiramente após o parto e a amamentação não é contraindicada (Ohji, 2009).

O vírus não parece ser teratogênico (Siegel, 1973). Há uma frequência aumentada de aborto, parto pré-termo e neonatos com peso baixo no nascimento com sarampo materno (American Academy of Pediatrics, 2006; Siegel, 1966). Se uma mulher desenvolver sarampo logo antes do parto há um considerável



risco de infecção grave se desenvolvendo no neonato, em especial em um neonato pré-termo.

## ■ Rubéola

Esse togavírus de RNA tipicamente causa infecções de menor importância na ausência da gravidez. *A infecção por rubéola no primeiro trimestre, contudo, é diretamente responsável por aborto e malformações congênitas graves.* A transmissão ocorre via secreções nasofaríngeas e o índice de transmissão é de 80% para indivíduos suscetíveis. O pico da incidência é no final do inverno e na primavera.

A infecção por rubéola materna é uma doença branda, febril, com um *rash* maculopapuloso começando na face e se espalhando para o tronco e as extremidades. Outros sintomas podem incluir artralgias, ou artrite, linfadenopatia de cabeça e pescoço e conjuntivite. O período de incubação é de 12 a 23 dias. A viremia geralmente precede os sinais clínicos em cerca de uma semana e os adultos ficam infectantes durante a viremia de 5 a 7 dias do *rash*. Até metade das infecções maternas são subclínicas apesar da viremia que pode causar infecção fetal devastadora (McLean, 2013; Zimmerman, 2012).

## Diagnóstico

A rubéola pode ser isolada a partir de urina, nasofaringe e líquido cerebrospinal por até duas semanas após o início do *rash*. O diagnóstico em geral é feito com análise sorológica. O anticorpo IgM específico pode ser detectado usando enzima imunoensaio de 4 a 5 dias após o início da doença clínica, mas ela pode persistir por até seis semanas após o aparecimento do *rash* (Zimmerman, 2012). É importante salientar que a reinfecção por rubéola pode fazer surgir níveis baixos transitórios de IgM. Os títulos de anticorpos IgG séricos têm seu pico 1 a 2 semanas após o início do *rash*. Essa resposta rápida do anticorpo pode complicar o diagnóstico sorológico a menos que amostras sejam inicialmente coletadas alguns dias após o início do *rash*. Se, por exemplo, o primeiro espécime fosse obtido 10 dias após o *rash*, a detecção dos anticorpos IgG não conseguiria diferenciar entre a doença muito recente e a imunidade preexistente à rubéola. Um teste de avididade de IgG é realizado junto com os testes sorológicos mencionados anteriormente. Os anticorpos de IgG de alta avididade indicam uma infecção de pelo menos dois meses no passado.

## Efeitos fetais

A rubéola é um dos agentes teratogênicos mais completos e as sequelas da infecção fetal são piores durante a organogênese (Adams Waldorf, 2013). As mulheres grávidas com infecção por rubéola e um *rash* durante as primeiras 12 semanas de gestação têm um feto com infecção congênita em até 90% dos casos (Miller, 1982; Zimmerman, 2012). Em 13 a 14 semanas, essa incidência era de 54% e, por volta do final do segundo trimestre, de 25%. Os defeitos são raros após 20 semanas (Miller, 1982). De acordo com Reef e colaboradores (2000), a síndrome da rubéola congênita inclui um ou mais dos seguintes aspectos:

- Problemas oculares – cataratas e glaucoma congênito;
- Problemas cardíacos congênitos – ducto arterial patente e estenose da artéria pulmonar;
- Surdez neurossensorial – o problema simples mais comum;

- Problemas no sistema nervoso central – microcefalia, retardo de desenvolvimento, deficiência intelectual e meningoencefalite;
- Retinopatia pigmentar;
- Púrpura neonatal;
- Hepatoesplenomegalia e icterícia;
- Doença óssea radiolúcida.

*Os neonatos nascidos com rubéola congênita podem secretar o vírus por muitos meses e, assim, serem uma ameaça a outros neonatos, bem como a adultos suscetíveis que entram em contato com eles.*

A síndrome da rubéola estendida, com panencefalite progressiva e diabetes tipo 1, pode não se desenvolver clinicamente até a segunda ou a terceira décadas de vida. Pelo menos 33% dos neonatos que são assintomáticos no nascimento podem manifestar tal lesão de desenvolvimento (Webster, 1998).

## Tratamento e prevenção

Não há tratamento específico para a rubéola. As precauções com gotículas durante sete dias após o início do *rash* são recomendadas. A prevenção primária é baseada em programas de vacinação pormenorizados (Coonrod, 2008). Embora a grande epidemia de rubéola tenha praticamente desaparecido nos EUA por causa da imunização, até 10% das mulheres nos EUA são suscetíveis (Zimmerman, 2012). As microepidemias durante a década de 1990 envolvendo principalmente pessoas estrangeiras nascidas fora dos EUA, como a rubéola congênita, ainda são comuns em nações em desenvolvimento (Banatvala, 2004; Reef, 2002).

Para erradicar a doença e prevenir a síndrome da rubéola congênita por completo, uma abordagem pormenorizada é recomendada para imunizar a população adulta (McLean, 2013). A vacina MMR deve ser oferecida a mulheres não grávidas em idade reprodutiva que não tenham evidência de imunidade toda vez que fizerem contato com o sistema de cuidado com a saúde. É importante a vacinação de todos os profissionais do hospital suscetíveis que podem ser expostos a pacientes com rubéola ou que podem ter contato com mulheres grávidas. A vacinação para rubéola deve ser evitada um mês antes ou durante a gravidez porque a vacina contém vírus vivo atenuado. Embora haja um pequeno risco teórico de até 2,6%, não há evidência de que a vacina induza a malformações (Badilla, 2007; McLean, 2013). A vacinação inadvertida não é rotineiramente uma indicação para o término da gravidez. O rastreamento sorológico pré-natal para rubéola é indicado para todas as mulheres grávidas. A vacina MMR deve ser oferecida às mulheres não imunes após o parto.

Apesar da imunidade nativa ou induzida pela vacina, a reinfecção materna por rubéola subclínica pode se desenvolver durante os surtos. Embora a infecção fetal raramente possa ocorrer, nenhum efeito adverso foi descrito.

## ■ Vírus respiratórios

Mais de 200 vírus respiratórios antigenicamente distintos causam a gripe comum, faringite, laringite, bronquite e pneumonia. Rinovírus, coronavírus e adenovírus são os maiores causadores da gripe comum. O RNA contendo rinovírus e coronavírus geralmente produz uma doença trivial, autolimitada, caracterizada por rinorreia, espirro e congestão. O adenovírus



contendo DNA é mais provável de produzir tosse e envolvimento do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia.

Os efeitos teratogênicos dos vírus respiratórios são controversos. As mulheres com gripe comum têm um risco aumentado de 4 a 5 vezes de anencefalia fetal em uma coorte de 393 mulheres no Finnish Register of Congenital Malformations (Kurppa, 1991). Em outro estudo populacional, Shaw e colaboradores (1998) analisaram nascimentos na Califórnia de 1989 a 1991 e concluíram que os riscos baixos atribuídos para defeitos do tubo neural estavam associados a muitas doenças no início da gravidez. Recentemente, estudos de PCR viral de líquido amniótico foram realizados em 1.191 mulheres que se submeteram à amniocentese para cariotipagem fetal. O PCR viral foi positivo em 6,5%, com o adenovírus sendo o vírus identificado com mais frequência. Houve uma associação com restrição de crescimento fetal, hidropsia não imune, anormalidades de mão-pé e defeitos do tubo neural (Adams, 2012).

A infecção adenoviral é uma causa comum de miocardite na infância. Towbin (1994) e Forsnes (1998) usaram reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar e ligar o adenovírus à miocardite fetal e à hidropsia não imune.

### Hantavírus

Esses vírus de RNA são membros da família *Bunyaviridae*. Eles estão associados a um roedor reservatório e a transmissão envolve inalação do vírus excretado na urina e nas fezes do roedor. Um surto no oeste dos EUA ocorreu em 1993 devido aos vírus *Sin Nombre*. A síndrome pulmonar do hantavírus resultante foi caracterizada pela síndrome da angústia respiratória adulta grave com um índice de fatalidade de caso de 30 a 40% (Peters, 2012). Desde então ocorreram vários surtos, o mais recente em 2012.

Os hantavírus são um grupo heterogêneo de vírus com índices baixos e variáveis de transmissão transplacentária. Howard e colaboradores (1999) relataram a síndrome como causadora de morte materna, morte fetal e parto prematuro. Eles não encontraram evidência de transmissão vertical do vírus *Sin Nombre*. A transmissão vertical, contudo, ocorreu inconsistentemente em associação à febre hemorrágica com síndrome renal causada por outra espécie de Hantavírus, o vírus Hantaan.

### Enterovírus

Esses vírus são um subgrupo principal de picornavírus de RNA que incluem poliovírus, vírus *coxsackie* e vírus Echo. Eles são tróficos para o epitélio intestinal, mas também podem causar infecções maternas, fetais e neonatais alastradas que podem incluir sistema nervoso central, pele, coração e pulmões. A maioria das infecções maternas é subclínica, podendo ainda ser fatal para o feto neonato (Goldenberg, 2003; Tassin, 2014). A hepatite A é um enterovírus discutido no [Capítulo 55](#).

### Vírus *coxsackie*

As infecções com o grupo do vírus *coxsackie* A e B geralmente são assintomáticas. As infecções sintomáticas – geralmente com o grupo B – incluem meningite asséptica, doença como a pólio, doença mão-pé-boca, *rashs*, doença respiratória, pleurite, pericardite e miocardite. Nenhum tratamento ou vacina está disponível (Cohen, 2012). O vírus *coxsackie* pode ser transmitido pelas secreções maternas para o feto no parto em até me-

tade das mães que receberam soroconversão durante a gravidez (Modlin, 1988). A passagem transplacentária também foi relatada (Ornøy, 2006).

As malformações congênitas podem ser ligeiramente aumentadas nas mulheres grávidas que tinham evidência sorológica de vírus *coxsackie* (Brown, 1972). A viremia de vírus *coxsackie* pode causar hepatite fetal, lesões na pele, miocardite e encefalomielite, sendo que todas podem ser fatais. Koro'lkova e colaboradores (1989) também descreveram anomalias cardíacas. Há evidência de aumento nos recém-nascidos com baixo peso no nascimento, pré-termo e pequenos para a idade gestacional (Chen, 2010). Por fim, a associação entre infecção por vírus *Coxsackie* materno e diabetes insulino-dependente na prole raramente foi registrada (Dahlquist, 1996; Hyoti, 1995; Viskari, 2012).

### Poliovírus

A maioria destas infecções altamente contagiosas, mas raras, é subclínica ou branda. O vírus é trófico para o sistema nervoso central e pode causar poliomielite paralítica (Cohen, 2012). Siegel (1955) demonstrou que as mulheres grávidas não eram apenas mais suscetíveis à pólio, mas também tinham um índice de morte mais elevado. A transmissão perinatal foi observada, em especial quando a infecção materna se desenvolveu no terceiro trimestre (Bates, 1955). A vacina para a pólio subcutânea inativada é recomendada para mulheres grávidas suscetíveis que podem viajar para áreas endêmicas ou são colocadas em outras situações de alto risco. A vacina para a pólio oral viva foi usada para a vacinação em massa durante a gravidez sem efeitos fetais nocivos (Harjulehto, 1989).

### Parvovírus

O parvovírus humano B19 causa *eritema infeccioso*, ou *quinta doença*. O vírus B19 é um vírus de DNA de cadeia simples, pequeno, que se multiplica em células que se proliferam rapidamente, como os precursores eritroblásticos (Brown, 2012). Isso pode causar anemia, que é seu efeito fetal primário. Apenas indivíduos com o antígeno P da membrana eritrocitária são suscetíveis. Em mulheres com anemia hemolítica grave – por exemplo, doença da célula falciforme – a infecção por parvovírus pode causar uma crise aplásica.

O principal modo de transmissão do parvovírus é por via respiratória ou contato de mão com a boca, e a infecção é comum nos meses da primavera. O índice de infecção materna é mais alto em mulheres com filhos em idade escolar e em pessoas trabalhadoras de cuidado diário, mas não normalmente em professoras. A viremia se desenvolve 4 a 14 dias após a exposição. Na idade adulta, apenas 40% das mulheres são suscetíveis. O índice de soroconversão anual é 1 a 2%, mas é maior do que 10% durante os períodos epidêmicos (Brown, 2012). Os índices de ataque secundário se aproximam de 50%.

### Infecção materna

Em 20 a 30% dos adultos, a infecção é assintomática. Febre, cefaleia e sintomas iguais aos da gripe podem começar nos últimos dias da fase virêmica. Vários dias mais tarde, um *rash* vermelho-claro com eritroderma afeta a face, dando uma aparência de bochecha esbofetada. O *rash* fica em forma de laço e se espalha para o tronco e extremidades. Os adultos muitas vezes têm *rashs* mais brandos e desenvolvem poliartralgia simétrica



que pode persistir por várias semanas. Não há evidência de que a infecção por parvovírus seja alterada pela gravidez (Valeur-Jensen, 1999). Na recuperação, há produção de anticorpo IgM 7 a 10 dias após a infecção e a IgM persiste por 3 a 4 meses. Vários dias após a produção de IgM, o anticorpo IgG é detectável e persiste durante a vida com imunidade natural.

### Infecção fetal

Há uma transmissão vertical para o feto em cerca de 33% das infecções maternas por parvovírus (Bonvicini, 2011; de Jong, 2011; Lamont, 2011a). A infecção fetal esteve associada ao aborto, à hidropsia não imune e ao natimorto (Enders, 2010; Lassen, 2012; McClure, 2009). Em uma revisão de 1.089 casos de infecção materna por B19 a partir de nove estudos, Crane (2002) relatou um índice de perda fetal global de 10%. Esse índice era de 15% para a infecção antes de 20 semanas, mas apenas de 2,3% depois de 20 semanas. Seu papel nos natimortos posteriores não explicados é incerto porque a maioria dos dados é proveniente de coortes retrospectivas com avaliações histológicas materno-fetais incompletas (Norbeck, 2002; Skjöldebrand-Sparre, 2000; Tolfvenstam, 2001). Atualmente, não existem dados para sustentar a avaliação de mães assintomáticas e fetos natimortos pela infecção por parvovírus.

O parvovírus é a causa infecciosa mais comum de hidropsia não imune em fetos nos quais foi feita necropsia (Rogers, 1999). Por isso, a complicação se desenvolve em cerca de 1% das mulheres infectadas, sendo geralmente causada por infecção na primeira metade da gestação (Crane, 2002; Enders, 2004; Puccetti, 2012).

Yaegashi (2000) investigou extensivamente o desenvolvimento e a fisiopatologia da hidropsia fetal pelo parvovírus B19. Pelo menos 85% dos casos de infecção fetal se desenvolveram dentro de 10 semanas de infecção materna e o intervalo médio foi de 6 a 7 semanas. Mais de 80% dos casos de hidropsia foram encontrados no segundo trimestre, com uma idade gestacional média de 22 a 23 semanas. O período crítico para a infecção materna que leva à hidropsia fetal foi estimado em 13 a 16 semanas, coincidindo com o período no qual a hemopoiese hepática fetal é mais acentuada.

### Diagnóstico e tratamento

Um algoritmo para diagnóstico de infecção materna por parvovírus é ilustrado na **Figura 64-2**. Em geral, o diagnóstico é feito pelo teste sorológico para anticorpos IgG e IgM específicos (Bonvicini, 2011; Butchko, 2004; Enders, 2006). O DNA viral pode ser detectável por PCR no soro materno durante o pré-domo e persiste por meses até anos após a infecção. A infecção fetal é diagnosticada por meio da detecção do DNA viral no líquido amniótico ou de anticorpos IgM no soro fetal obtido por cordocentese (de Jong, 2011; Weiffenbach, 2012). As cargas virais materna e fetal não predizem a morbidade e mortalidade fetal (de Haan, 2007).

A maioria das hidropsias associadas ao parvovírus se desenvolve nas primeiras 10 semanas após a infecção (Enders, 2004). Assim, a ultrassonografia seriada a cada duas semanas deve ser feita em mulheres com infecção recente (ver **Figura 64-2**). A avaliação por Doppler da artéria cerebral média (ACM) também pode ser usada para prever a anemia fetal (ver **Capítulo 10**). Os valores de pico de velocidade sistólica elevados na ACM fetal predizem com precisão a anemia fetal

(Chauvet, 2011; Cosmi, 2002; Delle Chiaie, 2001). A amostra de sangue fetal é justificada com hidropsia para avaliar o grau de anemia fetal. A miocardite fetal pode induzir hidropsia com anemia menos grave.

Dependendo da idade gestacional, a transfusão fetal para hidropsia pode melhorar o resultado em alguns casos (Enders, 2004; Schild, 1999; von Kaisenberg, 2001). Índices de mortalidade de até 30% foram registrados em fetos com hidropsia sem transfusões. Com a transfusão, 94% dos casos de hidropsia se resolvem em 6 a 12 semanas e o índice de mortalidade global é menor que 10%. A maioria dos fetos requer apenas uma transfusão porque a hemopoiese retorna quando a infecção se cura. A técnica para a transfusão fetal está descrita no **Capítulo 14**.

### Prognóstico em longo prazo

Os resultados de desenvolvimento neurológico em longo prazo após a transfusão fetal para anemia induzida pela infecção B19 são conflitantes. Nagel e colaboradores (2007) revisaram 25 transfusões em 24 fetos com hidropsia. Houve um desenvolvimento neurológico anormal em cinco de 16 sobreviventes – 32% – em 6 meses a 8 anos. Os resultados não estavam relacionados com a gravidade da anemia fetal ou acidemia e esses investigadores formularam a hipótese de que a própria infecção induziu o dano cerebral. De Jong (2012) descreveu resultados de desenvolvimento neurológico em longo prazo em 28 crianças tratadas com transfusão intrauterina. Em uma idade média de 5 anos, 11% tinham dano de desenvolvimento neurológico. Inversamente, Dembinski (2003) acompanhou 20 crianças por uma média de 52 meses após a transfusão. Eles não encontraram nenhum atraso significativo no desenvolvimento neurológico apesar da anemia fetal grave.

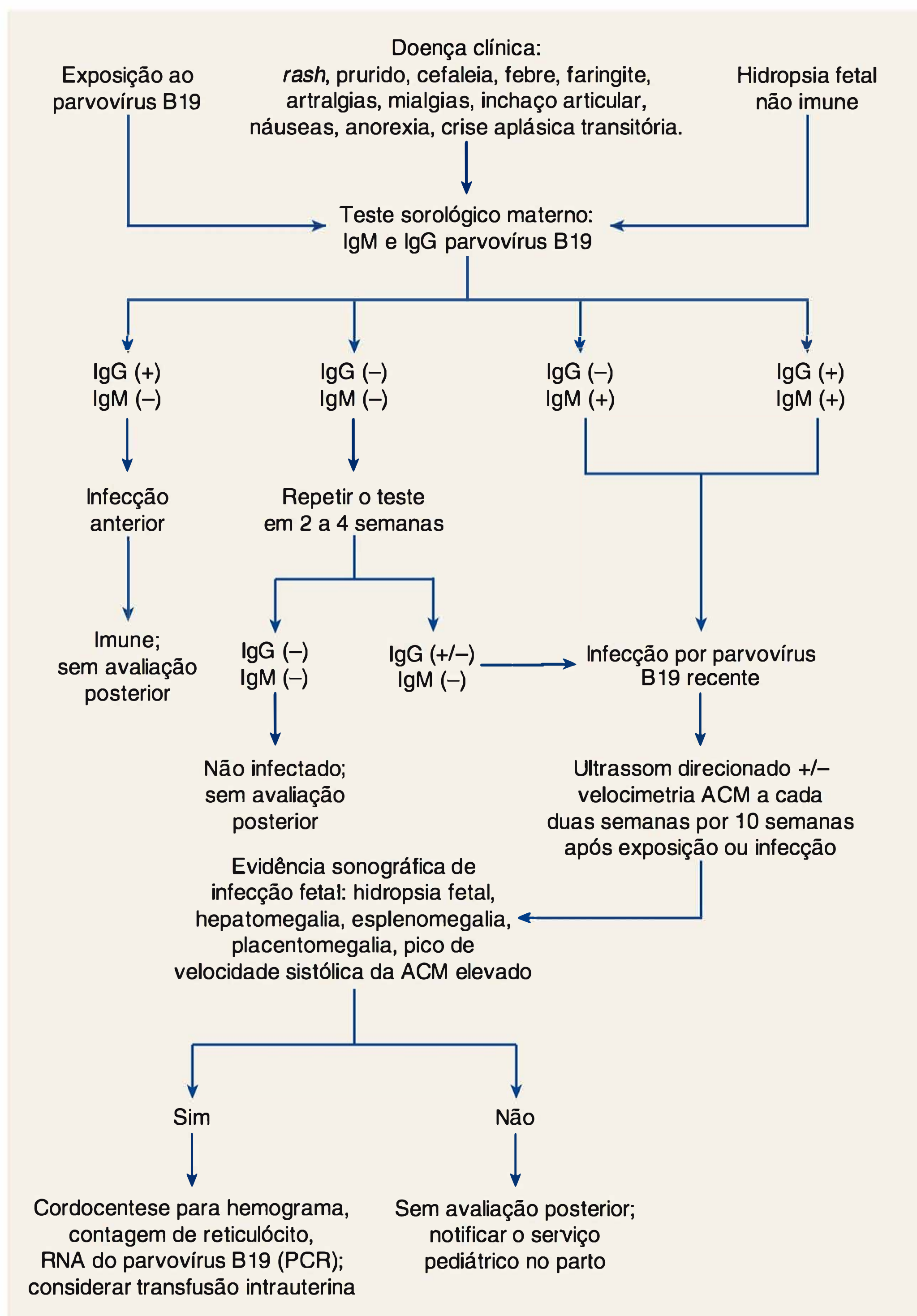
### Prevenção

Atualmente, não há nenhuma vacina aprovada para o parvovírus humano B19 e nem evidência de que o tratamento antiviral previna a infecção materna ou fetal (Broliden, 2006). As decisões de evitar ambientes de trabalho de risco mais alto são complexas e requerem avaliação dos riscos da exposição. As mulheres grávidas devem ser aconselhadas de que os riscos para infecção são de cerca de 5% para o contato casual, sem frequência; 20% para exposição intensa e prolongada no trabalho, como para professoras; e 50% para a interação próxima e frequente, como em casa. Trabalhadores em centros de cuidado diários e escolas não precisam evitar as crianças infectadas porque a infecciosidade é maior antes da doença clínica. Por fim, as crianças infectadas não precisam ser isoladas.

### Citomegalovírus

Esse herpes-vírus de DNA onipresente eventualmente infecta a maioria dos seres humanos. O citomegalovírus (CMV) é a infecção perinatal mais comum no mundo desenvolvido. Especificamente, alguma evidência de infecção fetal é encontrada de 0,2 a 2% de todos os neonatos (Kenneson, 2001). O vírus é secretado em todos os fluidos do corpo e o contato de pessoa para pessoa com saliva, sêmen, urina, sangue e secreções nasofaríngeas e cervicais pode transmitir infecção. O feto pode ficar infectado por viremia transplacentária, ou o neonato é infectado no parto ou durante a amamentação. Além disso, a aquisição continua aparecendo. Os centros de cuidado diário são uma fonte co-





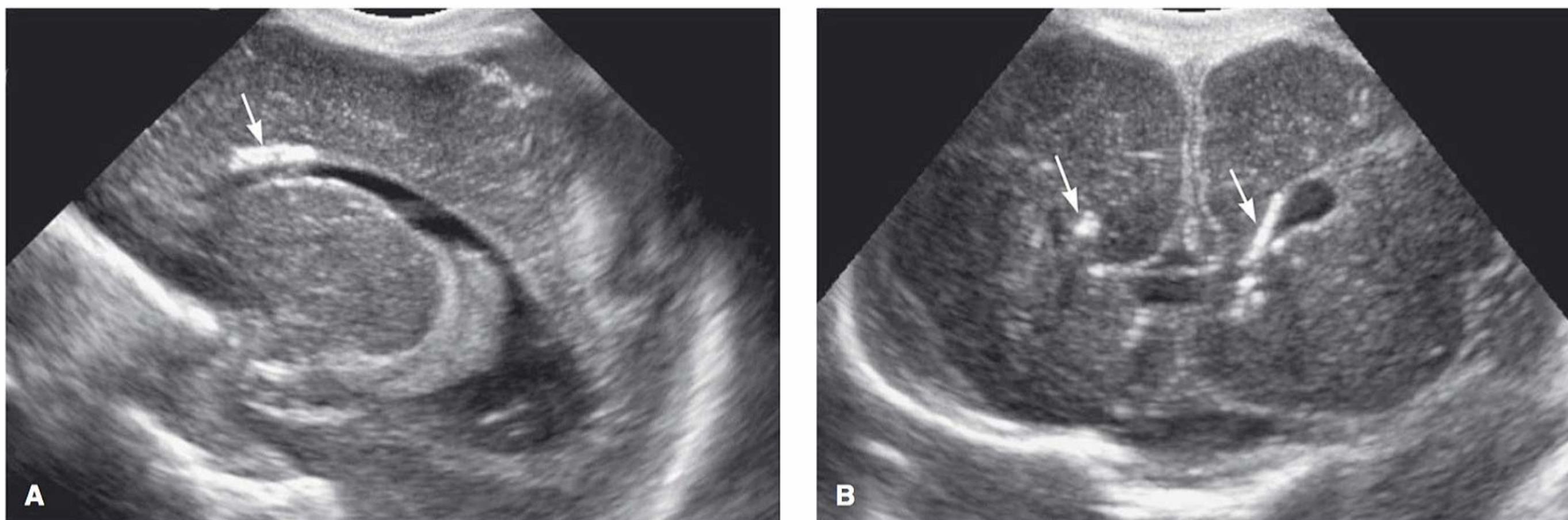
**FIGURA 64-2** Algoritmo para avaliação e tratamento da infecção por parvovírus humano B19 na gravidez. IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; ACM, artéria cerebral média; PCR, reação em cadeia da polimerase; RNA, ácido ribonucleico.

mum de infecção e por volta de 2 a 3 anos de idade, as crianças em geral contraem a infecção uma da outra, podendo transmiti-la para seus pais (Demmler, 1991; Pass, 1991). Revello e colaboradores (2008) relataram que a amniocentese em mulheres cujo sangue é positivo para o DNA do CMV não resulta em transmissão fetal iatrogênica.

Até 85% das mulheres de camadas socioeconômicas inferiores são soropositivas na ocasião da gravidez, enquanto

apenas 50% das mulheres em camadas sociais mais altas são imunes. Após a infecção primária por CMV, similar a outras infecções por herpes simples, o CMV torna-se latente com reativação periódica caracterizada por derramamento viral. Isso ocorre apesar dos altos níveis séricos de anticorpos IgG CMV. Esses anticorpos não previnem a recorrência materna, a reativação ou a reinfeção e também não abrandam totalmente a infecção fetal ou neonatal.





**FIGURA 64-3** Sonogramas cranianos sagital (A) e coronal (B) de um neonato com infecção congênita por citomegalovírus. As setas indicam calcificações periventriculares.

As mulheres que são soronegativas antes da gravidez, mas desenvolvem infecção primária por CMV durante a gravidez, têm maior risco de terem um feto infectado. Estima-se que 25% das infecções congênitas por CMV nos Estados Unidos ocorram por infecção materna primária (Wang, 2011). Como a maioria das infecções é clinicamente silenciosa, elas são detectadas por soroconversão e podem ser de até 1 a 7% (Hyde, 2010).

### Infecção materna

A gravidez não aumenta o risco ou a gravidade da infecção por CMV materna. A maioria das infecções é assintomática, mas cerca de 10 a 15% dos adultos infectados têm uma síndrome do tipo “mononucleose” caracterizada por febre, faringite, linfadenopatia e poliartrite. As mulheres imunocomprometidas podem desenvolver miocardite, pneumonite, hepatite, retinite, gastroenterite ou meningoencefalite. Nigro e colaboradores (2003) registraram que a maioria das mulheres em uma coorte com infecção primária tinha aminotransferases séricas elevadas ou linfocitose. A doença de reativação em geral é assintomática, embora o derramamento viral seja comum.

A infecção por CMV materna primária é transmitida para o feto em cerca de 40% dos casos e pode causar morbidade grave (Fowler, 1992; Liesnard, 2000). Em contraste, a infecção materna recorrente infecta o feto em apenas 0,15 a 1% dos casos. Uma revisão de nove estudos de índices de transmissão vertical do CMV relatou transmissão no primeiro trimestre em 36%, no segundo trimestre em 40% e no terceiro trimestre em 65% (Picone, 2013). A imunidade naturalmente adquirida durante a gravidez resulta em redução de 70% no risco de infecção por CMV congênita em futuras gestações (Fowler, 2003). E como a imunidade materna não previne as recorrências, os anticorpos maternos não previnem a infecção fetal. Algumas mulheres soropositivas também podem ser novamente infectadas com uma cepa diferente do vírus, a qual pode causar infecção fetal e doença congênita sintomática (Ross, 2011).

### Infecção fetal

Quando um recém-nascido tem sequelas aparentes de infecção por CMV adquirida no útero, ela é chamada de *infecção por CMV sintomática*. A infecção congênita é uma síndrome que pode incluir restrição do crescimento, microcefalia, calcificações intracranianas, coriorretinite, deficiência intelectual e

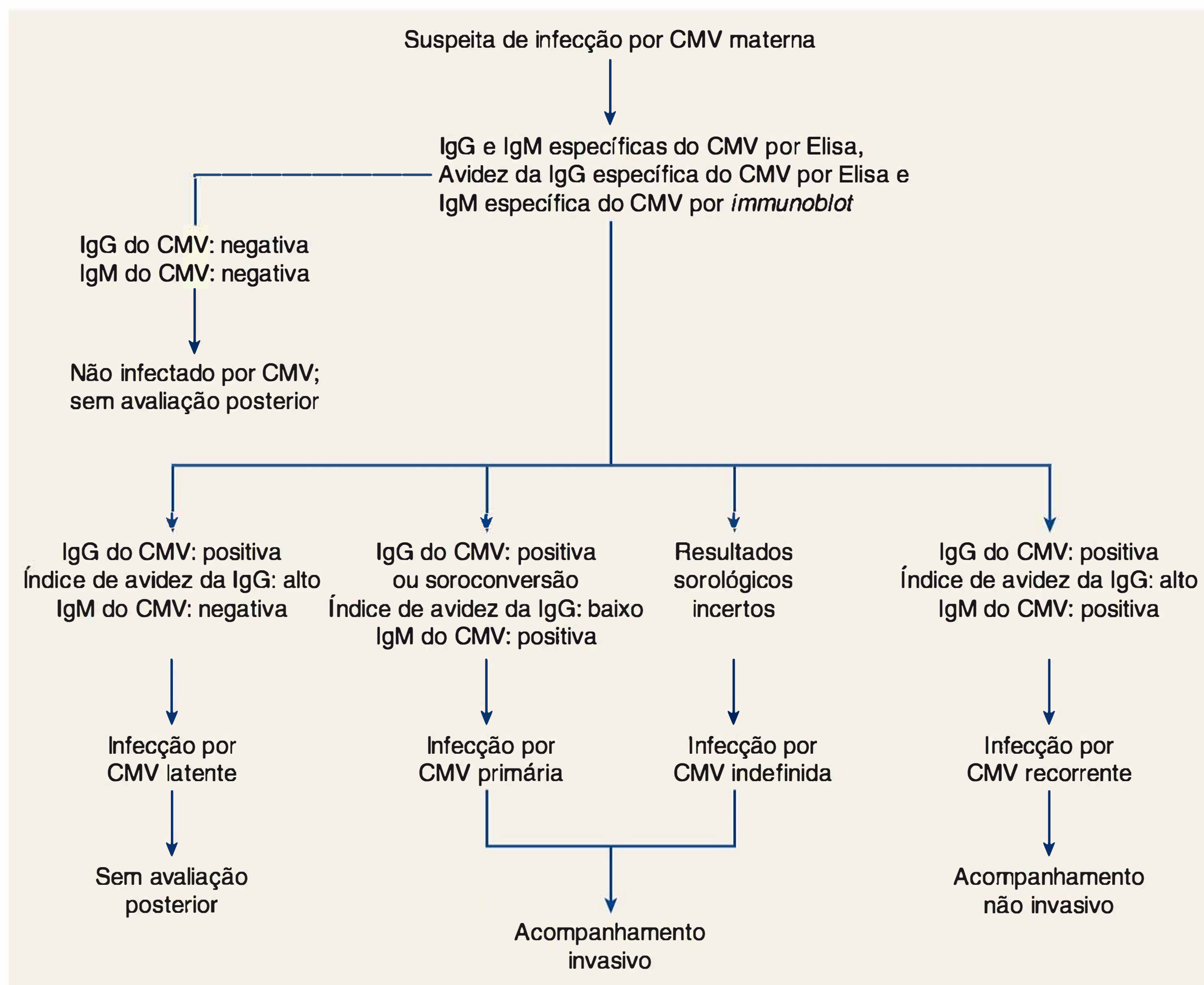
motor, deficiências sensorineurais, hepatosplenomegalia, icterícia, anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica (Figura 64-3). A patogênese desses resultados foi revisada por Cheeran e colaboradores (2009). Dos 40.000 neonatos infectados estimados nascidos a cada ano, apenas 5 a 10% apresentam esta síndrome (Fowler, 1992). Assim, a maioria dos fetos infectados é assintomática no nascimento, mas alguns desenvolvem sequelas de início tardio que incluem perda auditiva, déficits neurológicos, coriorretinite, retardo psicomotor e incapacidades de aprendizado.

### Diagnóstico pré-natal

O rastreamento sorológico para CMV pré-natal de rotina não é atualmente recomendado. As mulheres grávidas devem ser testadas para CMV se apresentarem uma doença tipo mononucleose ou se houver suspeita de infecção congênita com base nos achados sonográficos anormais. A infecção primária é diagnosticada usando teste de IgG específico do CMV em soros agudos e convalescentes pareados. O IgM do CMV não reflete acuradamente a época da soroconversão porque os níveis do anticorpo IgM podem estar elevados por mais de um ano (Stagno, 1985). Além disso, o IgM CMV pode ser encontrado com doença de reativação ou reinfecção com uma nova cepa. Assim, o teste de avididade do IgG CMV específico é valioso para a confirmação da infecção por CMV primária (Figura 64-4). Avididade anti-IgG CMV alta indica infecção materna primária superior a seis meses antes do teste (Kanengisser-Pines, 2009). Por fim, a cultura viral pode ser útil, embora um mínimo de 21 dias seja requerido antes que a cultura seja registrada como negativa.

Várias anormalidades fetais associadas à infecção por CMV podem ser vistas com a ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (RM). Em alguns casos, elas são encontradas no momento do rastreamento sonográfico pré-natal de rotina, mas em outros fazem parte de uma avaliação específica em mulheres com infecção por CMV. Os achados incluem microcefalia, ventriculomegalia e calcificações cerebrais, ascite, hepatomegalia, esplenomegalia e intestino hiperecoico, hidropsia e oligoidramnia (Maligner, 2003). Os achados sonográficos anormais vistos em combinação com achados positivos no sangue fetal ou no líquido amniótico são preditivos de um risco de aproximadamente 75% de infecção congênita sintomática (Enders, 2001).





**FIGURA 64-4** Algoritmo para avaliação de suspeita de infecção por citomegalovírus (CMV) primária materna na gravidez. Elisa, enzimaímmunoensaio; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M.

O teste de amplificação do ácido nucleico do CMV do líquido amniótico é considerado como o padrão favorável para o diagnóstico de infecção fetal. As sensibilidades variam de 70 a 99% e dependem da época da amniocentese (Nigro, 2005; Revello, 2004). A sensibilidade é mais alta quando a amniocentese é realizada pelo menos seis semanas após a infecção materna e após 21 semanas (Azam, 2001; Guerra, 2000). Uma PCR de líquido amniótico negativa não exclui infecção fetal e pode precisar ser repetida se a suspeita de infecção fetal for alta.

### Tratamento e prevenção

O tratamento de mulheres grávidas imunocompetentes com CMV primário ou recorrente é limitado ao tratamento sintomático. Se a infecção por CMV primária recente for confirmada, as análises de líquido amniótico devem ser oferecidas. O aconselhamento sobre o resultado fetal depende do estágio de gestação durante o qual a infecção primária é documentada. Mesmo com o alto índice de infecção com a infecção primária na primeira metade da gravidez, a maioria dos fetos se desenvolve normalmente. O término da gravidez, contudo, pode ser uma opção para algumas mulheres, onde é legalmente permitido.

Kimberlin (2003) mostrou que o ganciclovir intravenoso administrado durante seis semanas para neonatos com doença do sistema nervoso central sintomática previne a deterioração da audição em seis meses e possivelmente mais tarde. Inver-

samente, a quimioterapia antiviral administrada anteparto não é efetiva para a prevenção da transmissão *in utero* do CMV. A imunização passiva com globulina hiperimune específica do CMV diminui significativamente os riscos de infecção por CMV congênita quando administrada a mulheres grávidas com doença primária (Nigro, 2005, 2012; Visentin, 2012). Ensaios clínicos adicionais são necessários antes de isso se tornar um padrão de tratamento (McCarthy, 2011).

Não há vacina para o CMV. A prevenção da infecção congênita se baseia na prevenção da infecção primária materna, em especial no início da gravidez. Medidas básicas, como boa higiene e lavar as mãos foram promovidas, em particular para mulheres com crianças pequenas em ambientes de cuidado diário (Fowler, 2000). Embora possa haver transmissão sexual de parceiros infectados, não há dados sobre a eficácia das estratégias de prevenção.

## INFECÇÕES BACTERIANAS

### Estreptococo do grupo A

As infecções causadas por *Streptococcus pyogenes* são importantes nas mulheres grávidas. Ela é a causa bacteriana mais frequente de faringite aguda e está associada a uma série de infecções sistêmicas e cutâneas. A *S. pyogenes* produz uma série de



toxinas e enzimas responsáveis pela toxicidade local e sistêmica associada a esse organismo. Em geral, as cepas pirogênicas produtoras de exotoxina são associadas com doença grave (Mason, 2012; Wessels, 2012). Em muitos casos, faringite estreptocócica, febre escarlate e erisipelas não são ameaçadoras à vida. O tratamento é similar em mulheres grávidas e não grávidas, geralmente com penicilina (Shulman, 2012).

Nos Estados Unidos, o *Streptococcus pyogenes* raramente causa infecção no puerpério. Ainda assim, ela continua sendo a causa mais comum de infecção pós-parto materna grave e de morte no mundo inteiro e a incidência dessas infecções está aumentando (Deutscher, 2011; Hamilton, 2013; Mason, 2012; Wessels, 2012). Essas infecções são discutidas em detalhes no **Capítulo 37**. No início dos anos 1990, houve uma elevação da síndrome do choque tóxico estreptocócica, manifestada por hipotensão, febre e evidência de insuficiência de múltiplos órgãos com bacteremia associada. O índice de caso-fatalidade aproxima-se de 30% e os índices de morbidade e mortalidade são melhorados com o reconhecimento precoce. O tratamento inclui clindamicina ou penicilina e muitas vezes debridamento cirúrgico (Hamilton, 2013). Não há vacina comercialmente disponível para estreptococo do grupo A.

## ■ **Estreptococo do grupo B**

O *Streptococcus agalactiae* é um organismo do grupo B que coloniza os tratos gastrintestinal e genitourinário em 20 a 30% das mulheres grávidas. Durante toda a gravidez, o estreptococo do grupo B (GBS) é isolado de maneira transitória, intermitente ou crônica. Embora muito provavelmente o organismo esteja sempre presente nestas mesmas mulheres, o seu isolamento nem sempre é homólogo.

## **Infecção materna e perinatal**

O espectro das infecções por GBS materno-fetal varia de colonização assintomática a septicemia. O *S. agalactiae* esteve envolvido em resultados adversos na gravidez, incluindo trabalho de parto pré-termo, rotura prematura de membranas, corioamnionite clínica e subclínica e infecções fetais. O GBS também pode causar bacteriúria materna, pielonefrite, osteomielite, mastite pós-parto e infecções puerperais. O GBS permanece a causa infecciosa principal de morbidade e mortalidade entre lactentes nos Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2010; Schrag, 2003; Wessels, 2012).

A sepse neonatal recebeu a maior atenção devido a suas consequências devastadoras, e medidas preventivas efetivas estão disponíveis. A infecção de menos de sete dias após o parto é definida como *doença de início precoce* e é vista em 0,24/1.000 nascidos vivos (Centers for Disease Control and Prevention, 2013a). Muitos investigadores usam um limiar de menos de 72 horas de vida como mais compatível com a aquisição intraparto da doença (Pulver, 2009; Wendel, 2002). Nós e outros também encontramos uma série de natimortos intraparto inesperados das infecções por GBS. Tudela e colaboradores (2012) recentemente relataram que os recém-nascidos com infecção por GBS de início precoce muitas vezes têm evidência clínica de infecção fetal durante o trabalho de parto ou durante o parto.

Em muitos neonatos, a septicemia envolve sinais de doenças sérias que geralmente se desenvolvem em 6 a 12 horas do parto e incluem angústia respiratória, apneia e hipotensão. No início, portanto, a infecção neonatal deve ser diferenciada da síndrome da angústia respiratória causada pela produção de

surfactante insuficiente do neonato pré-termo (ver **Capítulo 34**). O índice de mortalidade com a doença de início precoce decaiu para cerca de 4% e os recém-nascidos pré-termo são afetados de forma desigual.

A *doença de início tardio* causada pelo GBS é observada em 0,32/1.000 nascidos vivos e geralmente se manifesta como meningite uma semana a 3 meses após o parto (Centers for Disease Control and Prevention, 2013a). O índice de mortalidade, embora apreciável, é menor para a meningite de início tardio do que para a sepse de início precoce. Infelizmente, não é incomum para neonatos sobreviventes de doenças de início precoce e tardio exibirem sequelas neurológicas devastadoras.

## **Profilaxia para infecções perinatais**

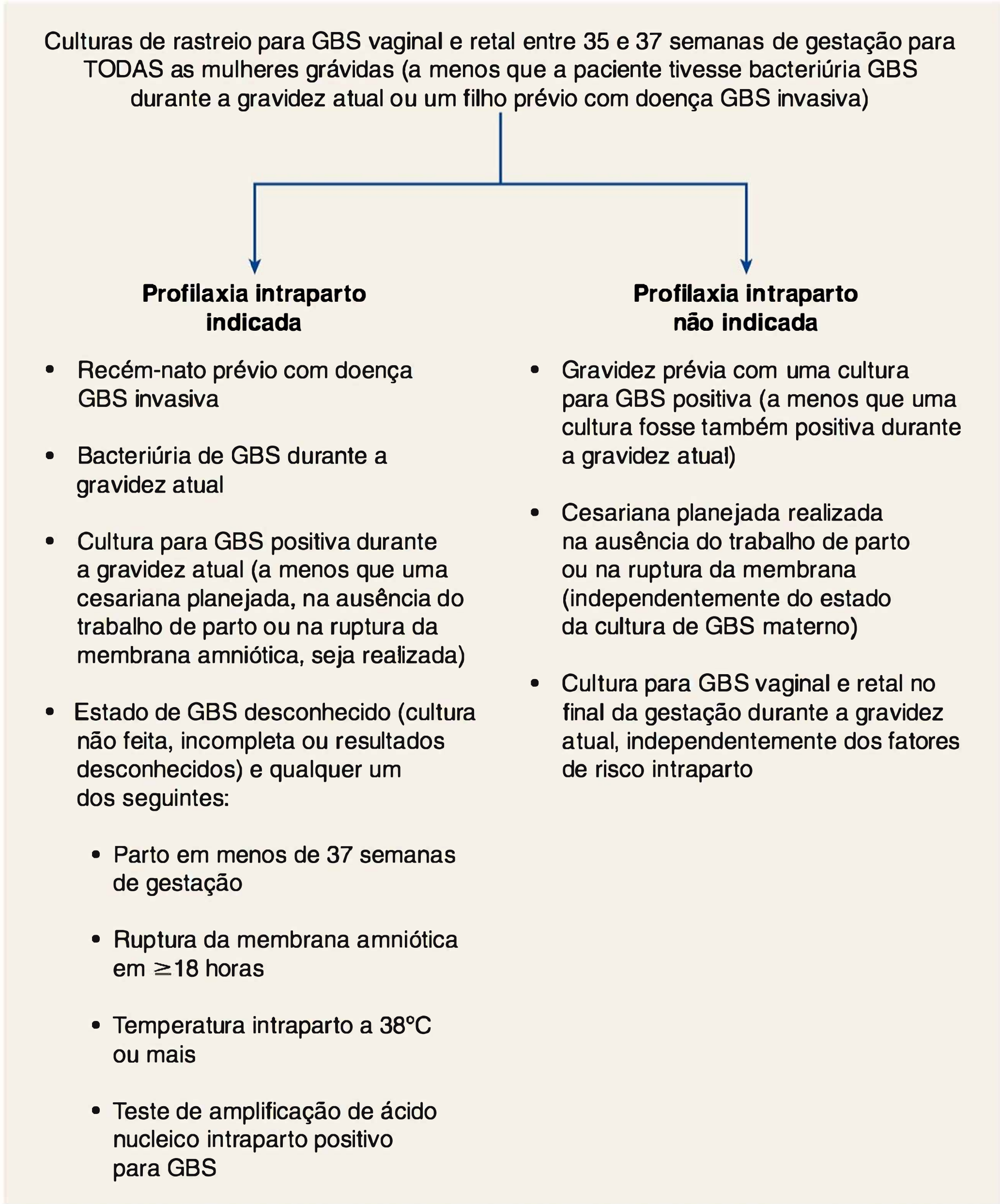
À medida que as infecções neonatais do grupo B se expandiram, começando no início da década de 1970 antes da quimioprofilaxia intraparto espalhada, os índices de sepse de início precoce variavam de 2 a 3 por 1.000 nascimentos vivos. Em 2002, os Centers for Disease Control and Prevention e o American College of Obstetricians and Gynecologists e a American Academy of Pediatrics revisaram orientações para a prevenção perinatal da doença GBS. Eles recomendaram o rastreio com cultura universal para o GBS retovaginal entre 35 e 37 semanas seguido da profilaxia com antibiótico intraparto para mulheres identificadas como portadoras de GBS. Subsequentemente à implementação dessas orientações, a incidência de sepse neonatal por GBS de início precoce diminuiu para 0,24 casos por 1.000 nascimentos vivos em 2012 (Centers for Disease Control and Prevention, 2013a). Essas orientações foram atualizadas para infecção por GBS de início precoce em 2010. Eles expandiram os critérios de identificação laboratorial para GBS; atualizaram os algoritmos para rastreamento e quimioprofilaxia intraparto para mulheres com rotura prematura de membranas pré-termo, trabalho de parto pré-termo ou alergia à penicilina; e descreveram nova dosagem para quimioprofilaxia com penicilina G.

Portanto, durante as últimas três décadas, várias estratégias foram propostas para prevenir a aquisição perinatal de infecções por GBS (Ohlsson, 2013). Essas estratégias não foram comparadas em ensaios randomizados e são baseadas na cultura ou no risco, conforme discutido de forma subsequente.

**Prevenção baseada na cultura.** As orientações de 2010 dos Centers for Disease Control and Prevention sobre GBS recomendam uma abordagem baseada na cultura, conforme mostrado na **Figura 64-5**. Esse protocolo também foi adotado pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2013c). Essa abordagem é projetada para identificar mulheres que devem receber profilaxia antimicrobiana intraparto. Com a abordagem baseada na cultura, as mulheres são avaliadas para colonização de GBS entre 35 e 37 semanas e os antimicrobianos intraparto são administrados às mulheres com culturas positivas para GBS retovaginal. Caldo de enriquecimento seletivo seguido por subcultura melhora a detecção. Além disso, técnicas mais rápidas estão sendo desenvolvidas, como sondas de DNA e testes de amplificação de ácido nucleico (Chan, 2006; Helali, 2012). Parentes anteriormente com doença invasiva por GBS e identificação anterior de bacteriúria de GBS também são indicações consideradas para a profilaxia.

**Prevenção baseada no risco.** Uma abordagem baseada no risco é recomendada para mulheres em trabalho de parto cujos resultados das culturas de GBS não são conhecidos. Essa abordagem se baseia nos fatores de risco associados com a trans-





**FIGURA 64-5** Indicações para a profilaxia intraparto para prevenir a doença estreptocócica do grupo B (GBS) perinatal sob uma estratégia de rastreio pré-natal universal baseada nas culturas vaginal e retal combinadas obtidas entre 35 e 37 semanas de gestação. (Dos Centers for Disease Control and Prevention, 2010.)

missão de GBS intraparto. A quimioprofilaxia intraparto é realizada em mulheres que têm alguns dos seguintes casos: parto inferior a 37 semanas, membranas rotas há 18 horas ou mais, ou temperatura intraparto igual ou superior a  $38^{\circ}\text{C}$ . As mulheres com GBS durante a gravidez atual e as mulheres que já tiveram um recém-nato com doença por GBS de início precoce invasiva também recebem quimioprofilaxia.

No Parkland Hospital, em 1995 – e antes das orientações de consenso –, adotamos a abordagem com base no risco para o tratamento intraparto de mulheres em alto risco de infecção por GBS. Além disso, todos os neonatos a termo que não receberam profilaxia intraparto foram tratados na sala de parto com penicilina G aquosa 50 a 60.000 unidades via intramuscular. As taxas de infecção por GBS de início precoce e sepse, bem como a sepse de não GBS diminuíram para 0,4 a 0,66 por

1.000 nascidos vivos (Wendel, 2002). A sepse de início precoce não GBS foi identificada em 0,24 por 1.000 nascidos vivos e foi estável nas duas últimas décadas (Stafford, 2012). Assim, essa abordagem tem resultados similares aos relatados pelos Centers for Disease Control and Prevention (2010) para prevenção baseada na cultura.

**Profilaxia antimicrobiana intraparto**

A profilaxia administrada 4 horas ou mais antes do parto é altamente efetiva (Fairlie, 2013). Independentemente do método de rastreamento, a penicilina permanece o agente de primeira linha para profilaxia e a ampicilina é uma alternativa aceitável (Tabela 64-3). As mulheres com alergia à penicilina e nenhuma história de anafilaxia devem receber cefazolina. Aquelas com alto risco de anafilaxia devem realizar o teste de suscetibilidade



TABELA 64-3 Regimes para profilaxia antimicrobiana intraparto para doença de GBS perinatal

Regime	Tratamento
Recomendado	Penicilina G, 5 milhões de unidades IV dose inicial, depois 2,5 a 3 milhões de unidades IV a cada 4 horas até o parto
Alternativa	Ampicilina, 2 g IV dose inicial, depois 1 g IV a cada 4 horas ou 2 g a cada 6 horas até o parto
Alérgica à penicilina	
Pacientes que não correm alto risco de anafilaxia	Cefazolina, 2 g IV dose inicial, depois 1 g a cada 8 horas até o parto
Pacientes em alto risco para anafilaxia e com GBS suscetível à clindamicina	Clindamicina, 900 mg IV a cada 8 horas até o parto
Pacientes em alto risco para anafilaxia e com GBS resistente à clindamicina ou suscetibilidade desconhecida	Vancomicina, 1 g IV a cada 12 horas até o parto

GBS, estreptococo do grupo B; IV, intravenosa.  
Adaptada dos Centers for Disease Control and Prevention, 2010.

antimicrobiana para excluir resistência à clindamicina. Isolados sensíveis à clindamicina, mas resistentes à eritromicina, devem ter um teste de zona D realizado para avaliar a resistência à clindamicina induzível. Se a resistência à clindamicina for confirmada, deve-se administrar vancomicina. A eritromicina não é mais usada para pacientes alérgicas à penicilina.

As recomendações adicionais para tratamento de trabalho de parto pré-termo espontâneo, ameaça de parto pré-termo ou rotura prematura de membranas pré-termo são mostradas na Figura 64-6. As mulheres que fazem cesariana antes do início do trabalho de parto com membranas intactas não precisam de quimioprofilaxia de GBS intraparto, independentemente do estado de colonização do GBS ou da idade gestacional.

■ **Staphylococcus aureus resistente à meticilina**

O *Staphylococcus aureus* é um organismo gram-positivo piogênico e é considerado o mais virulento das espécies de estafilococos. Ele coloniza principalmente narinas, pele, tecidos genitais e orofaringe. Cerca de 20% dos indivíduos normais são portadores persistentes, 30 a 60% são portadores intermitentes, e 20 a 50% são não portadores (Gorwitz, 2008). A colonização é considerada o maior fator de risco para infecção (Sheffield, 2013). O *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) coloniza apenas 2% das pessoas, mas é um contribuinte importante para a carga de cuidado de saúde (Gorwitz, 2008). As infecções por MRSA são associadas a um custo aumentado e taxas de mortalidade

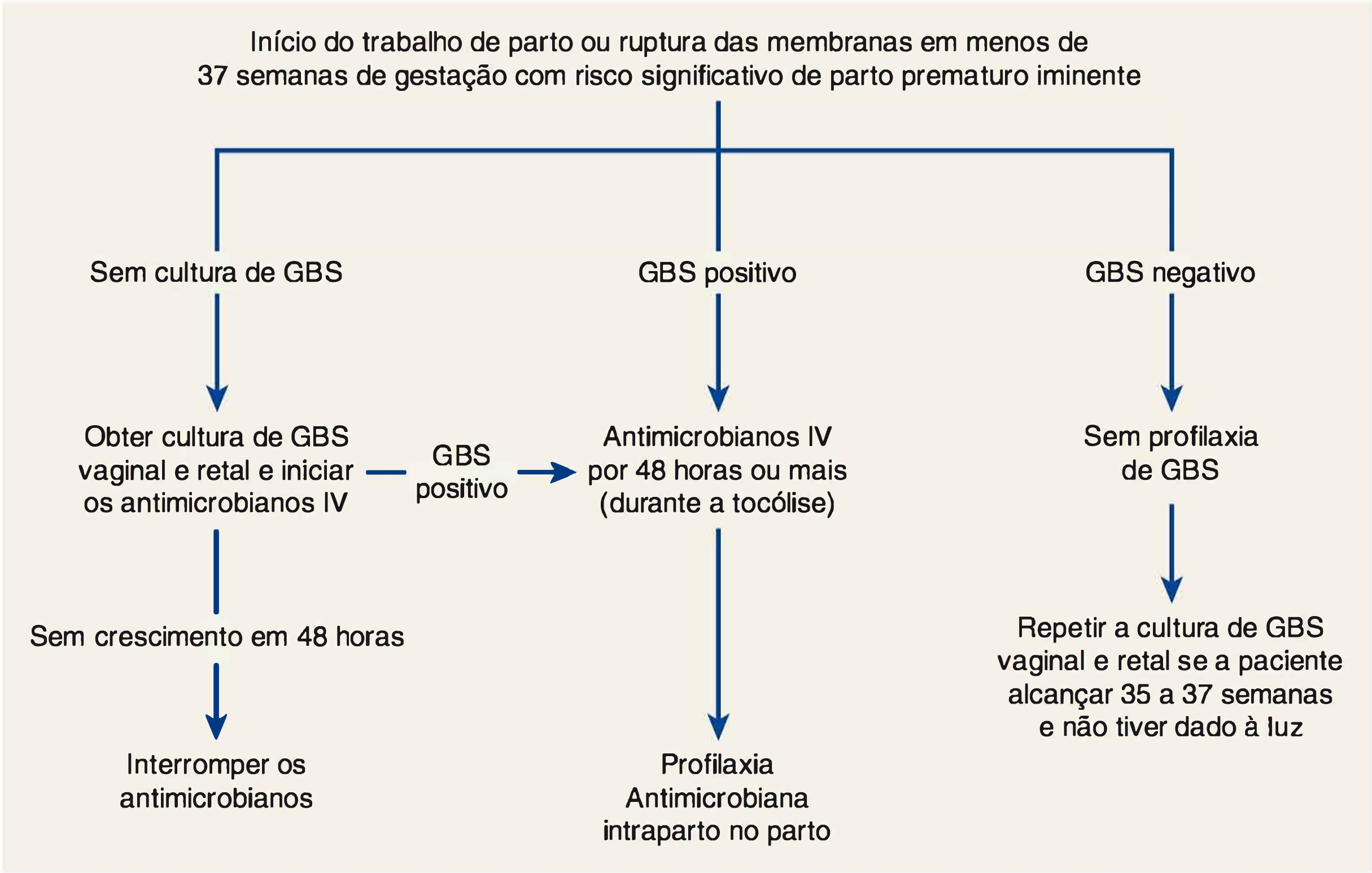


FIGURA 64-6 Algoritmo de amostra para profilaxia para mulheres com doença de estreptococo do grupo B (GBS) e com ameaça de parto pré-termo. Esse algoritmo não é um curso exclusivo de tratamento e variações que incorporam circunstâncias individuais ou preferências institucionais podem ser apropriadas. IV, intravenoso. (Adaptada dos Centers for Disease Control and Prevention, 2010.)



mais altas comparadas com as do *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) (Beigi, 2009; Bitterly, 2010; Klevens, 2007).

O MRSA adquirido na comunidade (MRSA-AC) é diagnosticado quando identificado em um cenário ambulatorial ou dentro de 48 horas de hospitalização em uma pessoa sem fatores de risco tradicionais, os quais incluem infecção por MRSA prévia, hospitalização, diálise ou cirurgia no último ano e cateteres ou dispositivos de demora. As infecções por MRSA adquirido no hospital (MRSA-AH) são nosocomiais. A maioria dos casos de MRSA em mulheres grávidas é MRSA-AC.

### MRSA e gravidez

Uma colonização não vaginal com *S. aureus* é identificada em 10 a 25% das pacientes obstétricas (Andrews, 2008; Creech, 2010; Top, 2010). O MRSA tem sido isolado em 0,5 a 3,5% dessas mulheres. As infecções na pele e no tecido mole são a apresentação mais comum de MRSA em mulheres grávidas (Figura 64-7). Mastite tem sido relatada em até 25% dos casos de MRSA complicando a gravidez (Laibl, 2005; Lee, 2010; Reddy, 2007). Abscessos no períneo, infecções no ferimento em locais como incisões abdominais e de episiotomia e corioamnionite também estão associados com MRSA (Lareau, 2010; Pimentel, 2009; Rotas, 2007; Thurman, 2008). Um aumento nas infecções por MRSA-AC tem sido relatado nas unidades de tratamento intensivo neonatal e nos berçários. Nesses cenários, a infecção muitas vezes é associada a infecções de pele por MRSA maternas e dos profissionais de saúde e também com leite infectado. A transmissão vertical parece ser rara (Huang, 2009; Jimenez-Truque, 2012; Pinter, 2009).

### Tratamento

A Infectious Diseases Society of America publicou orientações para o tratamento de infecções por MRSA (Liu, 2011). As infecções superficiais não complicadas são tratadas por drenagem e cuidado da ferida local. Os benefícios do tratamento com antibiótico nesse cenário não são comprovados e muitos estudos não mostraram resultados melhorados com a adição de antibióticos apropriados para MRSA (Forcade, 2012; Laibl, 2005).



**FIGURA 64-7** Apresentação típica de uma lesão de pele causada pela infecção com *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade. As pacientes muitas vezes apresentam o que elas descrevem como uma picada de aranha infectada.

As infecções superficiais graves, especialmente aquelas que não respondem ao cuidado local ou aquelas em pacientes com comorbidades médicas, devem ser tratadas com antibióticos apropriados para MRSA. A celulite purulenta deve ser tratada empiricamente para MRSA-AC até que os resultados da cultura estejam disponíveis.

A maioria das cepas de MRSA-AC é sensível a sulfametoxazol-trimetoprima. Se o tratamento com clindamicina for considerado, a resistência induzível deve ser excluída por um teste de zona D para isolados resistentes à eritromicina e sensíveis à clindamicina. A rifampicina desenvolve resistência rapidamente e não deve ser usada para monoterapia. A linezolida, embora efetiva contra MRSA, é cara e há pouca informação sobre seu uso na gravidez. Doxiciclina, minociclina e tetraciclina, embora eficazes para infecções por MRSA, não devem ser usadas na gravidez. A vancomicina permanece a terapia de primeira linha para infecções por MRSA ambulatorial.

O controle e a prevenção de MRSA-AH e MRSA-AC são baseados na higiene apropriada das mãos e na prevenção de contato pele a pele ou no contato com curativos de ferimentos. A descolonização deve ser considerada apenas nos casos em que a paciente desenvolve infecções superficiais recorrentes apesar das medidas de higiene favoráveis ou se a transmissão em andamento ocorre entre familiares ou contatos próximos (Liu, 2011). As medidas de descolonização incluem tratamento nasal com mupirocina, banhos de gluconato de clorexidina e terapia com rifampicina oral. A descolonização de rotina não foi eficaz na população obstétrica. Em mulheres com infecção MRSA-AC comprovada pela cultura durante a gravidez, nós rotineiramente adicionamos uma dose simples de vancomicina à profilaxia perioperatória com  $\beta$ -lactâmicos para cesarianas e reparo da lesão perineal de grau 4. A amamentação nessas mulheres não está proibida, mas uma boa higiene e atenção às menores rachaduras de pele são estimuladas.

### ■ Abscesso vulvar

As infecções nos grandes lábios, que começam como celulite, têm o potencial para expansão significativa e formação de abscesso. Os fatores de risco incluem diabetes, obesidade, raspagem perineal e imunossupressão. Para celulite inicial, banhos de assento e antibióticos orais são os tratamentos favoráveis. Se houver um pequeno abscesso, realiza-se incisão e drenagem, culturas de feridas são obtidas, a cavidade do abscesso é tamponada e a celulite adjacente é tratada com antibióticos orais. Essas infecções são normalmente polimicrobianas e antibióticos de amplo espectro adequados são administrados junto com cobertura para MRSA (Thurman, 2008). Para infecções graves, especialmente em pacientes imunossuprimidas ou grávidas, hospitalização e terapia antimicrobiana intravenosa são muitas vezes indicadas devido aos riscos aumentados de fascíte necrosante. Os abscessos grandes são mais bem drenados na sala de operação com analgesia ou anestesia adequada.

Os cistos do ducto da glândula de Bartholin geralmente são estéreis e unilaterais, não precisando de tratamento durante a gravidez. Se um cisto for suficientemente grande para obstruir o parto, então uma medida temporária apropriada é a aspiração por agulha. Com infecção do ducto da glândula, uma saliência vulvar unilateral localizada, sensibilidade e eritema estão presentes. O tratamento é feito com antimicrobianos de amplo espectro e a drenagem é realizada. Além de obter culturas das feridas, realiza-se teste para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia*.



*trachomatis*. Para um abscesso pequeno, incisão e colocação de um cateter de Word pode ser adequado. Para um grande abscesso com celulite extensa, a drenagem é mais bem realizada na sala de cirurgia. Nesses casos, as bordas cortadas da cavidade do abscesso podem ser marsupializadas.

Às vezes, há desenvolvimento de abscessos da glândula periuretral. O maior destes, a glândula Skene, pode requerer drenagem e tratamento antimicrobiano de espectro amplo se houver supuração.

## ■ Listeriose

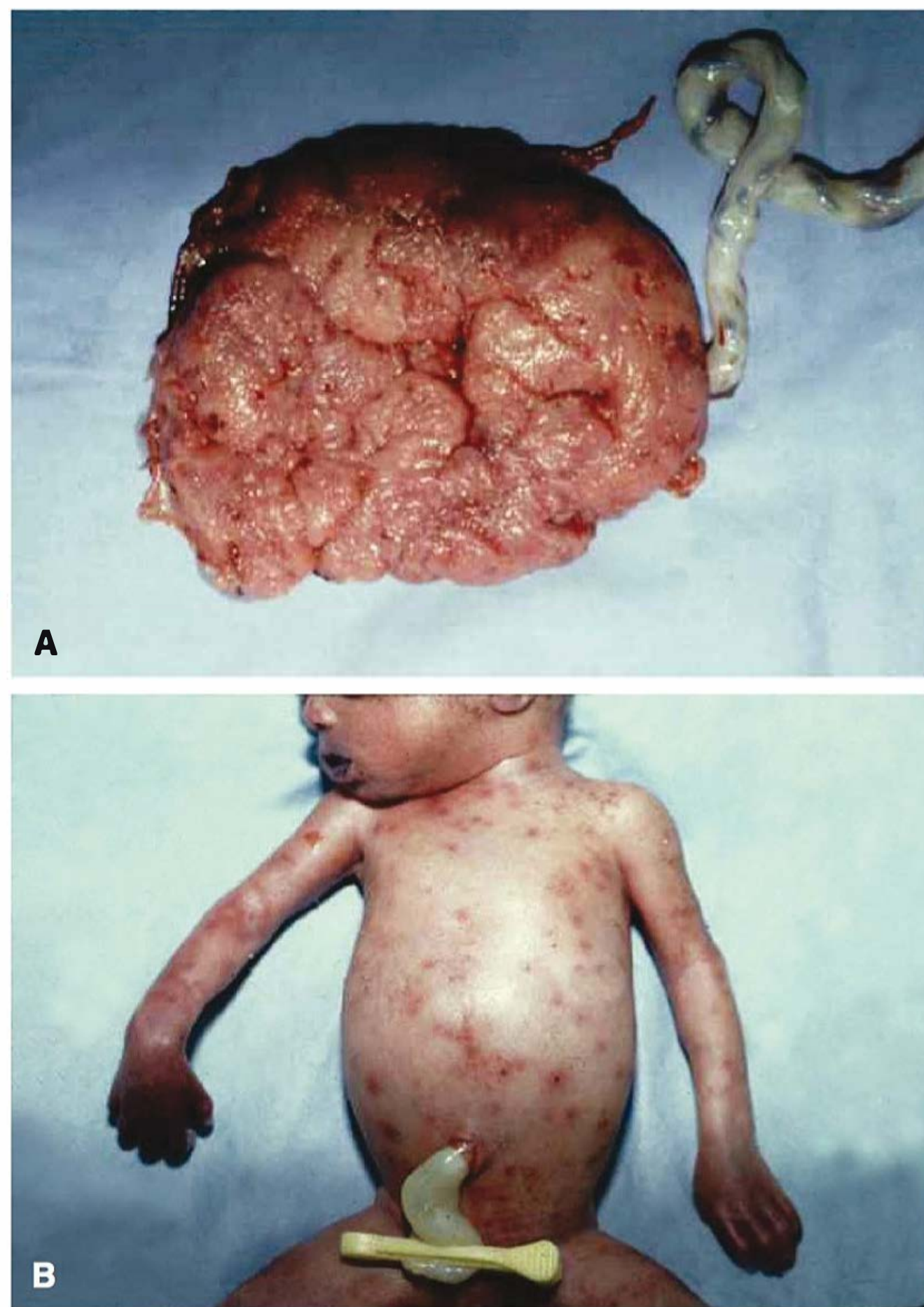
A *listeria monocytogenes* é uma causa incomum, mas provavelmente mal diagnosticada de sepse neonatal. Esse bacilo gram-positivo intracelular facultativo pode ser isolado a partir das fezes em 1 a 5% dos adultos. Quase todos os casos de listeriose são tidos como transmitidos por alimentos (Silk, 2003). Os surtos foram causados por vegetais crus, salada de repolho, sidra de maçã, melões, leite, queijo fresco ao estilo mexicano, peixe defumado e alimentos processados, como patê, pasta de grão de bico, salsichas e carnes frias fatiadas (Cartwright, 2013; Centers for Disease Control and Prevention, 2013; Janakiraman, 2008; Varma, 2007; Voetsch, 2007).

As infecções listeriais são mais comuns nos indivíduos idosos ou jovens, nas mulheres grávidas e nos pacientes imunocomprometidos. A incidência de tais infecções parece estar aumentando em vários países no mundo todo (Allenberger, 2010; Cartwright, 2013; Goulet, 2012). Em 1.651 casos registrados de 2009 a 2011, o CDC descobriu que 14% eram em gestantes (Silk, 2013). E, em uma revisão recente, as gestantes tinham uma taxa significativamente aumentada de listeriose comparadas com as mulheres em idade reprodutiva não grávidas (Pouillot, 2012). Não se sabe por que as mulheres grávidas ainda são responsáveis por uma quantidade significativa desses casos registrados. Uma hipótese é que as mulheres grávidas são suscetíveis por causa da diminuição da imunidade celular (Baud, 2011; Jamieson, 2006b; Wing, 2002). Outra hipótese é que os trofoblastos placentários são suscetíveis a *L. monocytogenes* (Le Monnier, 2007).

## Infecções maternas e fetais

Durante a gravidez, a listeriose pode ser assintomática ou causar uma doença febril confundida com *influenza*, pielonefrite ou meningite (Centers for Disease Control and Prevention, 2013; Mylonakis, 2002). O diagnóstico geralmente não é aparente até que as culturas de sangue sejam relatadas como positivas. A infecção oculta ou clínica também pode estimular o trabalho de parto (Boucher, 1986). O líquido amniótico descolorido, com coloração marrom ou tinto de mecônio é comum com a infecção fetal, mesmo nas gestações pré-termo.

Em 2011, um surto listerial associado a melões resultou em 147 indivíduos afetados (Centers for Disease Control and Prevention, 2012b). Sete dessas infecções estavam relacionadas à gravidez, quatro em gestantes e três em recém-nascidos. A listeremia materna causa infecção fetal que produz caracteristicamente lesões granulomatosas disseminadas com *microabscessos* (Topalovski, 1993). A corioamnionite é comum com a infecção materna e as lesões placentárias incluem macroabscessos múltiplos, bem demarcados. As infecções neonatais de início precoce e tardio são similares à sepse por GBS. Em uma revisão de 222 casos feita por Mylonakis (2002), a infecção resultou em abortamento ou natimortalidade em 20% e a sepse neonatal



**FIGURA 64-8** A placenta pálida (A) e o bebê natimorto (B) resultaram da listeriose materna.

se desenvolveu em 68% dos recém-nascidos sobreviventes. Voetsch (2007) detalhou achados similares. Um natimorto causado pela listeriose é mostrado na [Figura 64-8](#).

O tratamento com ampicilina mais gentamicina geralmente é recomendado devido ao sinergismo contra espécies de *Listeria*. O sulfametoxazol-trimetoprima pode ser administrado a mulheres com alergia à penicilina. Na maioria dos casos, o tratamento materno também é efetivo para a infecção fetal (Chan, 2013). Nenhuma vacina encontra-se disponível e a prevenção é feita por meio da lavagem de vegetais crus e do cozimento de todo o alimento cru (Goulet, 2012; Silk, 2012). As gestantes devem evitar os alimentos implicados previamente listados.

## ■ Salmonelose

As infecções provenientes da espécie *Salmonella* continuam a ser uma causa maior e crescente de doença originada da comida (Peques, 2012). Seis sorotipos são responsáveis pela maioria dos casos nos EUA, incluindo os subtipos de *Salmonella typhimurium* e *Enteritidis*. A gastroenterite por *Salmonella* não tifoide é contraída pelo alimento contaminado. Os sintomas incluem diarreia não sangrenta, dor abdominal, febre, tremores, náuseas e vômitos começando 6 a 48 horas após a exposição. O diagnóstico é feito pelo estudo das fezes. Cristaloide intravenoso é administrado para reidratação. Os antimicrobianos não são administrados em infecções não complicadas porque eles não encurtam a doença e podem prolongar o estado de convalescença



do portador. Se a gastroenterite é complicada pela bacteriemia, os antimicrobianos são administrados como discutido a seguir. Raros relatos de casos têm ligado a bacteriemia por *Salmonella* com o aborto (Coughlin, 2002).

A febre tifoide causada pela *Salmonella typhi* permanece um problema de saúde global, embora incomum nos EUA. Ela é espalhada pela ingestão oral de alimento, água ou leite contaminado. Nas mulheres grávidas, a doença é mais provável de ser encontrada durante epidemias ou naquelas com infecção pelo HIV (Hedriana, 1995). Em anos anteriores, a febre tifoide anteparto resultou em aborto, trabalho de parto pré-termo e morte materna ou fetal (Dildy, 1990).

As fluoroquinolonas e as cefalosporinas de terceira geração são o tratamento preferido. Para febre (tifoide) entérica, o teste de suscetibilidade antimicrobiana é importante devido ao desenvolvimento de cepas resistentes ao fármaco (Peques, 2012). As vacinas tifoides parecem não exercer efeitos colaterais quando administradas a mulheres grávidas e devem ser oferecidas em uma epidemia ou antes de uma viagem para áreas endêmicas.

### ■ Shigelose

A disenteria bacilar causada por *Shigella* é uma causa relativamente comum, altamente contagiosa de diarreia exsudativa inflamatória em adultos. A shigelose é mais comum em crianças que estão em centros de cuidado diário, sendo transmitida via fecal-oral. As manifestações clínicas variam de diarreia branda até disenteria grave, fezes sanguinolentas, câibra abdominal, tenesmo, febre e toxicidade sistêmica.

Embora a shigelose possa ser autolimitada, é essencial uma atenção cuidadosa ao tratamento da desidratação em casos graves. Cuidamos de mulheres grávidas nas quais a diarreia de secreção excedeu 10 L/dia. A terapia antimicrobiana é imperativa e o tratamento efetivo durante a gravidez inclui fluoroquinolonas, ceftriaxona ou azitromicina. A resistência antimicrobiana está surgindo rapidamente e o teste de suscetibilidade do antibiótico pode ajudar a guiar a terapia apropriada (Centers for Disease Control and Prevention, 2013c).

### ■ Hanseníase

Também conhecida como lepra, essa infecção crônica é causada por *Mycobacterium leprae* e é rara nos Estados Unidos (United States Department of Health and Human Services, 2011). O diagnóstico é confirmado com PCR. A terapia por vários fármacos com dapsona, rifampicina e clofazimina é recomendada para o tratamento, geralmente sendo segura para o uso durante a gravidez (Britton, 2004). Duncan (1980) relatou uma incidência excessiva de recém-nascidos com baixo peso no nascimento oriundos de mulheres infectadas. A placenta não é envolvida e a infecção neonatal é aparentemente adquirida de pele para pele ou transmissão por gotículas (Böddinghaus, 2007; Duncan, 1984). A transmissão vertical é comum em mães não tratadas.

### ■ Doença de Lyme

Causada pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, a doença de Lyme é a doença transmitida por vetor mais relatada nos EUA (Centers for Disease Control and Prevention, 2012c). A borreliose de Lyme segue a picada do carrapato do gênero *Ixodes*. A infecção precoce causa uma lesão de pele local distinta, *eritema migratório*, que pode ser acompanhado por uma síndrome como a gripe e adenopatia regional. Se não tratada, a infecção

disseminada segue de dias a semanas. O envolvimento de vários sistemas é comum, mas as lesões de pele, artralgia e mialgia, cardite e meningite predominam. Se ainda não for tratada após várias semanas a meses, a infecção tardia ou persistente se manifesta em talvez metade das pacientes. A imunidade nativa é adquirida e a doença entra em uma fase crônica. Embora algumas pacientes permaneçam assintomáticas, outras na fase crônica desenvolvem uma variedade de manifestações na pele, nas articulações, ou neurológicas (Wormser, 2006). Embora recidivas fossem inicialmente consideradas comuns, evidências clínicas e epidemiológicas recentes sugerem que a maioria dos casos de eritema migratório recorrente que ocorrem após terapia antimicrobiana apropriada é, na verdade, uma nova infecção (Nadelman, 2012).

O diagnóstico clínico é importante porque o teste de PCR e sorológico possui muitas armadilhas (Schoen, 2013). O teste sorológico de IgM e IgG é recomendado na infecção inicial e é seguido por *Western blotting* para confirmação. De modo ideal, avaliação sorológica aguda e convalescente é completada se possível. As taxas falso-positivas e falso-negativas são altas e testes mais acurados estão sendo desenvolvidos (Radolf, 2012; Schoen, 2013; Steere, 2012).

### Tratamento e prevenção

O tratamento favorável da doença de Lyme foi revisto por Wormser (2006) para a Infectious Disease Society of America. Para a infecção precoce, o tratamento com doxiciclina, amoxicilina ou cefuroxima é recomendado por 14 dias, embora, em geral, a doxiciclina seja evitada na gravidez. Um curso de 14 a 28 dias de ceftriaxona intravenosa, cefotaxima ou penicilina G é administrado para infecções precoces complicadas que incluem meningite, cardite ou infecções disseminadas. A artrite crônica e a síndrome pós-doença de Lyme são tratadas com regimes oral ou intravenoso prolongados, contudo, os sintomas não respondem bem ao tratamento (Steere, 2012).

Não há vacina comercialmente disponível. Evitar áreas nas quais a doença de Lyme é endêmica e melhorar o controle do carrapato nessas áreas é a prevenção mais efetiva. O autoexame com remoção de carrapatos não muito grandes em 36 horas de conexão reduz os riscos de infecção (Hayes, 2003). Para picadas de carrapatos reconhecidas em 72 horas, uma dose oral de 200 mg simples de doxiciclina pode reduzir o desenvolvimento da doença de Lyme.

Existem vários relatos de doença de Lyme na gravidez, apesar de grandes séries estarem faltando. Embora a transmissão placentária tenha sido confirmada, nenhum efeito congênito da borreliose materna foi conclusivamente identificado (Elliot, 2001; Maraspin, 2011; Walsh, 2006). O tratamento da infecção materna precoce deve prevenir a maioria dos resultados adversos da gravidez (Mylonas, 2011).

### Tuberculose

O diagnóstico e o tratamento da tuberculose durante a gravidez são discutidos em detalhes no [Capítulo 51](#).

## INFECÇÕES PROTOZOÁRIAS

### ■ Toxoplasmose

O parasita intracelular *Toxoplasma gondii* possui um ciclo de vida com dois estágios distintos (Kim, 2012). O estágio *felino*



ocorre no gato – o hospedeiro definitivo – e sua prole. Os oócitos não esporulados são secretados nas fezes. No estágio *não felino*, os cistos teciduais contendo bradizoítos ou oócitos são ingeridos pelo hospedeiro imediato, incluindo seres humanos. O ácido gástrico digere os cistos para liberar bradizoítos, que infectam o epitélio do intestino delgado. Aqui, eles são transformados em taquizoítos de rápida divisão, que podem infectar todas as células dentro do mamífero hospedeiro. As defesas imunes mediadas por célula e humorais eliminam a maioria deles, mas cistos teciduais podem se desenvolver. Sua persistência durante a vida é a forma crônica da toxoplasmose.

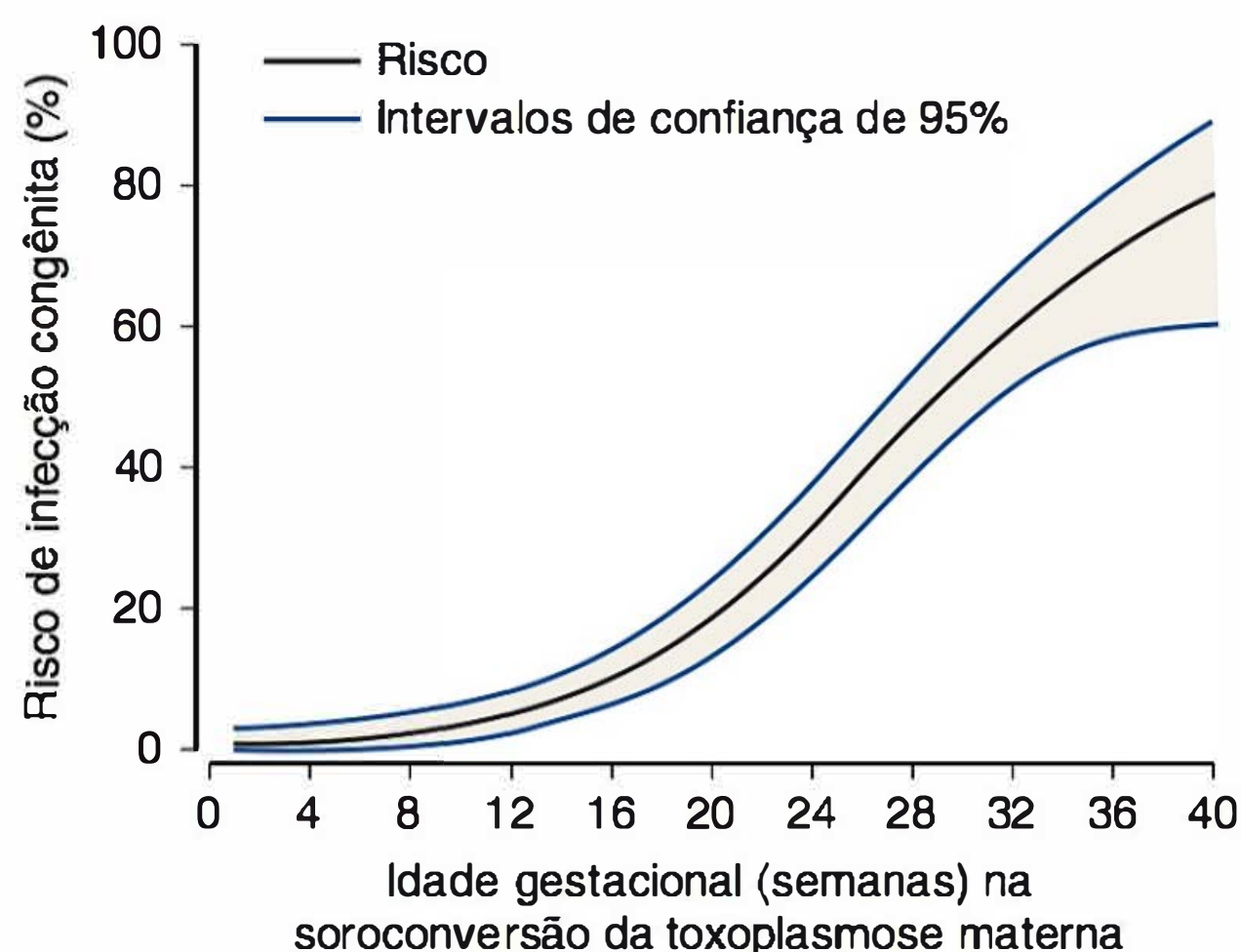
Esse protozoário onipresente é transmitido pela ingestão de carne crua ou malpassada que está infectada com cistos de tecido ou por meio do contato com oocistos de fezes de gato infectadas em lixo contaminado, sujeira ou água. A infecção prévia é confirmada pelo teste sorológico e sua prevalência depende do local geográfico e do genótipo do parasita. Nos EUA, há uma soroprevalência de 5 a 30% em pessoas com idades de 10 a 19 anos e isso pode exceder 60% após os 50 anos (Kim, 2012). Assim, um segmento significativo das gestantes neste país é suscetível à infecção. A incidência de infecção pré-natal resultando em nascimento de um recém-nascido com toxoplasmose congênita foi estimada como variando de 0,8 por 10.000 nascidos vivos nos EUA a 10 por 10.000 na França (Dubeym 2000). Entre 400 e 4.000 casos de toxoplasmose congênita são diagnosticados anualmente nos EUA. Em geral, estima-se que 33% da população tenha sido exposta a este parasita (Verma, 2012).

### Infecções maternas e fetais

A maior parte das infecções maternas na Europa e América do Norte é subclínica e elas são detectadas apenas no exame pré-natal ou sorológico do recém-nascido. Em alguns casos, os sintomas maternos podem incluir fadiga, febre, cefaleia, dor muscular e, às vezes, um *rash* maculopapular, bem como linfadenopatia cervical posterior. Em adultos imunocompetentes, a infecção inicial confere imunidade e a infecção pré-gestacional quase elimina qualquer risco de transmissão vertical. Contudo, a infecção em mulheres imunocomprometidas pode ser grave, com a reativação envolvendo encefalite, retinocoroidite ou lesões de massa. A infecção materna está associada a um aumento quadruplicado do índice de parto pré-termo antes de 37 semanas (Freeman, 2005). Ainda assim, a restrição do crescimento não aumentou. O sorotipo NE-II para toxoplasmose está mais associado ao parto pré-termo e à infecção neonatal grave (McLero, 2012).

A incidência e a gravidade da infecção congênita dependem da idade fetal na época da infecção materna. Os riscos de infecção fetal aumentam com a duração da gravidez (Figura 64-9). Uma metanálise estimou o risco em 15% em 13 semanas, 44% em 26 semanas, e 71% em 36 semanas (SYROCOT Study Group, 2007). Inversamente, a gravidade da infecção fetal é muito maior no início da gravidez e é muito mais provável que esses fetos tenham achados clínicos de infecção.

É importante salientar que a maioria dos fetos infectados nasce sem estigmas evidentes de toxoplasmose no exame de rotina. Os neonatos clinicamente afetados em geral têm doença generalizada com peso baixo no nascimento, hepatosplenomegalia, icterícia e anemia. No início, alguns têm doença neurológica com calcificações intracranianas e com hidrocefalia ou microcefalia. Por fim, muitos irão desenvolver coriorretinite e exibir incapacidades de aprendizado. Esta tríade clássica – coriorreti-



**FIGURA 64-9** Risco de infecção por toxoplasmose por idade gestacional na soroc conversão materna (De Dunn, 1999, com permissão).

nite, calcificações intracranianas e hidrocefalia – é muitas vezes acompanhada por convulsões. Os neonatos infectados com sinais clínicos correm risco de complicações em longo prazo.

### Rastreamento e diagnóstico

A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) não recomendam o rastreamento pré-natal para toxoplasmose em áreas de baixa prevalência, incluindo os EUA. Em áreas de alta prevalência de toxoplasmose – por exemplo, França e Áustria – o rastreamento de rotina tem resultado em diminuição da doença congênita. Com o anticorpo IgG confirmado antes da gravidez, não há risco de um feto infectado de forma congênita (Montoya, 2004). O rastreamento deve ser feito em gestantes imunocomprometidas, independentemente do país de residência.

As gestantes com suspeita de ter toxoplasmose devem ser avaliadas. O parasito raramente é detectado no tecido ou nos fluidos corporais. O antitoxoplasma IgG se desenvolve em 1 a 2 semanas após a infecção, atinge o auge em 1 a 2 meses e em geral persiste por toda a vida, às vezes em títulos altos. Embora os anticorpos IgM apareçam por volta de 10 dias após a infecção e em geral se tornem negativos em 3 a 4 meses, podem permanecer detectáveis durante anos. Assim, os anticorpos IgM não devem ser usados sozinhos no diagnóstico da toxoplasmose aguda. Os anticorpos IgA e IgE também são úteis no diagnóstico da infecção aguda. Os melhores resultados são obtidos com o Toxoplasma Serologic Profile realizado no Palo Alto Medical Foundation Research Institute (<http://www.toxolab@pamf.org>). A avidade da IgG do toxoplasma aumenta com o tempo. Se a alta avidade da IgG for determinada, a infecção nos 3 a 5 meses precedentes é excluída. Os testes de avidade comerciais múltiplos que agora estão disponíveis fornecem um valor preditivo de 100% da alta avidade confirmando a infecção latente (Villard, 2013). O teste da PCR possui sensibilidade e especificidade altas.

O diagnóstico pré-natal de toxoplasmose é realizado usando técnicas de amplificação de DNA e avaliação ultrassonográfica. O PCR de líquido amniótico ou sangue fetal melhorou a sensibilidade sobre as técnicas de isolamento-padrão (Sterkers, 2012). A sensibilidade varia com a idade gestacional e é mais baixa em menos de 18 semanas (Montoya, 2008). A evidência ultrassonográfica de calcificações intracranianas, hidrocefalia,



calcificações no fígado, ascite, espessamento placentário, ecogenicidade intestinal e restrição do crescimento foram usadas de maneira pré-natal para ajudar a confirmar o diagnóstico.

### Tratamento

Nenhum ensaio clínico randomizado tem sido realizado para avaliar o benefício e a eficácia do tratamento para diminuir o risco de infecção congênita. Uma revisão sistemática de dados a partir de 1.438 gestações tratadas encontrou evidência insatisfatória para tratamento precoce para reduzir os riscos de toxoplasmose congênita (SYROCOT Study Group, 2007). O tratamento tem sido associado com uma redução nas taxas de sequelas neurológicas graves e de morte neonatal (Cortina-Borja, 2010).

O tratamento pré-natal é baseado em dois regimes: espi-ramicina isolada ou uma combinação de pirimetamina e sulfonamida com ácido folínico. Esses dois regimes também têm sido usados consecutivamente (Hotop, 2012). Pouca evidência sustenta o uso de um regime específico. Dessa forma, muitos especialistas irão utilizar espi-ramicina em mulheres com infecção aguda no início da gravidez. A pirimetamina, sulfadiazina com ácido folínico, é selecionada para infecção materna após 18 semanas ou se houver suspeita de infecção fetal.

### Prevenção

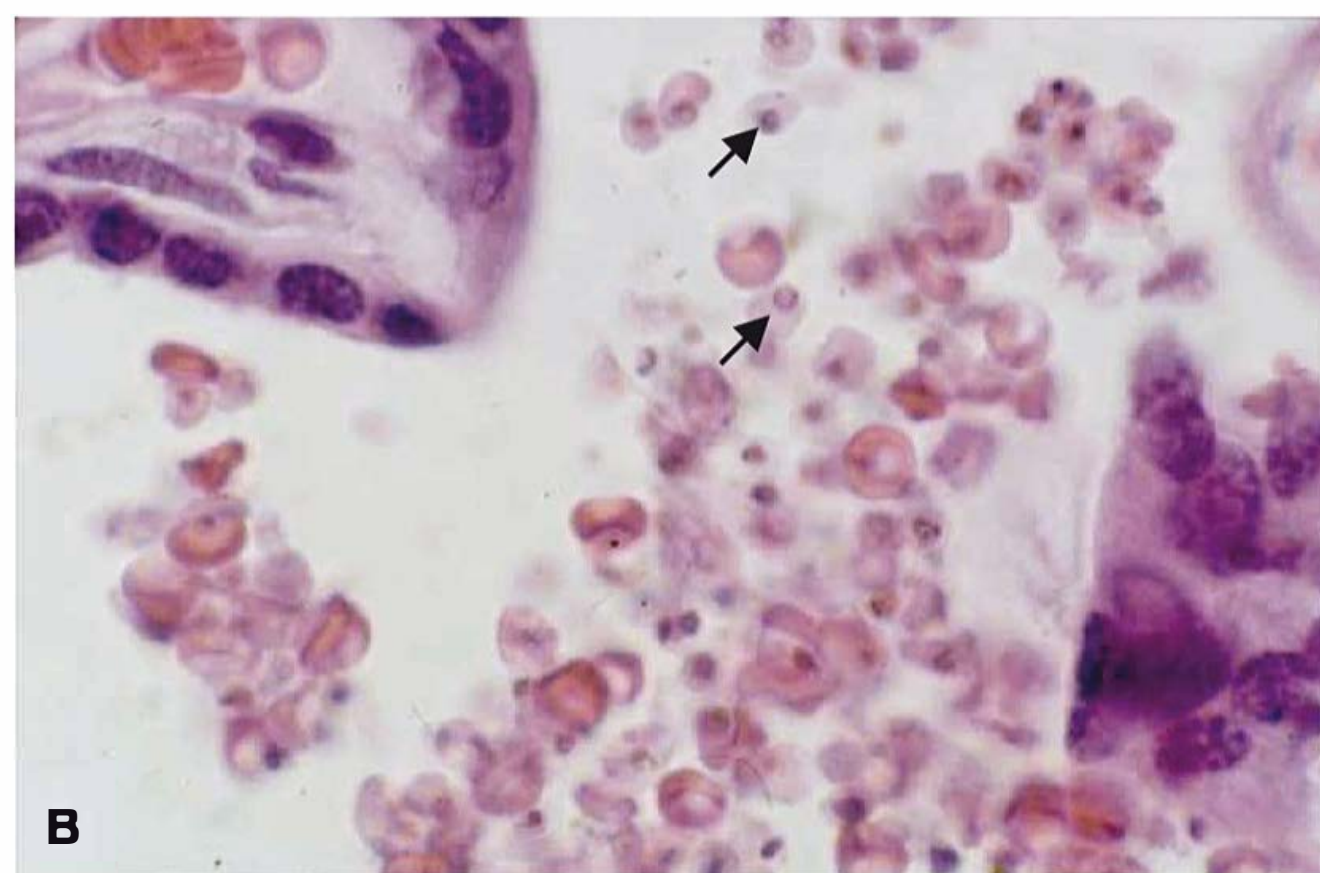
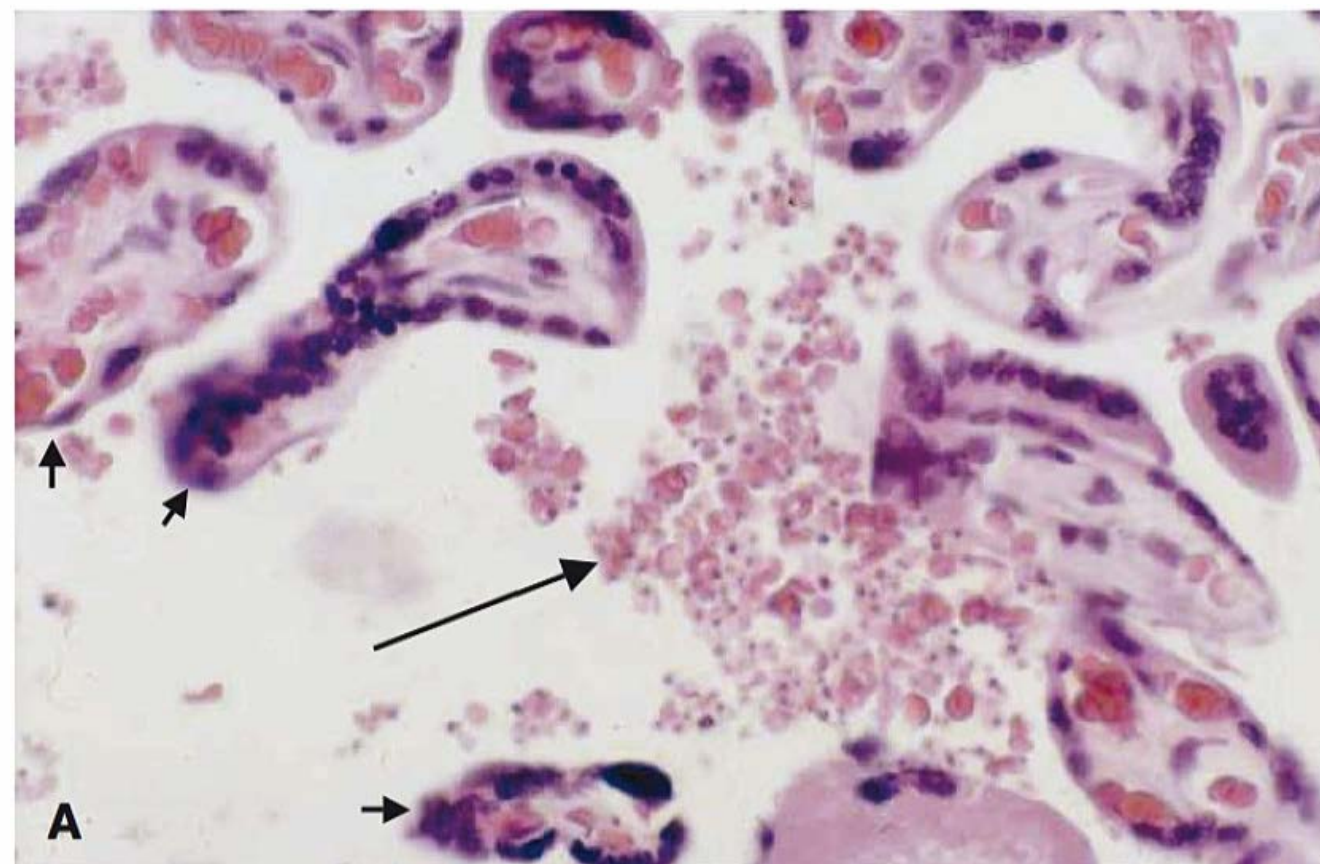
Não há vacina para toxoplasmose, mas a infecção congênita pode ser prevenida por: (1) cozinhar a carne em uma temperatura segura; (2) descascar ou lavar por completo frutas e vegetais; (3) limpar as superfícies de cozimento e utensílios que contenham carne crua, frango, frutos do mar ou frutas e vegetais não lavados; (4) usar luvas quando limpar a sujeira do gato ou delegar esta tarefa; e (5) evitar alimentar gatos com carne crua ou malpassada, mantendo-os dentro de casa. Embora esses passos preventivos sejam recomendados, não existem dados que sustentem sua eficácia (Di Mario, 2009). O desenvolvimento de vacina está sendo ativamente perseguido (Verma, 2012).

### Malária

A malária permanece como crise de saúde global. Em 2010, ocorreram cerca de 219 milhões de casos e 655.000 mortes, principalmente na África subsaariana (Chico, 2012; Organização Mundial da Saúde, 2011). A malária foi efetivamente erradicada na Europa e na maior parte da América do Norte e as taxas de mortalidade no mundo inteiro caíram mais de 25%. Nos Estados Unidos, muitos casos de malária são importados no retorno de militares (Centers for Disease Control and Prevention, 2013j). Transmitida por mosquitos *Anopheles* infectados, cinco espécies de *plasmódio* causam a doença humana: *falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* e *knowlesi* (White, 2012).

### Infecções maternas e fetais

Os achados clínicos são febre, tremores e sintomas iguais aos da gripe, incluindo cefaleia, mialgia e mal-estar, que pode ocorrer em intervalos. Os sintomas são menos graves com as recorrências. A malária pode estar associada à anemia e à icterícia e as infecções *falciparum* podem causar insuficiência renal, coma e morte. Assim, muitos adultos saudáveis, mas infectados em áreas endêmicas, são assintomáticos. As mulheres grávidas, embora muitas vezes assintomáticas, são tidas como tendo mais probabilidade de desenvolver os sintomas tradicionais (Desai, 2007).



**FIGURA 64-10** Fotomicrografia da malária placentária. **A.** Hemácias infectadas múltiplas (*seta preta longa*) são vistas no espaço intervilloso desta placenta. As vilosidades múltiplas cortadas em seção transversal são mostradas e três são realçadas (*setas curtas*). **B.** Magnificação aumentada da imagem (**A**). Eritrócitos múltiplos infectados são vistos e dois são identificados (*setas*).

As infecções de malária durante a gravidez – quer sejam sintomáticas ou assintomáticas – são associadas com taxas aumentadas de morbidade e mortalidade perinatal (Menéndez, 2007; Nosten, 2007; Rogerson, 2007). Os resultados adversos incluem natimorto, parto pré-termo, peso baixo no nascimento e anemia materna. Os dois últimos são documentados com mais frequência (Machado Filho, 2014; McClure, 2013). A infecção materna está associada a 14% de recém-nascidos com peso baixo no nascimento no mundo inteiro (Eisele, 2012). Esses resultados perinatais adversos se correlacionam com altos níveis de parasitemia placentária (Rogerson, 2007). Esta ocorre quando eritrócitos, monócitos e macrófagos infectados por parasitas se acumulam nas áreas vasculares da placenta (**Figura 64-10**). As infecções por *P. falciparum* são as piores e a infecção precoce aumenta o risco de aborto (Desai, 2007). A incidência de malária aumenta significativamente nos dois últimos trimestres e no pós-parto (Diagne, 2000). A malária congênita, contudo, ocorre em menos de 5% dos neonatos de mães infectadas.

### Diagnóstico

A identificação dos parasitos pela avaliação microscópica de um esfregaço sanguíneo é considerada o padrão máximo de diagnóstico. Em mulheres com densidades de parasitos baixa, con-



tudo, a sensibilidade de um microscópio é pobre. Os antígenos específicos da malária agora estão sendo usados como um alvo para o teste diagnóstico rápido. Não apenas sua sensibilidade é ainda um aspecto a ser considerado na gravidez, mas também o fato de esses testes não estarem costumeiramente disponíveis (Fowkes, 2012; Kashif, 2013; White, 2012).

## Tratamento

Os fármacos antimalária mais usados não são contraindicados durante a gravidez. A Organização Mundial da Saúde recomenda que todos os pacientes infectados que moram ou viajam de áreas endêmicas sejam tratados com um regime baseado em artemisinina para malária *falciparum* não complicada. Pouco se sabe sobre esses regimes na gravidez (Mutabingwa, 2013). Os Centers for Disease Control and Prevention (2013g) recomendam usar atovaquona-proguanil ou arteméter-lumefantrina apenas se outras opções de tratamento não estiverem disponíveis ou não forem toleradas.

Os Centers for Disease Control and Prevention (2013g) recomenda que as mulheres grávidas diagnosticadas com malária não complicada causada por *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. falciparum* sensível à cloroquina devem ser tratadas com cloroquina ou hidroxicloroquina. Para mulheres infectadas com *P. falciparum* resistente à cloroquina, mefloquina ou sulfato de quinina mais clindamicina devem ser usados. *P. vivax* resistente à cloroquina deve ser tratado com mefloquina. *P. vivax* ou *P. ovale* sensível à cloroquina deve ser tratado com cloroquina durante toda a gravidez e, depois, primaquina após o parto. Os regimes de tratamento para infecções maláricas não complicadas e graves na gravidez são detalhados em: [www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/clinicians3.html](http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians3.html). Os CDCs também mantêm uma central de atendimento telefônico para recomendações de tratamento.\*

A Organização Mundial da Saúde (2011) permite o uso de terapia preventiva intermitente durante a gravidez, que consiste em pelo menos duas doses de tratamento de sulfadoxina-pirimetamina no segundo e no terceiro trimestres. A análise racional é que cada dose limpará infecções assintomáticas placentárias e fornecerá até seis semanas de profilaxia pós-tratamento. Isso diminuirá a taxa de recém-nascidos com baixo peso no nascimento em áreas endêmicas (Harrington, 2013). Uma metanálise recente sustentou o uso de pelo menos três doses de terapia preventiva intermitente para melhorar o peso no nascimento e diminuir a malária placentária e materna no parto (Kayentao, 2013).

A resistência a todos os fármacos antimaláricos foi relatada, incluindo a artemisinina recentemente adicionada. A Organização Mundial da Saúde recomenda monitoração de rotina de resistência a fármacos antimaláricos e dos regimes de medicação adaptados.

## Prevenção e quimioprofilaxia

O controle e a prevenção da malária se baseiam na quimioprofilaxia quando se estiver em viagem ou vivendo em áreas endêmicas. O controle de vetor também é importante e redes tratadas com inseticidas, inseticidas piretroides e repelentes de insetos com base no *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) diminuem os índices de malária em áreas endêmicas. Estes são bem tolerados na gravidez (Menéndez, 2007). Se a viagem for necessária, a quimioprofilaxia é recomendada.

A profilaxia com cloroquina e hidroxicloroquina é segura e bem tolerada na gravidez. Ela diminui a infecção placentária de 20 para 4% em mulheres infectadas assintomáticas em áreas sem resistência à cloroquina (Cot, 1992). Para viajantes em áreas com *P. falciparum* resistente à cloroquina, a mefloquina atualmente é a única quimioprofilaxia recomendada. A primaquina e a doxiciclina são contraindicadas na gravidez e há dados insuficientes sobre a atovaquona/proguanil para recomendá-la nessa ocasião. Igualmente, a amodiaquina é usada na África, mas os dados são limitados nas mulheres grávidas. Os regimes de quimioprofilaxia mais recentes para a gravidez podem ser obtidos do site da *Travelers Health* dos Centers for Disease Control and Prevention em <http://www.cdc.gov/travel/>. Os CDC também publicaram o *Health Information for International Travel* (The Yellow Book) em: [www.cdc.gov/yellowbook](http://www.cdc.gov/yellowbook).

## Amebíase

A maioria das pessoas infectadas com *Entamoeba histolytica* é assintomática. A disenteria amébrica, contudo, pode ter um curso fulminante durante a gravidez, com febre, dor abdominal e fezes sangrentas. O prognóstico é pior se complicado por um abscesso hepático. O diagnóstico é feito pela identificação de cistos ou trofozoitos de *E. histolytica* em uma amostra das fezes. A terapia é similar àquela das mulheres não grávidas e o metronidazol ou tinidazol é o fármaco preferido para colite amébrica e doença invasiva. As infecções não invasivas podem ser tratadas com paromomicina (Stanley, 2012).

## INFECÇÕES MICÓTICAS

A infecção fúngica disseminada – geralmente pneumonite – durante a gravidez é incomum com coccidioidomicose, blastomicose, criptococose ou histoplasmose. Sua identificação e tratamento são considerados no [Capítulo 51](#).

## INFECÇÕES EMERGENTES

Essas doenças são coletivamente definidas como doenças infecciosas que apareceram recentemente ou tiveram a incidência ou disseminação geográfica aumentada (Jamieson, 2006a,b; Theiler, 2008). As infecções emergentes incluem o vírus do Nilo Ocidental, coronavírus e várias cepas de *influenza A*. Elas também incluem muitos agentes de bioterrorismo.

## Vírus do Nilo Ocidental

Esse flavivírus transmitido por mosquito é um neuropatógeno humano. Desde 1999, os números relatados de infecções humanas e animais aumentaram e a variação geográfica da atividade da doença se expandiu. O ano de 2012 teve o segundo pior surto de casos totais nos Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2013b). A infecção costuma ser adquirida por meio de picadas do mosquito no final do verão ou, talvez, por meio de transfusão sanguínea (Harrington, 2003). O período de incubação é de 3 a 14 dias e a maioria das pessoas tem sintomas brandos ou não apresentam sintomas. Menos de 1% dos adultos infectados desenvolve meningoencefalite ou paralisia flácida aguda (Granwehr, 2004). Os sintomas presentes podem incluir febre, mudança do estado mental, fraqueza muscular e coma (Chapa, 2003; Stewart, 2013).

\* N. de R.T. No Brasil não existe serviço semelhante.



O diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos e na detecção da IgG e IgM do vírus do Nilo Ocidental sérico e IgM no líquido cefalorraquidiano. Não há tratamento antiviral efetivo conhecido e o tratamento é de apoio. A estratégia primária para prevenir a exposição na gravidez é o uso de repelente de insetos contendo DEET, considerado seguro para mulheres grávidas (Koren, 2003). Evitar atividades ao ar livre, água parada e usar roupa de proteção também é aconselhável.

Os efeitos adversos da viremia do Nilo Ocidental na gravidez não são claros. Dados com animais sugerem que os embriões são suscetíveis e um relato de caso de infecção fetal humana em 27 semanas resultou em coriorretinite e leucomalacia dos lobos temporal e occipital grave (Alpert, 2003; Julander, 2006). Das 77 infecções maternas inicialmente relatadas do Registro de Gravidez com o Vírus do Nilo Ocidental, houve quatro abortos, dois abortos eletivos e 72 nascidos vivos, dos quais 6% eram pré-termo (O'Leary, 2006). Três destes 72 recém-nascidos desenvolveram a infecção por vírus do Nilo Ocidental, embora não se possa estabelecer de forma conclusiva que a infecção foi adquirida de modo congênito. Das três malformações principais possivelmente associadas à infecção viral, nenhuma foi definitivamente confirmada. Conclusões similares foram alcançadas por Pridjian e colaboradores (2014), que analisaram dados do Registro do Vírus do Nilo Ocidental dos Centers for Disease Control and Prevention. A transmissão do vírus do Nilo Ocidental através da amamentação é rara (Hinckley, 2007).

### ■ Infecções por coronavírus

Os coronavírus são vírus de RNA de filamento único que são prevalentes no mundo inteiro. Eles são associados a 10 a 35% das gripes comuns, em geral no outono, no inverno e no início da primavera. Em 2002, uma cepa especialmente virulenta de coronavírus – *síndrome respiratória aguda severa* (SARS-CoV) – foi observada pela primeira vez na China. Ela se espalhou rapidamente na Ásia, Europa e Américas do Norte e do Sul. A transmissão é por gotículas ou contato com secreções, líquidos e sujeira infectados. O período de incubação é de 2 a 16 dias e parece haver um padrão trifásico para sua progressão clínica. A primeira semana é caracterizada pelos sintomas prodômicos de febre, mialgias, cefaleia e diarreia. Durante a segunda semana, as pacientes podem sofrer febre recorrente, diarreia aquosa e uma tosse não produtiva seca com dispneia branda. Esses sintomas são coincidentes com a soroconversão da IgG e um declínio da carga viral. A progressão nesse estágio é tida como decorrente de resposta imune ao hospedeiro excessivamente exuberante. A terceira, e às vezes letal, fase – vista em cerca de 20% das pacientes – é a progressão para síndrome da angústia respiratória aguda (Christian, 2004; Peiris, 2003a,b). Os achados pulmonares radiográficos incluem opacidades em vidro fosco e consolidações do espaço aéreo que podem progredir rapidamente dentro de 1 a 2 dias. Essa taxa de fatalidade de caso aproximou-se de 10% nas mulheres não grávidas e foi de até 25% nas mulheres grávidas (Lam, 2004; Wong, 2004). Embora não tenham casos confirmados desde 2004, os Centers for Disease Control and Prevention (2013d) descreveram atualmente SARS-CoV como um “agente selecionado” que tem o potencial de provocar uma ameaça grave à saúde pública e à segurança. Outro coronavírus novo que infecta humanos com um alto índice de fatalidade de caso foi detectado no Oriente Médio em 2012 (MERS-CoV).

## PRECAUÇÕES PARA VIAGEM DURANTE A GRAVIDEZ

As viajantes grávidas enfrentam riscos obstétricos, médicos gerais e de destinos potencialmente perigosos. A International Society for Tropical Medicines possui uma informação pormenorizada disponível em <http://www.istm.org>. Os Centers for Disease Control and Prevention possuem extensas informações sobre viagens com respeito à gravidez e amamentação em suas páginas da *internet* citadas anteriormente.

## BIOTERRORISMO

O bioterrorismo envolve a liberação deliberada de bactérias, vírus e outros agentes infecciosos que causam doenças ou morte. Estes agentes naturais muitas vezes são alterados para aumentar sua capacidade de contágio ou sua resistência à terapia médica. Os médicos devem estar alertas para aumentos significativos no número de pessoas com doenças febris acompanhadas por sintomas respiratórios ou com *rashes* não facilmente associados às doenças comuns. Os médicos são impelidos a contatar seu departamento de saúde estadual ou os Centers for Disease Control and Prevention para informação contemporânea e recomendações. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2013b) recentemente abordou a prontidão de desastre para obstetras. Ele fornece considerações e recomendações gerais para prontidão hospitalar e recomendações específicas aos obstetras.

### ■ Varíola

O vírus da varíola é considerado uma séria arma por causa da alta transmissão e do índice global de fatalidade de caso de 30%. O último caso de varíola nos Estados Unidos foi relatado em 1949 e no mundo todo o último foi relatado na Somália em 1977. A transmissão ocorre com o contato prolongado com pessoas infectadas, líquidos corporais infectados ou objetos contaminados, como roupas. A varíola apresenta um início agudo de febre seguida de um *rash* caracterizado por vesículas ou pústulas firmes, profundas no mesmo estágio de desenvolvimento. Nishiura (2006) e Suarez e Hankins (2002) forneceram revisões sobre a mortalidade e a morbidade materna e perinatal grave causada pela varíola. O índice de fatalidade de caso de varíola na gravidez é de 61% se a mulher grávida não for vacinada. Há um aumento significativo nos índices de natimorto, aborto, trabalho de parto e parto pré-termo, e morte neonatal em gestações complicadas por infecção por varíola.

Como a vacina para varíola atualmente disponível é feita com o vírus da vacina vivo, a gravidez deve ser retardada por quatro semanas por causa do risco de vacinia fetal, uma complicação rara, porém séria. A vacinação inadvertida durante a gravidez não foi, contudo, associada a malformações fetais ou parto pré-termo. Além disso, nenhum caso de vacinia fetal foi relatado com exposição à vacina para varíola de segunda geração (Ryan, 2008a,b). O Registro de Vacina para Varíola na Gravidez permanece ativo e as mulheres vacinadas ainda estão sendo inscritas.

### ■ Antraz

O *Bacillus anthracis* é uma bactéria aeróbia gram-positiva, formadora de esporos. Ela pode causar três tipos principais de



antraz clínico: por inalação, cutâneo e gastrointestinal (Holty, 2006; Swartz, 2001; Sweeney, 2011). Os ataques bioterroristas com antraz de 2001 envolveram o antraz de inalação (Inglesby, 2002). Os esporos são inalados e depositados nos alvéolos, engolfados pelos macrófagos e germinados nos linfonodos do mediastino. Em geral, o período de incubação é de menos de uma semana, mas pode ser de até dois meses. Os sintomas iniciais não são específicos e incluem febre de grau baixo, tosse pouco produtiva, mal-estar e mialgias. Em 1 a 5 dias do início do sintoma, o segundo estágio é anunciado pelo início abrupto da angústia respiratória grave e febres altas. A mediastinite e a linfadenite torácica hemorrágica são comuns, e há um mediastino ampliado na radiografia torácica. Os índices de fatalidade de caso com o antraz por inalação são altos, mesmo com a terapia agressiva de apoio e por antibióticos (Dixon, 1999; Holty, 2006).

O antraz que afeta mulheres grávidas e seu tratamento foram recentemente revisados por Meaney-Delman e colaboradores (2012, 2013). Eles relataram dados sobre 20 mulheres grávidas e no pós-parto. O índice de mortalidade global foi de 80% com um índice de perda fetal ou neonatal de 60%. É importante salientar que muitos casos foram publicados antes do surgimento dos antibióticos.

Os regimes para profilaxia de antraz pós-exposição são administrados por dois meses. O American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) e os Centers for Disease Control and Prevention (Wright, 2010) recomendam que as mulheres grávidas e lactantes assintomáticas com exposição documentada ao *B. anthracis* recebam a profilaxia pós-exposição com ciprofloxacino, 500 mg oralmente duas vezes/dia durante 60 dias. Amoxicilina, 500 mg oralmente três vezes/dia, pode ser substituída se a cepa for provada sensível. No caso de alergia ao ciprofloxacino na alergia ou resistência à penicilina, doxiciclina, 100 mg oralmente duas vezes/dia, é administrada durante 60 dias. Os riscos do antraz superam de longe quaisquer riscos fetais da doxiciclina (Meaney-Delman, 2013).

A vacina contra o antraz é um produto de célula livre, inativada, que requer seis injeções durante 18 meses. Em geral, a vacinação é evitada na gravidez porque não existem dados seguros. Relatos de vacinação inadvertida de mulheres grávidas com vacina contra o antraz não encontraram aumento significativo de malformações fetais ou índices de aborto (Ryan, 2008c; Wiesen, 2002). A vacina contra o antraz é um adjuvante essencial à profilaxia antimicrobiana pós-exposição, mesmo na gravidez (Wright, 2010).

## Outros agentes de bioterrorismo

Outros agentes de bioterrorismo de categoria A incluem *Francisella tularensis* – tularemia, *Clostridium botulinum* – botulismo, *Yersinia pestis* – peste e febres hemorrágicas virais – por exemplo, Ebola, Marburg, Lassa e Machupo. Agentes múltiplos também são listados como categorias B e C. As orientações para estes agentes biológicos estão evoluindo e são detalhadas no site de bioterrorismo dos Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.emergency.cdc.gov>.

## REFERÊNCIAS

Adams LL, Gungor S, Turan S, et al: When are amniotic fluid viral PCR studies indicated in prenatal diagnosis? *Prenat Diagn* 32(1):88, 2012  
Adams Waldorf KM, McAdams RM: Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* 146(5):R151, 2013

Allenberger F, Wagner M: Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect* 16:16, 2010  
Alpert SG, Ferguson J, Noël L-P: Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* 136:722, 2003  
American Academy of Pediatrics: Measles. In Pickering IK (ed): *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2006, p 441  
American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists: *Guidelines for Prenatal Care*, 7th ed. Washington, 2012, p 434  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of asymptomatic pregnant or lactating women exposed to anthrax. Committee Opinion No. 268, February 2002, Reaffirmed 2009  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Influenza vaccination during pregnancy. Committee Opinion No. 468, October 2010  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Integrating immunizations into practice. Committee Opinion No. 558, April 2013a  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Hospital disaster preparedness for obstetricians and facilities providing maternity care. Committee Opinion No. 555, March 2013b  
American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Committee Opinion No. 485, April 2011, Reaffirmed 2013c  
Andrews WW, Schelonka R, Waites K, et al: Genital tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Obstet Gynecol* 111:113, 2008  
Auriti C, Piersigilli F, De Gasperis MR, et al: Congenital varicella syndrome: still a problem? *Fetal Diagn Ther* 25(2):224, 2009  
Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, et al: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 97:443, 2001  
Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, et al: Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 26(9):830, 2007  
Banatvala JE, Brown DW: Rubella. *Lancet* 363:1127, 2004  
Bates T: Poliomyelitis in pregnancy, fetus and newborn. *Am J Dis Child* 90:189, 1955  
Baud D, Greub G: Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect* 17:1312, 2011  
Beigi RH, Bunge K, Song Y, et al: Epidemiologic and economic effect of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in obstetrics. *Obstet Gynecol* 113(5):983, 2009  
Böddinghaus BK, Ludwig RJ, Kaufmann R, et al: Leprosy in a pregnant woman. *Infection* 35:37, 2007  
Bohlke K, Galil K, Jackson LA, et al: Postpartum varicella vaccination: is the vaccination virus excreted in breast milk? *Obstet Gynecol* 102:970, 2003  
Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NC, et al: Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol* 49(10):3514, 2011  
Boucher M, Yonekura ML: Perinatal listeriosis (early onset): correlation of antenatal manifestations and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 68:593, 1986  
Britton WJ, Lockwood DN: Leprosy. *Lancet* 363:1209, 2004  
Broliden K, Tolevenstam T, Norbeck O: Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med* 260:285, 2006  
Brown GC, Karunas RS: Relationship of congenital anomalies and maternal infection with selected enteroviruses. *Am J Epidemiol* 95:207, 1972  
Brown KE: Chapter 184. Parvovirus infections. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012  
Butchko AR, Jordan JA: Comparison of three commercially available serologic assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera of pregnant women. *J Clin Microbiol* 42:3191, 2004  
Butterly A, Schmidt U, Wiener-Kronish J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, its relationship to nosocomial infection, and efficacy of control methods. *Anesthesiology* 113:1453, 2010  
Cartwright EJ, Jackson KA, Johnson SD, et al: Listeriosis outbreaks and associated food vehicles, United States, 1998–2008. *Emerg Infect Dis* 19:1, 2013  
Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 56(4):1, 2007  
Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococci disease. Revised guidelines from the CDC. *MMWR* 59(10):1, 2010  
Centers for Disease Control and Prevention: Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)—United States, April 2009–August 2010. *MMWR* 60(35):1193, 2011



- Centers for Disease Control and Prevention: FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR* 61(12):212, 2012a
- Centers for Disease Control and Prevention: Multistate outbreak of listeriosis linked to whole cantaloupes from Jensen Farms, Colorado. Final Update August 27, 2012b. Available at: <http://www.cdc.gov/listeria/outbreaks/cantaloupes-jensen-farms>. Accessed October 21, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Summary of notifiable diseases—United States, 2010. *MMWR* 59(53):1, 2012c
- Centers for Disease Control and Prevention: Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B *Streptococcus*, 2012. 2013a. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs12.pdf>. Accessed October 21, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Final 2012 West Nile virus update. 2013b. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile>. Accessed October 21, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases: shigellosis. 2013c. Available at: <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/shigellosis/#threat>. Accessed October 21, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention. Novel coronavirus 2012–2013. 2013d. Available at: <http://www.cdc.gov/coronavirus/ncv>. Accessed October 21, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013–2014. *MMWR* 62(7):1, 2013e
- Centers for Disease Control and Prevention: Seasonal influenza (flu): guidance for clinicians on the use of rapid influenza diagnostic tests. 2013f. Available at: [http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician\\_guidance\\_ridt.htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm). Accessed October 21, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States). Part 3: Alternatives for pregnant women and treatment of severe malaria. 2013g. Available at: [http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/clinicians3.html](http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians3.html). Accessed October 21, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Updated recommendations for use of VariZIG—United States, 2013. *MMWR* 62(28):574, 2013h
- Centers for Disease Control and Prevention: Vital signs: listeria illnesses, deaths, and outbreaks—United States, 2009–2011. *MMWR* 62(22):148, 2013i
- Centers for Disease Control and Prevention: Malaria surveillance—United States, 2011. *MMWR* 62:1, 2013j
- Chan BT, Hohmann E, Barshak MB, et al: Treatment of listeriosis in first trimester of pregnancy. *Emerg Infect Dis* 19:839, 2013
- Chan KL, Levi K, Towner KJ, et al: Evaluation of the sensitivity of a rapid polymerase chain reaction for detection of group B streptococcus. *J Obstet Gynaecol* 26:402, 2006
- Chandra PC, Patel H, Schiavello HJ, et al: Successful pregnancy outcome after complicated varicella pneumonia. *Obstet Gynecol* 92:680, 1998
- Chapa JB, Ahn JT, DiGiovanni LM, et al: West Nile virus encephalitis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:229, 2003
- Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, et al: Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 30(1):41, 2011
- Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al: Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 356:1121, 2007
- Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR: Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 22(1):99, 2009
- Chen YH, Lin HC, Lin HC: Increased risk of adverse pregnancy outcomes among women affected by herpangina. *Am J Obstet Gynecol* 203(1):49.e1, 2010
- Chico RM, Mayaud P, Ariti C, et al: Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa. *JAMA* 307(19):2079, 2012
- Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, et al: Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 38:1420, 2004
- Cohen JI: Enteroviruses and Reoviruses. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Conlin AM, Bukowski AT, Sevick CJ, et al: Safety of the pandemic H1N1 influenza vaccine among pregnant U.S. military women and their newborns. *Obstet Gynecol* 121(3):511, 2013
- Coonrod DV, Jack BW, Boggess KA, et al: The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. *Am J Obstet Gynecol* 199(6 Suppl 2):S290, 2008
- Cortina-Borja, M Tan HK, Wallon M, et al: Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 7(10):1, 2010
- Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, et al: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 187:1290, 2002
- Cot M, Roisin A, Barro D, et al: Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: results of a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 46:21, 1992
- Coughlin LB, McGuigan J, Haddad NG, et al: *Salmonella* sepsis and miscarriage. *Clin Microbiol Infect* 9:866, 2002
- Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al: Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 107:1315, 2006
- Crane J: Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 24:727, 2002
- Creech CB, Litzner B, Talbot TR, et al: Frequency of detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from rectovaginal swabs in pregnant women. *Am J Infect Control* 38:72, 2010
- Dahlquist G, Frisk G, Ivarsson SA, et al: Indications that maternal coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood-onset IDDM. *Diabetologia* 38:1371, 1996
- de Haan TR, Beersman MF, Oepkes D, et al: Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters. *Prenat Diagn* 27:46, 2007
- de Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, et al: Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 206:204.e1, 2012
- de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, et al: Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 31(5):419, 2011
- Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, et al: Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:232, 2001
- Dembinski J, Eis-Hübinger AM, Maar J, et al: Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. *Arch Dis Child* 88:219, 2003
- Demmler GJ: Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 13:315, 1991
- Desai M, O ter Kuile F, Nosten F, et al: Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 7:93, 2007
- Deutscher M, Lewis M, Zell ER, et al: Incidence and severity of invasive *Streptococcus pneumoniae*, Group A *Streptococcus*, and Group B *Streptococcus* infections among pregnant and postpartum women. *Clin Infect Dis* 53:114, 2011
- Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, et al: Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *N Engl J Med* 343:598, 2000
- Dildy GA III, Martens MG, Faro S, et al: Typhoid fever in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 35:273, 1990
- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al: Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006171, 2009
- Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, et al: Anthrax. *N Engl J Med* 341:815, 1999
- Dolin R: Influenza. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Dubey JP: Sources of *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Until rates of congenital toxoplasmosis fall, control measures are essential. *BMJ* 321:127, 2000
- Duncan ME: Babies of mothers with leprosy have small placentae, low birth weights and grow slowly. *BJOG* 87:461, 1980
- Duncan ME, Fox H, Harkness RA, et al: The placenta in leprosy. *Placenta* 5:189, 1984
- Dunn D, Wallon M, Peyron F et al: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling. *Lancet* 353: 1829, 1999
- Eisele TP, Larsen DA, Anglewicz PA, et al: Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *Lancet Infect Dis* 12:942, 2012
- Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD: Teratogen update: Lyme disease. *Teratology* 64:276, 2001
- Enders G, Bäder U, Lindemann L, et al: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 21:362, 2001
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 343:1548, 1994



- Enders M, Klingel K, Weidner A, et al: Risk of fetal hydrops and non-hydrotic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 49(3):163, 2010
- Enders M, Schalasta G, Baisch C, et al: Human parvovirus B19 infection during pregnancy—value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol* 35:400, 2006
- Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al: Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 24:513, 2004
- Fairlie T, Zell ER, Schrag S: Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset Group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 121(3):570, 2013
- Forcade NA, Wiederhold NP, Ryan L, et al: Antibacterials as adjuncts to incision and drainage for adults with purulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin infections. *Drugs* 72:339, 2012
- Forsnes EV, Eggleston MK, Wax JR: Differential transmission of adenovirus in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 91:817, 1998
- Fowkes FJI, McGready R, Cross NJ, et al: New insights into acquisition, boosting, and longevity of immunity to malaria in pregnant women. *J Infect Dis* 206:1612, 2012
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 289:1008, 2003
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 326:663, 1992
- Fowler SL: A light in the darkness: predicting outcomes for congenital cytomegalovirus infections. *J Pediatr* 137:4, 2000
- Freeman K, Oakley L, Pollak A, et al: Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG* 112:31, 2005
- Goldenberg RL, Thompson C: The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 189:861, 2003
- Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK: Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis* 197:1226, 2008
- Goulet V, Hebert M, Hedberg C, et al: Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. *Clin Infect Dis* 54(5):652, 2012
- Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, et al: West Nile virus: where are we now? *Lancet Infect Dis* 4:547, 2004
- Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, et al: Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 183:476, 2000
- Hamilton SM, Stevens DL, Bryant AE: Pregnancy-related Group A streptococcal infections: temporal relationship between bacterial acquisition, infection onset, clinical findings, and outcome. *Clin Infect Dis* 57:870, 2013
- Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al: Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia. *J Infect Dis* 185:422, 2002
- Harjulehto T, Aro T, Hovi T, et al: Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1:771, 1989
- Harrington T, Kuehnert MJ, Lanciotti RS, et al: West Nile virus infection transmitted by blood transfusion. *Transfusion* 43:1018, 2003
- Harrington WE, Morrison R, Fried M, et al: Intermittent preventive treatment in pregnant women is associated with increased risk of severe malaria in their offspring. *PLoS One* 8(2):e56183, 2013
- Hayes EB, Piesman J: How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 348:2424, 2003
- Hedriana HL, Mitchell JL, Williams SB: *Salmonella typhi* chorioamnionitis in a human immunodeficiency virus–infected pregnant woman. *J Reprod Med* 40:157, 1995
- Helali NE, Giovannrandi Y, Guyot K, et al: Cost and effectiveness of intrapartum Group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries. *Obstet Gynecol* 119(4):822, 2012
- Hinckley AF, O’Leary DR, Hayes EB: Transmission of West Nile virus through breast milk seems to be rare. *Pediatrics* 119:e666, 2007
- Holty JE, Bravata DM, Liu H, et al: Systemic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med* 144:270, 2006
- Hotop A, Hlobil H, Gross U: Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 54(11):1545, 2012
- Howard MJ, Doyle TJ, Koster FT, et al: Hantavirus pulmonary syndrome in pregnancy. *Clin Infect Dis* 29:1538, 1999
- Huang YC, Chao AS, Chang YJ, et al: Association of *Staphylococcus aureus* colonization in parturient mothers and their babies. *Pediatr Infect Dis J* 28:742, 2009
- Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ: Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol* 20:311, 2010
- Hyoti H, Hiltunen M, Knik M, et al: Childhood diabetes in Finland (DiMe) study group: a prospective study of the role of Coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes* 44:652, 1995
- Inglesby TV, O’Toole T, Henderson DA, et al: Anthrax as a biological weapon, 2002. *JAMA* 287:2236, 2002
- Irving WL, James DK, Stephenson T, et al: Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 107:1282, 2000
- Jamieson DJ, Kissin DM, Bridges CB, et al: Benefits of influenza vaccination during pregnancy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 207(3 Suppl):S17, 2012
- Jamieson DJ, Ellis JE, Jernigan DB, et al: Emerging infectious disease outbreaks: old lessons and new challenges for obstetrician-gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 194:1546, 2006a
- Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA: Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 12:1638, 2006b
- Janakiraman V: Listeriosis in pregnancy: diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Obstet Gynecol* 1(4):179, 2008
- Jimenez-Truque N, Tedeschi S, Saye EJ, et al: Relationship between maternal and neonatal *Staphylococcus aureus* colonization. *Pediatrics* 129:e1252, 2012
- Julander JG, Winger QA, Rickords LF, et al: West Nile virus infection of the placenta. *Virology* 347:175, 2006
- Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, et al: High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 37:15, 2009
- Kashif AH, Adam GK, Mohammed AA, et al: Reliability of rapid diagnostic test for diagnosing peripheral and placental malaria in an area of unstable malaria transmission in Eastern Sudan. *Diagn Pathol* 8:59, 2013
- Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, et al: Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa. *JAMA* 309(6):594, 2013
- Kenneson A, Cannon MJ: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 17:253, 2007
- Khandaker G, Marshall H, Peadon E, et al: Congenital and neonatal varicella: impact of the national varicella vaccination programme in Australia. *Arch Dis Child* 96(5):453, 2011
- Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, et al: Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events. *Obstet Gynecol* 122(3):659, 2013
- Kim K, Kasper LH: Toxoplasma Infections. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143:16, 2003
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al: Active bacterial core surveillance (ABCs) MRSA investigators: invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 298:1763, 2007
- Koren G, Matsui D, Bailey B: DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ* 169:209, 2003
- Koro’lkova EL, Lozovskaia LS, Tadtava LI, et al: The role of prenatal coxsackie virus infection in the etiology of congenital heart defects in children. *Kardiologia* 29:68, 1989
- Kurppa K, Holmberg PC, Kuosma E, et al: Anencephaly and maternal common cold. *Teratology* 44:51, 1991
- Laibl VR, Sheffield JS, Roberts S, et al: Clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 106:461, 2005
- Lam CM, Wong SF, Leung TN, et al: A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 111:771, 2004
- Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al: Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 118(2):175, 2011a
- Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, et al: Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 118:1155, 2011b
- Lareau SM, Meyn L, Beigi RH: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as the most common cause of perineal abscesses. *Infect Dis Clin Pract* 18:258, 2010



- Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al: Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 176(9):803, 2012
- Le Monnier A, Autret N, Join-Lambert OF, et al: ActA is required for crossing of the fetoplacental barrier by *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* 75:950, 2007
- Lee IW, Kang L, Hsu HP, et al: Puerperal mastitis requiring hospitalization during a nine-year period. *Am J Obstet Gynecol* 203:332.e1, 2010
- Liesnard C, Donner C, Brancart F, et al: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 95:881, 2000
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52:e18, 2011
- Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, et al: Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 140:244, 1994
- Machado Filho AC, da Costa EP, da Costa EP, et al: Effects of vivax malaria acquired before 20 weeks of pregnancy on subsequent changes in fetal growth. *Am J Trop Med Hyg* January 13, 2014 [Epub ahead of print]
- Malinger G, Lev D, Zahalka N, et al: Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:28, 2003
- Mandelbrot L: Fetal varicella—diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn* 32(6):511, 2012
- Maraspin V, Ružić-Sabljčić E, Pleterski-Rigler D, et al: Pregnant women with erythema migrans and isolation of borreliae from blood: course and outcome after treatment with ceftriaxone. *Diagn Microbiol Infect Dis* 71(4):446, 2011
- Marin M, Güris D, Chaves SS, et al: Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 56(4):1, 2007
- Marin M, Watson TL, Chaves SS, et al: Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995–2005. *J Infect Dis* 197(Suppl 2):S94, 2008
- Mason KL, Aronoff DM: Postpartum group A streptococcus sepsis and maternal immunology. *Am J Reprod Immunol* 67:91, 2012
- McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S, et al: Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD008371, 2011
- McClure EM, Goldenberg RL, Dent AE, et al: A systematic review of the impact of malaria prevention in pregnancy on low birth weight and maternal anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 121:103, 2013
- McClure EM, Goldenberg RL: Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med* 14(4):182, 2009
- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 62(4):1, 2013
- McLeod R, Boyer KM, Lee D, et al: Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981–2009). *Clin Infect Dis* 54(11):1595, 2012
- Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Beigi RH, et al: Prophylaxis and treatment of anthrax in pregnant women. *Obstet Gynecol* 122(4):885, 2013
- Meaney-Delman D, Zotti ME, Rasmussen SA, et al: Anthrax cases in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 120(6):1439, 2012
- Mendelson E, Aboundy Y, Smetana Z, et al: Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* 21:350, 2006
- Menéndez C, D'Alessandro U, ter Kuile FO: Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. *Lancet Infect Dis* 7:126, 2007
- Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 2:781, 1982
- Modlin F: Perinatal echovirus and group B coxsackievirus infections. *Clin Perinatol* 15:233, 1988
- Montoya JG, Remington JS: Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 47:554, 2008
- Montoya JG, Liesenfeld O: Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965, 2004
- Moschella SL: An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol* 51:417, 2004
- Moss WJ: Measles (rubeola). In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Munoz FM: Safety of influenza vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 207(3 Suppl):S33, 2012
- Mutabingwa TK, Adam I: Use of artemether-lumefantrine to treat malaria during pregnancy: what do we know and need to know? *Expert Rev Anti Infect Ther* 11(2):125, 2013
- Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, et al: Listeriosis during pregnancy. *Medicine* 81:260, 2002
- Mylonas I: Borreliosis during pregnancy: a risk for the unborn child? *Vector Borne Zoonotic Dis* 11(7):891, 2011
- Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, et al: Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med* 367(20):1883, 2012
- Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, et al: Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 109(1):42, 2007
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 148:1094, 1998
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353:1350, 2005
- Nigro G, Adler SP, Parruti G, et al: Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy—a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis* 205:215, 2012
- Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, et al: Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 110:572, 2003
- Nishiura H: Smallpox during pregnancy and maternal outcomes. *Emerg Infect Dis* 12:1119, 2006
- Norbeck O, Papadogiannakis N, Petersson K, et al: Revised clinical presentation of parvovirus B19—associated intrauterine fetal death. *Clin Infect Dis* 35:1032, 2002
- Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, et al: Maternal safety of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women. *Obstet Gynecol* 121(3):519, 2013
- Nosten F, McGready R, Mutabingwa T: Case management of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 7:118, 2007
- Ohji G, Satoh H, Satoh H, et al: Congenital measles caused by transplacental infection. *Pediatr Infect Dis J* 28(2):166, 2009
- Ohlsson A, Shah VS: Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007467, 2013
- O'Leary DR, Kuhn S, Kniss KL, et al: Birth outcomes following West Nile virus infection of pregnant women in the United States: 2003–2004. *Pediatrics* 117:e537, 2006
- Ornoy A, Tenenbaum A: Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol* 21:446, 2006
- Paryani SG, Arvin AM: Intrauterine infection with varicella zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 314:1542, 1986
- Pass RF: Day-care centers and the spread of cytomegalovirus and parvovirus B19. *Pediatr Ann* 20:419, 1991
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al: Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 361:1767, 2003a
- Peiris JS, Yeun KY, Osterhaus AD, et al: The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 349:2431, 2003b
- Peques DA, Miller SI: Salmonellosis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Peters CJ: Infections caused by arthropod- and rodent-borne viruses. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al: A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 33:751, 2013
- Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al: Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ* 342:d3214, 2011
- Pimentel JD, Meier FA, Samuel LP: Chorioamnionitis and neonatal sepsis from community-acquired MRSA. *Emerg Infect Dis* 15:2069, 2009
- Pinter DM, Mandel J, Hulten KG, et al: Maternal-infant perinatal transmission of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Am J Perinatol* 26:145, 2009
- Plourd DM, Austin K: Correlation of a reported history of chickenpox with seropositive immunity in pregnant women. *J Reprod Med* 50:779, 2005
- Pouillot R, Hoelzer K, Jackson KA, et al: Relative risk of listeriosis in foodborne diseases active surveillance network (FoodNet) sites according to age, pregnancy, and ethnicity. *Clin Infect Dis* 54(Suppl 5):S405, 2012



- Pridjian G, Sirois P, McRae R, et al: A prospective study of pregnancy and newborn outcomes in mothers with West Nile virus (WNV) illness during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 210:S197, 2014
- Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, et al: Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn* 32(9):897, 2012
- Pulver LS, Hopfenbeck MM, Young PC, et al: Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis. *J Perinatol* 29:20, 2009
- Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, et al: Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat Rev Microbiol* 10(2):87, 2012
- Raghupathy R: Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 13:219, 2001
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM: Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol* 207(3 Suppl):S3, 2012
- Reddy P, Qi C, Zembower T, et al: Postpartum mastitis and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 13: 298, 2007
- Reef SE, Frey TK, Theal K, et al: The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA* 287:464, 2002
- Reef SE, Plotkin S, Cordero JS, et al: Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 31:85, 2000
- Revello MG, Gerna G: Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 29:71, 2004
- Revello MG, Furione M, Zavattoni M, et al: Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *J Infect Dis* 197:593, 2008
- Rogers BB: Parvovirus B19: twenty-five years in perspective. *Pediatr Dev Pathol* 2:296, 1999
- Rogers VL, Sheffield JS, Roberts SW, et al: Presentation of seasonal influenza A in pregnancy: 2003–2004 influenza season. *Obstet Gynecol* 115(5):924, 2010
- Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, et al: Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis* 7:105, 2007
- Ross SA, Novak Z, Pati S, et al: Mixed infection and strain diversity in congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 204:1003, 2011
- Rotas M, McCalla S, Liu C, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia arising from an infected episiotomy site. *Obstet Gynecol* 109:533, 2007
- Rubin S, Carbone KM: Mumps. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Ryan MA, Gumbs GR, Conlin AS, et al: Evaluation of preterm births and birth defects in liveborn infants of US military women who received smallpox vaccine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82(7):533, 2008a
- Ryan MA, Seward JF: Pregnancy, birth and infant health outcomes from the National Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry, 2003–2006. *Clin Infect Dis* 46(Suppl 3):S221, 2008b
- Ryan MA, Smith TC, Seveck CJ: Birth defects among infants born to women who received anthrax vaccine in pregnancy. *Am J Epidemiol* 168:434, 2008c
- Saxén L, Holmberg PC, Kurppa K, et al: Influenza epidemics and anencephaly. *Am J Public Health* 80:473, 1990
- Schild RL, Bald R, Plath H, et al: Intrauterine management of fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:151, 1999
- Schoen RT: Editorial comment: better laboratory testing for Lyme disease: no more Western blot. *Clin Infect Dis* 57(3):341, 2013
- Schrag SJ, Arnold KE, Mohle-Boetani JC, et al: Prenatal screening for infectious diseases and opportunities for prevention. *Obstet Gynecol* 102:753, 2003
- Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, et al: Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 57:1, 1998
- Sheffield JS: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in obstetrics. *Am J Perinatol* 30(2):125, 2013
- Sheffield JS, Greer LG, Rogers VL, et al: Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 120(3):532, 2012
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 55(10):1279, 2012
- Siegel M: Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis: results of a cohort study. *JAMA* 226:1521, 1973
- Siegel M, Fuerst HT: Low birth weight and maternal virus diseases: a prospective study of rubella, measles, mumps, chickenpox, and hepatitis. *JAMA* 197:88, 1966
- Siegel M, Goldberg M: Incidence of poliomyelitis in pregnancy. *N Engl J Med* 253:841, 1955
- Silk BJ, Date KA, Jackson KA, et al: Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004–2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin Infect Dis* 54(Suppl 5): S396, 2012
- Silk BJ, Mahon BE, Griffin PM, et al: Vital signs: *Listeria* illness, deaths, and outbreaks—United States, 2009–2011. *MMWR* 62(22):448, 2013
- Skjöldebrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, et al: Parvovirus B19 infection: association of third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG* 107:476, 2000
- Sperling RS, Engel SM, Wallenstein S, et al: Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination received during pregnancy or postpartum. *Obstet Gynecol* 119(3):631, 2012
- Stafford IA, Stewart RD, Sheffield JS, et al: Efficacy of maternal and neonatal chemoprophylaxis for early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 120(1):123, 2012
- Stagno S, Tinker MK, Elrod C, et al: Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol* 21(6):930, 1985
- Stanley SL: Amebiasis and infection with free-living amebas. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Steere AC: Lyme borreliosis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Steinhoff MC, Omer SB: A review of fetal and infant protection associated with antenatal influenza immunization. *Am J Obstet Gynecol* 207(3 Suppl): S21, 2012
- Sterkers Y, Pratlong F, Albaba S, et al: Novel interpretation of molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis according to gestational age at the time of maternal infection. *J Clin Microbiol* 50(12):3944, 2012
- Stewart RD, Bryant SN, Sheffield JS: West Nile virus infection in pregnancy. Case report. *Infect Dis* 2013:351872, 2013
- Suarez VR, Hankins GDV: Smallpox and pregnancy: from eradicated disease to bioterrorist threat. *Obstet Gynecol* 100:87, 2002
- Svensson-Arvelund J, Ernerudh J, Buse E, et al: The placenta in toxicology. Part II: systemic and local immune adaptations in pregnancy. *Toxicol Pathol* 42(2):327, 2014
- Swartz MN: Recognition and management of anthrax—an update. *N Engl J Med* 345:1621, 2001
- Sweeney DA, Hicks CW, Cui X, et al: Anthrax infection. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1333, 2011
- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group: Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 369:115, 2007
- Tassin M, Martinovic J, Mirand A, et al: A case of congenital echovirus 11 infection acquired early in pregnancy. *J Clin Virol* 59:71, 2014
- Theiler RN, Rasmussen SA, Treadwell TA, et al: Emerging and zoonotic infections in women. *Infect Dis Clin North Am* 22:755, 2008
- Thurman AR, Satterfield RM, Soper DE: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a common cause of vulvar abscesses. *Obstet Gynecol* 112:538, 2008
- Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, et al: Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet* 357:1494, 2001
- Top KA, Huard RC, Fox Z, et al: Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* anovaginal colonization in pregnant women in 2005 versus 2009. *J Clin Microbiol* 48:3675, 2010
- Topalovski M, Yang SS, Boonpasat Y: Listeriosis of the placenta: clinicopathologic study of seven cases. *Am J Obstet Gynecol* 169:616, 1993
- Towbin JA, Griffin LD, Martin AB, et al: Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: diagnosis by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 13:144, 1994
- Tudela CM, Stewart RD, Roberts SW, et al: Intrapartum evidence of early-onset group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 119(3):626, 2012
- United States Department of Health and Human Services: A summary of Hansen's disease in the United States, 2009. May 2011. Available at: <http://www.hrsa.gov/hansensdisease/pdfs/hansens2009report.pdf>. Accessed October 21, 2013
- Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, et al: Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA* 281:1099, 1999



- Varma JK, Samuel MC, Marcus R, et al: *Listeria monocytogenes* infection from foods prepared in a commercial establishment: a case-control study of potential sources of sporadic illness in the United States. *Clin Infect Dis* 44:521, 2007
- Verma R, Khanna P: Development of *Toxoplasma gondii* vaccine: a global -challenge. *Hum Vaccin Immunother* 9(2):291, 2012
- Villard O, Breit L, Cimon B, et al: Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 20(2):197, 2013
- Visentin S, Manara R, Milanese L, et al: Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis* 55(4):497, 2012
- Viskari H, Knip M, Tauriainen S, et al: Maternal enterovirus infection as a risk factor for type 1 diabetes in the exposed offspring. *Diabetes Care* 35(6):1328, 2012
- Voetsch AC, Angulo FJ, Jones TF, et al: Reduction in the incidence of invasive listeriosis in foodborne diseases active surveillance network sites, 1996–2003. *Clin Infect Dis* 44:513, 2007
- von Kaisenberg CS, Jonat W: Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:280, 2001
- Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al: Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 56(9):1223, 2013
- Walsh CA, Mayer EQ, Baxi LV: Lyme disease in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 62:41, 2006
- Wang C, Zhang X, Bialek S, et al: Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 52:e11, 2011
- Warner MJ, Ozanne SE: Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J* 427:333, 2010
- Webster WS: Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 58:13, 1998
- Weiffenbach J, Bald R, Gloning KP, et al: Serological and virological analysis of maternal and fetal blood samples in prenatal human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 205(5):782, 2012
- Wendel GD Jr, Leveno KJ, Sánchez PJ, et al: Prevention of neonatal group B streptococcal disease: a combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obstet Gynecol* 186:618, 2002
- Wessels MR: Streptococcal infections. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- White NJ, Breman JG, Osler W: Malaria. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Whitley RJ: Varicella-Zostervirus infections. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Wiesen AR, Littell CT: Relationship between pre-pregnancy anthrax vaccination and pregnancy and birth outcomes among U.S. army women. *JAMA* 287:1556, 2002
- Wilson E, Goss MA, Marin M, et al: Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 years of the pregnancy registry. *J Infect Dis* 197(Suppl 2): S178, 2008
- Wing EJ, Gregory SH: *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J Infect Dis* 185:S18, 2002
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al: Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 191:292, 2004
- World Health Organization: Long term effects of breastfeeding: a systematic review, 2013. Available at: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/breastfeeding\\_long\\_term\\_effects](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/breastfeeding_long_term_effects). Accessed October 21, 2013
- World Health Organization: World malaria report 2011. Available at: [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011). Accessed October 21, 2013
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 43:1089, 2006
- Wright JG, Quinn CP, Shadomy S, et al: Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 59(6):1, 2010
- Yaegashi N: Pathogenesis of nonimmune hydrops fetalis caused by intrauterine B19 infection. *Tohoku J Exp Med* 190:65, 2000
- Yates L, Pierce M, Stephens S, et al: Influenza A/H1N1 in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol Assess* 14:109, 2010
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 359(15):1555, 2008
- Zimmerman LA, Reef SE: Rubella (German measles). In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012



# Doenças Sexualmente Transmissíveis

SÍFILIS ..... 1265

GONORREIA ..... 1269

INFECÇÕES POR CLAMÍDIA ..... 1270

HERPES-VÍRUS SIMPLES ..... 1271

CANCROIDE ..... 1274

PAPILOMAVÍRUS HUMANO ..... 1275

VAGINITE ..... 1276

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ..... 1276

As infecções ou doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) estão entre as mais comuns de todas as doenças infecciosas encontradas durante a gravidez. Como elas podem ser nocivas para a mãe e para o feto, devem ser agressivamente procuradas e tratadas. É importante salientar que educação, rastreamento e prevenção são componentes essenciais do cuidado pré-natal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). As DSTs que afetam mulheres grávidas e potencialmente afetam o feto incluem sífilis, gonorreia, tricomoníase e infecções por clamídia, hepatite B, vírus da imunodeficiência humana (HIV), herpes-vírus simples tipos 1 e 2 (HSV-1, 2) e papilomavírus humano (HPV). A terapia recomendada para a maioria adere as orientações fornecidas pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010b). O tratamento da maioria das DSTs é visivelmente associado a um melhor resultado de gravidez e prevenção de mortalidade perinatal (Goldenberg, 2003, 2008; Ishaque, 2011; Koumans, 2012).

## SÍFILIS

Apesar da disponibilidade de terapia adequada por mais de 70 anos, a sífilis continua sendo um importante aspecto para a mãe e para o feto. A taxa de sífilis foi a mais baixa de todos os tempos em 2000, mas de 2001 até 2009 nos Estados Unidos

houve um aumento constante nas taxas de sífilis primária e secundária (Centers for Disease Control and Prevention, 2013b). A taxa de sífilis primária e secundária entre mulheres em 2012 foi 0,9 casos por 100.000 pessoas, que é uma diminuição de 9% em relação à 2010. As taxas de sífilis congênita também diminuíram em 2012, espelhando o declínio nas taxas de sífilis primária e secundária entre mulheres desde 2008. Contudo, a sífilis permanece um significativo problema de saúde global, com muitos países registrando altos números de novas infecções (Lukehart, 2012).

## Patogênese e transmissão

O agente causador da sífilis é o *Treponema pallidum*. Abrasões minúsculas da mucosa vaginal fornecem um portal de entrada para a espiroqueta, e eversão cervical, hiperemia e friabilidade aumentam o risco de transmissão. Os espiroquetas duplicam-se e depois se disseminam através dos canais linfáticos em horas até dias. O período de incubação é em média de três semanas – 3 a 90 dias –, dependendo dos fatores do hospedeiro e do tamanho do inóculo. Os estágios iniciais de sífilis incluem sífilis primária, secundária e latente inicial. Eles estão associados a cargas mais altas de espiroquetas e taxa de transmissão de até 30 a 50%. A taxa de transmissão na doença de estágio final é muito mais baixa por causa dos tamanhos de inóculos menores.

O feto adquire sífilis por várias rotas. Os espiroquetas prontamente atravessam a placenta causando infecção congênita. Por causa da imunocompetência fetal antes de aproximadamente 18 semanas, o feto em geral não manifesta a resposta inflamatória imunológica característica de doença clínica antes desse tempo (Silverstein, 1962). Embora a transmissão transplacentária seja o caminho mais comum, a infecção neonatal pode ocorrer após contato com espiroquetas por meio de lesões no parto ou através das membranas. Índices aumentados de sífilis materna foram ligados ao uso abusivo de substâncias, especialmente a cocaína do crack; ao cuidado pré-natal inadequado e ao rastreamento inadequado (Johnson, 2007; Lago, 2004; Treppka, 2006; Warner, 2001; Wilson, 2007). Um relato do condado de Maricopa, Arizona, também citou uma minoria de raça ou etnia como fator de risco (Kirkcaldy, 2011).



## Manifestações clínicas

A sífilis materna pode causar trabalho de parto pré-termo, morte fetal, restrição de crescimento fetal e infecção neonatal. (Krakauer, 2012; Saloojee, 2004). Qualquer estágio de sífilis materna pode resultar em infecção fetal, mas o risco está diretamente relacionado à carga de espiroqueta materna (Fiumara, 1952; Golden, 2003). A sífilis materna é estadiada de acordo com as características clínicas e a duração da doença.

1. A *sífilis primária* é diagnosticada pelo cancro característico, que se desenvolve no local de inoculação. Ele geralmente é indolor, com uma borda em relevo, vermelha, firme e uma base lisa (**Figura 65-1**). Linfadenopatia não supurativa pode se desenvolver. Um cancro normalmente se resolverá de forma espontânea em 2 a 8 semanas, mesmo quando não tratado. Múltiplas lesões podem ser encontradas, predominantemente, em mulheres coinfectadas pelo HIV-1.
2. A *sífilis secundária* é diagnosticada quando o espiroqueta é disseminado e afeta múltiplos sistemas de órgãos. As manifestações se desenvolvem 4 a 10 semanas após o cancro aparecer e incluem anormalidades dermatológicas em até 90% das mulheres. Um *rash* macular difuso, lesões em alvo plantares e palmares, alopecia irregular e/ou placas mucosas podem ser vistas (**Figuras 65-2 e 65-3**). Condilomas planos são pápulas na cor da pele e nódulos encontrados sobre o períneo e a área perianal. Eles são abundantes com espiroquetas e altamente infecciosos. Muitas mulheres com sífilis secundária também apresentarão sintomas constitucionais como febre, mal-estar, anorexia, cefaleia, mialgias e artralgias. Até 40% das mulheres terão anormalidades no líquido cefalorraquidiano, embora apenas 1 a 2% desenvolvam meningite asséptica clinicamente aparente. Hepatite, nefropatia, mudanças oculares e periostite também podem se desenvolver.
3. A *sífilis latente* desenvolve-se quando a sífilis primária ou secundária não é tratada. Ela é caracterizada por teste sorológico reativo, mas manifestações clínicas resolvidas. A *sífilis latente inicial* é doença latente adquirida em 12 meses precedentes. A doença diagnosticada depois de 12 meses é a *sífilis latente tardia* ou *sífilis latente de duração desconhecida*.



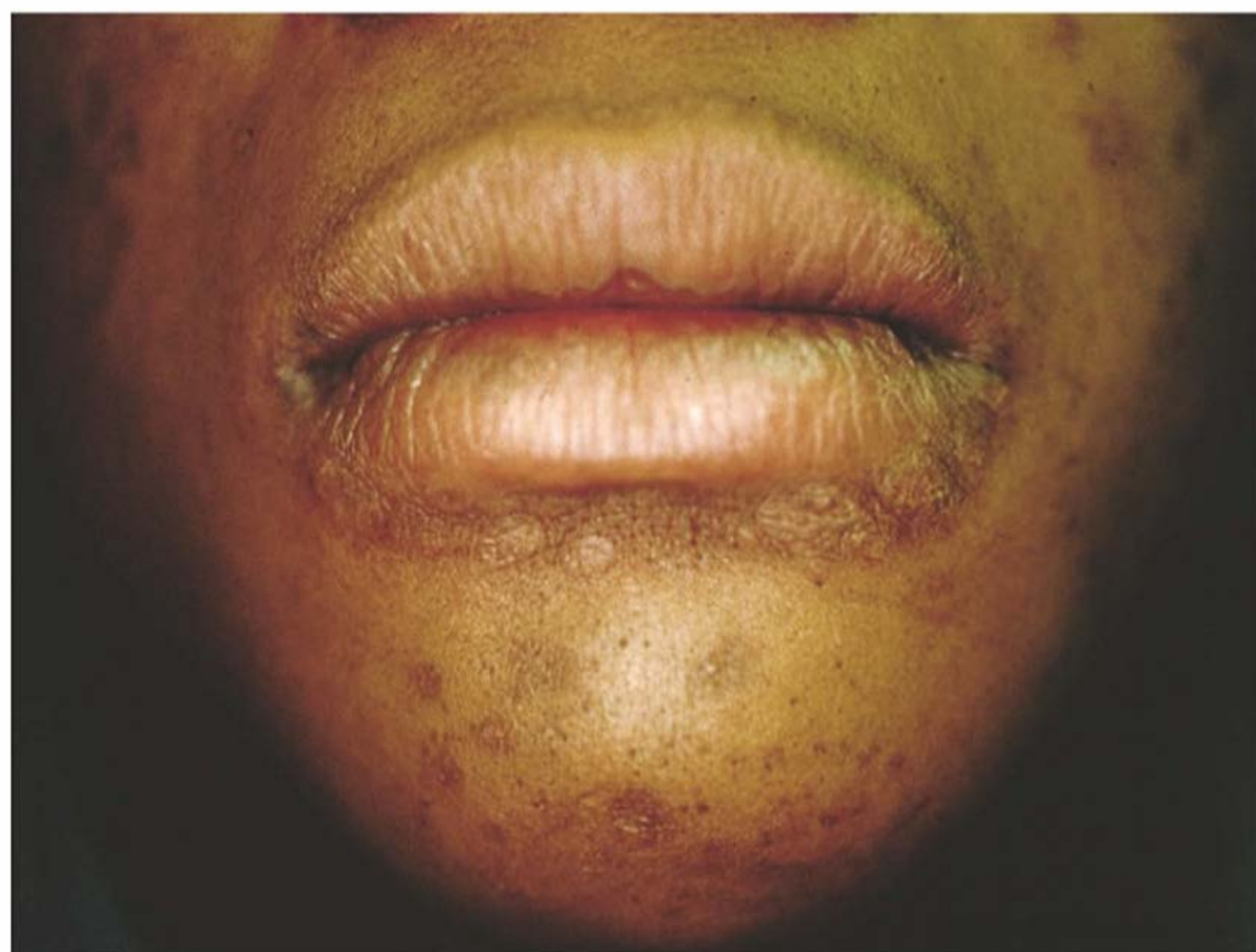
**FIGURA 65-1** Sífilis primária. Fotografia de um cancro com uma borda em relevo, vermelha, firme e com base lisa.



**FIGURA 65-2** Lesões em alvo sobre as palmas de uma mulher grávida com sífilis secundária.

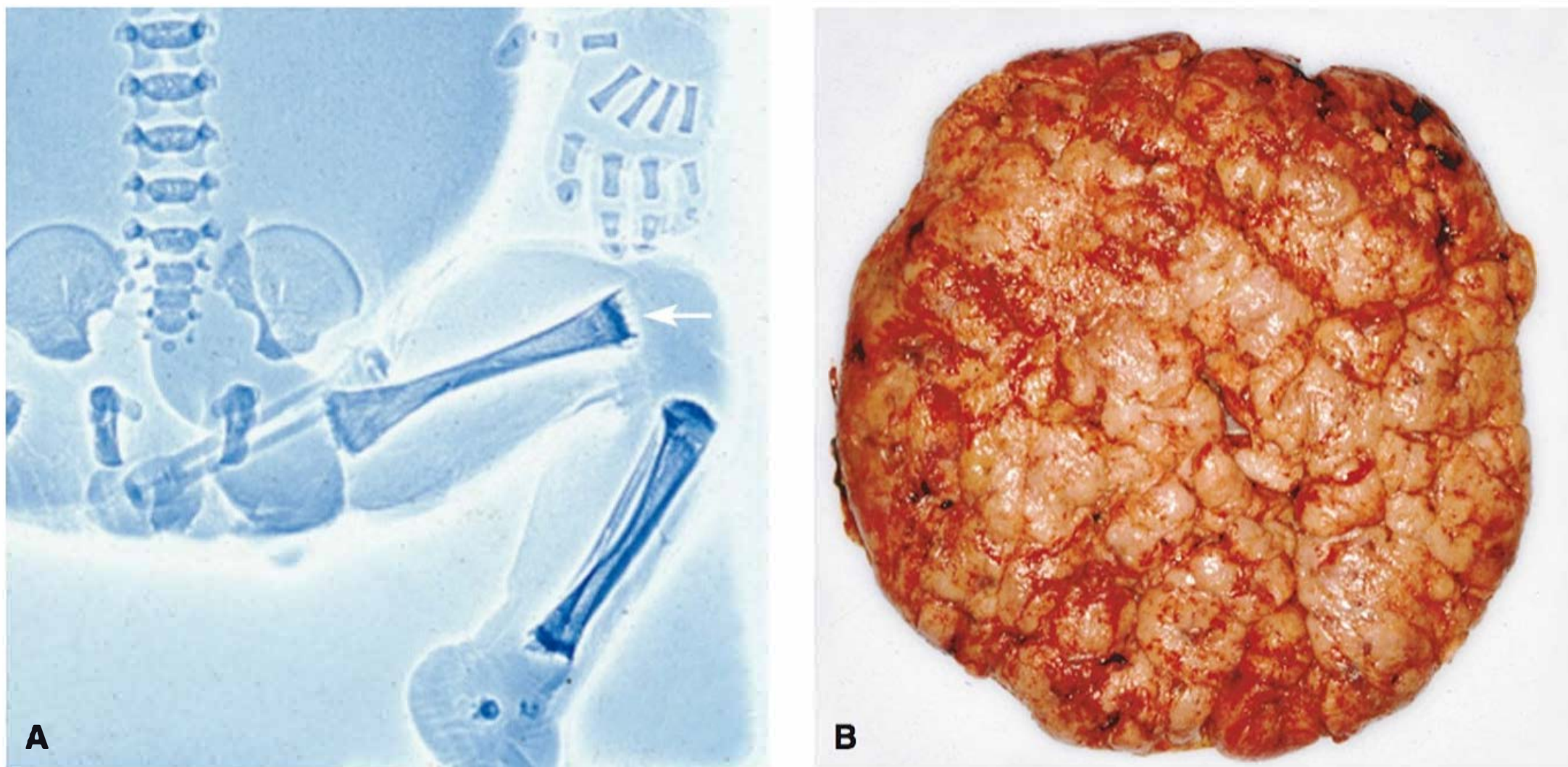
4. A *sífilis terciária* ou *tardia* é uma doença lentamente progressiva que afeta qualquer sistema orgânico, mas poucas vezes é vista em mulheres em idade reprodutiva.

Conforme observado, a infecção congênita é incomum antes de 18 semanas. Contudo, uma vez que há o desenvolvimento de sífilis fetal, ela se manifesta como uma série contínua de envolvimento. As anormalidades hepáticas fetais são acompanhadas por anemia e trombocitopenia, depois ascite e hidropsia (Hollier, 2001). A natimortalidade permanece uma complicação séria (Di Mario, 2007; Hawkes, 2011; Rac, 2014b). O recém-nascido pode ter icterícia com petéquias ou lesões cutâneas purpúricas, linfadenopatia, rinite, pneumonia, miocardite, nefrose ou envolvimento do osso longo.



**FIGURA 65-3** Placas mucosas ao redor da boca de uma gestante com sífilis secundária.





**FIGURA 65-4** Sífilis congênita. **A.** Fetograma de um bebê recém-nascido infectado com sífilis mostrando a aparência “roída de traça” dos fêmures (seta). **B.** Placenta hidrótica aumentada de um neonato infectado por sífilis.

Com infecção sífilítica, a placenta torna-se grande e pálida (Figura 65-4). Microscopicamente, as vilosidades perdem sua arborização característica e tornam-se mais espessas e aglomeradas (Kapur, 2004). Sheffield e colaboradores (2002c) descreveram essas vilosidades grandes em mais de 60% das placentas com sífilis. Os vasos sanguíneos diminuem acentuadamente em número e, em casos avançados, eles quase desaparecem inteiramente como um resultado de endarterite e proliferação de células estromais. Talvez relacionado, Lucas e colaboradores (1991) demonstraram resistência vascular aumentada nas artérias uterinas e umbilical das gestações infectadas. Em um estudo de 25 mulheres não tratadas, Schwartz e colaboradores (1995) relataram que a funisite necrosante estava presente em 33%. Espiroquetas foram detectados em quase 90% usando coloração com prata e imunofluorescente.

## Diagnóstico

U.S. Preventive Services Task Force (USPS-TF) tem reafirmado sua recomendação para os médicos avaliarem todas as gestantes para sífilis de modo a tratar e prevenir a infecção congênita (Wolff, 2009). Agora, o teste é requerido por lei em todos os estados e deve ser realizado na primeira consulta pré-natal. Em populações nas quais a prevalência de sífilis é alta, o teste sorológico deve ser feito no terceiro trimestre e novamente no parto (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b).

Não se pode fazer cultura do *T. pallidum* a partir de espécimes clínicos. O diagnóstico definitivo de lesões de estágio inicial é feito por meio de exame em campo escuro e teste de imunofluorescência direta de exsudatos de lesão (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). O teste sorológico é usado em pacientes assintomáticas ou para fins de rastreamento. Existem duas variedades. O primeiro tipo é o teste não treponêmico que inclui o teste de Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e o teste de reagina plasmática rápida (RPR). Esses testes não treponêmicos são quantificados e expressos em títulos. Os títulos refletem a atividade da doença e, portanto, aumentam durante a sífilis inicial e muitas vezes excedem níveis de 1:32 na sífilis secundária. Após o tratamento de sífilis primária e secundária, o teste sorológico em 3 a

6 meses normalmente confirma uma queda de quatro vezes nos títulos de VDRL ou de RPR (Rac, 2014a). Aquelas pacientes com falha no tratamento ou reinfeção podem não ter esse declínio. Como os títulos de VDRL não correspondem diretamente aos títulos de RPR, recomenda-se o uso constante de um teste para acompanhamento.

O outro tipo de teste é o treponema específico, ou treponêmico. Estes incluem os testes de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS), o ensaio de micro-hemaglutinação para anticorpos ao *T. pallidum* (MHA-TP), ou o teste de aglutinação de partícula passiva do *Treponema pallidum* (TP-PA). Esses testes específicos para treponema geralmente permanecem positivos durante toda a vida.

Cada um dos testes sorológicos possui limitações, incluindo resultados falso-positivos. Tradicionalmente, os testes não treponêmicos foram usados para rastreamento nos EUA e os resultados são então confirmados por um teste treponêmico específico. Vários laboratórios têm implantado recentemente um algoritmo de rastreamento reverso, isto é, rastreamento com um teste treponêmico (Binnicker, 2012; Park, 2011). Ambas as abordagens são efetivas se o rastreamento, acompanhamento e tratamento adequados forem implementados. Patel e colaboradores (2012) descreveram oportunidades perdidas de prevenção e tratamento da sífilis congênita em Nova Iorque. Eles descobriram que 63% das mães com recém-nascidos diagnosticados com sífilis congênita tinham perdido a oportunidade de prevenção. A maioria destas não foi submetida ao teste sorológico.

Um teste de sífilis rápido para diagnóstico laboratorial remoto está atualmente sendo desenvolvido e pode ser útil no cenário de cuidado pré-natal limitado (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b; Greer, 2008). O teste imunocromatográfico em tira treponêmico (ICS) e o ensaio imunoenzimático (Elisa) estão cada vez mais sendo usados para rastreamento e confirmação (Heinrich, 2011; Lukehart, 2012).

O diagnóstico pré-natal de sífilis congênita é difícil porque um feto infectado muitas vezes apresenta um exame ultrassonográfico normal. Alguns achados, no entanto, podem ser sugestivos ou mesmo diagnósticos: hidropsia fetal, ascite, hepatomegalia, espessamento placentário, medições elevadas da artéria cerebral média por Dopplervelocimetria e polidramnia



sugerem infecção (Rac, 2014b). A reação em cadeia da polimerase (PCR) é específica para detecção de *T. pallidum* no líquido amniótico, e DNA treponêmico foi encontrado em 40% das gestações infectadas antes de 20 semanas (Nathan, 1997; Wendel, 1991). A sífilis fetal também tem sido verificada por exame em campo escuro de líquido amniótico ou teste de inoculação no coelho em 64% de uma coorte de mulheres com sífilis não tratada (Hollier, 2001). Embora o diagnóstico pré-natal possa ser feito por cordocentese ou amniocentese, sua utilidade clínica ainda não está evidente.

■ Tratamento

A terapia da sífilis durante a gravidez é administrada para erradicar a infecção materna e prevenir a sífilis congênita. A penicilina G parenteral permanece o tratamento preferido para todos os estágios de sífilis durante a gravidez. As diretrizes de tratamento atualmente recomendadas são mostradas na Tabela 65-1 e são as mesmas que para as mulheres adultas não grávidas. Para as mulheres grávidas, algumas autoridades recomendam uma segunda dose de penicilina G benzatina uma semana após a dose inicial.

Em análises retrospectivas, a penicilina G benzatina mostrou-se altamente eficaz para infecção materna inicial. Em um estudo com 340 mulheres grávidas tratadas dessa forma, Alexander e colaboradores (1999) registraram seis casos, 1,8%, de sífilis congênita. Quatro desses seis neonatos eram de um grupo de 75 mulheres com sífilis secundária. Os outros dois foram identificados naqueles que nasceram de um grupo de 102 mulheres com sífilis latente inicial. A sífilis congênita geralmente era limitada a neonatos de mulheres tratadas após 26 semanas e provavelmente está relacionada à duração e à gravidade da infecção fetal. Sheffield e colaboradores (2002b) registraram que títulos sorológicos maternos altos, parto pré-termo e parto logo após a terapia anteparto são riscos de falha no tratamento materno para prevenir infecção neonatal. Não existem alternativas comprovadas para a terapia com penicilina durante a gravidez. Eritromicina e azitromicina podem ser curativas para a mãe, mas devido à passagem transplacentária limitada, elas não previnem toda doença congênita (Berman, 2004; Centers for Disease Control and Prevention, 2010b; Wendel, 1988; Zhou, 2007). Em vários países, as cepas de *T. pallidum* resistentes ao macrolídeo são hoje prevalentes (Stamm, 2010). As cefalosporinas podem ser

úteis, mas os dados são limitados (Augenbraun, 1999, 2002; Zhou, 2007). As tetraciclinas, incluindo a doxiciclina, são eficazes para tratamento de sífilis na mulher não grávida; contudo, elas geralmente não são recomendadas durante a gravidez por causa do risco de descoloração amarelo-acastanhada dos dentes decíduos fetais (ver Capítulo 12).

Alergia à penicilina

As mulheres com história de alergia à penicilina devem realizar um teste de provocação de dose de penicilina gradual oral ou um teste cutâneo para confirmar o risco de anafilaxia mediada por imunoglobulina E (IgE). Se confirmado, a dessensibilização de penicilina é recomendada, como mostrado na Tabela 65-2, e, depois, seguida por tratamento com penicilina G benzatina (Chisholm, 1997; Wendel, 1985).

Em muitas mulheres com sífilis primária e cerca de 50% com infecção secundária, o tratamento com penicilina causa uma reação de Jarisch-Herxheimer. Muitas vezes ocorrem contrações uterinas com essa reação e elas podem ser acompanhadas por movimento fetal diminuído e desacelerações tardias na frequência cardíaca fetal (Klein, 1990). Em um estudo com 50 mulheres grávidas que receberam penicilina benzatina para sífilis, Myles e colaboradores (1998) relataram uma incidência de 40% de uma reação de Jarisch-Herxheimer. Das 31 mulheres monitoradas eletronicamente, 42% desenvolveram contrações uterinas regulares com um início mediano de 10 horas e 39% desenvolveram desacelerações variáveis com um início mediano de 8 horas. Todas as contrações se resolveram em 24 horas de terapia. Lucas e colaboradores (1991) usaram Dopplerve locimetria e demonstraram resistência vascular agudamente aumentada durante esse tempo. Os antibióticos β-lactâmicos para profilaxia intraparto de estreptococo do grupo B também podem desencadear essa reação em uma mulher com sífilis não tratada (Rac, 2010).

Todas as mulheres com sífilis devem receber aconselhamento e teste para HIV (Koumans, 2000). Para mulheres com infecção pelo HIV concomitante, os Centers for Disease Control and Prevention (2010b) recomendam o mesmo tratamento que para pessoas com HIV negativo. Recomenda-se também acompanhamento clínico e sorológico para detectar falhas no tratamento em 3, 6, 9, 12 e 24 meses em pacientes com HIV positivo.

TABELA 65-1 Tratamento recomendado para mulheres grávidas com sífilis

Categoria	Tratamento
Sífilis precoce <sup>a</sup>	Penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM como uma injeção única – alguns recomendam uma segunda dose uma semana depois
Mais de um ano de duração <sup>b</sup>	Penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM semanalmente por três doses
Neurossífilis <sup>c</sup>	Penicilina G cristalina aquosa, 3 a 4 milhões de unidades IV a cada 4 horas durante 10 a 14 dias ou Penicilina procaína aquosa, 2,4 milhões de unidades IM diariamente, mais probenecida 500 mg VO 4 vezes/dia, ambas durante 10 a 14 dias

<sup>a</sup>Sífilis primária, secundária e latente de menos de um ano de duração.  
<sup>b</sup>Sífilis latente de duração desconhecida ou mais de um ano; sífilis terciária.  
<sup>c</sup>Alguns recomendam penicilina benzatina, 2,4 milhões de unidades intramuscular (IM) após término dos regimes de tratamento da neurosífilis. Dos Centers for Disease Control and Prevention (2010b). VO, via oral.



TABELA 65-2 Alergia à penicilina – protocolo de dessensibilização oral para pacientes com um teste cutâneo positivo

Dose de suspensão de penicilina V <sup>a</sup>	Quantidade <sup>b</sup> (unidades/mL)	mL	Unidades	Dose cumulativa (unidades)
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1.500
5	1.000	1,6	1.600	3.100
6	1.000	3,2	3.200	6.300
7	1.000	6,4	6.400	12.700
8	10.000	1,2	12.000	24.700
9	10.000	2,4	24.000	48.700
10	10.000	4,8	48.000	96.700
11	80.000	1,0	80.000	176.700
12	80.000	2,0	160.000	336.700
13	80.000	4,0	320.000	656.700
14	80.000	8,0	640.000	1.296.700

<sup>a</sup>Intervalo entre as doses: 15 minutos. Tempo decorrido: 3 horas e 45 minutos. Dose cumulativa: 1,3 milhão de unidades. Período de observação: 30 minutos antes da administração parenteral de penicilina.  
<sup>b</sup>A quantidade específica do fármaco foi diluída em aproximadamente 30 mL de água e administrada por via oral.  
De Wendel, 1985, com autorização.

GONORREIA

A gonorreia continua sendo a segunda doença mais notificável nos Estados Unidos. A incidência de gonorreia nos EUA em 2012 foi de 107,5 casos por 100.000, um aumento de 4% desde 2011 (Centers for Disease Control and Prevention, 2013b). As taxas mais altas em mulheres de qualquer etnia foram no grupo com idades entre 20 a 24 anos (578,5) e 15 a 19 anos (521,2). Sua prevalência na clínica pré-natal em 2011 entre mulheres de 15 a 24 anos de idade foi de 0,8%, embora uma clínica de DST da periferia registrasse uma prevalência pré-natal de 5 a 10% (Berggren, 2011; Johnson, 2007). Os fatores de risco incluem ser solteira, adolescência, pobreza, uso abusivo de drogas, prostituição, outras DST e falta de cuidado pré-natal (Berggren, 2011; Gorgos, 2011). A infecção gonocócica também é um marcador para infecção por clamídia concomitante em até 40% das mulheres infectadas (Christmas, 1989; Miller, 2004). Em muitas mulheres grávidas, a infecção gonocócica é limitada ao trato genital inferior, ao colo, à uretra e às glândulas periuretral e vestibular. A salpingite aguda é rara na gravidez, mas as mulheres grávidas são responsáveis por um número desigual de infecções gonocócicas disseminadas (Bleich, 2012; Ross, 1996; Yip, 1993).

As infecções gonocócicas podem ter efeitos nocivos em qualquer trimestre. Há uma associação entre cervicite gonocócica não tratada e aborto séptico, bem como infecção após aborto voluntário (Burkman, 1976). Parto pré-termo, ruptura prematura de membranas, corioamnionite e infecção pós-parto são mais comuns em mulheres infectadas com *Neisseria gonorrhoeae* no parto (Alger, 1988; Johnson, 2011). Bleich e colaboradores (2012) revisaram resultados de 32 gestantes admitidas

no Parkland Hospital para infecção gonocócica disseminada. Embora todas as mulheres tenham respondido prontamente à terapia antimicrobiana apropriada, um natimorto foi atribuído à sepse gonocócica.

Rastreamento e tratamento

A USPSTF recomenda rastreamento de gonorreia de todas as mulheres sexualmente ativas, incluindo mulheres grávidas, se elas estiverem em risco aumentado (Meyers, 2008). Os fatores de risco incluem idade inferior a 25 anos, infecção gonocócica prévia, outras DSTs, prostituição, novo ou múltiplos parceiros sexuais, uso de drogas e uso inconstante de preservativo. Para mulheres cujo teste é positivo, rastreamento para sífilis, *Chlamydia trachomatis* e HIV devem preceder o tratamento, se possível. Se o teste de clamídia não estiver disponível, é dada terapia presumível. O rastreamento para gonorreia em mulheres é feito por cultura ou testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT). Os testes rápidos para gonorreia, embora disponíveis, ainda não alcançam a sensibilidade ou a especificidade da cultura ou do NAAT (Greer, 2008).

O tratamento de gonorreia evoluiu durante a última década devido à capacidade do *N. gonorrhoeae* de desenvolver resistência antimicrobiana rapidamente (Centers for Disease Control and Prevention, 2011b,c; Dionne-Odom, 2011; Ram, 2012; Unemo, 2011). O desenvolvimento rápido de resistência à fluoroquinolona fez com que o CDC retirasse essa classe terapêutica de suas orientações de tratamento em 2007. O Gonococcal Isolate Surveillance Project, um sistema de supervisão de sentinela nacional estabelecido para monitorar tendências na resistência antimicrobiana gonocócica, relatou suscetibilidade diminuída para cefalosporinas. Essa é uma classe remanescente de agentes antimicrobianos atualmente recomendados para tratamento de gonorreia (Bolan, 2012; Centers for Disease Control and Prevention, 2010b, 2012). Essa ameaça de saúde pública global levou o CDC, em 2012, a mudar as recomendações de tratamento de gonorreia.

Na Tabela 65-3 estão listadas as recomendações atualizadas para o tratamento de infecção gonocócica não complicada durante a gravidez. A dose aumentada de ceftriaxona de 250 mg deve ser administrada junto com 1 g de azitromicina. Esta fornece um outro fármaco com um mecanismo de ação diferente contra *N. gonorrhoeae* e trata coinfeções por clamídia. Os comprimidos de cefixima devem ser reservados para situações que evitam o tratamento com ceftriaxona. Se eles forem usados, um teste de cura deve ser realizado uma semana após o tratamento. A azitromicina, 2 g via oral como uma dose única, pode ser usada em mulheres alérgicas à cefalosporina. Contudo, esse tratamento deve ser limitado devido ao surgimento de resistência ao macrolídeo (Centers for Disease Control and Prevention, 2011c). O tratamento é recomendado para conta-

TABELA 65-3 Tratamento de infecções gonocócicas não complicadas durante a gravidez

Ceftriaxona, 250 mg IM como uma dose única
<b>mais</b>
Azitromicina, 1.000 mg VO como uma dose única

IM, intramuscular; VO, via oral.  
Dos Centers for Disease Control and Prevention (2010b).



tos sexuais. Um teste de cura é desnecessário se os sintomas se resolverem, mas como a reinfeção gonocócica é comum, um segundo rastreamento no final da gravidez deve ser considerado para mulheres tratadas anteriormente durante a gravidez (Blatt, 2012).

### ■ Infecções gonocócicas disseminadas (IGD)

A bacteremia gonocócica pode causar infecções disseminadas, as quais se manifestam como lesões cutâneas tipo petéquias ou pústulas, artralgias, artrite séptica ou tenossinovite. Os Centers for Disease Control and Prevention (2010b) recomendaram ceftriaxona, 1.000 mg intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) a cada 24 horas. O tratamento deve ser continuado por 24 a 48 horas após a melhora, então a terapia é modificada para um agente oral até completar uma semana. O pronto reconhecimento e tratamento antimicrobiano irão resultar em resultados favoráveis na gravidez (Bleich, 2012). A meningite e a endocardite raramente complicam a gravidez, mas elas podem ser fatais (Bataskov, 1991; Burgis, 2006; Ram, 2012). Para *endocardite* gonocócica, a ceftriaxona, 1.000 a 2.000 mg IV a cada 12 horas, deve ser continuada por pelo menos quatro semanas e, para *meningite*, 10 a 14 dias (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b).

## INFEÇÕES POR CLAMÍDIA

*Chlamydia trachomatis* é uma bactéria intracelular obrigatória que tem vários sorotipos, incluindo aqueles que causam linfogranuloma venéreo. As cepas mais encontradas são aquelas que se ligam apenas ao epitélio de células colunares ou de transição e causam infecção cervical. É a doença infecciosa mais registrada nos EUA, com 1,4 milhão de casos registrados em 2012. Contudo, estima-se que existam 2,8 milhões de novos casos anualmente, embora muitos não sejam diagnosticados (Centers for Disease Control and Prevention, 2008). Em 2012, a incidência de infecções por clamídia entre mulheres foi 2,5 vezes maior que nos homens. Clínicas de rastreamento pré-natal seletivo em 2011 registraram um índice médio de infecção por clamídia de 7,7% (Centers for Disease Control and Prevention, 2013b).

Embora muitas mulheres grávidas tenham infecção assintomática, 33% apresentam-se com síndrome uretral, uretrite ou infecção da glândula de Bartholin (Peipert, 2003). Cervicite mucopurulenta pode ser decorrente de infecção por clamídia ou por gonococo ou ambas. Ela também pode representar glândulas endocervicais hormonalmente estimuladas, normais com produção de muco abundante. Outras infecções por clamídia que não são vistas com frequência na gravidez são endometrite, salpingite, peritonite, artrite reativa e síndrome de Reiter.

O papel da infecção por clamídia nas complicações de gravidez permanece controverso. Poucos estudos registraram uma associação direta entre *C. trachomatis* e aborto, ao passo que a maioria não mostra correlação (Baud, 2011; Coste, 1991; Pauku, 1999; Sugiura-Ogasawara, 2005). É discutido se a infecção cervical não tratada aumenta o risco de parto pré-termo, ruptura prematura de membranas e mortalidade perinatal (Andrews, 2000, 2006; Baud, 2008; Blas, 2007; Silva, 2011). Johnson e colaboradores (2011) relataram um risco duas vezes maior para neonatos com baixo peso no nascimento.

A infecção por clamídia não foi associada a um risco aumentado de corioamnionite nem com infecção pélvica após cesariana (Blanco, 1985; Gibbs, 1987). Inversamente, a endometrite uterina pós-parto tardia foi descrita por Hoyme e colaboradores (1986). A síndrome, que se desenvolve 2 a 3 semanas após o parto, é distinta da endometrite pós-parto precoce. Ela é caracterizada por sangramento ou secreção vaginal, febre de grau baixo, dor abdominal inferior e sensibilidade uterina.

Há transmissão vertical para 30 a 50% dos neonatos que nasceram de parto vaginal de mulheres infectadas. A transmissão perinatal para os neonatos pode causar pneumonia e a *C. trachomatis* é a causa infecciosa mais identificável de oftalmia do neonato (Capítulo 32).

### ■ Rastreamento e tratamento

O rastreamento pré-natal para *C. trachomatis* é um assunto complexo, embora haja pouca evidência para sua eficácia em mulheres assintomáticas que não estão em grupos de alto risco (Kohl, 2003; Meyers, 2007; Peipert, 2003). A identificação e o tratamento de mulheres infectadas assintomáticas pode prevenir infecções neonatais, mas falta evidência de prevenção de resultado de gravidez adverso. Atualmente, a U.S. Preventive Services Task Force (2007) e o CDC recomendam rastreamento na primeira consulta pré-natal para mulheres com risco aumentado para infecção por clamídia e novamente durante o terceiro trimestre se o comportamento de alto risco continuar. Em uma revisão sistemática de infecção por clamídia repetida entre mulheres, Hosenfeld e colaboradores (2009) relataram um índice de reinfeção de 14% e a maioria teve recidiva nos primeiros 8 a 10 meses. De forma relevante, em outro estudo, Sheffield e colaboradores (2005) descobriram que quase 50% das mulheres grávidas com clamídia cervical assintomática tiveram resolução espontânea da infecção.

O diagnóstico é feito predominantemente por cultura ou NAAT. As culturas são mais caras e menos precisas que os NAAT mais recentes, incluindo PCR (Greer, 2008). Roberts e colaboradores (2011) avaliaram o teste de amplificação de ácido nucleico da urina comparado com secreções cervicais em mais de 2.000 mulheres grávidas e descobriram que eles são equivalentes.

Os regimes atualmente recomendados para infecções por clamídia são mostrados na Tabela 65-4. A azitromicina é o tratamento de primeira linha e foi considerado seguro e eficaz na gravidez. As fluoroquinolonas e a doxiciclina são evitadas na gravidez, como é o estolato de eritromicina por causa da hepatotoxicidade relacionada ao fármaco. É recomendado teste de clamídia subsequente 3 a 4 semanas após o término da terapia.

### ■ Linfogranuloma venéreo

Os sorotipos L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> e L<sub>3</sub> de *C. trachomatis* causam linfogranuloma venéreo (LGV). A infecção genital primária é transitória e raramente reconhecida. A adenite inguinal pode se desenvolver e às vezes levar à supuração. Ela pode ser confundida com cancroide. Por fim, os linfáticos do trato genital inferior e os tecidos perirretais podem estar envolvidos. Aqui, esclerose e fibrose podem causar elefantíase da vulva e estreitamento retal grave. Também pode ocorrer formação de fístula envolvendo o reto, o períneo e a vulva.



TABELA 65-4 Tratamento de infecções por *Chlamydia trachomatis* durante a gravidez

Regime	Fármaco e dosagem
Primeira escolha	Azitromicina, 1.000 mg VO como uma dose única
	ou
Alternativas	Amoxicilina, 500 mg VO quatro vezes/dia por sete dias
	Eritromicina base, 500 mg VO quatro vezes/dia por sete dias
	ou
	Eritromicina etilsuccinato, 800 mg VO quatro vezes/dia por sete dias
	ou
	Eritromicina base, 250 mg VO quatro vezes/dia por 14 dias
	ou
	Eritromicina etilsuccinato, 400 mg VO quatro vezes/dia por 14 dias

VO, via oral.  
Dos Centers for Disease Control and Prevention (2010b).

Para tratamento durante a gravidez, eritromicina base, 500 mg via oral (VO) quatro vezes/dia, é administrada durante 21 dias (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). Embora dados sobre a eficácia sejam escassos, algumas autoridades recomendam azitromicina, 1.000 mg VO semanalmente durante três semanas.

HERPES-VÍRUS SIMPLES

A infecção por herpes-vírus simples genital é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns de acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (2010a,b). Estima-se que atualmente haja 50 milhões de adolescentes e adultos afetados. Apenas em 2012, houve 228.000 visitas iniciais em consultórios para herpes genital (Centers for Disease Control and Prevention, 2013b). Embora muitas mulheres não tenham consciência de sua infecção, cerca de 1 em 6 tem evidência sorológica para infecção por HSV-2. Essa incidência é de até 1 em 2 para mulheres grávidas negras não hispânicas (Corey, 2012). Como muitos casos de HSV são transmitidos por pessoas que são assintomáticas ou que não sabem de sua doença, isso se tornou um problema de saúde pública maior. Estima-se que 0,5 a 2% das mulheres grávidas adquiram HSV-1 ou 2 durante a gravidez (Brown, 1997).

Patogênese e transmissão

Dois tipos de HSV foram diagnosticados com base nas diferenças imunológicas e clínicas. O tipo 1 é responsável pela maioria das infecções congênitas, contudo, mais de 50% de casos novos de herpes genital em adolescentes e adultos jovens são causados por infecção por HSV-1. Imagina-se que seja devido a um aumento nas práticas sexuais orais-genitais (Mertz, 2003; Pena, 2010; Roberts, 2003). O HSV tipo 2 é recuperado quase exclusivamente a partir do trato genital, sendo em geral transmitido por contato sexual. A maioria das recidivas – mais de 90% – é secundária ao HSV-2. Há uma grande quantidade de homologia de sequência de DNA entre os dois vírus e infecção prévia com um tipo atenua uma infecção primária com o outro tipo.

A transmissão neonatal ocorre por três vias: (1) intrauterina em 5%; (2) periparto em 85%; ou (3) pós-natal em 10%

(Kimberlin, 2004b). O feto torna-se infectado por vírus originado do colo ou do trato genital inferior. O vírus invade o útero após ruptura de membranas ou é transmitido por contato com o feto no parto. O índice de transmissão global é 1 em 3.200 até 1 em 30.000 nascimentos, dependendo da população estudada (Corey, 2012; Mahnert, 2007; Whitley, 2007). O herpes neonatal é causado por HSV-1 e HSV-2, embora a infecção por HSV-2 predomine. Muitos recém-nascidos infectados nascem de mães sem história relatada de infecção por HSV (Gardella, 2010).

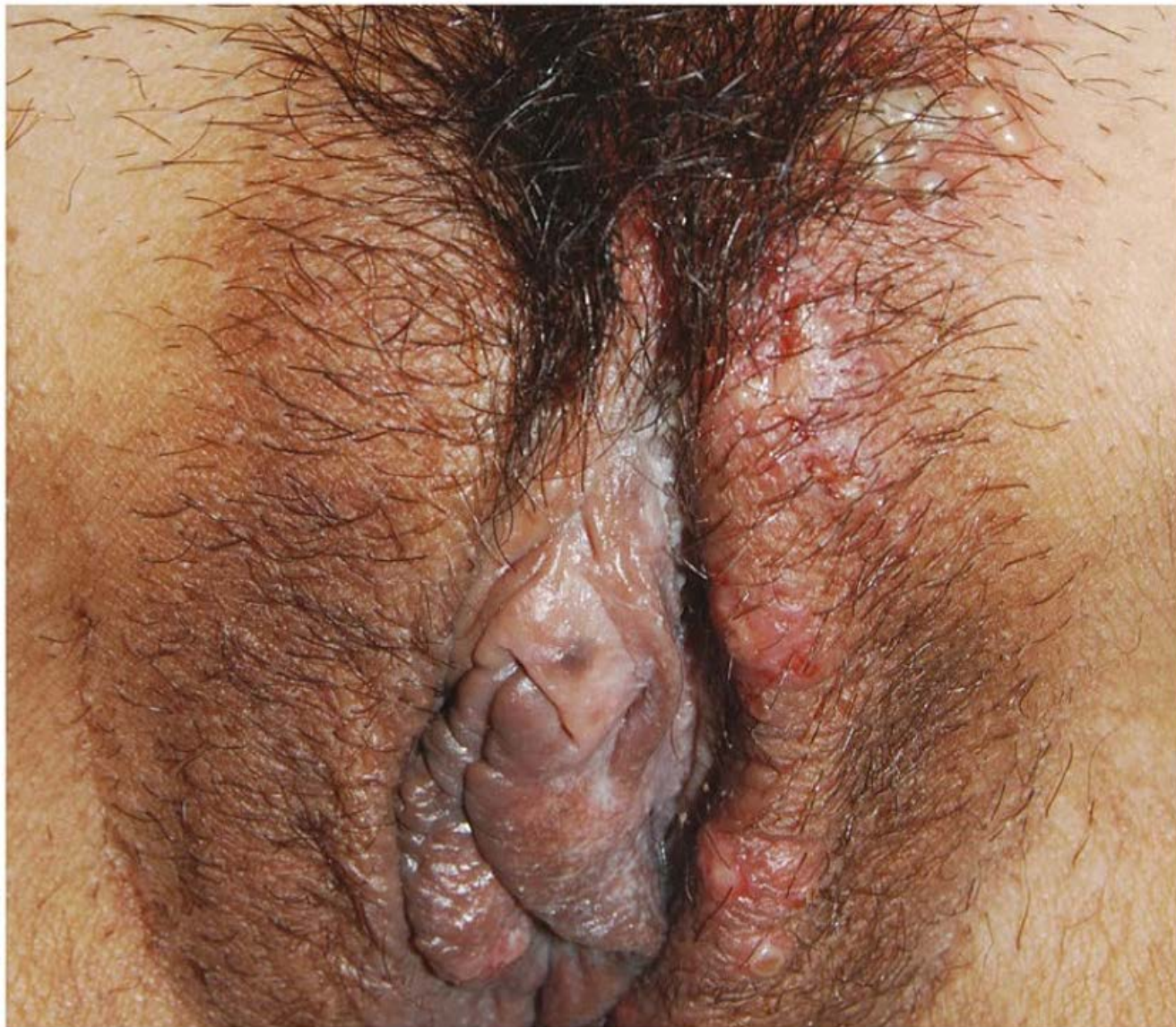
O risco de infecção neonatal correlaciona-se com a presença de HSV no trato genital, o tipo de HSV, procedimentos obstétricos invasivos e estágio de infecção materna (Brown, 2005, 2007). Os fetos de mulheres que adquirem HSV genital próximo do momento do parto têm risco de infecção de 30 a 50%. Isso é atribuído a cargas virais mais altas e à falta de anticorpos protetores transplacentários (Brown, 1997; Brown, 2000). As mulheres com HSV recorrente têm menos de 1% de risco de infecção neonatal (Pasternak, 2010; Prober, 1987).

Manifestações clínicas

Uma vez transmitido por contato genital-genital ou oral-genital, o HSV-1 ou HSV-2 duplica-se no local de entrada. Após infecção mucocutânea, o vírus faz movimento retrógrado ao longo dos nervos sensoriais, nas quais então permanece latente nos nervos cranianos ou nos gânglios espinais dorsais. As infecções por HSV podem ser classificadas em três grupos:

- 1. *Primeiro episódio de infecção primária* descreve casos em que o HSV-1 ou HSV-2 é isolado das secreções genitais na ausência de anticorpos HSV-1 ou HSV-2. Apenas 33% das infecções genitais por HSV-2 recentemente adquiridas são sintomáticas (Langenberg, 1999). O período de incubação típico de 6 a 8 dias (variação de 1 a 26 dias) pode ser acompanhado por uma “apresentação clássica”, caracterizada por uma erupção papulosa com prurido ou formigamento, que depois se torna dolorosa e vesicular. Múltiplas lesões vulvares e perineais podem se aglutinar e adenopatia inguinal pode ser grave (Figura 65-5). Sintomas sistêmicos tipo *influenza* transitórios são comuns e presumivelmente causados por viremia. Hepatite, encefalite ou pneumonia podem se desenvolver, embora doença disseminada seja





**FIGURA 65-5** Primeiro episódio de infecção primária genital por herpes simples. No grande lábio esquerdo e no monte púbico, as vesículas e úlceras são visíveis.

rara. O envolvimento cervical é comum, mas ele pode não ser clinicamente aparente. Alguns casos são graves o suficiente para requerer hospitalização. Em 2 a 4 semanas, todos os sinais e sintomas de infecção desaparecem. Muitas mulheres não apresentam lesões típicas, em vez disso, uma área de escoriação pruriginosa ou dolorosa ou tipo corte de faca pode estar presente. A incidência de infecções primárias assintomáticas pode ser de até 80% (Centers for Disease Control and Prevention, 2010a,b).

2. *Primeiro episódio de infecção não primária* é diagnosticado quando o HSV é isolado em mulheres que têm apenas o outro anticorpo HSV sérico presente. Por exemplo, o HSV-2 é isolado das secreções genitais em mulheres que já expressam anticorpos HSV-1 no soro. Em geral, essas infecções são caracterizadas por menos lesões, menos manifestações sistêmicas, menos dor e menor duração das lesões e da excreção viral. Isso provavelmente ocorre devido a alguma imunidade dos anticorpos de reação cruzada, por exemplo, de infecção por HSV-1 adquirida na infância. Em muitos casos, pode ser impossível diferenciar clinicamente entre os dois tipos de infecção primária. Assim, a confirmação sorológica pode ser benéfica.
3. *Reativação da doença* é caracterizada por isolamento do HSV-1 ou HSV-2 do trato genital em mulheres com os mesmos sorotipos de anticorpos. Durante o período de latência, no qual as partículas virais residem nos gânglios nervosos, a reativação é comum e mediada por meio de estímulos variáveis mais insatisfatoriamente compreendidos. A reativação é chamada de *infecção recorrente* e resulta em excreção do herpes-vírus. A maioria do herpes genital recorrente é causada pelo vírus do tipo 2 (Centers for Disease Control and Prevention, 2006b). Essas lesões em geral são em número menor, são menos sensíveis e espalham vírus por períodos mais curtos – 2 a 5 dias – que aquelas de infecção primária. Tipicamente, elas recidivam nos mesmos locais. As recidivas são mais comuns no primeiro ano

após a infecção inicial e os índices diminuem lentamente durante vários anos.

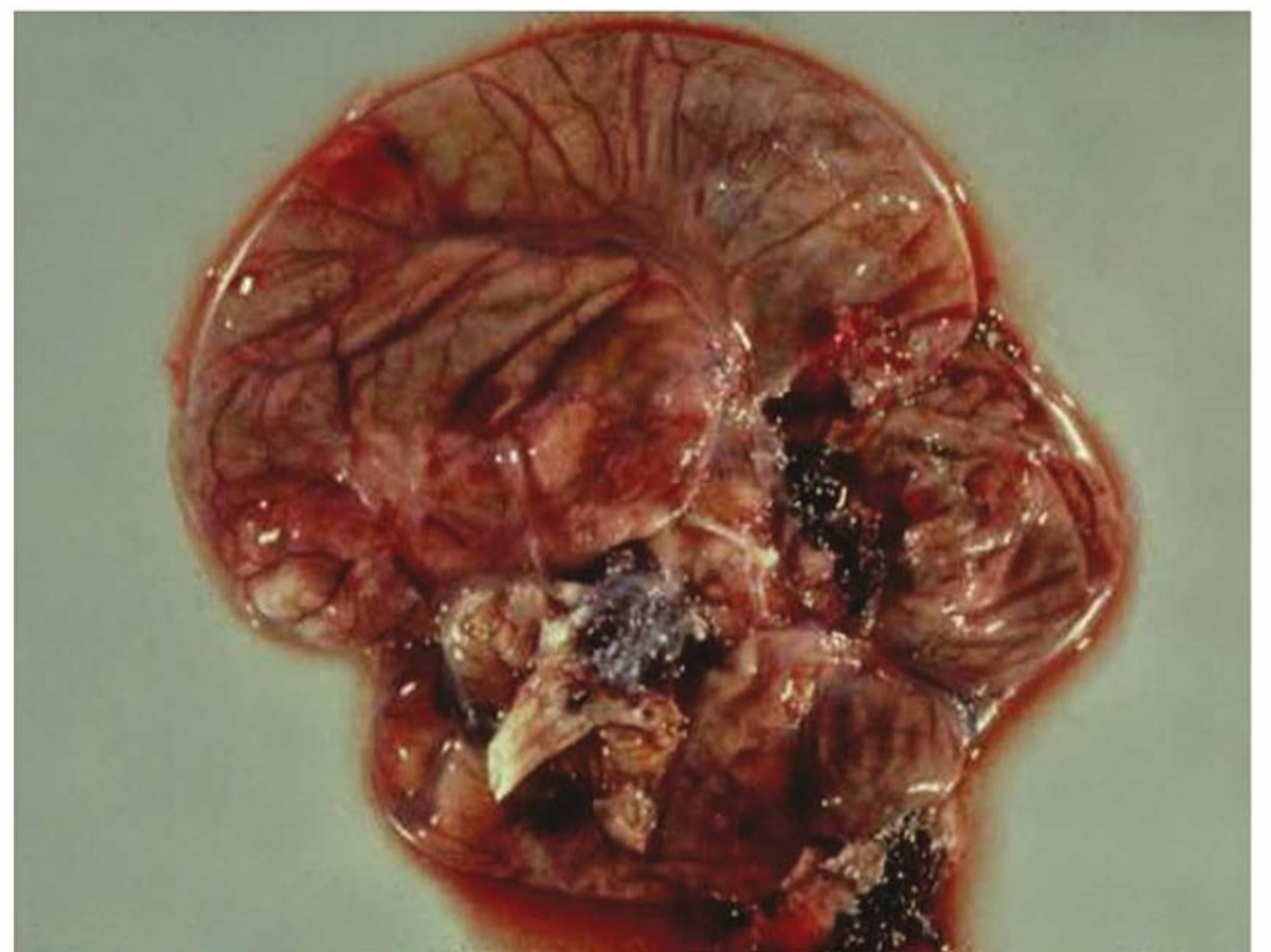
*Excreção viral assintomática* é definida por HSV detectado por cultura ou PCR na ausência de sinais ou sintomas. Muitas mulheres infectadas excretam vírus de forma intermitente e muitas transmissões de HSV para um parceiro ocorrem durante períodos de excreção viral assintomática. Gardella e colaboradores (2005) registraram um índice positivo de cultura de HSV de 0,5% e um índice positivo para PCR de 2,7% em mulheres assintomáticas que se apresentam para o parto. Mais dados são necessários para determinar o efeito de excreção assintomática sobre a transmissão neonatal.

Muitas infecções primárias e de primeiro episódio no início da gravidez provavelmente não estão associadas a um índice aumentado de aborto espontâneo ou de natimorto (Eskild, 2002). Em sua revisão, Fagnant e Monif (1989) encontraram apenas 15 casos de infecção herpética congênita que foram adquiridos durante o início da gravidez. Brown e Baker (1989) relataram que a infecção primária no final da gravidez pode estar associada a trabalho de parto pré-termo.

A infecção no recém-nascido pode se manifestar de várias maneiras. Pode ser localizada para doença nos olhos ou na boca em cerca de 40% dos casos. A doença do sistema nervoso central com encefalite é vista em 30% dos casos. A doença disseminada, como mostrada na **Figura 65-6**, com envolvimento de vários órgãos principais é encontrada em 32%. A infecção localizada geralmente é associada a um bom resultado. Inversamente, mesmo com tratamento com aciclovir, a infecção disseminada tem uma taxa de mortalidade de cerca de 30% (Corey, 2009; Kimberlin, 2004a,b, 2011). É importante salientar que a morbidade grave do sistema nervoso central e de desenvolvimento é vista em 20 a 50% dos sobreviventes com infecção disseminada ou cerebral.

### ■ Diagnóstico

De acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (2010a), o diagnóstico clínico de herpes genital é insensível e não específico, devendo ser confirmado por teste de laboratório.



**FIGURA 65-6** Secção transversal que mostra tecido cerebral necrótico em um recém-nascido que morreu de infecção por herpes-vírus disseminado.



rio. Os testes de HSV disponíveis são testes virológicos ou sorológicos específicos do tipo.

Os testes virológicos são realizados sobre uma amostra de uma lesão mucocutânea. A cultura de célula e a PCR são os testes preferidos. A sensibilidade do isolamento do HSV é relativamente baixa para a cultura viral à medida que as lesões vesiculares formam úlceras e então uma crosta. Os resultados do isolamento viral às vezes não estão disponíveis por 1 a 2 semanas. Os ensaios da CRP são mais sensíveis, os resultados geralmente estão disponíveis em 1 a 2 dias e o manuseio do espécime é mais fácil. A principal limitação da PCR é o custo e a disponibilidade laboratorial. O ensaio de PCR, contudo, é o teste preferido para detecção de HSV no líquido cerebrospinal. Independentemente do teste realizado, o tipo viral de HSV deve ser diferenciado porque o tipo de HSV influencia o aconselhamento e o prognóstico em longo prazo. *Um resultado de cultura ou de PCR negativo não exclui a presença de infecção.* Resultados falso-positivos são raros.

Vários sistemas de ensaio sorológico estão disponíveis para detectar anticorpo para as glicoproteínas G1 e G2 do HSV (Anzivino, 2009; Centers for Disease Control and Prevention, 2010a). Essas proteínas evocam respostas de anticorpos específicos do tipo para infecção HSV-1 e HSV-2, respectivamente, e sua confiabilidade diferencia os dois. Isso permite a confirmação de infecção clínica e identificação de portadores assintomáticos. A Food and Drug Administration (FDA) aprovou o Elisa ou testes estilo *blot*. Os fornecedores devem requisitar ensaios com base da glicoproteína G quando a sorologia está sendo feita. A sensibilidade se aproxima de 90 a 100% e a especificidade 99 a 100% (Wald, 2002). Os anticorpos IgG geralmente são detectados de 1 a 2 semanas após uma infecção primária. A detecção do anticorpo IgG não é um teste útil.

O teste no ponto de cuidado está cada vez mais sendo requisitado pelos profissionais para ajudar a conduzir o manejo intraparto ou próximo ao termo. Existem testes sorológicos de tipo específico que empregam sangue capilar ou soro. A sensibilidade varia de 80 a 98%, com a especificidade igual ou inferior a 96%. Resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer. A PCR quantitativa em tempo real das secreções do trato genital foi recentemente desenvolvida por Gardella e colaboradores (2010). Eles registraram uma sensibilidade de 99,6% e uma especificidade de 96,7% com um tempo de entrega de 2 horas. Esses aspectos poderiam se provar valiosos para orientar a tomada de decisão clínica no parto.

O rastreamento sorológico de rotina para herpes na gravidez não é recomendado pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) devido ao custo e à limitação de dados sobre a eficácia na redução da incidência de herpes neonatal. A análise de decisão de custo para rastreamento de anticorpo de tipo específico pré-natal e a terapia supressiva para parceiros foi considerada como inaceitavelmente dispendiosa (Barnabas, 2002; Rouse, 2000; Thung, 2005). Em contrapartida, ela foi considerada potencialmente custo-efetiva por Baker e colaboradores (2004). Cleary e colaboradores (2005) calcularam que o rastreamento pré-natal universal reduziria os índices de morte perinatal e de sequelas graves a partir do HSV neonatal. Eles também descobriram que seria necessário tratamento de 3.849 mulheres para prevenir um caso de morte neonatal ou de doença com sequelas graves. O rastreamento universal iden-

tificaria mulheres previamente diagnosticadas que poderiam, desse modo, ser aconselhadas sobre práticas seguras e supressão antiviral anteparto, mas um benefício concreto ainda tem que ser provado.

## ■ Manejo

A terapia antiviral com aciclovir, fanciclovir ou valaciclovir foi usada para tratamento de herpes genital de primeiro episódio em pacientes não grávidas. As preparações orais ou parenterais atenuam a infecção clínica e a duração da excreção viral. A terapia supressora também foi administrada para limitar infecções recorrentes e reduzir a transmissão heterossexual (Corey, 2004, 2012). Para desconforto intenso, analgésicos orais e anestésicos tópicos podem fornecer algum alívio e a retenção urinária é tratada com uma sonda de demora na bexiga. O aciclovir parece ser seguro para uso em gestantes (Briggs, 2011; Stone, 2004). Os fabricantes do aciclovir e do valaciclovir, em cooperação com os CDC, mantêm um registro dos desfechos após a exposição a estes fármacos durante a gravidez desde 1999. Mais de 700 neonatos expostos durante o primeiro trimestre foram avaliados e não foram encontrados quaisquer efeitos colaterais (Stone, 2004). Nesse momento, existem dados insuficientes com exposição de fanciclovir, embora um registro de gravidez esteja sendo mantido.

As mulheres com uma exacerbação primária durante a gravidez podem receber terapia antiviral para atenuar e diminuir a duração dos sintomas e a excreção viral (**Tabela 65-5**). As mulheres com coinfeção pelo HIV podem requerer um período de tratamento mais longo. Aquelas com HSV grave ou disseminado recebem aciclovir intravenoso, 5 a 10 mg/kg a cada 8 horas durante 2 a 7 dias até a melhora clínica ser observada. Isso é seguido por terapia antiviral oral até completar pelo menos 10 dias de terapia total (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). As infecções por HSV recorrentes durante a gravidez são tratadas apenas para alívio sintomático (ver **Tabela 65-5**). A resistência ao aciclovir foi relatada, predominantemente com HSV-2 e em pacientes imunocomprometidas (Corey, 2012).

## ■ Profilaxia de excreção periparto

Vários estudos têm mostrado que a supressão de aciclovir ou valaciclovir iniciada em 36 semanas diminui o número de exacerbações de HSV a termo, reduzindo, assim, a necessidade de cesariana (Hollier, 2008). Essa terapia supressora também diminuirá a excreção viral definida por técnicas de cultura e de PCR (Scott, 2002; Sheffield, 2006; Watts, 2003). Uma revisão sistêmica dos estudos de profilaxia com aciclovir administrada a partir de 36 semanas até o parto foi registrada por Sheffield e colaboradores (2003). Eles descobriram que a terapia de supressão no parto estava associada a taxas significativamente diminuídas de recidiva de HSV clínico, cesarianas por recidivas de HSV, detecção de HSV total e excreção assintomática. Estudos subsequentes utilizando supressão de valaciclovir mostraram resultados similares (Andrews, 2006; Sheffield, 2006). Por causa desses estudos, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) recomenda terapia viral em 36 semanas ou após para mulheres que tenham qualquer recidiva durante a gravidez. Não está explicado se a supressão é necessária para mulheres com deflagrações anteriores, mas



TABELA 65-5 Medicamentos antivirais para infecção por herpes-vírus na gravidez

Indicação	Recomendação de gravidez
Infecção primária ou primeiro episódio	Aciclovir, 400 mg VO três vezes/dia durante 7 a 10 dias
	<b>ou</b>
Infecção recorrente sintomática (terapia episódica)	Valaciclovir, 1 g VO duas vezes/dia durante 7 a 10 dias
	Aciclovir, 400 mg VO três vezes/dia durante cinco dias
	<b>ou</b>
	Aciclovir, 800 mg VO duas vezes/dia durante cinco dias
Supressão diária	<b>ou</b>
	Valaciclovir, 500 mg VO duas vezes/dia durante três dias
	<b>ou</b>
	Valaciclovir, 1 g VO uma vez/dia durante cinco dias
	Aciclovir, 400 mg VO três vezes/dia a partir de 36 semanas até o parto
	<b>ou</b>
	Valaciclovir, 500 mg VO duas vezes/dia a partir de 36 semanas até o parto

VO, via oral.  
Adaptada do Centers for Disease Control and Prevention, 2010b.

não durante a gravidez. Tem ocorrido vários relatos de caso de herpes neonatal atípica após a supressão antiviral materna. Assim, a supressão não previne todos os casos de doença neonatal (Pinninti, 2012).

Na apresentação para o parto, uma mulher com uma história de HSV deve ser questionada sobre sintomas prodrômicos, como queimação ou prurido vulvar. Um exame cuidadoso da vulva, da vagina e do colo deve ser realizado e lesões suspeitas devem ser examinadas por cultura ou PCR. Atualmente, não há teste em ponto de cuidado aprovado para orientar o manejo. A cesariana é indicada para mulheres com lesões genitais ativas ou sintomas prodrômicos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). É importante observar que 10 a 15% dos fetos com HSV nascem de mulheres que realizaram cesariana. A cesariana não é recomendada para mulheres com história de infecção por HSV, mas sem doença genital ativa no momento do parto. Além disso, uma lesão ativa em uma área não genital não é uma indicação para cesariana. Em vez disso, um curativo oclusivo é colocado e o parto vaginal permitido.

Não há evidência de que lesões externas causem infecção fetal ascendente com ruptura prematura de membranas. Major e colaboradores (2003) descreveram um tratamento expectante de ruptura de membrana prematura pré-termo em 29 mulheres com menos de 31 semanas. Não houve casos de HSV neonatal e o risco máximo de infecção foi calculado em 10%. O uso de tratamento antiviral nesse cenário é razoável, mas de eficácia não comprovada. Para mulheres com uma recidiva clínica no parto, não há uma duração absoluta de ruptura de membranas além da qual o feto não se beneficiaria da cesariana (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). As mulheres com HSV ativo podem amamentar se não houver lesões por HSV ativo na mama. Aconselha-se lavar as mãos de forma intensa. O valaciclovir e o aciclovir podem ser usados durante a amamentação, visto que as concentrações de fármaco no leite materno são baixas. Um estudo encontrou a concentração de aciclovir de apenas 2% daquela usada para dose terapêutica do neonato (Sheffield, 2002a).

Outros agentes antivirais estão sob desenvolvimento. Um é o *pritelivir*, um complexo helicase-primase viral que reduz a excreção de HSV-2 (Wlad, 2014). Também, no momento, busca-se com insistência o desenvolvimento de uma vacina para HSV-2. Dois ensaios de vacina de subunidade com base da glicoproteína D têm mostrado benefício em casais discordantes pela diminuição da aquisição de HSV-2 (Stanberry, 2002). É interessante salientar que um recente ensaio controlado randomizado de uma nova vacina para HSV-2 com base na glicoproteína D mostrou-se efetiva em mulheres para a prevenção da doença genital HSV-1, mas não para HSV-2 (Belshe, 2012). Uma pesquisa adicional se faz necessária para compreender melhor esses resultados desafiadores e contraditórios (Johnson, 2011).

CANCROIDE

*Haemophilus ducreyi* pode causar úlceras genitais não endurecidas, dolorosas, chamadas de cancro mole, que às vezes são acompanhados por linfadenopatia inguinal supurativa dolorosa. Embora comum em alguns países em desenvolvimento, ela se tornou rara nos EUA na década de 1970. Houve um aumento no final da década de 1980, mas apenas 15 casos foram registrados nos EUA em 2012. Essa diminuição acentuada provavelmente representa um real declínio, bem como dificuldades diagnósticas que levam ao subdiagnóstico (Centers for Disease Control and Prevention, 2013b). É importante salientar que a lesão ulcerativa é um cofator de alto risco para a transmissão de HIV.

O diagnóstico por cultura é difícil porque os meios apropriados não estão amplamente disponíveis. Em vez disso, o diagnóstico clínico é feito quando úlceras genitais dolorosas típicas são negativas em campo escuro para espiroquetas e os testes do herpes-vírus são negativos. Nenhum teste de PCR liberado pela FDA está disponível ainda. O tratamento recomendado na gravidez é azitromicina, 1 g VO como uma dose única; base de eritromicina, 500 mg VO três vezes/dia durante sete dias; ou ceftriaxona, 250 mg em uma dose intramuscular única (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b).



## PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O HPV é uma das infecções mais comuns sexualmente transmissíveis e mais de 40 tipos infectam o trato genital. Muitas mulheres em idade reprodutiva tornam-se infectadas a poucos anos de se tornarem sexualmente ativas, embora muitas infecções sejam assintomáticas e transitórias. Os tipos de HPV 16 e 18 de alto risco ou oncogênicos estão associados à displasia e são discutidos no [Capítulo 63](#). Verrugas genitais externas mucocutâneas geralmente são causadas por HPV dos tipos 6 e 11, mas também podem ser causadas por HPV de risco oncogênico intermediário e alto.

O mais recente National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2003 a 2006 registrou uma prevalência de HPV global de 43% na população feminina com idades de 14 a 59 anos (Hariri, 2011). Uma soroprevalência de 27% também foi registrada para pacientes de 18 a 25 anos no National Longitudinal Study of Adolescent Health (Manhart, 2006). Índices similares de positividade para HPV foram registrados para mulheres grávidas (Aydin, 2010; Gajewska, 2005; Hernandez-Giron, 2005; Rama, 2010). A prevalência é mais alta em faixas etárias mais jovens.

### ■ Verrugas genitais externas – condiloma acuminado

Por motivos desconhecidos, as verrugas genitais muitas vezes aumentam em número e tamanho durante a gravidez. A aceleração de replicação viral pelas mudanças fisiológicas da gravidez pode explicar o crescimento de lesões perineais e a progressão de algumas para neoplasia cervical (Fife, 1999; Rando, 1989). Essas lesões às vezes podem crescer até encher a vagina ou cobrir o períneo, tornando difícil o parto vaginal ou a episiotomia ([Figura 65-7](#)). Como a infecção por HPV pode ser subclínica e multifocal, muitas mulheres com lesões vulvares também têm infecção cervical e vice-versa (Ault, 2003; Kroupis, 2011; Reichman, 2012).

### Tratamento

Pode haver uma resposta incompleta ao tratamento durante a gravidez, mas as lesões costumam melhorar ou regredir com rapidez após o parto. Como consequência, a erradicação das verrugas durante a gravidez nem sempre é necessária. A terapia é direcionada para minimizar a toxicidade do tratamento para a mãe e o feto, bem como citorredução de verrugas genitais sintomáticas. Há vários agentes disponíveis, mas a gravidez limita seu uso. Não há evidência definitiva de que qualquer um dos tratamentos discutidos subsequentemente seja superior ao outro (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b; Wiley, 2002).

*Ácido tricloroacético ou bicloroacético*, solução de 80 a 90%, aplicada topicamente uma vez por semana é um regime eficaz para verrugas externas. Alguns preferem *crioterapia*, *ablação a laser* ou *excisão cirúrgica* (Arena, 2001; Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). Os agentes não recomendados na gravidez devido a preocupações de segurança materna e fetal incluem resina de podólifo, podofilox, solução de 0,5% ou gel, imiquimode creme a 5%, interferon e *sinecatechins*.

### ■ Infecção neonatal

A papilomatose respiratória recorrente de início juvenil é uma neoplasia rara, benigna da laringe. Ela pode causar rouquidão



**FIGURA 65-7** Verrugas genitais extensas em uma mulher no pós-parto.

e angústia respiratória em crianças e com frequência é devido aos tipos 6 ou 11 de HPV. Em alguns casos, a infecção por HPV genital materna está associada à papilomatose da laringe, mas os estudos diferem em relação a seus achados das taxas de transmissão neonatal. Embora alguns tenham registrado taxas de até 50%, é provável que esses achados sejam de contaminação materna ou infecção por HPV transitória (Campisi, 2010; Winer, 2004). Um estudo dinamarquês com base populacional indicou um risco de transmissão neonatal de 7 por 1.000 mulheres infectadas (Silverberg, 2003). A ruptura prolongada de membranas foi associada a um risco duas vezes maior, mas o risco não foi associado à via de parto. Esse risco de transmissão baixo foi confirmado em estudos subsequentes (Heim, 2007; Smith, 2004). Por fim, estudos de acompanhamento em longo prazo são consistentes com um risco de transmissão vertical muito baixo (Manns, 1999; Smith e 2004). O benefício de cesariana para diminuir o risco de transmissão é desconhecido e portanto hoje ela não é recomendada exclusivamente para prevenir transmissão por HPV (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). A vacinação para HPV pode diminuir a taxa com o passar do tempo (Hawkes, 2005; Kim, 2008).

### ■ Imunização

Duas vacinas inativadas para HPV são atualmente licenciadas nos EUA; uma vacina quadrivalente, contendo os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18, e uma vacina bivalente, contendo os tipos de HPV 16 e 18. As vacinas são uma série de três doses e são licenciadas para mulheres e homens com 26 anos ou menos.



Elas são efetivas para homens (Giuliano, 2011). As vacinas não são recomendadas para gestantes; contudo, exposições inadvertidas ocorrem. Garland e colaboradores (2009) analisaram dados sobre essas exposições de cinco ensaios clínicos de Fase III da vacina quadrivalente. Eles não encontraram desfechos de gravidez adversos associados a essa vacina. Wacholder e colaboradores (2010) reuniram dados de dois ensaios de Fase III multicêntricos e não encontraram associação entre vacina para HPV e risco de aborto. Uma inspeção pós-licença está em andamento usando um registro de gravidez do fabricante (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010a). As mulheres que estão amamentando podem receber a vacina. Se uma mulher for considerada grávida após iniciar a série de vacinas, as doses restantes deverão ser postergadas até depois do parto.

## VAGINITE

As mulheres grávidas em geral desenvolvem secreção vaginal aumentada, que em muitos casos não é patológica ([Capítulo 4](#)). A flora microbiana vaginal fornece proteção contra a infecção vaginal. A elucidação da composição e função da microflora vaginal normal no momento está sendo realizada com o projeto do microbioma humano (Lamont, 2011).

### Vaginose bacteriana

Não é uma infecção no sentido comum, a vaginose bacteriana é uma má distribuição da flora vaginal normal. Vários lactobacilos são diminuídos e as espécies excessivamente representadas são bactérias anaeróbias, incluindo *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* e algumas espécies de *Bacteroides*. Até 30% das mulheres em idade reprodutiva têm vaginose bacteriana (Allsworth, 2007; Koumand, 2007; Simhan, 2008). A deficiência de vitamina D tem sido identificada como um fator de risco para vaginose na gravidez. Além disso, duchas, múltiplos parceiros, idade mais jovem, tabagismo e raça afro estão associadas à vaginose em mulheres grávidas e não grávidas (Bodnar, 2009; Desseauve, 2012; Hensel, 2011). Na gravidez, está associada ao parto pré-termo, aborto precoce e tardio, baixo peso ao nascer e aumento da morbidade neonatal (Goldenberg, 2008; Laxmi, 2012). O tratamento é reservado para mulheres sintomáticas, que geralmente se queixam de uma secreção com odor de peixe. O tratamento preferido é o metronidazol, 500 mg duas vezes ao dia VO durante sete dias; ou clindamicina, 300 mg VO duas vezes ao dia durante sete dias (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). Infelizmente, embora a erradicação seja possível, o tratamento não reduz as taxas de parto pré-termo e o rastreamento de rotina não é recomendado (McDonald, 2007).

### Tricomoniase

*Trichomonas vaginalis* pode ser identificada durante o exame pré-natal em até 20% das mulheres. A vaginite sintomática é muito menos prevalente, sendo caracterizada por leucorreia espumosa com prurido e irritação. As tricômonas são prontamente demonstradas em secreções vaginais frescas como organismos móveis, flagelados, em forma de pera que são um pouco maiores que os leucócitos.

O metronidazol, administrado VO em uma dose única de 2 g, é eficaz em erradicar *T. vaginalis* (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). Ele pode ser usado em qualquer idade gestacional; estudos múltiplos não mostraram associação

entre uso de metronidazol em qualquer trimestre da gravidez e efeitos neonatais, incluindo malformações (Briggs, 2011). Alguns estudos relacionaram infecção tricomônica com parto pré-termo, porém o tratamento não diminuiu esse risco (Gulmezoglu, 2011; Wendel, 2007). Dessa forma, o rastreamento e o tratamento de mulheres assintomáticas não é recomendado durante a gravidez.

### Candidíase

*Candida albicans* pode ser identificada por cultura da vagina durante a gravidez em cerca de 25% das mulheres. A colonização assintomática não requer tratamento. Contudo, às vezes, o organismo pode causar uma secreção extremamente profusa, irritante, associada a uma vulva prurítica, sensível e edematosa. O tratamento eficaz é dado com vários cremes de azol que incluem butoconazol a 2%, clotrimazol a 1%, miconazol a 2%, e terconazol a 0,4 ou 0,8% aplicados durante sete dias. (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). O tratamento tópico é recomendado, como descrito no [Capítulo 12](#), os azois orais em geral são considerados seguros (Pitsouni, 2008). Em algumas mulheres, a infecção provavelmente recorre e requer tratamento repetido durante a gravidez. Nesses casos, em geral a infecção sintomática diminui após a gravidez (Sobel, 2007).

## VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

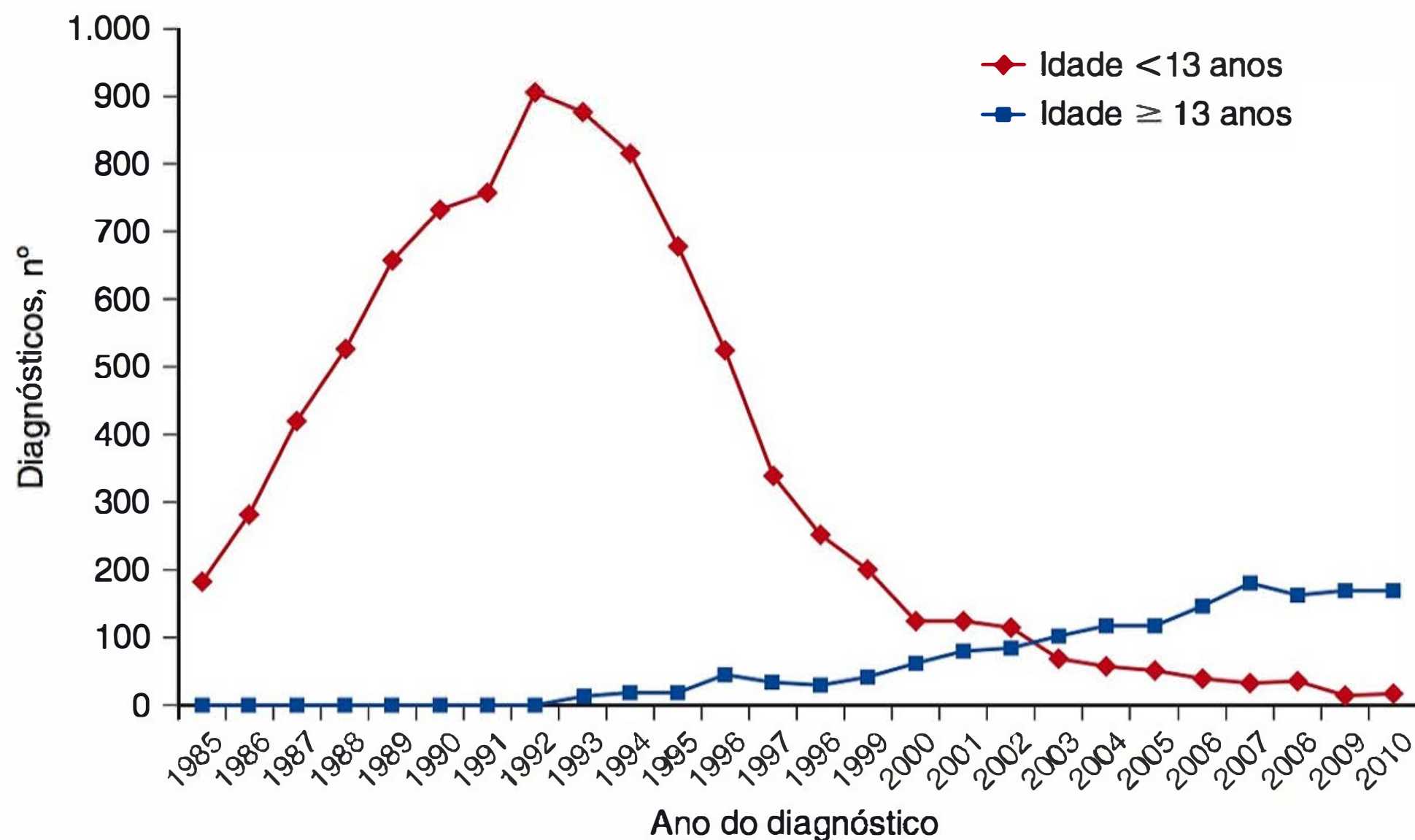
A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) foi primeiramente descrita em 1981 e hoje é uma das piores pandemias de saúde global com registro na história. No mundo todo, estima-se que, em 2012, houve 35,3 milhões de pessoas infectadas por HIV/Aids; 2,3 milhões de novos casos de infecção por HIV e 1,6 milhões de mortes relacionadas ao HIV (UNAIDS, 2013). Nos EUA, até 2011, os Centers for Disease Control and Prevention (2013a) etimam que existem mais de 1,1 milhão de indivíduos infectados e mais de 636.000 mortes (Centers for Disease Control and Prevention, 2013a). Em 2010, as mulheres responderam por 20% de todos os casos de HIV/Aids entre adultos e adolescentes, a maioria dos quais resultando de contato heterossexual. Comparando 2008 com 2011, a incidência de HIV diminuiu nas mulheres, em especial mulheres negras/afro-americanas e em mulheres que contraíram HIV por meio de contato heterossexual.

O número estimado de casos de Aids perinatal diminuiu drasticamente nas duas últimas décadas ([Figura 65-8](#)). Isso é predominantemente devido à implementação de teste de HIV pré-natal com terapia antiviral administrada para a gestante e depois para seu neonato (De Cock, 2012). Além disso, a *terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)* levou a um número crescente de pessoas vivendo com infecção crônica pelo HIV e, assim, as comorbidades associadas também afetam a gravidez (Fenton, 2007).

### Etiopatogênese

Os agentes causadores de Aids são os retrovírus de RNA chamados de *vírus da imunodeficiência humana*, HIV-1 e HIV-2. A maioria dos casos no mundo todo é causada por infecção por HIV-1. A transmissão é similar ao vírus da hepatite B e a relação sexual é o modo principal. O vírus também é transmitido por sangue ou produtos contaminados do sangue e as mães podem infectar seus fetos por transmissão vertical ou através do leite materno.





**FIGURA 65-8** Número estimado de casos de Aids adquirida por transmissão vertical por ano de diagnóstico, 1985 até 2010, nos EUA e áreas dependentes. (Dados de Centers for Disease Control and Prevention, 2011a).

O determinante primário da transmissão do HIV-1 é carga viral de HIV-1 no plasma.

O denominador comum da doença clínica com Aids é a imunossupressão profunda que dá origem a uma variedade de infecções oportunistas e neoplasias. A transmissão sexual ocorre quando células dendríticas da mucosa se ligam à glicoproteína gp120 de envelope do HIV. Então, essas células dendríticas apresentam a partícula viral aos linfócitos derivados do timo, ou linfócitos T. Esses linfócitos são fenotipicamente definidos pelo antígeno de superfície de glicoproteína do agrupamento de diferenciação 4 (CD4). O local do CD4 serve como receptor para o vírus. Os correceptores são necessários para entrada viral na célula e dois receptores de quimiocina – CCR5 e CXCR4 – são os mais comumente identificados (Fauci, 2012; Sheffield, 2077). O correceptor CCR5 é encontrado na superfície celular de células positivas para CD4 (CD4\*) em estados de progesterona alta como a gravidez, possivelmente ajudando a entrada viral (Sheffield, 2009).

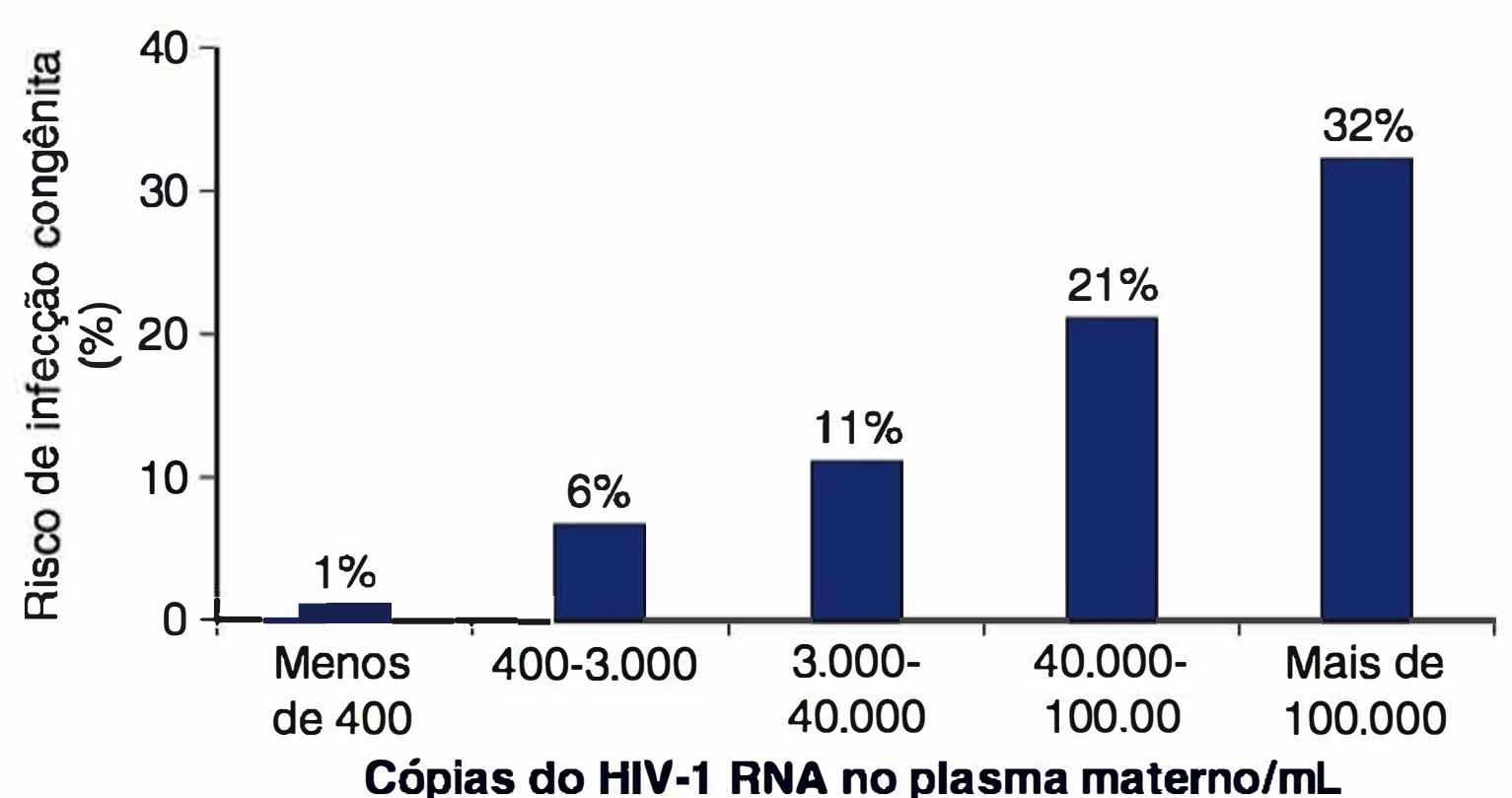
Após infecção inicial, o nível de viremia normalmente diminui até um valor-alvo e as pacientes com a carga viral mais alta nesse momento progridem mais rapidamente para Aids e morte (Fauci, 2007, 2012). Como mostrado na [Figura 65-9](#), a carga viral e a incidência de infecção neonatal estão diretamente relacionadas. Com o passar do tempo, o número de células T cai de forma insidiosa e progressiva, eventualmente resultando em imunossupressão profunda. Embora se imagine que a gravidez tenha efeitos mínimos sobre as contagens de células T CD4\* e os níveis de RNA HIV, esses últimos são muitas vezes mais altos seis meses após o parto que durante a gravidez. Níveis mais altos de citocinas inflamatórias e uma diminuição das células T reguladoras no final da gravidez podem contribuir para a morbidade materna e fetal (Richardson, 2011).

### ■ Manifestações clínicas

O período de incubação a partir da exposição à doença clínica é de dias a semanas e a média é de 3 a 6 semanas. A infecção aguda pelo HIV é similar a muitas outras

síndromes virais e geralmente dura menos de 10 dias. Os sintomas comuns incluem febre e sudorese noturna, fadiga, *rash*, cefaleia, linfadenopatia, faringite, mialgias, artralgias, náuseas, vômitos e diarreia. Após os sintomas diminuírem, o valor-alvo de viremia crônica é estabelecido. A progressão de viremia assintomática para Aids tem um tempo médio de cerca de 10 anos (Fauci, 2008). A rota de infecção, a patogenicidade da cepa viral infectante, o inóculo viral inicial e o estado imunológico do hospedeiro afetam a rapidez da progressão.

Várias manifestações clínicas e laboratoriais irão anunciar a progressão da doença. Linfadenopatia generalizada, leucoplaquia pilosa oral, úlceras aftosas e trombocitopenia são comuns. Várias infecções oportunistas associadas à Aids incluem candidíase esofágica ou pulmonar, lesões de herpes simples ou zoster persistentes, condiloma acuminado, tuberculose pulmonar, pneumonia por citomegalovírus, retinite ou doença gastrintestinal, molusco contagioso, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmose e outras. A doença neurológica é comum e cerca de 50% dos pacientes têm sintomas do sistema nervoso central. Uma contagem de CD4\* inferior a 200/mm<sup>3</sup> também é considerada definitiva para o diagnóstico de Aids.



**FIGURA 65-9** Incidência de infecção por vírus da insuficiência humana (HIV) perinatal representada graficamente contra níveis de HIV-1 RNA no plasma em 1.542 neonatos nascidos de mães do Women and Infants Transmission Study. (Dados de Cooper, 2002.)



Existem aspectos ginecológicos únicos para mulheres com HIV, tais como anormalidades menstruais, necessidades de contracepção e neoplasia genital, que são abordados na *Williams Gynecology*, 2ª edição (Werner, 2012). Algumas destas, bem como outras doenças sexualmente transmissíveis, podem persistir na gravidez (Cejtin, 2003; Stuart, 2005). A gravidez repetida não tem efeito significativo sobre o curso clínico ou imunológico da infecção viral (Minkoff, 2003).

■ **Rastreamento de HIV no pré-natal**

O Centers for Disease Control and Prevention (2006, 2010a), o American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (2011), e a United States Preventive Services Task Force (2012) recomendam rastreamento pré-natal para HIV usando uma *abordagem de exclusão opcional*. Isso significa que uma mulher é notificada de que o teste de HIV está incluído em um conjunto abrangente de testes pré-natais, mas que o teste pode ser recusado. As mulheres recebem informações sobre o HIV, mas não são solicitadas a assinar um consentimento específico. Por meio do uso dessas estratégias de exclusão opcional, os índices de teste de HIV aumentaram. Cada profissional deve estar ciente das leis estaduais específicas quanto ao rastreio nos EUA.

Em áreas em que a incidência de HIV ou Aids é um por 1.000 pessoas/ano ou mais, ou em mulheres em alto risco para contrair HIV durante a gravidez, recomenda-se repetir o teste no terceiro trimestre (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). Os fatores de alto risco incluem uso de drogas injetáveis, prostituição, um parceiro sexual infectado pelo HIV ou com suspeita de infecção pelo HIV, múltiplos parceiros sexuais ou um diagnóstico de outra doença sexualmente transmissível. Vários estados também recomendam ou requerem teste de HIV no parto.

O rastreio é realizado usando um teste Elisa com uma sensibilidade superior a 99,5%. Um teste positivo é confirmado com um ensaio de *Western blot* ou de imunofluorescência (IFA), sendo que ambos têm especificidade alta. De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (2001b), o anticorpo pode ser detectado em muitos pacientes em um mês de infecção e, assim, o soroteste de anticorpo pode não excluir a infecção inicial. Para infecção de HIV primária aguda, a identificação do antígeno central p24 viral ou RNA ou DNA viral é possível. Os resultados comprobatórios falso-positivos são raros (Centers for Disease Control and Prevention, 2010b).

As mulheres com cuidado pré-natal limitado ou com estado de HIV não documentado no parto devem fazer um teste de HIV “rápido”. Esses testes podem detectar anticorpo de HIV em 60 minutos ou menos e têm sensibilidades e especificidades comparáveis com as dos Elisa convencionais (Cherry, 2012). Um resultado de teste rápido negativo não precisa ser confirmado. Em uma mulher exposta ao HIV nos últimos três meses, contudo, a repetição do teste é recomendada. Um resultado de teste rápido positivo deve ser confirmado com um teste de *western blot* ou IFA. Conforme mostrado na **Tabela 65-6**, intervenções periparto e neonatais para reduzir a transmissão perinatal são baseadas nos resultados de teste rápido iniciais e isso pode ser descontinuado se o teste comprobatório for negativo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011; Centers for Disease Control and Prevention, 2010b). Uma lista detalhada dos testes rápidos de HIV atualmente disponíveis nos EUA pode ser encontrada em <http://www.cdc.gov/hiv> (Centers for Disease Control and Prevention, 2007). O estudo multicêntrico Mother-Infant Rapid Intervention at Delivery (MIRIAD) indicou que o teste rápido de HIV pode ser usado para identificar mulheres infectadas de modo que a profilaxia antirretroviral periparto possa ser administrada para a mãe e para o feto (Bulterys, 2004).

■ **Transmissão materna e perinatal**

A transmissão transplacentária de HIV pode ocorrer precocemente, e o vírus ainda foi identificado em amostras de aborto eletivo (Lewis, 1990). Em muitos casos, contudo, a transmissão da mãe para o filho no momento do parto é a causa mais comum de infecção pediátrica pelo HIV. Entre 15 e 40% dos neonatos nascidos de mães infectadas pelo HIV não tratadas e que não amamentam são infectados. Kourtis e colaboradores (2001) propuseram um modelo para estimativa da distribuição temporal de transmissão vertical. Eles estimaram que 20% das transmissões ocorrem antes de 36 semanas, 50% nos dias antes do parto e 30% intraparto. Os índices de transmissão pela amamentação podem ser de até 30 a 40% e estão associados à carga viral de HIV sistêmico (Kourtis, 2006, 2007a; Slyker, 2012). A transmissão vertical é mais comum com partos pré-termo, especialmente com ruptura prolongada de membranas. Analisando dados do Perinatal Aids Collaborative Transmission Study, Kuhn e colaboradores (1999) registraram um índice aumentado de quase quatro vezes com parto pré-termo. Embora um risco aumentado de transmissão perinatal tenha sido asso-

**TABELA 65-6** Estratégia para teste rápido de HIV de mulheres grávidas em trabalho de parto

Se o resultado do teste rápido de HIV no trabalho de parto e no parto for positivo, o obstetra deve seguir os seguintes passos:
1. Contar à mulher que ela pode ter infecção pelo HIV e que o neonato também pode ser exposto
2. Explicar que o resultado do teste rápido é preliminar e que resultados falso-positivos são possíveis
3. Assegurar à mulher que um segundo teste está sendo realizado para confirmar o resultado do teste rápido positivo
4. Reduzir o risco de transmissão para o feto, início imediato de profilaxia antirretroviral deve ser recomendado sem esperar pelos resultados do teste comprobatório
5. Uma vez que a mulher dá à luz, descontinuar a terapia antirretroviral materna até o recebimento de resultados de testes comprobatórios
6. Falar para a mulher que ela deve adiar a amamentação até o resultado comprobatório estar disponível porque ela não deve amamentar se estiver infectada com HIV
7. Informar a equipe de pediatria (dependendo dos requisitos do estado) dos resultados de testes maternos positivos de modo que eles possam instituir a profilaxia neonatal apropriada

Compilada do American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011.



ciado à ruptura de membranas no passado, análises recentes no cenário de terapia antiviral combinada não encontraram isso como um fator de risco com uma carga viral de HIV inferior a 1.000 cópias/mL (Cotter, 2012).

Em não grávidas, há uma associação entre DST concomitante e transmissão pelo HIV horizontal. Há evidência de que a transmissão perinatal vertical também possa estar aumentada com DST (Schulte, 2001; Watts, 2012). As mulheres com anticorpo HSV-2 materno têm risco aumentado de 50% de transmissão intraparto de HIV-1 materno para o feto (Cowan, 2008). Eles atribuíram até 25% de transmissão vertical para coinfeção por HSV-2 materna. Os níveis elevados de citocina e quimiocina na placenta, refletindo inflamação, são associados à transmissão no útero (Kumar, 2012). Contudo, uma recente análise Cochrane falhou em mostrar que o controle de infecção sexualmente transmissível é uma estratégia de prevenção de HIV efetiva (Ng, 2011).

A transmissão de HIV perinatal é mais precisamente correlacionada à carga de HIV RNA no plasma materno (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2012; Watts, 2002). Conforme mostrado na **Figura 65-9**, a infecção neonatal da coorte foi 1% com menos de 400 cópias/mL e foi mais de 30% quando os níveis de RNA viral materno foram superiores a 100.000 cópias/mL. *A transmissão, contudo, foi observada em todos os níveis de HIV RNA, incluindo aqueles que não foram detectáveis pelos ensaios atuais.* Isso pode ser atribuído à discordância entre a carga viral no plasma e nas secreções genitais. Por causa desses achados, a carga viral não deve ser usada para determinar se a terapia antirretroviral inicia-se na gravidez.

### ■ Aconselhamento pré-concepcional

A contracepção efetiva deve ser discutida se a gravidez for indesejada. Determinadas medicações antivirais diminuem a eficácia da contracepção hormonal e são discutidas no **Capítulo 38**. Essas recomendações estão disponíveis em <http://AIDSinfo.nih.gov> e são atualizadas com frequência à medida que novos dados tornam-se disponíveis. O aconselhamento também deve incluir educação para diminuir comportamentos sexuais de alto risco para prevenir a transmissão e diminuir a aquisição de outras doenças sexualmente transmissíveis. As medicações antirretrovirais administradas atualmente são revisadas para evitar aquelas com alto potencial teratogênico se a mulher engravidar. Um exemplo específico é o efavirenzo, que tem efeitos teratogênicos significativos sobre fetos primatas (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2013). A preferência também deve incluir as medicações que diminuem a carga viral de HIV RNA efetivamente antes da gravidez.

### ■ Tratamento durante a gravidez

Essas mulheres precisam de atenção especial e são vistas após prévia consulta com médicos com especial interesse nesse campo. No Parkland Hospital, a avaliação inicial de uma mulher grávida infectada pelo HIV inclui:

- Exames laboratoriais pré-natais comuns que incluem creatinina sérica, hemograma e rastreio de bacteriúria (ver **Capítulo 9**);
- Quantificação de HIV RNA no plasma – “carga viral” e contagem de linfócitos T CD4, bem como teste de resistência antirretroviral;

- Níveis de transaminases hepáticas no soro;
- Rastreio de HSV1 e 2, citomegalovírus, toxoplasmose e hepatite C;
- Radiografia de tórax inicial;
- Teste cutâneo de tuberculose – derivado de proteína purificada (PPD) ou ensaio de liberação interferon-gama;
- Avaliação da necessidade de vacina pneumocócica, de hepatite B, de hepatite A, Tdap e de *influenza*;
- Avaliação sonográfica para estabelecer a idade gestacional.

### Terapia antirretroviral

O tratamento é recomendado para todas as mulheres grávidas infectadas pelo HIV. Isso pode ser uma saída para aquelas que não recebem tratamento quando não estão grávidas porque não satisfaziam determinados critérios. O tratamento reduz o risco de transmissão perinatal independentemente da contagem de células T CD4<sup>+</sup> ou do nível de HIV RNA. A terapia antirretroviral é complicada e a gravidez apenas aumenta a complexidade. Em geral, HAART é iniciada se a mulher ainda não estiver recebendo um dos regimes. Os agentes antirretrovirais são agrupados em várias classes e usados para determinar regimes antirretrovirais (**Tabela 65-7**). O Painel de 2012 sobre tratamento de mulheres grávidas infectadas por HIV e prevenção de transmissão perinatal classifica cada agente em cinco categorias de uso: preferido, alternativo, uso em circunstâncias especiais, não recomendado e dados insuficientes para recomendar o uso. A mulher é aconselhada sobre os riscos e os benefícios dos agentes antirretrovirais para tomar uma decisão informada quanto ao seu regime de tratamento. Independentemente de qual regime é iniciado, a adesão é importante porque o risco de resistência ao fármaco viral é diminuído.

O Painel sobre tratamento de mulheres grávidas infectadas por HIV e prevenção de transmissão perinatal (2012) publicou diretrizes detalhadas do tratamento de diferentes cenários durante a gravidez (**Tabela 65-8**). As mulheres que já tomam HAART no início da gravidez são encorajadas a continuar o regime se houver supressão viral adequada. O risco de defeito no tubo neural associado ao efavirenzo é restrito às primeiras seis semanas de gravidez. Portanto, o efavirenzo pode ser continuado se a mulher se apresentar depois deste tempo e se for documentada supressão viral adequada. Até recentemente, o acréscimo de zidovudina em todos os regimes era recomendado. Hoje, porém, em mulheres com supressão de viremia adequada com um regime que não contém zidovudina, a continuação do regime atual é apropriada. A zidovudina é administrada de forma intravenosa durante o trabalho de parto e o parto para mulheres com uma carga viral de HIV RNA superior a 400 cópias/mL ou que têm uma carga viral desconhecida próximo do parto (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2012). Realiza-se infusão de uma carga de 2 mg/kg durante 1 hora seguida por zidovudina 1 mg/kg/h até o parto.

As mulheres que nunca receberam terapia antirretroviral – *virgens de antirretroviral* – encaixam-se em duas categorias. Primeiro, mulheres que satisfizeram os critérios para iniciação de terapia antirretroviral em adultas não grávidas recebem HAART independentemente do trimestre. Por causa de um risco aumentado de hepatotoxicidade, *nevirapina* é reservada para mulheres com uma contagem de células CD4<sup>+</sup> inferior a 250 células/mm<sup>3</sup>. Em geral, o regime HAART inicial contém dois inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeo (NRTI) mais um



TABELA 65-7 Classes de fármacos antirretrovirais

Classe de fármaco	Categoria <sup>a</sup>
<b>Inibidores nucleosídicos/nucleotídicos da transcriptase reversa</b>	
Lamivudina	Preferida
Zidovudina	Preferida
Abacavir	Alternativa
Entricitabina	Alternativa
Tenofovir	Alternativa
Didanosina	Circunstâncias especiais
Estavudina	Circunstâncias especiais
<b>Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa</b>	
Nevirapina	Preferida
Efavirenzo	Circunstâncias especiais
Etravirina	Dados insuficientes <sup>b</sup>
Rilpivirina	Dados insuficientes <sup>b</sup>
<b>Inibidores da protease</b>	
Ritonavir	Preferida
Atazanavir	Preferida
Lopinavir/ritonavir	Preferida
Saquinavir	Alternativa
Darunavir	Alternativa
Indinavir	Circunstâncias especiais
Nelfinavir	Circunstâncias especiais
Fosamprenavir	Circunstâncias especiais
Tipranavir	Circunstâncias especiais
<b>Inibidores de entrada</b>	
Enfuvirtida	Dados insuficientes <sup>b</sup>
Maraviroque	Dados insuficientes <sup>b</sup>
<b>Inibidores da integrase</b>	
Raltegravir	Circunstâncias especiais

<sup>a</sup>Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2012.  
<sup>b</sup>Dados insuficientes para recomendar o uso.

inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo (NNRTI) ou inibidores de protease. No Parkland Hospital, a partir de 2014, nosso regime-padrão em mulheres virgens de tratamento é o lopinavir/ritonavir – formulado como *Kaletra* – mais zidovudina/lamivudina – formulado como *Combivir*. O regime de lopinavir/ritonavir deve ser aumentado no final do segundo trimestre e no terceiro trimestre. O atazanavir, outro inibidor de protease, atualmente também é listado como um agente preferido e pode ser usado no lugar do lopinavir/ritonavir. Se utilizado, ele é combinado com reforço de ritonavir de dose baixa.

A segunda categoria contém mulheres grávidas infectadas por HIV virgens de tratamento que não satisfazem as indicações de adultas não grávidas para terapia antirretroviral. Essas mulheres são aconselhadas quanto aos benefícios de iniciar a terapia para prevenir transmissão viral perinatal. Devido aos efeitos teratogênicos potenciais, elas podem adiar a terapia até o segundo trimestre. Contudo, o início precoce pode ser mais eficaz para reduzir a transmissão perinatal (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2012; Read, 2012).

As mulheres que receberam previamente a terapia antirretroviral, mas hoje não estão tomando medicações devem realizar teste de resistência ao HIV porque o uso de antirretroviral aumenta o risco de resistência ao fármaco. Os regimes podem então ser criados com base no uso prévio de medicação e na resposta, bem como nos padrões de resistência atuais. O último grupo inclui mulheres que se apresentam em trabalho de parto e que não estão tomando medicações. Essas mulheres recebem zidovudina intravenosa intraparto (ver Tabela 59-8). A National Perinatal HIV Hotline é um serviço federal que fornece consulta gratuita aos profissionais nos EUA.

Avaliação laboratorial

A contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, a medida de carga viral de HIV RNA, o hemograma total e os testes de função hepática são feitos quatro semanas após iniciar ou mudar a terapia para avaliar a resposta e excluir toxicidade. Depois disso, a carga viral de HIV RNA é mensurada mensalmente até os níveis de RNA ficarem indetectáveis. Os níveis de linfócitos T CD4 e de HIV RNA podem, então, ser mensurados a cada trimestre. Se a carga viral de HIV RNA aumenta ou não diminui de forma apropriada, a complacência à medicação e a resistência ao fármaco antirretroviral são avaliadas. Adesão insatisfatória à terapia parece ser um problema importante na gravidez.

Embora estudos iniciais tenham encontrado uma associação com intolerância à glicose e uso de inibidor da protease, isso não foi corroborado (Hitti, 2007; Tang, 2006). O rastreamento-padrão de glicose sérica deve ser realizado em 24 a 28 semanas, a menos que indicado mais cedo. Além disso, uma supervisão cuidadosa é importante para interações entre fármacos antirretrovirais, bem como terapias para infecção oportunista, hepatites B e C e tuberculose (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2012; Piscitelli, 2001).

Complicações do HIV

O tratamento de algumas complicações do HIV pode ser alterado pela gravidez. Se a contagem de células T CD4<sup>+</sup> for inferior a 200/mm<sup>3</sup>, a profilaxia primária para pneumonia por *Pneumocystic jiroveci* (antigamente *P. carinii*) é recomendada com sulfametoxazol-trimetoprima ou dapsona. A pneumonite é tratada com sulfametoxazol-trimetoprima ou dapsona-trimetoprima oral ou intravenosa. Outras infecções oportunistas sintomáticas que podem se desenvolver são de toxoplasmose latente ou recentemente adquirida, herpes-vírus, micobactéria e *Candida*. O National Institutes of Health, a Infectious Diseases Society of America e os Centers for Disease Control and Prevention (2013) publicaram diretrizes para prevenção e tratamento de infecções oportunistas. A infecção materna por HIV também tem sido associada à restrição de crescimento fetal, pré-eclâmpsia e ruptura de membranas pré-termo (Ndirangu, 2012; Rollins, 2007; Suy, 2006).

Resultados perinatais

Mesmo com o tratamento, a incidência de complicações perinatais em mulheres infectadas por HIV é aumentada, embora os novos esquemas de fármacos possam diminuir essas taxas. Múltiplos estudos revisados no Perinatal Treatment Guidelines de 2012 abordam a associação de medicações antirretrovirais com o parto pré-termo. A maioria tem mostrado um risco pequeno, porém significativamente aumentado. Kourtis e colaboradores (2006) realizaram uma metanálise de 14 estudos



TABELA 65-8 Recomendações para uso de fármaco antiviral durante a gravidez

Quadro clínico	Recomendações
Mulher infectada pelo HIV em terapia antirretroviral que engravida	Continuar medicação atual se supressão viral adequada e paciente tolerar Se o vírus for detectável, solicitar teste de resistência ao fármaco antirretroviral de HIV Se estiver no primeiro trimestre, continuar medicações; se forem interrompidas, interromper todas as medicações e depois reiniciar no segundo trimestre Iniciar ZDV IV no trabalho de parto se o nível de HIV RNA for superior a 400 cópias/mL ou desconhecido próximo do parto
Mulher infectada pelo HIV que é virgem de antirretroviral	Solicitar teste de resistência ao fármaco antirretroviral de HIV Iniciar HAART: – Evitar efavirenzo no primeiro trimestre – Usar um ou mais NRTIs – ZDV, lamivudina, entricitabina, tenofovir ou abacavir – se possível – Evitar nevirapina em mulheres com contagem de CD4 <sup>+</sup> superiores a 250 células/mm <sup>3</sup> HAART deve ser iniciado o mais cedo possível para indicações maternas; se contagem alta de linfócitos T CD4 e nível baixo de HIV RNA, pode-se considerar adiar o início de HAART até o segundo trimestre Iniciar ZDV IV no trabalho de parto se o nível de HIV RNA for superior a 400 cópias/mL ou desconhecido próximo do parto
Mulher infectada pelo HIV previamente com medicações antirretrovirais, mas atualmente sem medicações	Solicitar teste de resistência ao fármaco antirretroviral de HIV Iniciar HAART com regime baseado na história de terapia anterior e teste de resistência Evitar efavirenzo no primeiro trimestre Usar um ou mais NRTIs – ZDV, lamivudina, entricitabina, tenofovir ou abacavir – se possível Evitar nevirapina em mulheres com uma contagem de CD4 <sup>+</sup> superior a 250 células/mm <sup>3</sup> Iniciar ZDV IV no trabalho de parto se o nível de HIV RNA for superior a 400 cópias/mL ou desconhecido próximo do parto
Mulher infectada pelo HIV sem medicação antirretroviral que se apresenta em trabalho de parto	Solicitar avaliação laboratorial de HIV inicial Iniciar ZDV IV durante o trabalho de parto – carga de 2 mg/kg IV durante 1 hora, depois 1 mg/kg/h até o parto

CD4, grupo de diferenciação 4; HAART, terapia antirretroviral altamente ativa; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IV, intravenoso; NRTIs, inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeo; ZDV, zidovudina.  
Adaptada do Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2012.

europeus e norte-americanos e não encontraram nenhum risco maior global para parto pré-termo. Eles descobriram, contudo, que as mulheres que tomavam esquemas que incluíam um inibidor da protease tinham um pequeno risco aumentado – 1,3 vezes – que, todavia, era significativo. O uso de medicação antirretroviral na segunda metade da gravidez foi mostrado por Lopez e colaboradores (2012) aumentando o parto pré-termo iatrogênico, mas não afetou as taxas de parto pré-termo espontâneo. Essa frequência ligeiramente aumentada de parto pré-termo é visivelmente anulada pelos benefícios da diminuição da transmissão perinatal de HIV.

Toxicidade da medicação

Pelo menos dois estudos de acompanhamento de crianças do Pediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG) 076 Study não encontraram efeitos adversos em crianças em 18 meses e até uma média de 5,6 anos após exposição de zidovudina (Culnane, 1999; Sperling, 1998). A exposição pré-natal a HAART pode aumentar o risco de neutropenia e anemia neonatal, embora nenhuma toxicidade hematológica ou hepática em longo prazo tenha sido identificada (Bae, 2008; Dryden-Peterson, 2011). Dados iniciais também mostram um possível efeito sobre a proliferação de DNA mitocondrial no feto e/ou expressão com tratamento de fármaco antirretroviral materno (Cote, 2008; Hernandez, 2012; Jitratkosol, 2012). Por essas razões, o acompanhamento em longo prazo é recomendado para todos os fetos expostos *in utero* a medicações antivirais.

Transmissão de HIV pré-natal

O tratamento de HAART materno juntamente com profilaxia de zidovudina intraparto tem reduzido de forma drástica o risco de transmissão de HIV perinatal de cerca de 25 para 2% ou menos. A HAART durante a gravidez foi relatada como estando associada a uma diminuição na incidência de vilosite placentária, que pode ser responsável em parte pela diminuição da taxa de transmissão de HIV em mulheres tratadas (Stewart, 2014a). O manejo do trabalho de parto favorável é incerto, mas se estiver progredindo com membranas intactas, a ruptura artificial e a monitoração fetal invasiva são evitadas. O trabalho de parto é aumentado, quando necessário, para encurtar a duração do parto e diminuir o risco de transmissão. O parto cirúrgico com fórceps ou extração a vácuo é evitado, se possível. A hemorragia pós-parto é manejada com ocitocina e análogos da prostaglandina. Methergin e outros alcaloides de ergot interagem de forma adversa com os inibidores da transcriptase reversa e da protease causando vasoconstrição grave.

A cesariana tem sido recomendada para diminuir a transmissão pré-natal de HIV. Uma metanálise inicial de 15 estudos de coorte prospectivos feita pelo International Perinatal HIV Group (1999) incluiu 8.533 pares de mães-neonatos. A transmissão vertical do HIV foi mostrada como estando reduzida em cerca de 50% quando a cesariana foi comparada ao parto vaginal. Quando a terapia antirretroviral foi administrada nos períodos pré-natal, intraparto e neonatal junto com cesariana, a probabilidade de transmissão neonatal foi reduzida em 87%



em comparação com outros modos de parto e sem terapia antirretroviral. O European Mode of Delivery Collaboration (1999) registrou achados similares.

Com base nessas observações, o American College of Obstetricians and Gynecologists (2010b) concluiu que a cesariana programada deve ser discutida e recomendada para mulheres infectadas pelo HIV cuja carga de HIV-1 RNA excede 1.000 cópias/mL. O parto programado é recomendado em 38 semanas de gestação nessas mulheres. Embora os dados sejam insuficientes para estimar tais benefícios para mulheres cujos níveis de HIV RNA estão abaixo de 1.000 cópias/mL, é improvável que a cesariana programada possa conferir uma redução de risco adicional se a mulher estiver recebendo terapia antiviral (Jamieson, 2007; Read, 2005). Se a cesariana for feita por indicações obstétricas, ela deve ser feita em 39 semanas com antimicrobianos perioperatórios padrões para profilaxia. As mulheres infectadas por HIV submetidas a uma cesariana programada devem receber zidovudina IV como dose de ataque seguida por mais 2 horas de terapia de manutenção contínua – um total de 3 horas de zidovudina infundida.

### Amamentação

A transmissão vertical é aumentada com a amamentação e, em geral, ela não é recomendada para mulheres HIV-positivas nos EUA (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2012; Read, 2003). A probabilidade de transmissão pelo HIV por litro de leite materno ingerido é estimada como similar em magnitude à transmissão heterossexual com sexo sem proteção em adultos (Richardson, 2003). Como com outras exposições, o risco está relacionado ao nível de HIV RNA materno, *status* da doença do HIV, saúde da mama e duração da amamentação (De Cock, 2000; John-Stewart, 2004). A maioria das transmissões ocorre nos primeiros seis meses e até 66% das infecções em neonatos amamentados são do leite materno. No Petra Study Team (2002) da África, os benefícios profiláticos dos regimes antivirais perinatais em curto prazo diminuíram consideravelmente em 18 meses de idade devido à amamentação. A Organização Mundial de Saúde (2010) recomendou continuar a promoção de amamentação em seis meses para mulheres que vivem em países em desenvolvimento nos quais as doenças infecciosas e a desnutrição são as causas primárias de mortes infantis. A amamentação pode prosseguir por 12 meses até que uma dieta nutricionalmente adequada esteja disponível.

### Tratamento pós-parto

Muitas mulheres saudáveis com contagens de células T CD4<sup>+</sup> normais e níveis de HIV RNA baixos podem descontinuar o tratamento após o parto e serem rigorosamente monitoradas de acordo com as diretrizes para adultos. A exceção é a mulher que planeja outra gravidez em um futuro próximo. Stewart e colaboradores (2014b) mostraram que a supressão da carga viral entre gestações está associada com menos transmissão vertical em uma gravidez subsequente. Suporte psicossocial é essencial durante esse momento, em especial enquanto se espera o teste diagnóstico para infecção pediátrica. As necessidades contraceptivas são complexas e também podem requerer preservativos em casais dissonantemente infectados. Conforme discutido no Capítulo 38, os fármacos antirretrovirais podem afetar os níveis hormonais de contraceptivos orais e possivelmente de agentes injetáveis (Stuart, 2012). Dispositivos intrauterinos podem ser uma escolha aceitável em algumas mulheres com

imunocompetência normal e um risco baixo para DST. Os Centers for Disease Control and Prevention recentemente revisaram as recomendações para o uso de contracepção hormonal entre mulheres com alto risco de infecção por HIV ou infectadas com HIV (Tepper, 2012). Eles reafirmaram suas recomendações prévias de que o uso de contracepção hormonal é seguro para essas mulheres e que o uso de preservativos deve ser estimulado independentemente do método de contracepção.

## REFERÊNCIAS

- Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al: Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 93:5, 1999
- Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, et al: The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 159:397, 1988
- Allsworth JE, Peipert JF: Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 109(1):114, 2007
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care, 7th ed. Washington, 2012
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Joint statement of ACOG/AAP on human immunodeficiency virus screening. College Statement of Policy. May 1999; Reaffirmed 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Human papillomavirus vaccination. Committee Opinion No. 467, September 2010a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Committee Opinion No. 234, May 2000. Reaffirmed 2010b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. Committee Opinion No. 418, September 2008, Reaffirmed 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of herpes in pregnancy. Practice Bulletin No. 82, June 2007, Reaffirmed 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 139, October 2013
- Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al: The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 183:662, 2000
- Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, et al: Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *Am J Obstet Gynecol* 194:493, 2006
- Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al: Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol J* 6:40, 2009
- Arena S, Marconi M, Frega A, et al: Pregnancy and condyloma. Evaluation about therapeutic effectiveness of laser CO<sub>2</sub> on 115 pregnant women. *Minerva Ginecol* 53:389, 2001
- Augenbraun M, Workowski K: Ceftriaxone therapy for syphilis: report from the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis* 29:1337, 1999
- Augenbraun MH: Treatment of syphilis 2001: nonpregnant adults. *Clin Infect Dis* 35:S187, 2002
- Ault K: Human papillomavirus infections: diagnosis, treatment and hope for a vaccine. *Obstet Gynecol Clin North Am* 30:809, 2003
- Aydin Y, Atis A, Tutuman T, et al: Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. *Eur J Gynaecol Oncol* 31(1):72, 2010
- Bae WH, Wester C, Smeaton LM, et al: Hematologic and hepatic toxicities associated with antenatal and postnatal exposure to maternal highly active antiretroviral therapy among infants. *AIDS* 22:1633, 2008
- Baker D, Brown Z, Hollier LM, et al: Cost-effectiveness of herpes simplex virus type 2 serologic testing and antiviral therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191:2074, 2004
- Barnabas RV, Carabin H, Garnett GP: The potential role of suppressive therapy for sex partners in the prevention of neonatal herpes: a health economic analysis. *Sex Transm Infect* 78:425, 2002
- Bataskov KL, Hariharan S, Horowitz MD, et al: Gonococcal endocarditis complicating pregnancy: a case report and literature review. *Obstet Gynecol* 78:494, 1991
- Baud D, Goy G, Jaton K, et al: Role of *Chlamydia trachomatis* in miscarriage. *Emerg Infect Dis* 17(9):1630, 2011



- Baud D, Regan L, Greub G: Emerging role of *Chlamydia* and *Chlamydia*-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 21:70, 2008
- Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al: Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med* 366(1):34, 2012
- Berggren EK, Patchen L: Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* and repeat infection among pregnant urban adolescents. *Sex Transm Dis* 38(3):172, 2011
- Berman SM: Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ* 82:433, 2004
- Binnicker MJ: Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis* 25(1):79, 2012
- Blanco JD, Diaz KC, Lipscomb KA, et al: *Chlamydia trachomatis* isolation in patients with endometritis after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 152:278, 1985
- Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, et al: Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington state. *Sex Transm Infect* 83:314, 2007
- Blatt AJ, Lieberman JM, Hoover DR, et al: Chlamydial and gonococcal testing during pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 207(1):55.e1, 2012
- Bleich AT, Sheffield JS, Wendel GD, et al: Disseminated gonococcal infection in women. *Obstet Gynecol* 119(3):597, 2012
- Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN: Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 139:1157, 2009
- Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN: The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *N Engl J Med* 366(6):485, 2012
- Briggs GS, Freeman RK, Yaffe SJ (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- Brown EL, Gardella C, Malm G, et al: Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol* 86:523, 2007
- Brown ZA: HSV-2 specific serology should be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 10(3):141, 2000
- Brown ZA, Baker DA: Acyclovir therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 73:526, 1989
- Brown ZA, Gardella C, Wald A, et al: Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 106:845, 2005
- Brown ZA, Selke SA, Zeh J, et al: Acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 337:509, 1997
- Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al: Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *JAMA* 292:219, 2004
- Burgis JT, Nawaz III H: Disseminated gonococcal infection in pregnancy presenting as meningitis and dermatitis. *Obstet Gynecol* 108:798, 2006
- Burkman RT, Tonascia JA, Atienza MF, et al: Untreated endocervical gonorrhea and endometritis following elective abortion. *Am J Obstet Gynecol* 126:648, 1976
- Campisi P, Hawkes M, Simpson K, et al: The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope* 120(6):1233, 2010
- Cejtin HE: Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Obstet Gynecol Clin North Am* 30:711, 2003
- Centers for Disease Control and Prevention: Revised guidelines for HIV counseling and testing. *MMWR* 50(19):1, 2001
- Centers for Disease Control and Prevention: Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 55(14):1, 2006
- Centers for Disease Control and Prevention: General and laboratory considerations: rapid HIV tests currently available in the United States. 2007. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/resources/factsheets/rt-lab.htm>. Accessed June 3, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease surveillance 2006 supplement, *Chlamydia* Prevalence Monitoring Project annual report 2006. May 2008. Available at: <http://www.cdc.gov/std/chlamydia2006/CTSurvSupp2006Complete.pdf>. Accessed June 3, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14–49—United States, 2005–2008. *MMWR* 59(15):456, 2010a
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2010. *MMWR* 59(12):12, 2010b
- Centers for Disease Control and Prevention: AIDS surveillance trends, slide set. 2011a. Available at: [http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics\\_surveillance\\_2010aidstrends.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_surveillance_2010aidstrends.pdf). Accessed June 3, 2013
- Centers for Disease Control and Prevention: Cephalosporin susceptibility among *Neisseria gonorrhoeae* isolates—United States, 2000–2010. *MMWR* 60(26):873, 2011b
- Centers for Disease Control and Prevention: *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to azithromycin—San Diego County, California, 2009. *MMWR* 60(18):579, 2011c
- Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR* 61(31):590, 2012
- Centers of Disease Control and Prevention: HIV in the United States: At a glance. 2013a. Available at: [www.cdc.gov/hiv/statistics/basics/ata glance.html](http://www.cdc.gov/hiv/statistics/basics/ata glance.html). Accessed January 11, 2014
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012. December 2013b. Available at: <http://www.cdc.gov/std/stats11/Surv2011.pdf>. Accessed January 10, 2014
- Chetty V, Moodley D, Chuturgoon A: Evaluation of a 4th generation rapid HIV test for earlier and reliable detection of HIV infection in pregnancy. *J Clin Virol* 54:180, 2012
- Chisholm CA, Katz VL, McDonald TL, et al: Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatol* 14:553, 1997
- Christmas JT, Wendel GD, Bawdon RE, et al: Concomitant infection with *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 74:295, 1989
- Cleary KL, Oare E, Stamilio D, et al: Type-specific screening for asymptomatic herpes infection in pregnancy: a decision analysis. *BJOG* 112:731, 2005
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al: Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29:484, 2002
- Corey L: Herpes simplex virus infections. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Corey L, Wald A: Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 361(14):1376, 2009
- Corey L, Wald A, Patel R, et al: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 350:11, 2004
- Coste J, Job-Spira N, Fernandez H: Risk factors for spontaneous abortion: a case-control study in France. *Hum Reprod* 6:1332, 1991
- Cote HC, Raboud J, Bitnun A, et al: Perinatal exposure to antiretroviral therapy is associated with increased blood mitochondrial DNA levels and decreased mitochondrial gene expression in infants. *J Infect Dis* 198:851, 2008
- Cotter AM, Brookfield KE, Duthely LM, et al: Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 207:482.e1, 2012
- Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, et al: Maternal herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case control study. *AIDS* 22(2):193, 2008
- Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al: Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA* 281(2):151, 1999
- De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al: Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries. *JAMA* 283:1175, 2000
- De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW: The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS* 26(10):1205, 2012
- Desseauve D, Chantrel J, Fruchart A, et al: Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 163(1):30, 2012
- Di Mario S, Say L, Lincetto O: Risk factors for stillbirth in developing countries: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 34:S11, 2007
- Dionne-Odom JD, Tambe P, Yee E, et al: Antimicrobial resistant gonorrhea in Atlanta: 1988–2006. *Sex Transm Dis* 38(8):780, 2011
- Dryden-Peterson S, Shapiro RL, Hughes MD, et al: Increased risk of severe infant anemia after exposure to maternal HAART, Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 56(5):428, 2011
- Eskild A, Jeansson S, Stray-Pedersen B, et al: Herpes simplex virus type-2 infection in pregnancy. No risk of fetal death: results from a nested case-control study within 35,940 women. *Br J Obstet Gynaecol* 109:1030, 2002
- European Mode of Delivery Collaboration: Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 353(1):1035, 1999
- Fagnant RJ, Monif GRG: How rare is congenital herpes simplex? A literature review. *J Reprod Med* 34:417, 1989
- Fauci AS: Pathogenesis of HIV disease: opportunities for new prevention interventions. *Clin Infect Dis* 45:S206, 2007
- Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorders: introduction. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, p 1137



- Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorders. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Fenton KA: Changing epidemiology of HIV/AIDS in the United States: implications for enhancing and promoting HIV testing strategies. *Clin Infect Dis* 45:S213, 2007
- Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, et al: Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 180:1110, 1999
- Fiumara NJ, Fleming WL, Downing JG, et al: The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. *N Engl J Med* 247:48, 1952
- Gajewska M, Marianowski L, Wielgos M, et al: The occurrence of genital types of human papillomavirus in normal pregnancy and in pregnant women with pregestational insulin dependent diabetes mellitus. *Neuroendocrinol Lett* 26:766, 2005
- Gardella C, Brown ZA, Wald A, et al: Poor correlation between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol* 106:268, 2005
- Gardella C, Huang ML, Wald A, et al: Rapid polymerase chain reaction assay to detect herpes simplex virus in the genital tract of women in labor. *Obstet Gynecol* 115(6):1209, 2010
- Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al: Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16 vaccine. *Obstet Gynecol* 114(6):1179, 2009
- Gibbs RS, Schachter J: Chlamydial serology in patients with intra-amniotic infection and controls. *Sex Transm Dis* 14:213, 1987
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 364(5):401, 2011
- Golden MR, Marra CM, Holmes KK: Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA* 290:1510, 2003
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371:75, 2008
- Goldenberg RL, Thompson C: The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 189:861, 2003
- Gorgos L, Newman L, Satterwhite C, et al: Gonorrhoea positivity among women aged 15–24 years in the USA, 2005–2007. *Sex Transm Infect* 87:202, 2011
- Greer L, Wendel GD: Rapid diagnostic methods in sexually transmitted infections. *Infect Dis Clin North Am* 22:601, 2008
- Gulmezoglu Am, Azhar M: Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD000220, 2011
- Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al: Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *J Infect Dis* 204(4):566, 2011
- Hawkes M, Campisi P, Zafar R, et al: Time course of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis caused by human papillomavirus. *Pediatr Infect Dis J* 27(2):149, 2008
- Hawkes S, Matin N, Broutet N, et al: Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 11:684, 2011
- Heim K, Hudelist G, Geier A, et al: Type-specific antiviral antibodies to genital human papillomavirus types in mothers and newborns. *Reprod Sci* 14:806, 2007
- Henrich TJ, Yawetz S: Impact of age, gender, and pregnancy on syphilis screening using the Captia Syphilis-G assay. *Sex Transm Dis* 38(12):1126, 2011
- Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, et al: Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 204(1):41.e1, 2011
- Hernandez S, Moren C, Lopez M, et al: Perinatal outcomes, mitochondrial toxicity and apoptosis in HIV-treated pregnant women and in-utero-exposed newborn. *AIDS* 26(4):419, 2012
- Hernandez-Giron C, Smith JS, Lorincz A, et al: High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis* 32:613, 2005
- Hitti J, Andersen J, McComsey G, et al: Protease inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *Am J Obstet Gynecol* 196(4):331.e1, 2007
- Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, et al: Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 97:947, 2001
- Hollier LM, Wendel GD: Third-trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004946, 2008
- Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, et al: Repeat infection with *Chlamydia* and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 36(8):478, 2009
- Hoyme UB, Kiviat N, Eschenbach DA: The microbiology and treatment of late postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 68:226, 1986
- International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 340:977, 1999
- Ishaque S, Yakoob MY, Imdad A, et al: Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: a review. *BMC Public Health* 11(3):53, 2011
- Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, et al: Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol* 197: S96, 2007
- Jitratkosol MH, Satttha B, Maan EJ, et al: Blood mitochondrial DNA mutations in HIV-infected women and their infants exposed to HAART during pregnancy. *AIDS* 26(6):675, 2012
- Johnson HL, Erbeling EJ, Zenilman JM, et al: Sexually transmitted diseases and risk behaviors among pregnant women attending inner city public sexually transmitted diseases clinics in Baltimore, MD, 1996–2002. *Sex Transm Dis* 34:991, 2007
- Johnson HL, Ghanem KG, Zenilman JM, et al: Sexually transmitted infections and adverse pregnancy outcomes among women attending inner city public sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Dis* 38(3):167, 2011
- John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, et al: Breastfeeding and transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35:196, 2004
- Kapur P, Rakheja D, Gomez AM, et al: Characterization of inflammation in syphilitic villitis and in villitis of unknown etiology. *Pediatr Dev Pathol* 7:453, 2004
- Kim JJ, Goldie SJ: Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 359:821, 2008
- Kimberlin DW: Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 17:1, 2004a
- Kimberlin DW, Rouse DJ: Genital herpes. *N Engl J Med* 350:1970, 2004b
- Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al: Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med* 365(14):1284, 2011
- Kirkcaldy RD, Su JR, Taylor MM, et al: Epidemiology of syphilis among Hispanic women and associations with congenital syphilis, Maricopa County, Arizona. *Sex Transm Dis* 38(7):598, 2011
- Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, et al: The Jarisch–Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 75:375, 1990
- Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH: Developments in the screening for *Chlamydia trachomatis*: a review. *Obstet Gynecol Clin North Am* 30:637, 2003
- Koumans EH, Rosen J, van Dyke K, et al: Prevention of mother-to-child transmission of infections during pregnancy: implementation of recommended interventions, United States, 2003–2004. *Am J Obstet Gynecol* 206:158.e1, 2012
- Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, et al: The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 34:864, 2007
- Koumans EH, Sternberg M, Gwinn M, et al: Geographic variation of HIV infection in childbearing women with syphilis in the United States. *AIDS* 14:279, 2000
- Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, et al: Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *JAMA* 285:709, 2001
- Kourtis AP, Jamieson DJ, de Vincenzi I, et al: Prevention of human immunodeficiency virus-1 transmission to the infant through breastfeeding: new developments. *Am J Obstet Gynecol* 197:S113, 2007a
- Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, et al: Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis* 6:726, 2006
- Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, et al: Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 21:607, 2007b
- Krakauer Y, Pariente G, Sergienko R, et al: Perinatal outcome in cases of latent syphilis during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 118(1):15, 2012
- Kroupis C, Vourlidis N: Human papilloma virus (HPV) molecular diagnostics. *Clin Chem Lab Med* 49(11):1783, 2011
- Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, et al: Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. *Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. J Infect Dis* 179:52, 1999
- Kumar SB, Rice CD, Milner DA, et al: Elevated cytokine and chemokine levels in the placenta are associated with in-utero HIV-1 mother-to-child transmission. *AIDS* 26(6):685, 2012
- Lago EG, Rodrigues LC, Fiori RM, et al: Identification of two distinct profiles of maternal characteristics associated with risk. *Sex Transm Dis* 31:33, 2004



- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al: The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 118(5):533, 2011
- Langenberg AGM, Corey L, Ashley RL, et al: A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *N Engl J Med* 341:1432, 1999
- Laxmi U, Agrawal S, Raghunandan C, et al: Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(1):64, 2012
- Lewis SH, Reynolds-Kohler C, Fox HE, et al: HIV-1 in trophoblastic and villous Hofbauer cells, and haematological precursors in eight-week fetuses. *Lancet* 335:565, 1990
- Lopez M, Figueras F, Hernandez S, et al: Association of HIV-infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS* 26:37, 2012
- Lucas MJ, Theriot SK, Wendel GD: Doppler systolic–diastolic ratios in pregnancies complicated by syphilis. *Obstet Gynecol* 77:217, 1991
- Lukehart SA: Syphilis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Mahnert N, Roberts SW, Laibl VR, et al: The incidence of neonatal herpes infection. *Am J Obstet Gynecol* 196:e55, 2007
- Major CA, Towers CV, Lewis DF, et al: Expectant management of preterm rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 188:1551, 2003
- Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, et al: Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis* 33:502, 2006
- Manns A, Strickler HD, Wiktor SZ, et al: Low incidence of human papillomavirus type 16 antibody seroconversion in young children. *Pediatr Infect Dis J* 18:833, 1999
- McDonald HM, Broclehurst P, Gordon A: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000262, 2007
- Mertz GJ, Rosenthal SL, Stanberry LR: Is herpes simplex virus type 1 (HSV-1) now more common than HSV-2 in first episodes of genital herpes? *Sex Transm Dis* 30:801, 2003
- Meyers D, Wolff T, Gregory K, et al: USPSTF recommendations for STI screening. *Am Fam Physician* 77:819, 2008
- Meyers DS, Halvorson H, Luckhaupt S: Screening for chlamydial infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 147:134, 2007
- Miller WC, Ford CA, Morris M, et al: Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA* 291:2229, 2004
- Minkoff HL, Hershow R, Watts H, et al: The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. *Am J Obstet Gynecol* 189:552, 2003
- Myles TD, Elam G, Park-Hwang E, et al: The Jarisch–Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. *Obstet Gynecol* 92:859, 1998
- Nathan L, Bohman VR, Sanchez PJ, et al: In utero infection with *Treponema pallidum* in early pregnancy. *Prenat Diagn* 17:119, 1997
- National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. May 7, 2013. Available at: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult\\_OI.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf). Accessed June 3, 2013
- Ndirangu J, Newell ML, Bland RM, et al: Maternal HIV infection associated with small-for-gestational age infants but not preterm births: evidence from rural South Africa. *Hum Reprod* 27(6):1846, 2012
- Ng BE, Butler LM, Horvath T, et al: Population-based biomedical sexually transmitted infection control interventions for reducing HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001220, 2011
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, February 12, 2013. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed June 4, 2013
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. July 31, 2012. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed June 3, 2013
- Park IU, Chow JM, Bolan G, et al: Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. *J Infect Dis* 204:1297, 2011
- Pasternak B, Hiviid A: Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defect. *JAMA* 304(8):859, 2010
- Patel SJ, Klinger EJ, O'Toole D, et al: Missed opportunities for preventing congenital syphilis infection in New York City. *Obstet Gynecol* 120(4):882, 2012
- Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, et al: Lack of association between serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 72:427, 1999
- Peipert JF: Clinical practice: genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 18:349, 2003
- Pena K, Adelson M, Mordechai E, et al: Genital herpes simplex virus type 1 in women: detection in cervicovaginal specimens from gynecologic practices in the United States. *J Clin Microbiol* 48(1):150, 2010
- Petra Study Team: Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda (Petra study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 359:1178, 2002
- Pinninti SG, Angara R, Feja KN, et al: Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr* 161(1):134, 2012
- Piscitelli SC, Gallicano KD: Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 344:984, 2001
- Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME: Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 198:153, 2008
- Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, et al: Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 316:240, 1987
- Rac M, Bryant S, Cantey J, et al: Maternal titers after adequate syphilotherapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 210:S233, 2014a
- Rac M, Bryant S, Cantey J, et al: Progression of ultrasound findings of fetal syphilis following maternal treatment. *Am J Obstet Gynecol* 210:S26, 2014b
- Rac M, Greer LG, Wendel GD: Jarisch–Herxheimer reaction triggered by group B streptococcus intrapartum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol* 116(Suppl 2):552, 2010
- Ram S, Rice PA: Gonococcal infections. In Longo DL, Fauci AS, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Rama CH, Villa LL, Pagliusi S, et al: Seroprevalence of human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 in young primiparous women in Sao Paulo, Brazil. *Int J Gynecol Cancer* 20(8):1405, 2010
- Rando RF, Lindheim S, Hasty L, et al: Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:50, 1989
- Read JS, Committee on Pediatric AIDS: Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. *Pediatrics* 112:1196, 2003
- Read JS, Newell MK: Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005479, 2005
- Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al: When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS* 26:1095, 2012
- Reichman RC: Human papillomavirus infections. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Richardson BA, John-Stewart GC, Hughes JP, et al: Breast milk infectivity in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis* 187:736, 2003
- Richardson K, Weinberg A: Dynamics of regulatory T-cells during pregnancy: effect of HIV infection and correlations with other immune parameters. *PLoS One* 6(11):e28172, 2011
- Roberts CW, Pfister JR, Spear SJ: Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 30:797, 2003
- Roberts SW, Sheffield JS, McIntire DD, et al: Urine screening for *Chlamydia trachomatis* during pregnancy. *Obstet Gynecol* 117(4):883, 2011
- Rollins NC, Coovadia HM, Bland RM, et al: Pregnancy outcomes in HIV-infected and uninfected women in rural and urban South Africa. *Acquir Immune Defic Syndr* 44:321, 2007
- Ross JDC: Systemic gonococcal infection. *Genitourin Med* 72:404, 1996
- Rouse DJ, Stringer JS: An appraisal of screening for maternal type-specific herpes simplex virus antibodies to prevent neonatal herpes. *Am J Obstet Gynecol* 183:400, 2000



- Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, et al: The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ* 82:424, 2004
- Schulte JM, Burkham S, Hamaker D, et al: Syphilis among HIV-infected mothers and their infants in Texas from 1988 to 1994. *Sex Transm Dis* 28:316, 2001
- Schwartz DA, Larsen SA, Beck-Sague C, et al: Pathology of the umbilical cord in congenital syphilis: analysis of 25 specimens using histochemistry and immunofluorescent antibody to *Treponema pallidum*. *Hum Pathol* 26:784, 1995
- Scott LL, Hollier LM, McIntire D, et al: Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 10:71, 2002
- Sheffield JS, Andrews WW, Klebanoff MA, et al: Spontaneous resolution of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 105:557, 2005
- Sheffield JS, Fish DN, Hollier LM, et al: Acyclovir concentrations in human breast milk after valacyclovir administration. *Am J Obstet Gynecol* 186:100, 2002a
- Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, et al: Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 108:141, 2006
- Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al: Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 102:1396, 2003
- Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, et al: Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186:569, 2002b
- Sheffield JS, Sanchez PJ, Wendel GD Jr, et al: Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 100:126, 2002c
- Sheffield JS, Wendel GD Jr, McIntire DD, et al: Effect of genital ulcer disease on HIV-1 coreceptor expression in the female genital tract. *J Infect Dis* 196:1509, 2007
- Sheffield JS, Wendel GD Jr, McIntire DD, et al: The effect of progesterone levels and pregnancy on HIV-1 coreceptor expression. *Reprod Sci* 16:20, 2009
- Silva MJ, Florencio GL, Gabiatti JR, et al: Perinatal morbidity and mortality associated with chlamydial infection: a meta-analysis study. *Braz J Infect Dis* 15(6):533, 2011
- Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al: Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 101:645, 2003
- Silverstein AM: Congenital syphilis and the timing of immunogenesis in the human fetus. *Nature* 194:196, 1962
- Simhan HN, Bodnar LM, Krohn MA: Paternal race and bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 198:196.e1, 2008
- Slyker JA, Chung MH, Lehman DA, et al: Incidence and correlates of HIV-1 RNA detection in the breast milk of women receiving HAART for the prevention of HIV-1 transmission. *PLoS ONE* 7(1):e29777, 2012
- Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al: Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents. *Sex Transm Dis* 31:57, 2004
- Sobel JD: Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 369:1961, 2007
- Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al: Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 12:1805, 1998
- Stamm LV: Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 54(2):583, 2010
- Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al: Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 347:1652, 2002
- Stewart R, Duryea E, Wells CE, et al: The influence of pre-pregnancy antiretroviral therapy on placental pathology in HIV infected pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 210:S258, 2014a
- Stewart R, Wells CE, Roberts S, et al: Benefit of inter-pregnancy HIV viral load suppression on subsequent maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 210:S14, 2014b
- Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al: Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70:201, 2004
- Stuart GS, Castano PM, Sheffield JS, et al: Postpartum sterilization choices made by HIV-infected women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 13:217, 2005
- Stuart GS, Cunningham FG: Contraception and sterilization. In Hoffman BH, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, et al: Pregnancy outcome in recurrent aborters is not influenced by *Chlamydia* IgA and/or G. *Am J Reprod Immunol* 53:50, 2005
- Suy A, Martinez E, Coll O, et al: Increased risk of preeclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 20:59, 2006
- Tang JH, Sheffield JS, Grimes J, et al: Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 107:1, 2006
- Tepper NK, Curtis KM, Jamieson DJ, et al: Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of hormonal contraception among women at high risk for HIV infection or infected with HIV. *MMWR* 61(24):449, 2012
- Thung SF, Grobman WA: The cost-effectiveness of routine antenatal screening for maternal herpes simplex virus-1 and -2 antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 192:483, 2005
- Trepka MJ, Bloom SA, Zhang G, et al: Inadequate syphilis screening among women with prenatal care in a community with a high syphilis incidence. *Sex Transm Dis* 33:670, 2006
- Unemo M, Shafer WM: Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann N Y Acad Sci* 1230:E19, 2011
- UNAIDS: Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Available at: [http://unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf). Accessed January 11, 2014
- U.S. Preventive Services Task Force: Screening for chlamydial infection: a focused evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence synthesis No. 48, Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ publication No. 07–15101-EF-1, June 2007
- U.S. Preventive Services Task Force: Screening for HIV in Pregnant Women. Systematic Review to Update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. 2012. Available at: <http://www.uspreventiveservices-taskforce.org/uspstf13/hiv/hivpregart.htm>. Accessed December 31, 2013
- Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, et al: Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 pooled analysis of two randomized controlled trials. *BMJ* 340:c712, 2010
- Wald A, Ashley-Morrow R: Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis* 35:S173, 2002
- Wald A, Corey L, Timmler B, et al: Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med* 370:201, 2014
- Warner L, Rohcat RW, Fichtner RR, et al: Missed opportunities for congenital syphilis prevention in an urban southeastern hospital. *Sex Transm Dis* 28:92, 2001
- Watts D: Mother to child transmission of HIV—another complication of bacterial vaginosis? *J Acquir Immune Defic Syndr* 60(3), 2012
- Watts DH: Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 346:1879, 2002
- Watts DH, Brown ZA, Money D, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 188:836, 2003
- Wendel GD Jr: Gestational and congenital syphilis. *Clin Perinatol* 15:287, 1988
- Wendel GD Jr, Sanchez PJ, Peters MT, et al: Identification of *Treponema pallidum* in amniotic fluid and fetal blood from pregnancies complicated by congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 78:890, 1991
- Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al: Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 312:1229, 1985
- Wendel KA, Workowski KA: Trichomoniasis: challenges to appropriate management. *Clin Infect Dis* 44:S123, 2007
- Werner CL, Griffith WF: Preinvasive lesions of the lower genital tract. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012, p 762
- Whitley R, Davis EA, Suppamongkorn N: Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in a managed-care population. *Sex Transm Dis* 34:704, 2007
- Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al: External genital warts: diagnosis, treatment and prevention. *Clin Infect Dis* 35:S210, 2002
- Wilson EK, Gavin NI, Adams EK, et al: Patterns in prenatal syphilis screening among Florida Medicaid enrollees. *Sex Transm Dis* 34:378, 2007
- Winer RL, Koutsky LA: Delivering reassurance to parents: perinatal human papillomavirus transmission is rare. *Sex Transm Dis* 31:63, 2004
- Wolff T, Shelton E, Sessions C, et al: Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 150(10):710, 2009
- World Health Organization: Guidelines on HIV and infant feeding. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva, WHO Press, 2010
- Yip L, Sweeny PJ, Bock BF: Acute suppurative salpingitis with concomitant intrauterine pregnancy. *Am J Emerg Med* 11:476, 1993
- Zhou P, Qian Y, Xu J, et al: Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis* 34:472, 2007



# APÊNDICES

I. CONSTITUINTES DO SORO E DO SANGUE ..... 1287

II. MENSURAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS MATERNAS . . 1293

III. MENSURAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS FETAIS . . . . 1294

## APÊNDICE I Constituintes do soro e do sangue

HEMATOLOGIA					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Eritropoietina <sup>b</sup> (U/L)	4 a 27	12 a 25	8 a 67	14 a 222	7, 10, 47
Ferritina <sup>b</sup> (ng/mL)	10 a 150 <sup>d</sup>	6 a 130	2 a 230	0 a 116	7, 10, 39, 42, 45, 47, 62, 70
Folato, eritrócitos (ng/mL)	150 a 450	137 a 589	94 a 828	109 a 663	45, 46, 72
Folato, soro (ng/mL)	5,4 a 18,0	2,6 a 15,0	0,8 a 24,0	1,4 a 20,7	7, 43, 45, 46, 53, 58, 72
Haptoglobina (mg/mL)	25 a 250	130 ± 43	115 ± 50	135 ± 65	26A
Hemoglobina <sup>b</sup> (g/dL)	12 a 15,8 <sup>d</sup>	11,6 a 13,9	9,7 a 14,8	9,5 a 15,0	10, 45, 47, 58, 62
Hematócrito <sup>b</sup> (%)	35,4 a 44,4	31,0 a 41,0	30,0 a 39,0	28,0 a 40,0	6, 7, 10, 42, 45 58, 66
Ferro, capacidade de ligação total (TIBC) <sup>b</sup> (µg/dL)	251 a 406	278 a 403	Não relatada	359 a 659	62
Ferro, soro <sup>b</sup> (µg/dL)	41 a 141	72 a 143	44 a 178	30 a 193	10, 62
Hemoglobina corpuscular média (HCM) (pg/célula)	27 a 32	30 a 32	30 a 33	29 a 32	42
Volume corpuscular médio (VCM) (× m <sup>3</sup> )	79 a 93	81 a 96	82 a 97	81 a 99	6, 42, 45, 58
Plaquetas (× 10 <sup>9</sup> /L)	165 a 415	174 a 391	155 a 409	146 a 429	4, 6, 16, 42, 45
Volume plaquetário médio (VPM) (µm <sup>3</sup> )	6,4 a 11,0	7,7 a 10,3	7,8 a 10,2	8,2 a 10,4	42
Contagem de eritrócitos (CE) (× 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	4,00 a 5,20 <sup>d</sup>	3,42 a 4,55	2,81 a 4,49	2,71 a 4,43	6, 42, 45, 58
Índice de anisocitose eritrocitária (RDW) (%)	< 14,5	12,5 a 14,1	13,4 a 13,6	12,7 a 15,3	42
Contagem de leucócitos (WBC) (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	3,5 a 9,1	5,7 a 13,6	5,6 a 14,8	5,9 a 16,9	6, 9, 42, 45, 58
Neutrófilos (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,4 a 4,6	3,6 a 10,1	3,8 a 12,3	3,9 a 13,1	4, 6, 9, 42
Linfócitos (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,7 a 4,6	1,1 a 3,6	0,9 a 3,9	1,0 a 3,6	4, 6, 9, 42
Monócitos (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,1 a 0,7	0,1 a 1,1	0,1 a 1,1	0,1 a 1,4	6, 9, 42
Eosinófilos (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0 a 0,6	0 a 0,6	0 a 0,6	0 a 0,6	6, 9
Basófilos (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0 a 0,2	0 a 0,1	0 a 0,1	0 a 0,1	6, 9
Transferrina (mg/dL)	200 a 400 <sup>c</sup>	254 a 344	220 a 441	288 a 350	39, 42
Transferrina, saturação sem ferro (%)	22 a 46 <sup>b</sup>	Não relatada	10 a 44	5 a 37	47
Transferrina, saturação com ferro (%)	22 a 46 <sup>b</sup>	Não relatada	18 a 92	9 a 98	47



COAGULAÇÃO					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Antitrombina III, funcional (%)	70 a 130	89 a 114	78 a 126	82 a 116	15, 16, 39A
Dímero-D (μg/mL)	0,22 a 0,74	0,05 a 0,95	0,32 a 1,29	0,13 a 1,7	16, 25, 25C, 35, 39A, 41A, 51
Fator V (%)	50 a 150	75 a 95	72 a 96	60 a 88	40
Fator VII (%)	50 a 150	100 a 146	95 a 153	149 a 2.110	16
Fator VIII (%)	50 a 150	90 a 210	97 a 312	143 a 353	16, 40
Fator IX (%)	50 a 150	103 a 172	154 a 217	164 a 235	16
Fator XI (%)	50 a 150	80 a 127	82 a 144	65 a 123	16
Fator XII (%)	50 a 150	78 a 124	90 a 151	129 a 194	16
Fibrinogênio (mg/dL)	233 a 496	244 a 510	291 a 538	301 a 696	16, 25, 25C, 39A, 41A, 42, 51
Fibronectina (mg/L)	290 ± 85	377 ± 309	315 ± 295	334 ± 257	27A
Homocisteína (μmol/L)	4,4 a 10,8	3,34 a 11	2,0 a 26,9	3,2 a 21,4	43, 45, 46, 53, 72
Relação internacional normalizada (INR)	0,9 a 1,04 <sup>g</sup>	0,86 a 1,08	0,83 a 1,02	0,80 a 1,09	15, 41A
Tempo de tromboplastina parcial, ativada (TTPa) (s)	26,3 a 39,4	23,0 a 38,9	22,9 a 38,1	22,6 a 35,0	15, 16, 41A, 42
Tempo de protrombina (TP) (s)	12,7 a 15,4	9,7 a 13,5	9,5 a 13,4	9,6 a 12,9	16, 41A, 42
Proteína C, funcional (%)	70 a 130	78 a 121	83 a 133	67 a 135	15, 24, 40
Proteína S, total (%)	70 a 140	39 a 105	27 a 101	33 a 101	16, 24, 40
Proteína S, livre (%)	70 a 140	34 a 133	19 a 113	20 a 65	24, 40
Proteína S, atividade funcional (%)	65 a 140	57 a 95	42 a 68	16 a 42	40
Tempo de trombina (s)	17,7 ± 2,8	16,1 ± 1,5	15,4 ± 2,7	16,5 ± 2,4	27A
Trombomodulina (ng/mL)	2,7 ± 3,1	4,3 ± 1,3	4,2 ± 1,2	3,6 ± 1,3	27A
Ativador de plasminogênio tecidual (ng/mL)	1,6 a 13 <sup>h</sup>	1,8 a 6,0	2,36 a 6,6	3,34 a 9,20	15, 16, 25C
Inibidor do ativador de plasminogênio tecidual 1 (ng/mL)	4 a 43	16 a 33	36 a 55	67 a 92	16, 25C
Doença de von Willebrand					
Antígeno do fator de von Willebrand (%)	75 a 125	62 a 318	90 a 247	84 a 422	39A, 44A, 73
ADAMTS-13, protease de clivagem de von Willebrand (%)	40 a 170 <sup>i</sup>	40 a 160	22 a 135	38 a 105	39A, 44A



CONSTITUINTES QUÍMICOS DO SANGUE					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Alanina aminotransaminase (ALT) (U/L)	7 a 41	3 a 30	2 a 33	2 a 25	5, 39, 42, 70
Albumina (g/dL)	4,1 a 5,3 <sup>d</sup>	3,1 a 5,1	2,6 a 4,5	2,3 a 4,2	3, 5, 26, 29, 39, 42, 72
Fosfatase alcalina (U/L)	33 a 96	17 a 88	25 a 126	38 a 229	3, 5, 39, 42, 70
α-1 antitripsina (mg/dL)	100 a 200	225 a 323	273 a 391	327 a 487	42
α-fetoproteína (ng/mL)	—	—	~130 a 400	~130 a 590	39B
Amônia (μM)	31 ± 3,2	—	—	27,3 ± 1,6	31A
Amilase (U/L)	20 a 96	24 a 83	16 a 73	15 a 81	32, 39, 42, 68
Ânion <i>gap</i> (mmol/L)	7 a 16	13 a 17	12 a 16	12 a 16	42
Aspartato aminotransferase (AST) (U/L)	12 a 38	3 a 23	3 a 33	4 a 32	5, 39, 42, 70
Bicarbonato (mmol/L)	22 a 30	20 a 24	20 a 24	20 a 24	42
Bilirrubina total (mg/dL)	0,3 a 1,3	0,1 a 0,4	0,1 a 0,8	0,1 a 1,1	5, 39
Bilirrubina não conjugada (mg/dL)	0,2 a 0,9	0,1 a 0,5	0,1 a 0,4	0,1 a 0,5	5, 42
Bilirrubina conjugada (mg/dL)	0,1 a 0,4	0, a 0,1	0, a 0,1	0 a 0,1	5
Ácidos biliares (μmol/L)	0,3 a 4,8 <sup>i</sup>	0 a 4,9	0 a 9,1	0 a 11,3	5, 14
CA-125 (μg/mL)	7,2 a 27	2,2 a 268	12 a 25,1	16,8 a 43,8	3A, 30A, 67A
Cálcio ionizado (mg/dL)	4,5 a 5,3	4,5 a 5,1	4,4 a 5,0	4,4 a 5,3	26, 42, 48, 56
Cálcio total (mg/dL)	8,7 a 10,2	8,8 a 10,6	8,2 a 9,0	8,2 a 9,7	3, 29, 39, 42, 48, 56, 63
Ceruloplasmina (mg/dL)	25 a 63	30 a 49	40 a 53	43 a 78	42, 44
Cloreto (mEq/L)	102 a 109	101 a 105	97 a 109	97 a 109	20, 39, 42
Creatinina (mg/dL)	0,5 a 0,9 <sup>d</sup>	0,4 a 0,7	0,4 a 0,8	0,4 a 0,9	39, 42, 45
Gama-glutamil transpeptidase (GGT) (U/L)	9 a 58	2 a 23	4 a 22	3 a 26	5, 42, 39, 70
Lactato desidrogenase (U/L)	115 a 221	78 a 433	80 a 447	85 a 524	42, 29, 39, 70
Lipase (U/L)	3 a 43	21 a 76	26 a 100	41 a 112	32
Magnésio (mg/dL)	1,5 a 2,3	1,6 a 2,2	1,5 a 2,2	1,1 a 2,2	3, 26, 29, 39, 42, 48, 63
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	275 a 295	275 a 280	276 a 289	278 a 280	17, 63
Fosfato (mg/dL)	2,5 a 4,3	3,1 a 4,6	2,5 a 4,6	2,8 a 4,6	3, 26, 33, 39, 42
Potássio (mEq/L)	3,5 a 5,0	3,6 a 5,0	3,3 a 5,0	3,3 a 5,1	20, 26, 29, 39, 42, 63, 66
Pré-albumina (mg/dL)	17 a 34	15 a 27	20 a 27	14 a 53	42
Proteína total (g/dL)	6,7 a 8,6	6,2 a 7,6	5,7 a 6,9	5,6 a 6,7	26, 29, 42
Sódio (mEq/L)	136 a 146	133 a 148	129 a 148	130 a 148	17, 26, 29, 39, 42, 63, 66
Nitrogênio ureico sanguíneo* (mg/dL)	7 a 20	7 a 12	3 a 13	3 a 11	20, 39, 42
Ácido úrico (mg/dL)	2,5 a 5,6 <sup>d</sup>	2,0 a 4,2	2,4 a 4,9	3,1 a 6,3	17, 39, 42

\*N. de R.T. A ureia sérica é a forma comumente usada no Brasil, com valores normais de 15 a 45 mg/dL. A literatura mundial geralmente descreve resultados sob a forma de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*), cujos valores normais correspondem a cerca da metade da ureia sérica.



TESTES METABÓLICOS E ENDÓCRINOS					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
<b>Aldosterona</b> (ng/dL)	2 a 9	6 a 104	9 a 104	15 a 101	21, 34, 69
<b>Enzima conversora de angioten-sina (ECA)</b> (U/L)	9 a 67	1 a 38	1 a 36	1 a 39	20, 54
<b>Cortisol</b> (μg/dL)	0 a 25	7 a 19	10 a 42	12 a 50	42, 69
<b>Hemoglobina glicada (A<sub>1c</sub>)</b> (%)	4 a 6	4 a 6	4 a 6	4 a 7	48, 49, 59
<b>Hormônio paratireóideo</b> (pg/mL)	8 a 51	10 a 15	18 a 25	9 a 26	3
<b>Proteína relacionada ao hormô-nio paratireóideo</b> (pmol/L)	< 1,3 <sup>e</sup>	0,7 a 0,9	1,8 a 2,2	2,5 a 2,8	3
<b>Renina, atividade plasmática</b> (ng/mL/h)	0,3 a 9,0 <sup>e</sup>	Não relatada	7,5 a 54,0	5,9 a 58,8	20, 34
<b>Hormônio tireoestimulante (TSH)</b> (μIU/mL)	0,34 a 4,25	0,60 a 3,40	0,37 a 3,60	0,38 a 4,04	39, 42, 57
<b>Globulina ligadora de tiroxina</b> (mg/dL)	1,3 a 3,0	1,8 a 3,2	2,8 a 4,0	2,6 a 4,2	42
<b>Tiroxina, livre (fT<sub>4</sub>)</b> (ng/dL)	0,8 a 1,7	0,8 a 1,2	0,6 a 1,0	0,5 a 0,8	42, 57
<b>Tiroxina, total (T<sub>4</sub>)</b> (μg/dL)	5,4 a 11,7	6,5 a 10,1	7,5 a 10,3	6,3 a 9,7	29, 42
<b>Triiodotironina, livre, (fT<sub>3</sub>)</b> (pg/mL)	2,4 a 4,2	4,1 a 4,4	4,0 a 4,2	Não relatada	57
<b>Triiodotironina, total (T<sub>3</sub>)</b> (ng/dL)	77 a 135	97 a 149	117 a 169	123 a 162	42

VITAMINAS E MINERAIS					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
<b>Cobre</b> (μg/dL)	70 a 140	112 a 199	165 a 221	130 a 240	2, 30, 42
<b>Selênio</b> (μg/L)	63 a 160	116 a 146	75 a 145	71 a 133	2, 42
<b>Vitamina A (retinol)</b> (μg/dL)	20 a 100	32 a 47	35 a 44	29 a 42	42
<b>Vitamina B<sub>12</sub></b> (pg/mL)	279 a 966	118 a 438	130 a 656	99 a 526	45, 72
<b>Vitamina C (ácido ascórbico)</b> (mg/dL)	0,4 a 1,0	Não relatada	Não relatada	0,9 a 1,3	64
<b>Vitamina D, 1,25-di-hidroxi</b> (pg/mL)	25 a 45	20 a 65	72 a 160	60 a 119	3, 48
<b>Vitamina D, 24,25-di-hidroxi</b> (ng/mL)	0,5 a 5,0 <sup>e</sup>	1,2 a 1,8	1,1 a 1,5	0,7 a 0,9	60
<b>Vitamina D, 25-hidroxi</b> (ng/mL)	14 a 80	18 a 27	10 a 22	10 a 18	3, 60
<b>Vitamina E (α-tocoferol)</b> (μg/mL)	5 a 18	7 a 13	10 a 16	13 a 23	42
<b>Zinco</b> (μg/dL)	75 a 120	57 a 88	51 a 80	50 a 77	2, 42, 58



MEDIADORES AUTOIMUNES E INFLAMATÓRIOS					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Complemento C3 (mg/dL)	83 a 177	62 a 98	73 a 103	77 a 111	42
Complemento C4 (mg/dL)	16 a 47	18 a 36	18 a 34	22 a 32	42
Proteína C-reativa (mg/L)	0,2 a 3,0	Não relatada	0,4 a 20,3	0,4 a 8,1	28
Velocidade de hemossedimentação (VHS) (mm/h)	0 a 20 <sup>d</sup>	4 a 57	7 a 47	13 a 70	71
IgA (mg/dL)	70 a 350	95 a 243	99 a 237	112 a 250	42
IgG (mg/dL)	700 a 1.700	981 a 1.267	813 a 1.131	678 a 990	42
IgM (mg/dL)	50 a 300	78 a 232	74 a 218	85 a 269	42

HORMÔNIOS SEXUAIS					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Desidroepiandrosterona (DHEAS) (μmol/L)	1,3 a 6,8 <sup>e</sup>	2,0 a 16,5	0,9 a 7,8	0,8 a 6,5	52
Estradiol (pg/mL)	< 20 a 443 <sup>d,f</sup>	188 a 2.497	1.278 a 7.192	6.137 a 3.460	13, 52
Progesterona (ng/mL)	< 1 a 20 <sup>d</sup>	8 a 48		99 a 342	13, 52
Prolactina (ng/mL)	0 a 20 <sup>d</sup>	36 a 213	110 a 330	137 a 372	3, 13, 38, 49
Proteína de ligação do hormônio sexual (nmol/L)	18 a 114 <sup>d</sup>	39 a 131	214 a 717	216 a 724	1, 52
Testosterona (ng/dL)	6 a 86 <sup>d</sup>	25,7 a 211,4	34,3 a 242,9	62,9 a 308,6	52
17-hidroxiprogesterona (nmol/L)	0,6 a 10,6 <sup>d,e</sup>	5,2 a 28,5	5,2 a 28,5	15,5 a 84	52

LIPÍDEOS					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Colesterol total (mg/dL)	< 200	141 a 210	176 a 299	219 a 349	8, 18, 31, 42
Colesterol HDL (mg/dL)	40 a 60	40 a 78	52 a 87	48 a 87	8, 18, 31, 42, 55
Colesterol LDL (mg/dL)	< 100	60 a 153	77 a 184	101 a 224	8, 18, 31, 42, 55
Colesterol VLDL (mg/dL)	6 a 40 <sup>e</sup>	10 a 18	13 a 23	21 a 36	31
Triglicerídeos (mg/dL)	< 150	40 a 159	75 a 382	131 a 453	8, 18, 31, 39, 42, 55
Apolipoproteína A-I (mg/dL)	119 a 240	111 a 150	142 a 253	145 a 262	18, 39, 49
Apolipoproteína B (mg/dL)	52 a 163	58 a 81	66 a 188	85 a 238	18, 39, 49

CARDÍACO					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Peptídeo natriurético atrial (ANP) (pg/mL)	Não relatada	Não relatada	28,1 a 70,1	Não relatada	11
Peptídeo natriurético do tipo B (BNP) (pg/mL)	22 ± 10	22 ± 10	32 ± 15	31 ± 21	12A
Creatinaquinase (U/L)	39 a 238 <sup>d</sup>	27 a 83	25 a 75	13 a 101	41, 42
Creatinaquinase MB (U/L)	< 6 <sup>k</sup>	Não relatada	Não relatada	1,8 a 2,4	41
NT-pro-BNP (pg/mL)	50 ± 26	60 ± 45	60 ± 40	43 ± 34	12A
Troponina I (ng/mL)	0 a 0,08	Não relatada	Não relatada	0 a 0,064 (intraparto)	36, 65



GASES SANGUÍNEOS					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Bicarbonato (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) (mEq/L)	22 a 26	Não relatada	Não relatada	16 a 22	23
P <sub>co<sub>2</sub></sub> (mmHg)	38 a 42	Não relatada	Não relatada	25 a 33	23
P <sub>o<sub>2</sub></sub> (mmHg)	90 a 100	93 a 100	90 a 98	92 a 107	23, 67
pH	7,38 a 7,42 (arterial)	7,36 a 7,52 (venoso)	7,40 a 7,52 (venoso)	7,41 a 7,53 (venoso) 7,39 a 7,45 (arterial)	23, 26

TESTES DE FUNÇÃO RENAL					
	Adulta não grávida <sup>a</sup>	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Referências
Fluxo plasmático renal efetivo (mL/min)	492 a 696 <sup>d,e</sup>	696 a 985	612 a 1.170	595 a 945	19, 22
Taxa de filtração glomerular (TFG) (mL/min)	106 a 132 <sup>d</sup>	131 a 166	135 a 170	117 a 182	19, 22, 50
Fração de filtração (%)	16,9-24,7 <sup>i</sup>	14,7 a 21,6	14,3 a 21,9	17,1 a 25,1	19, 22, 50
Osmolaridade, urina (mOsm/kg)	500 a 800	326 a 975	278 a 1.066	238 a 1.034	61
Excreção de albumina de 24 horas (mg/24 h)	< 30	5 a 15	4 a 18	3 a 22	27, 61
Excreção de cálcio de 24 horas (mmol/24 h)	< 7,5 <sup>e</sup>	1,6 a 5,2	0,3 a 6,9	0,8 a 4,2	66
Depuração de creatinina de 24 horas (mL/min)	91 a 130	69 a 140	55 a 136	50 a 166	22, 66
Excreção de creatinina de 24 horas (mmol/24 h)	8,8 a 14 <sup>e</sup>	10,6 a 11,6	10,3 a 11,5	10,2 a 11,4	61
Excreção de potássio de 24 horas (mmol/24 h)	25 a 100 <sup>e</sup>	17 a 33	10 a 38	11 a 35	66
Excreção de proteína de 24 horas (mg/24 h)	< 150	19 a 141	47 a 186	46 a 185	27
Excreção de sódio de 24 horas (mmol/24 h)	100 a 260 <sup>e</sup>	53 a 215	34 a 213	37 a 149	17, 66

<sup>a</sup>A menos que especificados de outro modo, todos os valores de referência normais são da 17ª edição do Medicina Interna de Harrison.

<sup>b</sup>A variação inclui referências com e sem suplementação de ferro.

<sup>c</sup>Os valores de referência são do Laboratory Reference Handbook, Pathology Department, Parkland Hospital, 2005.

<sup>d</sup>A variação de referência normal é a variação específica para mulheres.

<sup>e</sup>Os valores de referência são da 15ª edição do Medicina Interna de Harrison (12).

<sup>f</sup>O intervalo é para mulheres na pré-menopausa e varia por fase de ciclo menstrual.

<sup>g</sup>Os valores de referência são de Cerneca et al.: Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis (15).

<sup>h</sup>Os valores de referência são de Cerneca et al. e Choi et al.: Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy (15, 16).

<sup>i</sup>Os valores de referência são de Mannucci et al.: Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor.

<sup>j</sup>Os valores de referência são de Bacq et al: Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 102 pregnant women and 102 matched controls (5).

<sup>k</sup>Os valores de referência são de Leiserowitz et al: Creatine kinase and its MB isoenzyme in the third trimester and the peripartum period (41).

<sup>l</sup>Os valores de referência são de Dunlop: Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy (19).

Apêndice cortesia de Dra. Mina Abbassi-Ghanavati e Dra. Laura G. Greer.

HDL, lipoproteínas de alta densidade; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa.



APÊNDICE II Mensurações ecocardiográficas maternas

Ventrículo esquerdo	Gravidez			
	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre	Pós-parto
Geometria				
IVS <sub>d</sub> (mm)	7,3 ± 1,0	7,4 ± 1,1	7,8 ± 1,2	7,1 ± 0,9
DDVE (mm)	45 a 47,8	47 a 48,9	47 a 49,6	46 a 48,8
DSVE (mm)	28 a 30	29 a 30,1	30 a 30,8	28 a 30,6
PP <sub>d</sub>	6,3 ± 0,7	6,6 ± 0,7	6,9 ± 1,0	6,1 ± 0,6
ERP	0,26 a 0,36	0,27 a 0,37	0,28 a 0,38	0,25 a 0,35
Massa do VE (g)	111 a 121	121 a 135	136 a 151	114 a 119
Massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	66 ± 13	70 ± 12	76 ± 16	67 ± 11
Função sistólica				
FC (%)	37 a 38	76 a 78	80 a 85	67 a 69
Espessura da PS (%)	47 ± 17	53 ± 16	51 ± 15	54 ± 19
Espessura da PP (%)	66 ± 16	72 ± 16	74 ± 16	71 ± 14
VCFC (circ/s)	1,15 a 0,3	1,18 a 0,16	1,18 a 0,12	1,18 a 0,12
ECP (g/cm <sup>2</sup> )	59 ± 9	53 ± 11	52 ± 11	66 ± 12
Função diastólica				
Frequência cardíaca	75 a 76	76 a 78	80 a 85	67 a 69
Onda mitral E (m/s)	0,85 ± 0,13	0,84 ± 0,16	0,77 ± 0,15	0,77 ± 0,11
Onda mitral A (m/s)	0,5 ± 0,09	0,5 ± 0,1	0,55 ± 0,1	0,46 ± 0,1
Tempo de desaceleração (m/s)	176 ± 44	188 ± 40	193 ± 33	201 ± 48
TRIV (m/s)	90 ± 19	79 ± 18	72 ± 16	69 ± 10
Duração da onda E (m/s)	263 ± 50	276 ± 43	282 ± 37	288 ± 48
Duração das ondas E e A (m/s)	454 ± 121	412 ± 79	375 ± 63	523 ± 88

Os valores são variáveis ou médias ± desvio-padrão.  
Circ, circunferência; d, diastólica; ECP, estresse sistólico da parede posterior; FC, fração de encurtamento; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; IVS<sub>d</sub>, diástole do septo interventricular; VE, ventrículo esquerdo; DDVE, dimensão diastólica do ventrículo esquerdo; DSVE, dimensão sistólica do ventrículo esquerdo; PP, parede posterior; ERP, espessura relativa da parede; PS, parede do septo; VCFC, velocidade média ajustada para o índice da espessura da fibra circunferencial.  
Dados de Savu (62A) e Vitarelli (71A).



APÊNDICE III Mensurações ultrassonográficas fetais

TABELA III-1 Diâmetro médio do saco gestacional e comprimento crânio-caudal e idade menstrual correspondente

Idade menstrual (dia)	Idade menstrual (semanas)	Tamanho do saco gestacional (mm)	Comprimento crânio-caudal (cm)
30	4,3		
32	4,6	3	
34	4,9	5	
36	5,1	6	
38	5,4	8	
40	5,7	10	0,2
42	6,0	12	0,35
44	6,3	14	0,5
46	6,6	16	0,7
48	6,9	18	0,9
50	7,1	20	1,0
52	7,4	22	1,2
54	7,7	24	1,4
56	8,0	26	1,6
58	8,3	27	1,8
60	8,6	29	2,0
62	8,9	31	2,2
64	9,1	33	2,4
66	9,4	35	2,6
68	9,7	37	2,9
70	10,0	39	3,1
72	10,3	41	3,4
74	10,6	43	3,7
76	10,9	45	4,0
78	11,1	47	4,2
80	11,4	49	4,6
82	11,7	51	5,0
84	12,0	53	5,4

Adaptada de Nyberg, 2003 (51A), com permissão.



**TABELA III-2** Percentis da idade gestacional média correspondentes às medidas do comprimento crânio-caudal (CC)

Idade gestacional (semanas)				Idade gestacional (semanas)			
Percentil				Percentil			
CC (mm)	5°	50°	95°	CC (mm)	5°	50°	95°
10	6 + 5	7 + 3	8	30	9 + 5	10 + 2	11
11	6 + 6	7 + 4	8 + 2	31	9 + 5	10 + 3	11 + 1
12	7 + 1	7 + 5	8 + 3	32	9 + 6	10 + 4	11 + 2
13	7 + 2	8	8 + 4	33	10	10 + 5	11 + 2
14	7 + 3	8 + 1	8 + 6	34	10 + 1	10 + 6	11 + 3
15	7 + 4	8 + 2	9	35	10 + 2	10 + 6	11 + 4
16	7 + 5	8 + 3	9 + 1	36	10 + 2	11	11 + 5
17	8	8 + 4	9 + 2	37	10 + 3	11 + 1	11 + 6
18	8 + 1	8 + 5	9 + 3	38	10 + 4	11 + 2	11 + 6
19	8 + 2	8 + 6	9 + 4	39	10 + 5	11 + 2	12
20	8 + 3	9	9 + 5	40	10 + 5	11 + 3	12 + 1
21	8 + 4	9 + 1	9 + 6	41	10 + 6	11 + 4	12 + 1
22	8 + 5	9 + 2	10	42	11	11 + 4	12 + 2
23	8 + 6	9 + 3	10 + 1	43	11	11 + 5	12 + 3
24	8 + 6	9 + 4	10 + 2	44	11 + 1	11 + 6	12 + 3
25	9	9 + 5	10 + 3	45	11 + 2	11 + 6	12 + 4
26	9 + 1	9 + 6	10 + 4	46	11 + 2	12	12 + 5
27	9 + 2	10	10 + 5	47	11 + 3	12 + 1	12 + 5
28	9 + 3	10 + 1	10 + 5	48	11 + 4	12 + 1	12 + 6
29	9 + 4	10 + 2	10 + 6	49	11 + 4	11 + 2	13



TABELA III-3 Percentis de peso fetal de acordo com a idade gestacional

Idade gestacional (semanas)	Percentis de peso fetal (g)				
	3º	10º	50º	90º	97º
10	26	29	35	41	44
11	34	37	45	53	56
12	43	48	58	68	73
13	54	61	73	85	92
14	69	77	93	109	117
15	87	97	117	137	147
16	109	121	146	171	183
17	135	150	181	212	227
18	166	185	223	261	280
19	204	227	273	319	342
20	247	275	331	387	415
21	298	331	399	467	500
22	357	397	478	559	599
23	424	472	568	664	712
24	500	556	670	784	840
25	586	652	785	918	984
26	681	758	913	1.068	1.145
27	787	876	1.055	1.234	1.323
28	903	1.005	1.210	1.415	1.517
29	1.029	1.145	1.379	1.613	1.729
30	1.163	1.294	1.559	1.824	1.955
31	1.306	1.454	1.751	2.048	2.196
32	1.457	1.621	1.953	2.285	2.449
33	1.613	1.795	2.162	2.529	2.711
34	1.773	1.973	2.377	2.781	2.981
35	1.936	2.154	2.595	3.026	3.254
36	2.098	2.335	2.813	3.291	3.528
37	2.259	2.514	3.028	3.542	3.797
38	2.414	2.687	3.236	3.785	4.058
39	2.563	2.852	3.435	4.018	4.307
40	2.700	3.004	3.619	4.234	4.538
41	2.825	3.144	3.787	4.430	4.749
42	2.935	3.266	3.934	4.602	4.933

De Hadlock, 1991 (25B), com permissão.



TABELA III-4 Percentis suavizados do peso ao nascer para gêmeos com placentação dicoriônica

Idade gestacional (semanas)	Percentis suavizados do peso ao nascer				
	5º	10º	50º	90º	95º
23	477	513	632	757	801
24	538	578	712	853	903
25	606	652	803	962	1.018
26	684	735	906	1.085	1.148
27	771	829	1.021	1.223	1.294
28	870	935	1.152	1.379	1.459
29	980	1.054	1.298	1.554	1.645
30	1.102	1.186	1.460	1.748	1.850
31	1.235	1.328	1.635	1.958	2.072
32	1.374	1.477	1.819	2.179	2.306
33	1.515	1.630	2.007	2.403	2.543
34	1.653	1.778	2.190	2.622	2.775
35	1.781	1.916	2.359	2.825	2.989
36	1.892	2.035	2.506	3.001	3.176
37	1.989	2.139	2.634	3.155	3.339
38	2.079	2.236	2.753	3.297	3.489
39	2.167	2.331	2.870	3.437	3.637
40	2.258	2.428	2.990	3.581	3.790
41	2.352	2.530	3.115	3.731	3.948

De Ananth, 1998 (2A), com permissão.

TABELA III-5 Percentis suavizados do peso ao nascer para gêmeos com placentação monocoriônica

Idade gestacional (semanas)	Percentis suavizados do peso ao nascer				
	5º	10º	50º	90º	95º
23	392	431	533	648	683
24	456	501	620	753	794
25	530	582	720	875	922
26	615	676	836	1.017	1.072
27	713	784	970	1.178	1.242
28	823	904	1.119	1.360	1.433
29	944	1.037	1.282	1.559	1.643
30	1.072	1.178	1.457	1.771	1.867
31	1.204	1.323	1.637	1.990	2.097
32	1.335	1.467	1.814	2.205	2.325
33	1.457	1.601	1.980	2.407	2.537
34	1.562	1.716	2.123	2.580	2.720
35	1.646	1.808	2.237	2.719	2.866
36	1.728	1.899	2.349	2.855	3.009
37	1.831	2.012	2.489	3.025	3.189
38	1.957	2.150	2.660	3.233	3.408
39	2.100	2.307	2.854	3.469	3.657
40	2.255	2.478	3.065	3.726	3.927
41	2.422	2.661	3.292	4.001	4.217

De Ananth, 1998 (2A), com permissão.



TABELA III-6 Medidas da circunferência torácica fetal (cm) de acordo com a idade gestacional

Idade gestacional (semanas)	Percentis prognosticadores									
	Número	2,5	5	10	25	50	75	90	95	97,5
16	6	5,9	6,4	7,0	8,0	9,1	10,3	11,3	11,9	12,4
17	22	6,8	7,3	7,9	8,9	10,0	11,2	12,2	12,8	13,3
18	31	7,7	8,2	8,8	9,8	11,0	12,1	13,1	13,7	14,2
19	21	8,6	9,1	9,7	10,7	11,9	13,0	14,0	14,6	15,1
20	20	9,6	10,0	10,6	11,7	12,8	13,9	15,0	15,5	16,0
21	30	10,4	11,0	11,6	12,6	13,7	14,8	15,8	16,4	16,9
22	18	11,3	11,9	12,5	13,5	14,6	15,7	16,7	17,3	17,8
23	21	12,2	12,8	13,4	14,4	15,5	16,6	17,6	18,2	18,8
24	27	13,2	13,7	14,3	15,3	16,4	17,5	18,5	19,1	19,7
25	20	14,1	14,6	15,2	16,2	17,3	18,4	19,4	20,0	20,6
26	25	15,0	15,5	16,1	17,1	18,2	19,3	20,3	21,0	21,5
27	24	15,9	16,4	17,0	18,0	19,1	20,2	21,3	21,9	22,4
28	24	16,8	17,3	17,9	18,9	20,0	21,2	22,2	22,8	23,3
29	24	17,7	18,2	18,8	19,8	21,0	22,1	23,1	23,7	24,2
30	27	18,6	19,1	19,7	20,7	21,9	23,0	24,0	24,6	25,1
31	24	19,5	20,0	20,6	21,6	22,8	23,9	24,9	25,5	26,0
32	28	20,4	20,9	21,5	22,6	23,7	24,8	25,8	26,4	26,9
33	27	21,3	21,8	22,5	23,5	24,6	25,7	26,7	27,3	27,8
34	25	22,2	22,8	23,4	24,4	25,5	26,6	27,6	28,2	28,7
35	20	23,1	23,7	24,3	25,3	26,4	27,5	28,5	29,1	29,6
36	23	24,0	24,6	25,2	26,2	27,3	28,4	29,4	30,0	30,6
37	22	24,8	25,5	26,1	27,1	28,2	29,3	30,3	30,9	31,5
38	21	25,9	26,4	27,0	28,0	29,1	30,2	31,2	31,9	32,4
39	7	26,8	27,3	27,9	28,9	30,0	31,1	32,2	32,8	33,3
40	6	27,7	28,2	28,8	29,8	30,9	32,1	33,1	33,7	34,2

Adaptada de Chitkara, 1987 (15A), com permissão.



TABELA III-7 Comprimento dos ossos longos fetais (mm) de acordo com a idade gestacional

Semana	Percentil do úmero			Percentil da ulna			Percentil do rádio			Percentil do fêmur			Percentil da tíbia			Percentil da fibula		
	5	50	95	5	50	95	5	15	95	5	50	95	5	50	95	5	50	95
15	11	18	26	10	16	22	12	15	19	11	19	26	5	16	27	10	14	18
16	12	21	25	8	19	24	9	18	21	13	22	24	7	19	25	6	17	22
17	19	24	29	11	21	32	11	20	29	20	25	29	15	22	29	7	19	31
18	18	27	30	13	24	30	14	22	26	19	28	31	14	24	29	10	22	28
19	22	29	36	20	26	32	20	24	29	23	31	38	19	27	35	18	24	30
20	23	32	36	21	29	32	21	27	28	22	33	39	19	29	35	18	27	30
21	28	34	40	25	31	36	25	29	32	27	36	45	24	32	39	24	29	34
22	28	36	40	24	33	37	24	31	34	29	39	44	25	34	39	21	31	37
23	32	38	45	27	35	43	26	32	39	35	41	48	30	36	43	23	33	44
24	31	41	46	29	37	41	27	34	38	34	44	49	28	39	45	26	35	41
25	35	43	51	34	39	44	31	36	40	38	46	54	31	41	50	33	37	42
26	36	45	49	34	41	44	30	37	41	39	49	53	33	43	49	32	39	43
27	42	46	51	37	43	48	33	39	45	45	51	57	39	45	51	35	41	47
28	41	48	52	37	44	48	33	40	45	45	53	57	38	47	52	36	43	47
29	44	50	56	40	46	51	36	42	47	49	56	62	40	49	57	40	45	50
30	44	52	56	38	47	54	34	43	49	49	58	62	41	51	56	38	47	52
31	47	53	59	39	49	59	34	44	53	53	60	67	46	52	58	40	48	57
32	47	55	59	40	50	58	37	45	51	53	62	67	46	54	59	40	50	56
33	5	56	62	43	52	60	41	46	51	56	64	71	49	56	62	43	51	59
34	50	57	62	44	53	59	39	47	53	57	65	70	47	57	64	46	52	56
35	52	58	65	47	54	61	38	48	57	61	67	73	48	59	69	51	54	57
36	53	60	63	47	55	61	41	48	54	61	69	74	49	60	68	51	55	56
37	57	61	64	49	56	62	45	49	53	64	71	77	52	61	71	55	56	58
38	55	61	66	48	57	63	45	49	53	62	72	79	54	62	69	54	57	59
39	56	62	69	49	57	66	46	50	54	64	74	83	58	64	69	55	58	62
40	56	63	69	50	58	65	46	50	54	66	75	81	58	65	69	54	59	62

Adaptada de Jeanty, 1983 (30B), com permissão.



**TABELA III-8** Parâmetros oculares de acordo com a idade gestacional

Idade (semanas)	Distância binocular (mm)			Distância interocular (mm)			Diâmetro ocular (mm)		
	5°	50°	95°	5°	50°	95°	5°	50°	95°
15	15	22	30	6	10	14	4	6	9
16	17	25	32	6	10	15	5	7	9
17	19	27	34	6	11	15	5	8	10
18	22	29	37	7	11	16	6	9	11
19	24	31	39	7	12	16	7	9	12
20	26	33	41	8	12	17	8	10	13
21	28	35	43	8	13	17	8	11	13
22	30	37	44	9	13	18	9	12	14
23	31	39	46	9	14	18	10	12	15
24	33	41	48	10	14	19	10	13	15
25	35	42	50	10	15	19	11	13	16
26	36	44	51	11	15	20	12	14	16
27	38	45	53	11	16	20	12	14	17
28	39	47	54	12	16	21	13	15	17
29	41	48	56	12	17	21	13	15	18
30	42	50	57	13	17	22	14	16	18
31	43	51	58	13	18	22	14	16	19
32	45	52	60	14	18	23	14	17	19
33	46	53	61	14	19	23	15	17	19
34	47	54	62	15	19	24	15	17	20
35	48	55	63	15	20	24	15	18	20
36	49	56	64	16	20	25	16	18	20
37	50	57	65	16	21	25	1	18	21
38	50	58	65	17	21	26	16	18	21
39	51	59	66	17	22	26	16	19	21
40	52	59	67	18	22	26	16	19	21

Adaptada de Romero, 1988 (61A), com permissão.



**TABELA III-9** Medidas do diâmetro cerebelar transverso de acordo com a idade gestacional

Idade gestacional (semanas)	Diâmetro do cerebelo (mm)				
	10	25	50	75	90
15	10	12	14	15	16
16	14	16	16	16	17
17	16	16	17	17	18
18	17	17	18	18	19
19	18	18	19	19	22
20	18	19	19	20	22
21	19	20	22	23	24
22	21	23	23	24	24
23	22	23	24	25	26
24	22	24	25	27	28
25	23	21,5	28	28	29
26	25	28	29	30	32
27	26	28,5	30	31	32
28	27	30	31	32	34
29	29	32	34	36	38
30	31	32	35	37	40
31	32	35	38	39	43
32	33	36	38	40	42
33	32	36	40	43	44
34	33	38	40	41	44
35	31	37	40,5	43	47
36	36	29	43	52	55
37	37	37	45	52	55
38	40	40	48,5	52	55
39	52	52	52	55	55

Adaptada de Goldstein, 1987 (25A), com permissão.



TABELA III-10 Valores de referência para índices de Doppler da artéria umbilical

Idade gestacional (semanas)	Percentis					
	5°		50°		95°	
	Índice de resistência	Razão sistólica/ diastólica	Índice de resistência	Razão sistólica/ diastólica	Índice de resistência	Razão sistólica/ diastólica
16	0,70	3,39	0,80	5,12	0,90	10,50
17	0,69	3,27	0,79	4,86	0,89	9,46
18	0,68	3,16	0,78	4,63	0,88	8,61
19	0,67	3,06	0,77	4,41	0,87	7,90
20	0,66	2,97	0,76	4,22	0,86	7,30
21	0,65	2,88	0,75	4,04	0,85	6,78
22	0,64	2,79	0,74	3,88	0,84	6,33
23	0,63	2,71	0,73	3,73	0,83	5,94
24	0,62	2,64	0,72	3,59	0,82	5,59
25	0,61	2,57	0,71	3,46	0,81	5,28
26	0,60	2,50	0,70	3,34	0,80	5,01
27	0,59	2,44	0,69	3,22	0,79	4,76
28	0,58	2,38	0,68	3,12	0,78	4,53
29	0,57	2,32	0,67	3,02	0,77	4,33
30	0,56	2,26	0,66	2,93	0,76	4,14
31	0,55	2,21	0,65	2,84	,075	3,97
32	0,54	2,16	0,64	2,76	0,74	3,81
33	0,53	2,11	0,63	2,68	0,73	3,66
34	0,52	2,07	0,62	2,61	0,72	3,53
35	0,51	2,03	0,61	2,54	0,71	3,40
36	0,50	1,98	0,60	2,47	0,70	3,29
37	0,49	1,94	0,59	2,41	0,69	3,18
38	0,47	1,90	0,57	2,35	0,67	3,08
39	0,46	1,87	0,56	2,30	0,66	2,98
40	0,45	1,83	0,55	2,24	0,65	2,89
41	0,44	1,80	0,54	2,19	0,64	2,81
42	0,43	1,76	0,53	2,14	0,63	2,73

Adaptada de Kofinas, 1992 (35A), com permissão.

REFERÊNCIAS

1. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, et al: Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 180:60, 1999

2. Álvarez SI, Castañón SG, Ruata MLC, et al: Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *J Trace Elem Med Biol* 21(S1):49, 2007

2A. Ananth CV, Vintzileos, Shen-Schwarz S, et al: Standards of birth weight in twin gestations. *Obstet Gynecol* 91:917, 1998

3. Ardawi MSM, Nasrat HAN, BA'Aqueel HS: Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 137:402, 1997

3A. Aslam N, Ong C, Woelfer B, et al: Serum CA 125 at 11–14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *BJOG* 107(5): 689, 2000

4. Aziz Karim S, Khurshid M, Rizvi JH, et al: Platelets and leucocyte counts in pregnancy. *J Pak Med Assoc* 42:86, 1992

5. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, et al: Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 102 pregnant women and 102 matched controls. *Hepatology* 23:1030, 1996

6. Balloch AJ, Cauchi MN: Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab Haematol* 15:7, 1993

7. Beguin Y, Lipscei G, Thourmsin H, et al: Blunted erythropoietin production and decreased erythropoiesis in early pregnancy. *Blood* 78(1):89, 1991

8. Belo L, Caslake M, Gaffney D, et al: Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 162:425, 2002

9. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, et al: Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 123:46, 2005

10. Bianco I, Mastropietro F, D'Aseri C, et al: Serum levels of erythropoietin and soluble transferrin receptor during pregnancy in non-β-thalassemic and β-thalassemic women. *Haematologica* 85:902, 2000

11. Borghi CB, Esposti DD, Immordino V, et al: Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 183:140, 2000

12. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds): Appendices. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p A-1

12A. Burlingame J, Hyeong JA, Tang WHW: Changes in cardiovascular biomarkers throughout pregnancy and the remote postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 208:S97, 2013

13. Carranza-Lira S, Hernández F, Sánchez M, et al: Prolactin secretion in molar and normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 60:137, 1998

14. Carter J: Serum bile acids in normal pregnancy. *BJOG* 98:540, 1991



15. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, et al: Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 73:31, 1997
- 15A. Chitkara J, Rosenberg J, Chervenak FA, et al: Prenatal sonographic assessment of the fetal thorax: normal values. *Am J Obstet Gynecol* 156:1069, 1987
16. Choi JW, Pai SH: Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. *Ann Hematol* 81:611, 2002
17. Davison JB, Vallotton MB, Lindheimer MD: Plasma osmolality and urinary concentration and dilution during and after pregnancy: evidence that lateral recumbency inhibits maximal urinary concentrating ability. *BJOG* 88:472, 1981
18. Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, et al: Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 64:704, 1987
19. Dunlop W: Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *BJOG* 88:1, 1981
20. Dux S, Yaron A, Carmel A, et al: Renin, aldosterone, and serum-converting enzyme activity during normal and hypertensive pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 17:252, 1984
21. Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G, et al: The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 264:182, 2001
22. Ezimokhai M, Davison JM, Philips PR, et al: Non-postural serial changes in renal function during the third trimester of normal human pregnancy. *BJOG* 88:465, 1981
23. Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR, et al: Acid-base determinations in amniotic fluid and blood of normal late pregnancy. *Obstet Gynecol* 53:99, 1979
24. Faught W, Garner P, Jones G, et al: Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 172:147, 1995
25. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al: D-Dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 78:399, 1995
- 25A. Goldstein I, Reece A, Pilu, et al: Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 156:1065, 1987
- 25B. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J: In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 181:129, 1991.
- 25C. Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, et al: Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2(2):152, 2012
26. Handwerker SM, Altura BT, Altura BM: Serum ionized magnesium and other electrolytes in the antenatal period of human pregnancy. *J Am Coll Nutr* 15:36, 1996
- 26A. Haram K, Augensen K, Elsayed S: Serum protein pattern in normal pregnancy with special reference to acute phase reactants. *BJOG* 90(2):139, 1983
27. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al: Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171:984, 1994
- 27A. Hui C, Lili M, Libin C, et al: Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch Gynecol Obstet* 285:1231, 2012
28. Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, et al: Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 98:105, 2007
29. Hytten FE, Lind T: *Diagnostic Indices in Pregnancy*. Summit, CIBA-GEIGY Corporation, 1975
30. Ilhan N, Ilhan N, Simsek M: The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem* 35:393, 2002
- 30A. Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, et al: The distribution of CA 125 in the reproductive tract of pregnant and non-pregnant women. *BJOG* 95(11):1190, 1988
- 30B. Jeanty P: Fetal limb biometry. *Radiology* 147:602, 1983
31. Jimenez DM, Pocovi M, Ramon-Cajal J, et al: Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 25:158, 1988
- 31A. Jóźwik M, Jóźwik M, Pietrzycki, et al: Maternal and fetal blood ammonia concentrations in normal term human pregnancies. *Biol Neonate* 87:38, 2005
32. Karsenti D, Bacq Y, Bréchet JF, et al: Serum amylase and lipase activities in normal pregnancy: a prospective case-control study. *Am J Gastroenterol* 96:697, 2001
33. Kato T, Seki K, Matsui H, et al: Monomeric calcitonin in pregnant women and in cord blood. *Obstet Gynecol* 92:241, 1998
34. Kim EH, Lim JH, Kim YH, et al: The relationship between aldosterone to renin ratio and RI value of the uterine artery in the preeclamptic patient vs. normal pregnancy. *Yonsei Med J* 49(1):138, 2008
35. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J: D-Dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 51:825, 2005
- 35A. Kofinas AD, Espeland MA, Penry M, et al: Uteroplacental Doppler flow velocimetry waveform indices in normal pregnancy: a statistical exercise and the development of appropriate reference values. *Am J Perinatol* 9:94, 1992
36. Kosciak KL, Bebbington M, Bernstein PS: Are maternal serum troponin I levels affected by vaginal or cesarean delivery? *Am J Perinatol* 21(1):31, 2004
38. Larrea F, Méndez I, Parra A: Serum pattern of different molecular forms of prolactin during normal human pregnancy. *Hum Reprod* 8:1617, 1993
39. Larsson A, Palm M, Hansson L-O, et al: Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* 115:874, 2008
- 39A. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, et al: Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica* 88(9): 1029, 2003
- 39B. Leek AE, Ruoss CF, Kitau MG, et al: Maternal plasma alpha-fetoprotein levels in the second half of normal pregnancy: relationship to fetal weight, and maternal age and parity. *BJOG* 82:669, 1975
40. Lefkowitz JB, Clarke SH, Barbour LA: Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 175:657, 1996
41. Leiserowitz GS, Evans AT, Samuels SJ, et al: Creatine kinase and its MB isoenzyme in the third trimester and the peripartum period. *J Reprod Med* 37:910, 1992
- 41A. Liu XH, Jiang YM, Shi H, et al: Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women. *Int J Gynaecol Obstet* 105(3):240, 2009
42. Lockitch G: *Handbook of Diagnostic Biochemistry and Hematology in Normal Pregnancy*. Boca Raton, CRC Press, 1993
43. López-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM: Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 108:45, 2003
44. Louro MO, Cocho JA, Tutor JC: Assessment of copper status in pregnancy by means of determining the specific oxidase activity of ceruloplasmin. *Clin Chim Acta* 312:123, 2001
- 44A. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al: Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 98(9): 2730, 2001
45. Milman N, Bergholt T, Byg KE, et al: Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 79:39, 2007
46. Milman N, Byg KE, Hvas AM, et al: Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol* 76:200, 2006
47. Milman N, Graudal N, Nielsen OJ: Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. *Int J Hematol* 66:159, 1997
48. Mimouni F, Tsang RC, Hertzbert VS, et al: Parathyroid hormone and calcitriol changes in normal and insulin-dependent diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 74:49, 1989
49. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, et al: Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 41:1651, 1992
50. Moran P, Baylis PH, Lindheimer, et al: Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 14:648, 2003
51. Morse M: Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2:1202, 2004
- 51A. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, et al (eds): *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p 1015



52. O'Leary P, Boyne P, Flett P, et al: Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem* 35(5):667, 1991
53. Özerol E, Özerol I, Gökdeniz R, et al: Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B<sub>12</sub>, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study. *Fetal Diagn Ther* 19:145, 2004
54. Parente JV, Franco JG, Greene LJ, et al: Angiotensin-converting enzyme: serum levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135:586, 1979
55. Piechota W, Staszewski A: Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 45:27, 1992
56. Pitkin RM, Gebhardt MP: Serum calcium concentrations in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 127:775, 1977
57. Price A, Obel O, Cresswell J, et al: Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women. *Clin Chim Acta* 208:91, 2001
58. Qvist I, Abdulla M, Jägerstad M, et al: Iron, zinc and folate status during pregnancy and two months after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:15, 1986
59. Radder JK, Van Roosmalen J: HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med* 63:256, 2005
60. Reiter EO, Braunstein GD, Vargas A, et al: Changes in 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135:227, 1979
61. Risberg A, Larsson A, Olsson K, et al: Relationship between urinary albumin and albumin/creatinine ratio during normal pregnancy and preeclampsia. *Scand J Clin Lab Invest* 64:17, 2004
- 61A. Romero R, Pilu G, Jeanty P, et al: Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Norwalk, Appleton & Lange, 1988, p 83
62. Romslo I, Haram K, Sagen N, et al: Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. *BJOG* 90:101, 1983
- 62A. Savu O, Jurcuț R, Giușcă S, et al: Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:289, 2012
63. Shakhmatova EI, Osipova NA, Natochin YV: Changes in osmolality and blood serum ion concentrations in pregnancy. *Hum Physiol* 26:92, 2000
64. Sharma SC, Sabra A, Molloy A, et al: Comparison of blood levels of histamine and total ascorbic acid in pre-eclampsia with normal pregnancy. *Hum Nutr Clin Nutr* 38C:3, 1984
65. Shivvers SA, Wians FH, Keffer JH, et al: Maternal cardiac troponin I levels during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 180:122, 1999
66. Singh HJ, Mohammad NH, Nila A: Serum calcium and parathormone during normal pregnancy in Malay women. *J Matern Fetal Med* 8:95, 1999
67. Spiropoulos K, Prodromaki E, Tsapanos V: Effect of body position on PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 58:22, 2004
- 67A. Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F: Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium. *J Reprod Med* 43(4):387, 1998
68. Strickland DM, Hauth JC, Widish J, et al: Amylase and isoamylase activities in serum of pregnant women. *Obstet Gynecol* 63:389, 1984
69. Suri D, Moran J, Hibbard JU, et al: Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3866, 2006
70. Van Buul EJA, Steegers EAP, Jongsma HW, et al: Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women: a longitudinal study. *Neth J Med* 46:73, 1995
71. van den Broek NR, Letsky EA: Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG* 108:1164, 2001
- 71A. Vitarelli A, Capotosto L: Role of echocardiography in the assessment and management of adult congenital heart disease in pregnancy. *Int J Cardiovasc Imaging* 27(6):843, 2011
72. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, et al: Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 180:660, 1999
73. Wickström K, Edelstam G, Löwbeer CH, et al: Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 64:31, 2004



# ÍNDICE

Observação: os números das páginas seguidos por *f* e *t* indicam figuras e tabelas, respectivamente.

## **$\alpha$ -1 antitripsina, valores laboratoriais normais**

- na gravidez não complicada, 1289
- na mulher adulta não gestante, 1289
- $\alpha$ -fetoproteína (AFP), 801
  - concentração de, 284*f*
- corioangioma placentário e, 120
- nos defeitos do tubo neural, 284-287
  - distribuição, 285*f*
  - elevação, 285-287
    - algoritmo para, 286*f*
  - amniocentese para líquido amniótico, 286-287
  - condições associadas à anomalia, 287*t*
  - inexplicada, 287
  - ultrassonografia direcionada para, 285-286
- valores laboratoriais normais
  - na gravidez não complicada, 1289
  - na mulher adulta não gestante, 1289
- $\alpha$ -talassemia(s), 296, 1112-1113, 1112*t*
- $\beta$ -adrenorreceptores, 421
- $\beta$ -bloqueadores, 1160
- $\beta$ -gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -hCG)
  - na gravidez cervical, 391
  - na gravidez tubária, 381
  - na redução espontânea na gravidez multifetal, 894
  - no crescimento fetal e, 879-880
  - no sangramento inicial e gravidez normal, 355-356
- $\beta$ -talassemia(s), 296, 1113
  - diagnóstico pré-natal de, 1113-1114
  - major*, 1113
  - minor*, 1113
  - na gravidez, 1113
  - talassemia intermediária, 1113
- $\beta_2$ -glicoproteína I, 1173
- $\gamma$ -glutamil transpeptidase (GGT), valores laboratoriais normais
  - na gravidez não complicada, 1289
  - na mulher adulta não gestante, 1289
- 1-deamino-8-D-arginina vasopressina, 1162
- 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), 138
- 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, 106
  - e síntese de progesterona, 106
- 5 $\alpha$ -di-hidrotestosterona (5 $\alpha$ -DHT), 148-149
- 5, 10-metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), 1032
- 6-Mercaptopurina
  - na colite, 1076
  - na doença de Crohn, 1077
- 15-hidroxiprostaglandina-desidrogenase (PGDH), 422
- 17-hidroxiprogesterona
  - valores laboratoriais normais
    - na gravidez não complicada, 1291
    - na mulher adulta não gestante, 1291

- 17-hidroxiprogesterona, caproato (17-OHPC), 844-847, 845*t*
- 20  $\alpha$ -hidroxiesteroide desidrogenase (20 $\alpha$ -HSD), 423

## **Abdome, 225-227**

- anatomia fetal, 197*t*
- fetal, 216*f*
- mudança da forma do, 410
- no feto de segundo trimestre, 212*f*
- onfalocele e, 213*f*
- Ablação por radiofrequência (ARF), 331
- Aborto, 11-12, 350-371
  - ameaça de, 354-356
    - desfechos adversos em, 354-355*t*
    - imunoglobulina anti-D em, 355-356
    - tratamento de, 355-356
    - versus* gravidez ectópica, 354-356
  - aneuploide, 351-352
  - anomalias cromossômicas no, frequência de, 351*f*
  - cirúrgico, 365-369
    - aspiração manual a vácuo, 368-369
    - aspiração menstrual, 368-369
    - dilatação e curetagem, 366-368
    - dilatação e evacuação, 367-368
    - dilatação e extração, 367-369
    - histerotomia, 368-369
    - versus* aborto médico, 365-366*t*
  - completo, 356-357
  - contracepção e, 371
  - definição de, 3, 350
  - eletivo, 362-364
    - consequências do, 369-370
      - mortalidade materna, 369-370
      - saúde e gestações futuras, 369-370
    - pré-aconselhamento, 364-365
  - euploide, 352
  - incompleto, 356-357
  - induzido, 351, 362-365
    - classificação do, 362-364
  - inevitável, 356-357
  - leiomiomas uterinos e, 359-360
  - médico, 368-370, 369-370*t*
    - complicações do, 369-370
    - contraindicações para, 368-369
    - esquemas para, 368-370, 369-370*t*
    - versus* cirúrgico, 365-366*t*
  - na gravidez com DIU, 700
  - nomenclatura, 350-351
  - nos Estados Unidos, 362-365
  - profissionais de saúde, 364-365
  - quimioterapia e, 352-353
  - recorrente, 351, 358-361
    - anomalias cromossômicas dos pais e, 358-359
    - etiologia do, 358-359
    - fatores anatômicos no, 358-360

- fatores endócrinos no, 259-361
- fatores imunológicos no, 259
- técnicas para, 364-370
  - cirurgia, 365-369
  - preparação cervical, 365-366
  - terminação médica, 368-370, 369-370*t*
  - treinamento na residência em, 364-365
- terapêutico, 362-364
- terminologia utilizada em, 350-351
- trauma raro e, 353
- visão geral, 350
- Aborto de primeiro trimestre
  - achados cromossômicos no, 351*t*
  - espontâneo, 351-358
  - estudos controlados aleatórios para tratamento do, 357-358*t*
  - técnicas utilizadas para, 364-365*t*
  - trauma raro e, 353
- Aborto do segundo trimestre, 360-364
  - avaliação fetal e placentária do, 360-361
  - causas de, 360-361*t*
  - etiologia do, 360-361
  - incidência do, 360-361
  - insuficiência cervical, 360-364
    - avaliação e tratamento do, 361-362
  - fatores de risco no, 361-362
  - procedimentos de cerclagem no, 361-364, 362-363*f*
    - cerclagem transabdominal, 362-364
    - complicações do, 362-364
    - McDonald, 362-363*f*
    - Shirodkar modificado, 362-363*f*
  - protocolo de oxitocina concentrada para, 369-370*t*
  - tratamento do, 360-361
- Aborto espontâneo, 350-358
  - achados cromossômicos no, 351*t*
  - classificação clínica do, 354-358
  - fatores fetais no, 351-352
  - fatores maternos no, 352-355
    - defeitos uterinos, 354-355
    - diabetes melito, 353
    - distúrbios da tireoide, 353
    - distúrbios médicos, 352-353
    - fatores imunológicos, 354-355
    - fatores ocupacionais e ambientais, 354-355
    - fatores sociais e comportamentais, 353-355
  - infecções, 352
  - nutrição, 353
  - procedimentos cirúrgicos, 353
  - trombofilias hereditárias, 354-355
- fatores paternos no, 354-355
- incidência de, 351
- na gestação multifetal, 899
- patogênese do, 351
- tratamento de, 357-358, 357-358*t*



Aborto retido, 356-357  
    mitramicina, para crise hipercalcêmica, 1158  
Aborto séptico, 356-358, 699-700  
    e hemorragia, 814  
Abortos induzidos no segundo trimestre, e  
    coagulação intravascular, 814  
Abscesso mamário, 692  
Abscesso ovariano, 687  
Abscesso psoas, 688  
Abscesso vulvar, 1252-1253  
Abscessos anexiais, puerperais, 687  
Absormetria de raio X de dupla energia, 1159  
Abuso de cocaína, e descolamento prematuro de  
    placenta, 796  
Abuso físico  
    na gravidez, 950-951  
        desfechos da, 950-951  
        fatores de risco por, 950-951  
        incidência de, 950-951  
        triagem para, 950-951  
Acalasia, 1073  
Ação hidrostática, de membranas fetais, 414*f*  
Acárdico amorfo, 908  
Acárdico mielacéfalo, 908  
Acárdico-acéfalo, 908  
Acetato de medroxiprogesterona de depósito  
    (DMPA), 711  
        ação da, 711  
        contraindicações e cuidados com, 698*t*-699*t*  
        efeitos colaterais da, 711  
        injeção de, 711  
        momento, 711  
        sangramento menstrual e, 711  
        taxa de falha da, 696*t*  
        uso de durante gestações, 711  
Acetato de nomegestrol 705  
Acetato de ulipristal, 715  
Acidemia  
    asfixia e, 492  
    cordão umbilical, 492  
    fetal, 479, 628  
        síndrome de aspiração de mecônio e, 493  
    frequência cardíaca fetal e, 484, 487  
    materna, 479  
Acidente vascular encefálico, 1191, 1192*f*  
    cesariana e, 1191  
    diabetes e, 1191  
    DMPA e, 711  
    doença cardíaca e, 1191  
    fatores de risco para, 1191  
    hemorrágico, 1193-1194, 1193*f*  
        hemorragia intracerebral, 1193, 1193*f*  
        hemorragia subaracnoide, 1193-1194  
    hipertensão e, 1191  
    hipertensão gestacional e, 1191  
    incidência de, 1191  
    isquêmico, 1191, 1192*f*  
        avaliação do, 1191  
        condições associadas e etiologias do, 1192*t*  
        embolia cerebral e, 1192  
        hipertensão gestacional e, 1192  
        risco de recidiva de, 1193  
        síndrome pré-eclâmpsia e, 1192  
        sintomas do, 1191  
        trombose da artéria cerebral e, 1192  
        trombose venosa cerebral e, 1193  
    obesidade e, 1191

    pré-eclâmpsia e, 1191  
    taxa de mortalidade, associada à gravidez, 1191  
Acidentes automobilísticos  
    causa de, 950-951  
    e morte fetal, 950-951  
    e trauma contuso durante gravidez, 950-951  
    uso correto do cinto de segurança, 952*f*  
Ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), 1076  
Ácido acetilsalicílico  
    dose baixa  
        com heparina na pré-eclâmpsia, 749-750  
        para prevenção da pré-eclâmpsia, 749-750, 749-750*t*  
    e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
    na trombocitose, 1115  
Ácido docosaexaenoico (DHA), 1207  
Ácido fólico  
    deficiência de. *Ver* Anemia megaloblástica  
    na doença inflamatória intestinal, 1076, 1077  
    na gravidez, 1104  
Ácido tranexâmico, 596  
Ácido úrico, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1289  
    na mulher adulta não gestante, 1289  
Ácido ursodeoxicólico, no prurido, 1085  
Ácido valproico, nos distúrbios bipolares, 1208*t*, 1209  
Ácido vanililmandélico, 1160  
Ácidos biliares, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1289  
    na mulher adulta não gestante, 1289  
Acitretina, teratogenicidade de, 252-253  
Acne(s)  
    contraceptivos orais e, 710  
    gravidez e, 1216  
    *Propionibacterium*, 1217  
Acondroplasia, 217  
Aconselhamento  
    antes de aborto eletivo, 364-365  
    com procedimento de EXIT, 332  
    para síndrome de Down, 289  
Aconselhamento nutricional, na gravidez, 177-183  
    consumo de calorias, 178-179, 179*f*  
    consumo de minerais, 179-181  
        cálcio, 180-181  
        ferro, 179-181  
        flúor, 180-181  
        metais traço, 180-181  
        potássio, 180-181  
        suplementação de magnésio, 180-181  
        suplementação de zinco, 180-181  
        suplemento de iodo, 180-181  
    desnutrição grave e, 177-178  
    necessidades proteicas, 179  
    recomendações de ganho de peso, 177-178, 177-178*t*  
    retenção de peso após a gravidez, 178  
    suplementos dietéticos, recomendados, 178  
    vigilância nutricional pragmática, 182-183  
vitaminas, 180-183  
    ácido fólico, 181  
    vitamina A, 181  
    vitamina B<sub>12</sub>, 181  
    vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina), 181  
    vitamina C, 181  
    vitamina D, 181-183

Aconselhamento pré-concepção, 156-164  
    doenças genéticas, 159-161  
        defeitos do tubo neural, 159  
        descendentes de judeus do leste europeu, indivíduos, 160-161  
        fenilcetonúria, 159, 159*t*  
        história familiar, 159  
        síndromes talassêmicas, 160  
    ensaios aleatórios de, 156  
    história médica, 157-159  
        diabetes melito, 157-159  
        epilepsia, 158-159  
        imunizações, 158-159  
    história reprodutiva, 160-161  
    história social, 162-163  
        dieta, 162  
        exercício durante a gestação, 162  
        exposições ambientais, 162  
        tabagismo, 162  
        uso recreativo de drogas, 162  
        violência de parceiro íntimo, 163  
idade parental, 160-162  
    idade materna, 160-162  
    idade paterna, 162  
na cardiopatia materna, 177-178, 976  
na fibrose cística, 1021-1022  
objetivos dos, 156  
para hipertensão crônica, 1001-1002  
para mulheres com epilepsia, 1189-1190  
sessão, 156-157  
testes de triagem no, 163  
tópicos no, selecionados, 163*t*-164*t*  
visão geral, 156  
Aconselhamento psicológico, para vítima e estupro, 950-951  
Acrania, 201, 201*f*  
Acromegalia, 1162  
Acromelia, 217  
ACTHna, 143  
    β-endorfina na, 143  
    lobos da, 143-145  
    neuro-hipófise, 144-145  
*Actinomices israelii*, 700  
Activina, 106  
    características químicas de, 106  
    síntese placentária de, 103  
Adalimumabe, na doença de Crohn, 1077  
Adamantanas, para *influenza*, 1242  
ADAMTS-13, gene, 1115-1116  
ADAMTS-13, protease de clivagem de von Willebrand  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1289  
        na mulher adulta não gestante, 1288  
Adenocarcinoma *in situ* (AIS), 1223  
Adenoma hepático, 1094  
    benigno, contraceptivos orais e, 709-710  
Adenomiose, 1226  
Adenosina monofosfato cíclica (AMPC), 418*f*  
    no relaxamento uterino, 416-417  
Adesivo transdérmico, 710  
Adiana, 723  
Adipocinas, função das, no crescimento fetal, 872  
*Adipositas cordis*, 963  
Adrenalite autoimune, 1161  
Aerobroncograma, 653  
AFP. *Ver* α-fetoproteína (AFP)



Agalactia, 675  
Agenesia do corpo caloso, 203, 203*f*  
Agenesia mülleriana, 39  
Agenesia renal, 216  
Agente(s) antineoplásico(s)  
    ciclofosfamida, 248-249  
    metotrexato, 248-250  
    tamoxifeno, 249-250  
    teratogenicidade de, 248-250  
    trastuzumabe, 249-250  
Agentes alcaloides de ergot, para prevenção da hemorragia pós-parto, 548  
Agentes anestésicos, 506-508  
    locais, 508*t*  
    toxicidade de  
        cardiovascular, 508  
        sistema nervoso central, 506-508  
Agentes antifúngicos, teratogenicidade de, 247-248  
Agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), 247  
Agentes antitrombóticos, na pré-eclâmpsia, 749-750  
Agentes antivirais  
    recomendações para, 1280-1281*t*  
    teratogenicidade de, 249-250  
Agentes bloqueadores adrenérgicos, para hipertensão crônica, 1005  
Agentes fetotóxicos, 241-242*t*  
Agentes parenterais, 505-507  
    butorfanol (Stadol), 505-506  
    eficácia dos, 506-507  
    fentanil, 506-507  
    meperidina, 505-506  
    para a dor do trabalho de parto, 506-507*t*  
    prometazina, 505-506  
    segurança dos, 506-507  
Agentes tocolíticos, uso de, durante a versão externa, 570-571  
Agonistas β-adrenérgicos, para asma, 1015  
Agonistas do receptor β-adrenérgico, para trabalho de parto prematuro, 852-853  
Agressão sexual  
    na gravidez, 950-951  
    profilaxia contra doenças sexualmente transmissíveis na, 952*t*  
Água,  
    imersão na, 462  
    intoxicação pela, 548  
AINEs. *Ver* Agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)  
Alanina aminotransferase (ALT)  
    na gravidez não complicada, 1289  
    na mulher adulta não gestante, 1289  
Alavanca, produz flexão da cabeça, 441*f*  
Albumina  
    excreção de 24 horas, valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1292  
        na mulher adulta não gestante, 1292  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1289  
        na mulher adulta não gestante, 1289  
Albumina, taxa de excreção (AER), 1052  
Albumina-creatinina, relação (ACR), 1052  
Alças, do cordão umbilical, 124  
Alças intestinais ecogênicas fetais, 294

Álcool  
    consumo de, cuidados pré-natais e, 173-174  
    defeitos ao nascimento associados ao, 246*t*  
    teratogenicidade de, 245-246  
        efeito da dose na, 246  
    vulnerabilidade fetal ao, fatores que afetam, 246  
Álcool etílico, teratogenicidade do, 245-246  
Aldosterona,  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1289  
        na mulher adulta não gestante, 1290  
Aldosteronismo, primário, 1162  
Aloimunização  
    amostra de sangue fetal para, 299-300  
    antígeno D fetal grave, 110  
    detecção de, 307  
    hemácias, 306-309  
    Kell, 307-308  
    para antígenos menores, 307-308  
    RhD, 279  
        antígenos D fracos na, 312  
        imunoglobulina anti-D para, 311-312  
        prevenção de, 311-312  
        teste da roseta na, 312  
        títulos do teste de Coombs na, 312  
Alojamento conjunto, 634  
Alprazolam, e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
Alta hospitalar, após o parto, 677-679  
Alteplase, nos acidentes vasculares encefálicos tromboticos, 1192  
Alterações da mama e da pele, durante a gravidez, 169  
Alterações de formato da cabeça fetal, 444  
    *caput succedaneum*, 444  
    moldagem por calor, 444  
Alterações do miométrio, 410  
Alterações do soalho pélvico, durante trabalho de parto, 415-416  
Alterações hematológicas, 55-58  
    baço, 57-58  
    coagulação e fibrinólise, 57  
    fisiologia materna do, 55-58  
        baço, 57-58  
        coagulação e fibrinólise, 57  
        funções imunológicas, 56-57  
        metabolismo do ferro, 55-56  
        volume sanguíneo, 55, 55*f*  
    funções imunológicas, 56-57  
        leucócitos, 56  
        marcadores inflamatórios, 56-57  
    metabolismo do ferro, 55-56  
        armazenamento de ferro, 55  
        necessidades de ferro, 55-56  
        puerpério, 56  
        volume sanguíneo, 55, 55*f*  
Alterações hemodinâmicas, na gravidez, 942, 942*t*  
Alterações metabólicas, 51-54, 52*t*  
    ganho de peso, 51, 52*t*  
    metabolismo de carboidratos, 52-53, 52-53*f*  
    Metabolismo de proteínas, 52-53  
    metabolismo hídrico, 51-52  
    metabolismo lipídico, 52-54  
        hiperlipidemia e, 52-54  
        níveis de grelina, 54  
        níveis de leptina, 54  
    metabolismo mineral e eletrolítico e, 54

Alterações uterinas, durante a gravidez, 168-169  
Altura do fundo do útero, 176-177  
    determinação, 879-880  
Amadurecimento cervical, 523. *Ver também*  
Trabalho de parto  
    durante a fase 2, 410  
    indução e prevenção de, 412  
    na fase 2 do parto, 423-424  
Amadurecimento cervical pré-indução, 525  
    esquemas para, 525*t*  
    sistema de classificação de Bishop e, 525-526, 526*t*  
Amamentação, 673-674, 1282  
    agentes anticonvulsivantes e, 1191  
    anatomia relacionada, 672  
    composição do leite, 672, 673  
    consequências imunológicas de, 673  
    contraindicações para, 674  
    e obesidade, 950-951, 966-967  
    esquemas contraceptivos hormonais durante, 678-679*t*  
    início da, 633  
    medicamentos secretados no leite e, 674-675  
    vantagens da, 673*t*  
    10 etapas para o sucesso, 673, 674*t*  
Amaurose, 744  
Ameaça de aborto, 354-356  
    desfechos adversos em, 354-355*t*  
    e trabalho de parto prematuro, 841  
    imunoglobulina anti-D em, 355-356  
    tratamento de, 355-356  
        *versus* gravidez ectópica, 354-356  
Amebíase, 1257  
*Amelia*, 218  
Amenorreia, 168-169  
    anomalias mullerianas e, 39  
    dispositivos intrauterinos e, 699  
    sangramento vaginal e, 398  
Amilase, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1289  
    na mulher adulta não gestante, 1289  
Aminofilina, e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
Aminoglicosídeos, 248-249  
Amitriptilina, para enxaqueca, 1189  
Âmnio, 98-100  
    anatomia do, 98-99, 98*f*  
    camadas do, 98-99  
    células epiteliais do, 99  
    células mesenquimais do, 99-100  
    desenvolvimento do, 99-100  
    estrutura do, 99  
    força tênsil do, 100  
    funções metabólicas do, 100  
    histogênese celular, 99  
    líquido, 100  
    papel na parturição, 428  
    placentário, 99  
    síntese de prostaglandinas por, 428*f*  
Âmnio nodoso, 121  
Amniocentese, 297-299, 298-299*f*  
    complicações da, 298-299  
    na gravidez multifetal, 298-299  
    para detecção de infecção intra-amniótica, 850-851  
    para determinação de AFP no líquido amniótico, 286-287



para maturidade pulmonar fetal, 655  
precoce, 298-299  
técnicas na, 297-299  
Amnioinfusão, 493-495  
complicações da, 494-495t  
para desconforto fetal, 493-495  
para líquido amniótico tinto de mecônio, 494-495  
para oligodrâmnio, 237-238  
profilática, 494-495  
para desacelerações variáveis, 494-495  
para oligodrâmnio, 494-495  
transvaginal, 493-494  
Amniotomia  
cirúrgico, 531-532  
eletivo, 531-532, 532t  
para aumentar o trabalho de parto, 524, 531-532  
para indução do trabalho de parto, 531-532  
primeiro estágio do trabalho de parto, 451  
Amolecimento, definição de, 409  
Amolecimento cervical, 408f, 409-410  
alterações estruturais com, 409-410  
caracterização de, 409  
Amônia, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289  
Amostra de sangue fetal, 299-301, 301f  
antibióticos profiláticos na, 301  
complicações da, 301  
técnica, 299-301  
Amostra sanguínea do couro cabeludo fetal, 488-489, 489f  
benefícios da, 489  
interpretação da, 488  
pH do sangue do couro cabeludo fetal na, 488-489  
técnica para, 488, 489f  
Amostragem percutânea de sangue umbilical (APSU), 300. *Ver* amostra de sangue fetal  
Amoxicilina, para bacteriúria assintomática na gravidez, 1053t  
Ampicilina, para bacteriúria assintomática na gravidez, 1053t  
Analgesia. *Ver também* Anestesia  
agentes parenterais, 505-507  
condução, com distúrbios de sangramento, 1118-1119  
contraceptivos orais, interações, 708t  
durante trabalho de parto, 505-507  
ineficaz, 513-514  
óxido nitroso, 506-507  
para cesariana, 590  
primeiro estágio do trabalho de parto, 451  
Analgesia peridural, 512-517  
com opiáceos, 517  
complicações da, 513-515  
analgesia ineficaz, 513-514  
bloqueio raquidiano total, 513-514  
dor lombar, 513-514  
estimulação nervosa central, 513-514  
febre materna, 513-514  
hipotensão, 513-514  
contraindicações para, 516  
pré-eclâmpsia-eclâmpsia, grave, 516-517  
terapia de anticoagulação, 516  
trombocitopenia, 516  
disfunção uterina por, 460-461

efeitos no trabalho de parto, 514-517  
frequência cardíaca fetal, 514-515  
taxas de cesariana, 514-516  
lombar contínua, 512-513  
momento da, 516  
segurança da, 516  
técnica para, 512-513t  
Analgesia regional. *Ver* Bloqueio raquidiano (subaracnoide)  
Análise citogenética, 274-276  
Análise da onda de pulso, para pré-eclâmpsia  
previsão, 747  
Análise de ligação, 276-277  
Análise de *microarray* cromossômico (AMC), 276-279, 278f  
aplicações clínicas, 278-279  
arranjos amplos do genoma, 278  
avaliação de morte fetal, 278  
Análise de *Southern blott*, 275-277, 276-277f  
Análise do corpo polar, 301  
Anatomia materna, 16-34  
anatomia musculoesquelética pélvica, 31-34  
articulações pélvicas, 32  
formatos pélvicos, 32-34, 34f  
ossos pélvicos, 31-32, 31f, 32f  
pelve, planos e diâmetros da, 32-33, 32-33f  
órgãos reprodutores  
externos, 18-25  
períneo, 21-25, 21f, 23f  
vagina e hímen, 20-21, 20f  
vulva, 18-20, 19f  
internos, 25-31  
inervação nos, 28-29, 30f  
irrigação sanguínea nos, 28  
ligamentos, 25f, 27-28, 27f  
ovários, 29-30  
trompa uterina, 30-31, 31f  
útero, 25-26, 25f-27f  
vasos linfáticos, 28  
parede abdominal anterior, 16-18, 17f  
camada subcutânea, 16  
fáscia, 16  
inervação na, 17-18  
irrigação sanguínea na, 16-17  
pele, 16  
seções transversais de, 18f  
triângulo de Hesselbach, 17  
Androgênese, 397-398  
Anel de retração fisiológica, 413  
Anel de retração patológica, 413  
Anel transvaginal, 710-711, 711f  
Anemia aplásica, 1106-1107  
Anemia de Cooley, 1113  
Anemia de Diamond-Blackfan, 1107  
Anemia de Fanconi, 1107  
Anemia falciforme, 296  
Anemia fetal, 306-313  
aloimunização das hemácias, 306-309  
aloimunização Rh D  
prevenção de, 311-312  
dopplervelocimetria da, 221  
gravidez aloimunizada  
tratamento da, 309-311  
hemorragia materno-fetal, 312-313  
Anemia hipoplásica, 1106-1107  
gravidez, 1107  
riscos por, 1107

Anemia megaloblástica, 1104  
deficiência de ácido fólico e, 1104  
prevenção de, 1104  
tratamento de, 1104  
deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e, 1104  
na deficiência de ácido fólico, 1104  
na deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, 1104  
prevalência de, 1104  
prevenção de, 1104  
tratamento de, 1104  
Anemia não esferocítica hereditária, 1106  
Anemia perniciosa addisoniana, 1104  
Anemia perniciosa da gravidez, 1104  
Anemia(s), 1101-1107  
aplásica a hipoplásica, 1106-1107  
causas de, na gravidez, 1101-1102, 1102t  
com doença crônica, 1103-1104  
causas de, 1103  
insuficiência renal crônica e, 1103  
na gravidez, 1103  
tratamento de, 1103-1104  
deficiência de ferro, 1102-1103  
diagnóstico de, 1103  
incidência de, 1102  
preparações de ferro oral na, 1103  
terapia de ferro parenteral na, 1103  
tratamento da, 1103  
definição de, 1101, 1102f  
e crescimento fetal restrito, 878  
efeitos no desfecho da gravidez, 1102  
frequência de, na gravidez, 1101  
hemolítica. *Ver* Anemia(s) hemolítica(s)  
megaloblástica. *Ver* Anemia megaloblástica neonatal, 643  
por perda aguda de sangue, 1103  
Anemia(s) hemolítica(s) 1104-1106  
defeitos da membrana eritrocítica e, 1105-1106  
deficiências de enzimas eritrocíticas e, 1106  
esteatose aguda da gravidez e, 1105  
hemoglobinúria paroxística noturna, 1105  
hemólise autoimune e, 1104-1105  
hemólise induzida pela gravidez e, 1105  
hemólise induzida por medicamentos e, 1105  
pré-eclâmpsia e eclâmpsia, 1105  
toxinas bacterianas e, 1105  
Anencefalia, 201f, 202  
características da, 201, 201f  
fetal, 109-110  
Anestesia. *Ver também* Analgesia  
agentes parenterais, 505-507  
alívio da dor, princípios de, 505-506  
complicações de  
com cesariana, 588, 589t  
disponibilidade de, 504  
e obesidade, 968-969  
fatores de risco na, 505  
geral, 518-520. *Ver também* Anestesia geral  
mortes durante cesariana, 505t  
papel do obstetra na, 505  
para circuncisão, 633-634  
princípios gerais da, 504-506  
serviços de anestesia obstétrica, 504-505  
Anestesia geral, 518-520  
anestésicos gasosos como, 519  
aspiração e, 519-520  
fisiopatologia da, 520



- jejum, 519-520  
tratamento da, 520  
deslocamento uterino lateral durante, 518-519  
extubação, 519  
indução de, 518-519  
administração prévia de antiácidos, 518-519  
intubação, 519  
falha na, 519  
tratamento, 519  
preparação do paciente para, 518-519  
quetamina como, 518-519
- Aneuploidia**  
higromas císticos associados a, 205-206  
malformação de Dandi-Walker e, 204-205  
número de vasos umbilicais e, 122-123  
risco associado a anomalias fetais, 292*t*  
risco associado à idade para, 288*t*  
translucência nucal e, 196  
triagem de, 280  
triploidia, 263-264
- Aneurisma da artéria umbilical, 124  
Aneurisma intracraniana, 1194  
Aneurismas de Charcot-Bouchard, 761  
Anfetaminas, teratogenicidade de, 253-254  
Angelman, síndrome de, 273-274  
Angiopatia pós-parto, 769, 1192  
Angiotomografia computadorizada pulmonar (APTC), 1042-1043, 1043*f*  
Âniongap, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289
- Anomalia *body stalk*, 213  
Anomalia de Ebstein, 985  
lítio e, 250-251
- Anomalias cardíacas, metabolismo do ácido fólico e, 245-246  
Anomalias cervicais, 40  
Anomalias congêntas, e obesidade, 966-967  
Anomalias cromossômicas parentais, e aborto recorrente, 358-359  
Anomalias da parede abdominal, 212  
Anomalias do septo ventricular (ASV)  
Anomalias esqueléticas, ultrassonografia de, 217-218  
defeitos de redução de membros, 218  
displasias esqueléticas, 217  
osteogênese imperfeita, 217, 218*f*  
pé torto, 217-218
- Anomalias genitourinárias congêntas, 36-43  
anomalias da bexiga e períneo, 38  
anomalias himenais, 38  
anomalias müllerianas, 38-42  
agenesia mülleriana, 39, 39*f*  
anomalias cervicais, 40  
anomalias da trompa uterina, 42  
anomalias uterinas. *Ver* Anomalias uterinas  
anomalias vaginais. *Ver* Anomalias vaginais  
classificação de, 38*t*, 39*f*  
dietilestilbestrol, anomalias do trato reprodutivo, 42  
desenvolvimento do trato genitourinário, 36-37, 37*f*  
sistema urinário, embriologia do, 36-37  
trato genital, embriologia do, 36-37
- flexão uterina, 42-43  
antiflexão, 42  
retroflexão, 42-43  
saculação, 43, 43*f*  
torsão uterina, 43  
remanescentes mesonéfricos, 37-38
- Anomalias vaginais, 39-40  
septo transverso nas, 40  
septos longitudinais nas, 39-40  
significado obstétrico das, 39  
classificação das, 38*t*, 39*f*
- Anomalias uterinas, 40-42  
tratamento com cerclagem, 42  
útero arqueado (classe VI), 41  
útero bicornuado (classe IV), 41  
útero didelfo (classe III), 41  
útero septado (classe V), 41  
útero unicornuado (classe II), 40-41
- Anorexia, 162  
Anorexia nervosa, 1206*t*, 1211  
e aborto, 352
- Antagonistas de serotonina, para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, 1072
- Antagonistas do receptor de endotelina, teratogenicidade do, 249-250
- Antagonistas dos receptores de progesterona, na fase 2 do parto, 423
- Anteroflexão, 42
- Antiácidos, na úlcera, 1074
- Antibióticos, e contraceptivos orais, interações, 708*t*
- Antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, 1268
- Anticardiolipina, anticorpos, 1174  
desfechos adversos na gravidez, 1175  
fisiopatologia na gravidez, 1174-1175  
tratamento  
eficácia do, 1176  
na gravidez, 1175-1176
- Anticoagulação, 1036-1037  
com varfarina, 1039  
complicações da, 1039-1040  
osteoporose induzida por heparina, 1040  
trombocitopenia induzida por heparina, 1040  
e aborto, 1040  
e analgesia peridural, 516  
e parto, 1040  
heparina de baixo peso molecular e, 1038-1039  
heparina não fracionada para, 1037-1038  
novos agentes para, 1039  
trabalho de parto e parto e, 1039
- Anticoagulante lúpico, 1174
- Anticoagulantes, e contraceptivos orais, interações, 708*t*
- Anticonvulsivante(s)  
e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
metabolismo ácido fólico e, 245-246  
para epilepsia na gravidez, 246  
teratogenicidade de, 246-248
- Anticorpo Fab antidigoxina (DIF), 763
- Anticorpos anticitoplasma de neutrófilo, 1149
- Anticorpos antifosfolípídeos, 259, 1174  
e gravidez, 1174  
e tromboembolismo, 1032-1033
- Anticorpos antinucleares, 1170
- Anticorpos bloqueadores da estimulação da tireoide, 1148
- Anticorpos do grupo A de Duffy, 307
- Anticorpos Kell, 307
- Anticorpos monoclonais híbridos, 1220
- Antidepressivo(s)  
e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
para transtornos mentais na gravidez, 1208*t*
- Antidepressivos tricíclicos  
em distúrbios mentais em gravidez, 1207, 1208*t*
- Antieméticos, na hiperêmese gravídica, 1072
- Anti-Fy<sup>a</sup>, 307
- Antígeno carcinoembrionário, para câncer de colo, 1234
- Antígeno de câncer 125 (CA125), 1227  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289
- Antígeno do fator de von Willebrand, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1288
- Antígeno leucocitário humano (HLA), 98, 359-360  
trofoblastos e, 98
- Antígeno plaquetário humano, na trombocitopenia aloimune, 313-314
- Antígeno plaquetário humano 1a (HPA-1a), 313-314
- Anti-hipertensivo(s)  
e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
na pré-eclâmpsia, 749-750  
para hipertensão crônica, 1005-1007  
para hipertensão gestacional, 761-763
- Anti-histamínico(s)  
e emolientes tópicos, no prurido, 1085  
no penfigoide gestacional, 1216  
nos distúrbios dermatológicos, 1217
- Anti-inflamatório(s), agente(s)  
e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
leflunomida, 247-249  
medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, 247-248  
teratogenicidade de, 247-249
- Anti-Jk<sup>a</sup>, 307
- Antileucotrienos, para asma, 1013-1014
- Antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, 685-686
- Antioxidantes, na pré-eclâmpsia, 749-750
- Antiperoxidase, 324
- Antipsicóticos  
para distúrbios mentais na gravidez, 1208*t*  
teratogenicidade dos, 250-252
- Anti-RPN, 1172
- Antitrombina, 57, 1030  
deficiência, 1030  
desfechos nas gestações em, 1030-1031  
heparina na, 1031  
na gravidez, 1030-1031  
prevalência de, 1030  
tipo I, 1030  
tipo II, 1030  
função de, 1030
- Antitrombina III, funcional  
na gravidez não complicada, 1288  
na mulher adulta não gestante, 1288
- Antraz  
bioterrorismo e, 1258-1259  
profilaxia pós-exposição para, 1259  
sintomas de, 1259



tratamento para, 1259	Apresentação occiptotransversa direita (OTD), 438	taquicardia ventricular, 992
vacina, 184, 1259	Apresentação occiptotransversa esquerda (OTE), 438	taquicardias supraventriculares, 992
Apagamento, 412, 414 <i>f</i>	Apresentação pélvica, 434, 558-559	terapia médica na, 321-323
cervical, 414-415, 449	cesariana na, fatores para, 562-563, 562-563 <i>t</i>	bradiarritmias, 322-323
Apendicite, 1077-1080	cesariana prévia e, 560	contrações atriais prematuras, 321
cirurgia laparoscópica na gravidez para, 1079	classificação de, 559	taquiarritmias, 321-322
desfechos na gravidez, 1079-1080	completa, 559, 559 <i>f</i>	Artéria cerebral média (ACM), dopplervelocimetria da, 344-345
diagnóstico de, 1079	exame de imagem da, 561-562	Artéria ilíaca interna, ligação da, 819-820, 820 <i>f</i>
imagem por RM na, 1079, 1079 <i>f</i>	pelvimetria, 562-563	Artérias coriônicas, 94, 95
incidência de, 1077-1079	ultrassonografia, 561-563	Artérias do tronco, 96
pós-parto, 1079-1080	exame vaginal na, 560	Arterite de Takayasu, 1180
tomografia computadorizada na, 1079	fatores de risco para, 559-560	Artrite reumatoide, 1176-1178
tratamento da, 1079	feto a termo pélvico, 560-562	manifestações clínicas, 1176
ultrassonografia na, 1079	feto prematuro pélvico, 561-562	tratamento, 1176-1177
Aplasia do ducto mülleriano, aplasia renal, e displasia do somito cervicotorácico (MURCS), 39	franca, 559, 559 <i>f</i>	Artrite reumatoide juvenil, 1178
Apneia, em recém-nascidos, 625	incompleta, 559, 560 <i>f</i>	desfecho perinatal, 1178
Apolipoproteína A-I, valores laboratoriais normais	morbidade e mortalidade com	tratamento na gravidez, 1178
na gravidez não complicada, 1291	materna, 561-562	Asfixia neonatal, 638
na mulher adulta não gestante, 1291	perinatal, 561-562	Asfixia perinatal, 491
Apolipoproteína B, valores laboratoriais normais	parto da	Asma, 1011-1015
na gravidez não complicada, 1291	analgesia para, 570-571	aguda, tratamento da, 1015
na mulher adulta não gestante, 1291	anestesia para, 570-571	avaliação clínica da, 1013-1014
Apolipoproteína H, 1173	aumento do trabalho de parto na, 562-563	classificação de gravidade, 1012 <i>t</i>
Aponeuroses, 16	cesariana, 562-563, 562-563 <i>t</i>	crônica, tratamento de, 1013-1015
Apoplexia uteroplacentária, 797, 797 <i>f</i>	conduta no trabalho de parto na, 562-564	e trabalho de parto e parto, 1015
Apresentação cefálica, 433-434	extração pélvica parcial, 562-565, 563-566 <i>f</i>	efeitos fetais dos medicamentos, 1013-1014
posição longitudinal, 434 <i>f</i>	aprisionamento da cabeça derradeira, 567, 569 <i>f</i>	estágios clínicos da, 1012-1014, 1012 <i>f</i>
Apresentação composta, 469-470, 470 <i>f</i>	braço nugal, 564-565	estimulante alérgico ambiental e, 1012
etiologia da, 469	fórceps para cabeça derradeira, 567, 568 <i>f</i>	fisiopatologia da, 1012
incidência da, 469	manobra de Mauriceau, 565-567, 567 <i>f</i>	gravidez e, 1013-1014
prognóstico da, 469-470	manobra de Prague modificada, 564-566, 566 <i>f</i>	desfechos da, 1013-1014
tratamento da, 469-470	extração pélvica total, 562-563	efeitos da, 1013
Apresentação córmica, 437, 468	pélvica completa/incompleta, 567-568, 569 <i>f</i>	resposta fetal à hipoxemia materna, 1013-1014
negligenciada, 470 <i>f</i>	pélvica franca, 568-571, 569 <i>f</i>	tratamento de
Apresentação de face, 436 <i>f</i> , 466-468, 466-467 <i>f</i>	indução do trabalho de parto na, 562-563	abordagem em etapas, 1013-1014 <i>f</i>
diagnóstico de, 466-467	movimentos cardinais com, 563-564	antileucotrienos para, 1013-1014
edema e, 467-468	parto pélvico espontâneo, 562-563	β-agonistas inalados para, 1013-1015
etiologia de, 466-467	vaginal, métodos de, 562-563	corticosteroides inalados para, 1013-1015
mecanismos de trabalho de parto na, 466-468, 467-468 <i>f</i>	prevalência de, 558, 559 <i>f</i>	<i>cromones</i> para, 1013-1015
tratamento de, 467-468	trivial, 559	teofilina para, 1015
Apresentação de frente, 467-468, 468 <i>f</i>	versão para, 570-571	volume expiratório forçado em 1 segundo na, 1013-1014
diagnóstico de, 468	versão cefálica externa, 570-571	Aspartato aminotransferase (AST)
etiologia de, 468	versão podálica interna, 571	valores laboratoriais normais
mecanismos do trabalho de parto, 468	Aquaporinas, 410	na gravidez não complicada, 1289
posterior, 468 <i>f</i>	Aracnoidite, bloqueio raquidiano (subaracnoide) e, 511-512	na mulher adulta não gestante, 1289
Apresentação fetal, 433-434	Aranhas vasculares, 51	Aspiração, 519-520
diagnóstico de, 437-438	Arborização do muco cervical, 49 <i>f</i>	fisiopatologia de, 520
gestações únicas, 434 <i>t</i>	ARF. <i>Ver</i> Ablação por radiofrequência (ARF)	jejum, 519-520
Apresentação fetal, no início do trabalho de parto, 460-461	Argatroban, para trombocitopenia induzida por heparina, 1040	tratamento de, 520
Apresentação fletida, 435 <i>f</i> -436 <i>f</i>	Arginina vasopressina (AVP), 144-145	Aspiração manual a vácuo, no aborto, 368-369
Apresentação occiptopúbica, 438-443	da hipófise fetal, 141	Aspiração menstrual, no aborto, 368-369
descendente, 439	Armazenamento de ferro, 55	Assinclitismo, 439, 441 <i>f</i>
encaixe, 439	Aromatase, deficiência de	anterior, 439, 441 <i>f</i>
esquerda, 440 <i>f</i> , 442 <i>f</i>	e padrão de crescimento do adulto, 110	posterior, 439, 441 <i>f</i>
expulsão, 443	feto-placentária, 110	Ataque isquêmico transitório (AIT), 1191
extensão, 442-443	Arritmia(s), 991-992	Atazanavir, 1280
flexão, 439, 441 <i>f</i>	bradiarritmias, 991-992	Atelectasia, e febre puerperal, 682
mecanismo de trabalho de parto para, 442 <i>f</i> -443 <i>f</i>	cardíaca, 481-482	Atitude ou postura fetal, 434
rotação externa, 443	intervalo QT prolongado, 992	Ativação uterina, na fase 2 do parto, 423-424
rotação interna, 442		Ativador de plasminogênio no tecido recombinante (rtPA), 1192
Apresentação occiptossacra, 443-444		Ativador do plasminogênio tecidual

valores laboratoriais normais  
ativador de plasminogênio tecidual (tPA), 57, 994



- na gravidez não complicada, 1288
- na mulher adulta não gestante, 1288
- Atividade de plasmínia, após o parto, 809
- Atividade física, efeito da, na prevenção da pré-eclâmpsia, 749-750
- Atividade uterina
- normal, 499
  - padrões de, 497-499
  - unidades de Montevideu para, 497-498
  - vigilância intraparto da, 497-500
- Atonia uterina
- agentes uterotônicos para, 785-786
  - sangramento não responsivo a, 786-787
  - alta paridade e, 785
  - após eliminação da placenta, 784-785
  - avaliação e tratamento da, 785
  - compressão bimanual para, 786, 786f
  - e extração manual da placenta, 784, 784f
  - fatores de risco para, 785
  - hemorragia com, 784-785
  - hemorragia pós-parto por, 524
  - indução/aumento do trabalho de parto e, 785
  - primiparidade e, 785
  - procedimentos cirúrgicos para controle da hemorragia por, 787
  - útero distendido e, 785
- Atosibana, para trabalho de parto prematuro, 853-854
- Atresia de coana, 1149
- Atresia duodenal, 214, 214f
- Atresia esofágica, 214
- Atresia jejunal, 212-213
- Atresia pulmonar, 211
- Atribuição de gênero, no nascimento, 147
- Atrofia, de extremidades inferiores, 1240f
- Atrofia amarela aguda. *Ver* Esteatose aguda da gravidez
- Aumento uterino, 47
- durante a gravidez, 46-47
- Ausculat cardíaca, normal, 58
- Autoanticorpos estimulantes da tireoide, 1148
- Autoanticorpos microssomais da tireoide, 1148. *Ver também* Antiperoxidase
- Autorregulação, 814
- Avaliação do comprimento cervical, e risco de parto prematuro, 843-844
- First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER), ensaio, 206, 294
- Avaliação fetal, 335-346
- aplicação clínica, 336-337
  - cardiotocografia basal, 338
  - anormal, 340
  - desacelerações durante, 340-341
  - falso-normal, 341
  - intervalo entre testes, 340
  - não reativa, 340f
  - normal, 339-340
  - reativa, 339f
- da aceleração da frequência cardíaca fetal, 339, 339f
- da respiração fetal, 337-338, 337f
- dopplervelocimetria, 343-345
- da artéria cerebral média, 344-345
  - da artéria uterina, 345
  - do ducto venoso, 345
  - velocidade do fluxo sanguíneo, 344-345
  - velocimetria da artéria umbilical, 344-345
- estimativa do volume de líquido amniótico, 343-344
- movimentos fetais, 335-336
- perfil biofísico, 341-344
- componentes do, 342t
  - escore, interpretação do, 342t
  - modificado, 343-344
- teste pré-natal atual, 345-346
- recomendações, 345-346
  - significado do, 345-346
  - temas do, 346
- teste de estresse de contração, 338
- interpretação do, critérios para, 338t
- testes de estimulação acústica, 341
- visão geral, 335
- Avaliação fetal, na gravidez gemelar, 912-913
- maturidade pulmonar na, 912-913
  - teste de saúde fetal, 912-913
- Azatioprina
- na colite, 1076
  - na doença de Crohn, 1077
- Bacillus anthracis*, 1258
- Baço, 57-58
- Bacteremia gonocócica, 1270
- Bacteriúria, assintomática, 1053-1054, 1054t
- diagnóstico de, 1053
  - incidência de, 1053
  - prevalência de, 1053
  - significado de, 1053
  - tratamento de, 1053-1054, 1053t
- Baixo peso ao nascer, definição de, 3
- Balão, tamponamento com, 1094
- para tratamento da atonia uterina, 786-787
- Balão de Bakri, para hematoma paracervical, 790-791
- Balão de Bakri pós-parto, 786
- Balão intrauterino, para hemorragia pós-parto, 786, 786f
- Banco de sangue de cordão umbilical, cuidados pré-natais e, 188-189
- Base delta, 629, 629f
- Basófilos, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1287
  - na mulher adulta não gestante, 1287
- Bayley Mental Index, 326
- Behavioral Risk Factor Surveillance System, 173-174
- Benadril, em distúrbios dermatológicos, 1217
- Benzodiazepínico(s)
- e contraceptivos orais, interações, 708t
  - nos transtornos de ansiedade, 1210
- Betamiméticos, 571
- Bexaroteno, teratogenicidade de, 252-253
- Bicarbonato, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1289, 1292
  - na mulher adulta não gestante, 1289, 1292
- Bicitra, antes da cesariana, 590
- Bilirrubina
- conjugada, valores laboratoriais normais
  - na gravidez não complicada, 1289
  - na mulher adulta não gestante, 1289
- não conjugada, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1289
  - na mulher adulta não gestante, 1289
- total, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1289
  - na mulher adulta não gestante, 1289
- Bioensaio, para detecção de coagulopatia, 810
- Biometria fetal, 198-199, 198f
- circunferência abdominal, 198f, 199
  - circunferência da cabeça, 198
  - comprimento do fêmur, 198f, 199
  - diâmetro biparietal, 198
  - diâmetro occipúcio-frontal, 198
- Biópsia da vilosidade corial (BVC), 299-300
- complicações da, 299-300
  - defeitos de redução dos membros e, 299-300
  - hipogenesia do braço oromandibular e, 299-300
  - limitação da, 299-300
  - técnica, 299-300
  - transcervical, 299-300f
- Biópsia do blastômero, 301, 302f
- Biópsia renal, durante gravidez, 1052
- Bioterrorismo, 1258-1259
- agentes de, 1259
  - antraz, 1258-1259
  - varíola, 1258
- Blastocisto, 89, 90f. *Ver também* Trofoblasto
- formação do, 89f
  - implantação, 89-90
  - implantação inicial, 96f
  - inicial, 89
- Blastômeros, 89
- Blastomicose, 1018-1019
- Bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico, 1160
- fenoxibenzamina, 1160
- Bloqueadores do canal de cálcio
- para hipertensão crônica, 1006
  - para trabalho de parto prematuro, 853-854
- Bloqueio atrial bigeminado, 321
- Bloqueio cardíaco congênito, 322
- Bloqueio paracervical, 508-509
- Bloqueio podendo, 508-509
- infiltração local do, 509f
- Bloqueio raquidiano (subaracnoide), 509-513
- cesariana, 510-511
  - complicações, 510-511, 510-511t
  - aracnoidite e meningite, 511-512
  - bloqueio raquidiano alto, 511-512
  - cefaleia por punção pós-dural, 511-512
  - convulsões, 511-512
  - disfunção da bexiga, 511-512
  - hipotensão, 510-512
  - contraindicações para, 511-513
  - parto vaginal, 509-511
- Bloqueio raquidiano total, 513-514
- Bloqueios nervosos, 506-519
- agentes anestésicos, 506-508
  - analgesia peridural, 512-517
  - bloqueio paracervical, 509
  - bloqueio podendo, 508-509
  - bloqueio ráqui (subaracnoide), 509-513
  - contínuo, durante o trabalho de parto, 517
  - bloqueios regionais neuraxiais, 509-510
  - técnicas ráqui-peridural combinadas, 517
- Bloqueios regionais neuraxiais, 509-510
- contraindicações absolutas para, 511-512t
- Bócio, 1149
- Bolsa anterior
- de líquido amniótico, 415
  - dilatação cervical durante trabalho de parto, 427f
- Pouchite*, 1077
- Borrelia burgdorferi*, 1254



Bradiarritmia(s), 991-992  
tratamento clínico, 322-323  
Bradycardia neonatal, 538  
Braquicefalia, 198  
Broncodilatadores, e contraceptivos orais, interações, 708t  
*Brucella abortus*, 352  
Bulbos sinovaginais, 37  
Bulhas cardíacas, fetais, 176-177  
Bulimia, 162  
Bulimia nervosa, 1206t, 1211  
e aborto, 352  
*Burkholderia cepacia*, 1021-1022  
Butorfanol, 505-506

**CA125. Ver Antígeno de câncer 125 (CA125)**

Cabeça e pescoço, ultrassonografia da, 204-206  
fendas faciais, 205  
higroma cístico, 205-206  
Cabeça fetal, 139-140  
circunferência da, 140  
fontanelas e suturas da, 139f  
tamanho da, 139  
Cadeira de parto, 462  
Cafeína  
consumo de, cuidados pré-natais e, 186-187  
e contraceptivos orais, interações, 708t  
efeito da, no crescimento fetal, 879  
para cefaleia, 511-512  
Calcificação, placentária, 120  
Cálcio, 135  
excreção em 24 horas, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1292  
na mulher adulta não gestante, 1292  
ionizado, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289  
metabolismo do, 54  
na gravidez, 180-181  
suplementação de  
para prevenção de pré-eclâmpsia, 749-750  
total, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289  
Calcitonina, 1157  
Cálculos renais, 1056. *Ver também* Nefrolitíase  
Calmodulina, 416-417  
Camada de Nitabuch, 88, 804-806  
Camada subcutânea, 16  
*Campylobacter fetus*, 352  
Canais de junções de hiato, subunidades de proteínas de, 419  
Canais de K<sup>+</sup>, isoforma 3 (SK3), 416-417  
Canal anal, 23-24, 23f  
Canal de Alcock, 25  
Canal do nascimento, 456f  
lesões do, e hemorragia, 788-789  
lacerações cervicais, 789-791, 790-791f  
lacerações vulvovaginais, 788-789  
lesões da cinta do elevador, 789  
Canal maki-K, 418  
Canal arterial, persistente (patente), 984-985  
Canal vaginal, 21  
versus pré-eclâmpsia-eclâmpsia, 1171  
Câncer  
contraceptivos orais e, 709-710  
radioterapia para, na gravidez, 1220

Câncer cervical  
contraceptivos orais e, 709  
invasivo, 1223-1224  
parto e, 1224  
prognóstico com, 1223-1224  
RM sagital ponderada em T-2, 1224f  
traquelectomia radical, gravidez após, 1224  
tratamento de, 1223-1224  
radioterapia, 1224  
tratamento cirúrgico, 1224  
Câncer da tireoide, 1231  
Câncer de colo, 1233-1234  
gravidez e, 1234  
sintomas de, 1234  
tratamento de, 1234  
Câncer de mama, 1229-1231  
Câncer do trato gastrointestinal, 1233-1234  
câncer de colo, 1233-1234  
Síndrome de Zollinger-Ellison e, 1234  
tumores de Krukenberg, 1234  
Câncer endometrial, 1226  
contraceptivos orais e, 709  
Câncer na infância, risco de, exposição fetal e, 932  
Câncer ovariano, 1228-1229  
contraceptivos orais e, 709  
esterilização tubária e, 722  
*Candida albicans*, 1276  
CAP. *Ver* Contração atrial prematura (CAP)  
Capacidade inspiratória, 62  
Capacidade pélvica, 463-465  
contração de entrada, 463-464  
contração de saída, 464-465  
estimativa de, 464-465  
porção média da pelve contraída, 463-465  
Capacidade pulmonar total, 62  
Capacidade residual funcional (CRF), 62  
*Caput succedaneum*, 444, 470-471, 646-647  
em recém-nascidos logo após o parto, 444f  
formação do, 444f  
Caracteres de limiar, 273-275, 274-275f  
Carbamazepina  
efeitos teratogênicos da, 1190t  
para transtornos bipolares, 1208t  
Carbamazepina, oxacarbazepina  
efeitos teratogênicos do, 1190t  
Carbetocina, 595  
para hemorragia pós-parto, 547  
Carboprosta  
para hemorragia pós-parto, 547  
para tratamento da atonia uterina, 785  
Carboximaltose férrica, na anemia, 1103  
Carcinoma *in situ* (CIS), 1223  
Cardiopatía  
arritmias, 991-992  
cianótica, 985-986  
classificação clínica da, 976  
complicações pós-parto e, 978-980  
congénita, 976, 977t, 984-986  
defeitos no tubo neural, 159  
metabolismo do ácido fólico e, 245-246  
nos descendentes, 976  
correção cirúrgica, 979-981  
doenças da aorta, 992-994  
endocardite infecciosa, 990-992  
hipertensão pulmonar e, 986-987  
isquêmica, 994-995

materna, 973-974  
achados clínicos na, 974, 974-975f, 974-975t  
aconselhamento pré-concepção na, 177-178, 976  
classe I, 976  
classe II, 976  
classe III, 976  
classe IV, 976, 978-979  
classificação clínica da, 976  
complicações da, na gravidez, indicadores de, 976  
considerações fisiológicas com, 973-974, 974t  
diagnóstico de, 974-976, 974-975f, 974-975t  
e contracepção, 979-980  
e esterilização, 979-980  
e risco de cardiopatia no feto, 976, 977t  
e trabalho de parto e parto, 978-979  
ecocardiografia na, 976  
eletrocardiograma na, 976  
isquêmica, 994-995  
morbidade obstétrica com, 973  
radiografia de tórax na, 976  
taxa de mortalidade para, 973, 977t  
tratamento de, 978-980  
pós-parto, 978-980  
puerpério, 978-979  
valvular, 981-984  
miocardiopatias, 987-990  
obesidade e, 961, 963, 963t  
tratamento da, na gravidez, 977-979  
classe I, 978-979  
classe II, 978-979  
tratamento periparto de, 977-980  
esterilização e contracepção, 978-980  
puerpério, 978-980  
trabalho de parto e parto, 978-979  
valvar, 981-984  
Cardiotocografia basal, 338  
aceleração da frequência cardíaca fetal, 339  
anormal, 340  
desacelerações durante, 340-341  
falso-normal, 341  
intervalo entre testes, 340  
não reativa, 340f  
normal, 339-340  
reativa, 339f  
Cardiotocograma terminal, 340  
Cariotipagem, na avaliação de natimortos, 663-665  
Cariótipo  
anormal, 150  
higromas císticos e, 206  
nomenclatura para, 260t  
trissomia do 21, 261, 262f  
Cariótipo 45,X, 263-265, 314-315, 352  
Cariótipo 46,XX, 148-149, 398  
Cariótipo 47,XXI, 264-265, 358-359  
Cariótipo 47,XXX, 264-265  
Cariótipo 69,XXI, 398  
Carúnculas mirtiformes, 668  
Cateter central inserido periféricamente (PICC), 1070  
Cateter da artéria pulmonar (CAP), 941-942  
Cateteres transcervicais, para indução do trabalho de parto, 528-529



Cateterização intracardiaca fetal, 331	Certidões de nascimento, 2	taxa de, 598-599
<i>Cavum</i> do septo pelúcido (CSP), 198, 200	revisão na, 2, 3t	técnica para, 600-604, 600f-602f
Caxumba, 1242	Certolizumabe, na doença de Crohn, 1077	e infecção da ferida abdominal, 686-687
Cefaleia, 1187-1189	Ceruloplasmina, valores laboratoriais normais	e metrite, 683
classificação de, 1188t	na gravidez não complicada, 1289	e ruptura uterina, 791-792
em salvas, 1189	na mulher adulta não gestante, 1289	e trato genital fistulas, 1064-1065
enxaqueca, 1188-1189	Cervidil, para amadurecimento cervical, 526, 526f	eletiva, 588
na gravidez, 1188	Cesariana (a termo), origem da, 587	macrossomia e, 886-887
tipos, 1188	Cesariana, 587, 1282	na pré-eclâmpsia, 750-751
tratamento de, 1188-1189	adesões após, 597	escolha da paciente na, 589
prevalência de, 1187-1188	administração de líquidos intravenosos para, 603-604	flebite séptica na, 689
tensional, 1188	analgesia peridural na, 514-515, 516f	fratura craniana com depressão após, 647, 647f
Cefaleia por punção pós-dural, 511-512	anterior	história pregressa de, 587
Cefaloccele, 201-202	controvérsias relacionadas à, 609-611	idade materna e, 587
Cefaloematoma(s), 646-647	e apresentação pélvica, 560	indicações para, 588-589, 588t
e <i>caput succedaneum</i> , 646-647	e ruptura uterina, 617-618	indução do trabalho de parto e, 524, 588
Cefalosporina	e síndromes de placenta acreta, 806-807	infecção após, prevenção de, 590-591
antes da cesariana, 590	e tentativas de trabalho de parto, 610-611, 611t	infiltração local para, 517-519
para bacteriúria assintomática na gravidez, 1053t	candidatas para, 612-615	lesões associadas à, 645-646. <i>Ver também</i>
Cefazolina, antes da cesariana, 590	riscos maternos, 610-612, 611t	Lesões do recém-nascido
Cegueira occipital, na pré-eclâmpsia, 744	riscos maternos <i>versus</i> fetais, 612	litígio por negligência e, 588
Célula de Sertoli, 146f	ruptura uterina na, 610-611, 611t	monitoramento eletrônico fetal e, 587
Célula germinativa primordial, 146f	a termo, origem da, 587	morbidade febril após, 590
Células da mucosa endocervical, 48-49	placenta prévia e, 801	morbidade neonatal com, 589
Células epiteliais endocervicais, durante gravi-dez, 410	trabalho de parto e considerações sobre o parto, 615	mortalidade e morbidade materna com, 588-589, 588t
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), 1221	amadurecimento cervical e estimulação do trabalho de parto, 615-616	mulheres epiléticas e, 1190
Células mesenquimais, do âmnio, 99-100	analgesia peridural , 616	múltiplas repetidas, complicações com, 618, 618f
Células <i>natural killer</i> (NK)	consentimento informado, 615	no limite da viabilidade, 834, 834f
decíduas, 88, 93	cuidados intraparto, 615	no paciente de trauma, 955
maternas, 97	exploração da incisão uterina, 616	nos Estados Unidos, 587-588
uterinas, 98	versão cefálica externa, 616	nulíparas e, 587
Células T-citotóxicas (Tc) 1, 56	antimicrobianos, administração de, 590	obesidade e, 464-465, 545, 588, 964-965
Células T-helper (Th), 56	a pedido da mãe, 589	materna, 966-967
Cerclagem	assepsia vaginal após, 591	prevalência de, 961
e prevenção de nascimento prematuro, 844	bloqueio anestésico local para, 518-519f	para apresentação pélvica, 587
na insuficiência cervical, 361-364, 362-363f	bloqueio raquidiano (subaracnoide) na, 510-511	para desconforto fetal e, 587
cerclagem transabdominal, 362-364	coagulopatia de consumo e, 798. <i>Ver também</i>	para fetos grandes, 541
complicações de, 362-364	Coagulopatia de consumo	para gestação multifetal, 918-919
McDonald, 362-363f	colocação de DIU após, 700	parto vaginal após, 587, 609-611, 618-619, 619t
Shirodkar modificado, 362-363f	com ressuscitação cardiopulmonar, 956-957	obesidade e, 964-966
Cerclagem transabdominal, 362-364	complicações anestésicas com, 588, 589t	pele da parede abdominal na, preparação pré-operatória da, 591
Cérebro	complicações maternas com, 588, 589t	perimorte, 587
na pré-eclâmpsia, 742-743	cuidados de recuperação imediata após, 603-604, 604-605t	peritonite e, 687
alterações visuais e cegueira, 744, 744f	cuidados hospitalares até a alta	placenta prévia e, 803-806
edema cerebral, 745	analgesia para controle da dor, 604-605	preparação da paciente para
exames de neuroimagem, 744, 744f	deambulação e cuidados com a ferida, 604-606	consentimento informado, 590
fisiopatologia cerebrovascular, 742-743	funções da bexiga e intestinos, 604-605	cuidados perioperatórios, 590
fluxo sanguíneo cerebral, 743	sinais vitais e hidratação venosa, 604-605	momento da cesariana agendada, 590
lesões neuroanatômicas, 742-743, 742-743f	definição de, 587	prevenção de infecção, 590-591
manifestações neurológicas, 743-744	diminuição no parto a fórceps e, 587	segurança cirúrgica, 591
peptídeos natriuréticos do, 422-423	diminuição no parto vaginal após cesariana e, 588	viabilidade do parto, 589-590
Cérebro e medula espinal, ultrassonografia de, 200-205	distúrbios do soalho pélvico e, 536	primária, 587
corpo caloso, agenesia do, 203, 203f	do segundo gêmeo, 918-919	secundária, 587
defeitos do tubo neural, 201-202	e alta hospitalar, 605-606	síndrome de Ogilvie após, 1077-1078
diastematomyelia, 200	e febre puerperal, 682	síndromes de placenta acreta e, 804-808
hemivértebra, 200-201	e histerotomia periparto, 587	subsequente, 588
holoprosencefalia, 203-205, 203f	cistotomia com, 603-604, 603-604f	taxa de, 587, 610-611f
malformação de Dandi-Walker, 204-205, 204-205f	complicações de, 598-600	aumento da, razões para, 587-588
sequência de regressão caudal, 204-205	indicações para, 598-599, 598-599t	técnica para, 591
teratoma sacrococcígeo, 204-205, 204-205f		barreira de adesão, colocação de, 597
ventriculomegalia, 202-203		fechamento abdominal, 597-598
visão transtalâmica, 200, 200f		histerotomia, 592-597
		incisão abdominal, 591-592



incisão clássica, 598, 598-599*f*  
incisão transversal inferior para cesariana, 592-593, 592*f*, 593*f*  
incisão uterina, 593-594, 594*f*  
incisão vertical, 592  
incisões transversais, 591-592  
parto da placenta, 596, 596*f*  
parto de feto, 594-596, 595*f*, 596*f*  
reparo uterino, 596-597, 597*f*  
técnica de Joel-Cohen e Misgav-Ladach, 598  
tratamento periparto, 603-606  
trauma fetal na, 589  
tromboembolismo na, risco de, 588, 590  
trombopprofilaxia e, 1045, 1045*t*  
vantagem da, 588-589  
Cesariana a pedido da mãe (CAPM), 9, 589, 609  
Cetirizina, nas doenças dermatológicas, 1217  
Cetoacidose diabética, na gravidez, 113, 1132-1133, 1132-1133*t*  
CHAOS. *Ver* Sequência de obstrução congênita de vias aéreas superiores (CHAOS)  
Childhoof Cancer Survival Study (CCSS), 1220, 1221  
*Chlamidia trachomatis*, 174, 175, 352, 365-366, 1253, 1270  
    profilaxia para, na vítima de violência sexual, 952*t*  
    risco de infecção pós-parto a partir de, 683  
    tratamento da, 1270-1271  
*Chlamydomphila pneumoniae*, 1016  
Clorfeniramina, nas doenças dermatológicas, 1217  
Choque hipovolêmico  
    descolamento prematuro de placenta e, 797  
    hemorragia e, 814-815  
    reposição de sangue no, 815-819  
        agentes hemostáticos tópicos, 817-818  
        coagulopatia dilucional, 816-817  
        complicações com transfusões, 817-819  
        concentrado de hemácias, 816-818  
        crioprecipitado e concentrado de fibrinogênio, 817-818  
        fator VII recombinante ativado, 817-818  
        plaquetas, 817-818  
        plasma fresco congelado, 817-818  
        produtos de componentes do sangue, 815-817, 816-817*t*  
        salvamento celular, 817-818  
        substitutos de hemácias, 818-819  
        tipo e triagem *versus* prova cruzada, 816-817  
        transfusão autóloga, 817-818  
    ressuscitação hídrica no, 815  
    tratamento imediato no, 815  
Choque séptico  
    fase fria do, 948  
    fase quente do, 947  
    seps e, 947  
Chumbo, teratogenicidade de, 250-251  
Ciclicidade do sono, 336  
Ciclo endometrial, 84-86  
    controle de gonadotrofinas do, 81*f*  
    fase folicular de, 80-82, 81*f*, 82*f*  
    fase proliferativa (pré-ovulatória) da, 84-85  
    fase secretória (pós-ovulatória) da, 85  
    menstruação, 85-86  
        eventos anatômicos durante, 86  
        intervalo modal da, 86

    mecanismos líticos na, ativação do, 86  
    prostaglandinas e, 86  
    sangramento endometrial, 86  
Ciclo ovariano, 80-84  
    controle de gonadotrofina do, 81*f*  
    fase folicular, 80-82, 81*f*, 82*f*  
    fase lútea, 82-83  
    função de estrogênio e progesterona, 83-84  
    janela de seleção do, 81  
    ovulação, 82  
    produção de hormônios esteroides, 82*f*  
    produção de progesterona, 83  
Ciclofosfamida, 248-249  
    na miastenia grave, 1196  
Ciclo-oxigenase-1 (COX-1), 422  
Ciclo-oxigenase-2 (COX-2), 422  
Ciclopentiazida, e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
Ciclosporina  
    e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
    na colite, 1076  
    na doença de Crohn, 1077  
    na psoríase, 1217  
    para receptores de transplante renal, 1057  
Cilastatina, 685-686  
Cilossoma. *Ver* Anomalia *body stalk*  
Cimetidina, na doença de refluxo, 1073  
Cintilografia pulmonar, em mulheres grávidas, 934  
Cintilografia ventilação-perfusão, para embolia pulmonar, 1043, 1043*t*  
Circulação fetal, na placenta, 95-96  
Circulação materna, 96-97  
Circulação materno-placentária, fisiologia da, 96-97, 97*f*  
Circuncisão, neonatal, 633  
    anestesia para, 633-634  
    complicações, 634  
    ferramentas para, 634*f*  
    técnica cirúrgica para, 634, 634*f*  
Circunferência abdominal (CA), 198*f*, 199  
Circunferência craniana (CC), 198  
Cirrose, 1093-1094  
    complicações da, 1093  
    criptogênica, 1093  
    de Laënnec, 1093  
    e gravidez, 1093  
    e varizes esofágicas, 1093  
    hipertensão porta e, 1093  
    manifestações clínicas da, 1093  
    pós-necrótica, 1093  
    tratamento da, 1093-1094  
Cirurgia aberta fetal, 325-327  
    cirurgia da mielomeningocele, 325-327  
        benefícios e riscos para, 326*t*  
        *versus* reparo pós-natal, 326*t*  
    para massas torácicas, 327  
    para teratoma sacrococcígeo, 327, 327*f*  
    riscos com, 325  
Cirurgia bariátrica, para obesidade, 969-970  
    gravidez e, 969  
    procedimentos restritivos na, 969  
    procedimentos restritivos para má absorção na, 969  
    recomendações para, 969-970  
Cirurgia de mielomeningocele, 325-327  
    benefícios e riscos de, 326*t*  
    *versus* reparo pós-natal, 326*t*

Cirurgia fetoscópica, 327-329  
    para hérnia diafragmática congênita, 328-329  
    para síndrome de transfusão feto-fetal, 327-328, 328*f*  
Cirurgia reconstrutiva da pelve, anterior, e parto vaginal, 545-546  
Cistite, 1054  
Cistos de Naboth, 174  
Cistos do ducto de Gartner, 37-38  
Cistos hepáticos, com doença policística renal, 1058  
Cistos teca-luteínicos, 50  
Cistotomia  
    histerotomia cesariana e, 603-604  
    reparo da, 603-604, 603-604*f*  
Citocina(s)  
    na decídua, 428  
    trabalho de parto prematuro e, 839-840  
Citocinas tipo th2, 1239  
Citomegalovírus (CMV), 1245-1248  
    diagnóstico pré-natal de, 1247-1248  
    ganciclovir intravenoso para, 1248  
    gravidez e infecção por, 1246-1247  
    infecção fetal por, 1247  
        sintomática, 1247  
    infecção materna por, 1247  
        prevenção de, 1248  
        tratamento de, 1248  
Citosina-guanina-guanina (CGG), 271-273  
Citotrofoblastos, 90  
Clampe umbilical com pinçamento duplo (Hollister), 539  
Claritina, nas doenças dermatológicas, 1217  
Cleidotomia, 544  
Clindamicina, antes da cesariana, 590  
Clitóris, 19  
    anomalias, 38  
Cloasma, 51  
Cloranfenicol, 248-249  
Clorfeniramina, nas doenças dermatológicas, 1217  
Cloro, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1289  
    na mulher adulta não gestante, 1289  
*Clostridium perfringens*, 357-358  
    infecção por, e aborto séptico, 814  
*Clostridium sordellii*, 357-358  
    infecção, e aborto séptico, 814  
Coagulação, 57  
    marcadores de ativação, na pré-eclâmpsia, 747  
Coagulação intravascular, descolamento prematuro de placenta e, 797  
Coagulação intravascular disseminada, 797  
Coagulopatia de consumo, 797  
    alterações da coagulação na gravidez, 809  
    ativação patológica da coagulação e fibrinólise na, 809-810, 809*f*  
        hemólise microangiopática, 810  
        produtos de degradação da fibrina, 810  
        via extrínseca, 809  
        via intrínseca, 809  
avaliação e tratamento na, 810-811  
    defeitos da hemostasia na, identificação de, 810  
    fibrinogênio e produtos de degradação na, 810-811  
    tempos de protrombina e tromboplastina parcial na, 811  
    trombocitopenia na, 811



- descolamento prematuro de placenta e, 797, 808, 811
- diagnóstico de, 810, 810*t*
- e morte fetal e parto tardio, 811, 811*f*
- embolia de líquido amniótico e, 812-814
- incidência de, 808-809
- púrpura fulminante e, 814
- seps e, 814
- síndrome de pré-eclâmpsia e, 811
- taxa de mortalidade materna com, 809
- taxa de mortalidade perinatal com, 809
- Coagulopatia dilucional, transfusão massiva e, 816-817
- Coartação da aorta, 993-994
- Cobre, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1290
  - na mulher adulta não gestante, 1290
- Cobre 7, 697. *Ver também* Dispositivos intrauterinos (DIUs)
- Cocaína, teratogenicidade da, 253-254
- Coccidioidomicose, 1018-1019
- Colágeno
- alterações de conformação no, 409
  - composição do, 410
  - intersticial, do âmnio, 100
- Colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), 1096
- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), 1069, 1096, 1097
- Colar de contas, 713
- Colecistite, 1095-1096
- aguda, 1095
  - colangiopancreatografia endoscópica retrógrada na, 1096
  - durante a gravidez, 1095-1096
  - tratamento cirúrgico da, 1096
- Colelitíase, 1095-1096
- Colestase, na gravidez, 1084
- clínica apresentação da, 1085
  - desfechos na gravidez na, 1086
  - incidência de, 1085
  - patogênese da, 1085
  - tratamento de, 1085-1086
- Colestase intra-hepática da gravidez, 1214
- Colesterol
- e esteroidogênese suprarrenal fetal, 109-110
  - e produção de progesterona placentária, 106-107
  - síntese hepática de, 141
  - total, valores laboratoriais normais
    - na gravidez não complicada, 1291
    - na mulher adulta não gestante, 1291
- Colite pseudomembranosa, 1075
- Collaborative Review of Sterilization (CREST), estudo, 721-722
- Colo, 26, 26*f*, 408
- amolecimento, 409
  - avaliação do, 449
  - câncer cervical invasivo, 1223-1224
  - componentes celulares do, 410
  - consistência do, 449
  - desfavorável, 867-868
  - estiramento mecânico da, 412
  - fisiologia do, 48-49
    - eversão da gravidez, 48, 48*f*
    - prolapso de órgão pélvico, 49  - funções do, 409
  - neoplasia epitelial, 1221-1223
    - conização cervical, 1223
    - diretrizes de triagem, 1221-1222
    - gravidez e
      - citologia cervical durante, 1222-1223
      - diretrizes da ASCCP, 1222*t*
      - neoplasia intraepitelial cervical, 1223
      - papilomavírus humano em, 1221-1222
      - oncogênico, 1222
      - vacinação para, 1222  - pólipo endocervical, 1221
  - posição do, 449
- Colocação de *shunt* tóraco-amniônico, 329-330, 330*f*
- Colocação de *shunt* urinário, 330-331
- Colonoscopia, 1069
- Colostro, 50, 672
- Colporrexia, 789
- Combivir*, 1280
- Complemento C3, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1291
  - na mulher adulta não gestante, 1291
- Complemento C4, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1291
  - na mulher adulta não gestante, 1291
- Complexo cúmulo oócito, ovulado, 83
- Complexo do esfíncter anal, 24
- Complexo membro-corpo-parede. *Ver* Anomalia *body stalk*
- Complexo principal de histocompatibilidade (MHC), antígenos
- citotrofoblastos extravilosos e, 98
  - trofoblastos e, 98
- Complicações puerperais
- infecções mamárias, 691-692
  - infecções puerperais, 682-691
    - abscessos anexos, 687
    - febre puerperal, 682
    - fleimão parametrial, 687-688, 687*f*, 688*f*
    - infecção uterina, 683-686
    - infecções perineais, 689-690
    - infecções por incisões abdominais, 686-687
    - peritonite, 687
    - síndrome do choque tóxico, 690-691
    - tromboflebite pélvica séptica, 688-689
- Componente anti-inflamatório da gravidez, 56
- Compressa pélvica em forma de guarda-chuva, 821, 821*f*
- Compressão bimanual, para atonia uterina, 786, 786*f*
- Comprimento do fêmur (CF), 198*f*, 199
- Comprimento vértice-nádegas (CVN), 195
- Comprimidos de quinacrina, utilização de, 723
- Comprometimento fetal, 341
- bradicardia fetal e, 478
  - dano fetal e, 346
  - padrões cardíacos sinusoidais fetais, 482
  - taquicardia fetal e, 478
- Condução na via aérea, função pulmonar e, 62
- Conduplicato corpore, 469
- Conexina 43, 410, 418, 419*f*
- Confiabilidade médica, 10-11
- Conização cervical, 1223
- Consanguinidade, 270-272
- Consentimento informado, antes da cesariana, 590
- Construção de heredograma, símbolos para, 160*f*
- Consumo de frutos do mar, cuidados pré-natais e, 182-184
- Consumo excessivo de cafeína, e aborto, 353-355
- Contagem de hemácias, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1287
  - na mulher adulta não gestante, 1287
- Contagem de leucócitos, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1287
  - na mulher adulta não gestante, 1287
- Contração atrial prematura (CAP), 212
- terapia médica na, 321
- Contração dos miócitos uterinos, 418*f*
- regulação da, 416-417
- Contracepção, 695
- adesivos transdérmicos, 710
  - agentes anticonvulsivantes na, efeitos dos, 1191
  - anel transvaginal, 710-711
  - cardiopatia e, 978-980
  - contraceptivos de progestina injetável, 711
  - diretrizes baseadas em evidências da OMS em, 695
  - dispositivos intrauterinos, 696-703
  - e cardiopatia materna, 979-980
  - espermicidas, 713
  - esponja contraceptiva, 714
  - implante de etonogestrel, 703
  - implantes de levonorgestrel, 703-704
  - implantes de progestina, 703-704
  - métodos de barreira
    - diafragma associado à espermicida, 712-713
    - métodos baseados na consciência de fertilidade, 713
    - preservativo feminino, 712
    - preservativo masculino, 712
    - tampão cervical, 713  - métodos utilizados para, 695, 696*t*
    - contraindicações e cuidados com, 698*t*-699*t*
    - taxas de falha, 695, 696*t*  - no puerpério, 678-679, 678-679*f*, 678-679*t*
  - para paciente diabética, 1143
  - pílulas de contracepção oral combinadas, 705-710
  - pílulas de progestina apenas, 711-712
  - puerperal, 715
  - reversíveis, 695-696
  - reversíveis de longa duração, 695-704
  - risco de, 695
- Contracepção de emergência (CE), 714-715, 714*t*
- contracepção hormonal de emergência, 714-715, 714*t*
  - dispositivos intrauterinos contendo cobre, 715
  - para vítimas de violência sexual, 950-951
- Contracepção hormonal combinada (CHC), 705
- ações contraceptivas da, 705
  - adesivos transdérmicos, 710
  - anel transvaginal, 710-711, 711*f*
  - contraindicações e cuidados com, 698*t*-699*t*
  - pílulas de contracepção oral combinada, 705-710



Contraceptivos apenas de progestina  
ação de, 704  
contraceptivos de progestina injetáveis, 711  
contraindicações para, 704-705  
depressão e, 704  
e atrofia endometrial, 704  
e cistos ovarianos, 704  
e sangramento uterino, 704  
efeitos colaterais da, 704  
implantes de progestina, 703-704, 704*f*  
para mulheres lactantes, 704  
pílula apenas de progestina, 711-712  
taxa de insucesso, 696*t*

Contraceptivos hormonais, 705-712. *Ver também* Contracepção hormonal combinada (CHC)  
adesivos transdérmicos, 710  
anel transvaginal, 710-711, 711*f*  
contraceptivos de progestina injetável, 711  
pílulas apenas de progestina, 711-712  
pílulas de contracepção oral combinadas, 705-710

Contraceptivos orais  
apenas com progestina  
contraindicações para, 712  
doses tardias, 712  
momento de utilização, 712  
taxa de insucesso, 696*t*

combinação, 705  
acne e, 710  
administração de, 705, 707-708  
alterações metabólicas com, 708-709  
benefícios da, 710, 710*t*  
depressão e, 710  
e neoplasia, 709-710  
efeitos cardiovasculares da, 709  
etinilestradiol na, 705  
fásica, 705  
formulações da, 706*t*-707*t*  
início da, 707  
início rápido, 707  
interações medicamentosas, 708, 708*t*  
intervalo sem pílulas, 705  
método de início de domingo, 707  
obesidade e, 708  
pílulas monofásicas, 705, 706*t*  
preparações multifásicas, 706*t*-707*t*  
progestinas utilizadas na, 705, 710  
sangramento de escape/sangramento com, 707  
síntese de lipídeos, efeitos na, 708-709  
síntese de proteínas, efeitos na, 708-709  
taxa de insucesso da, 696*t*

Contrações atriais prematuras, terapia médica na, 321

Contrações de J. Braxton Hicks, 47, 409, 497-498, 842

Contrações uterinas  
durante o primeiro estágio do trabalho de parto, 450  
durante o trabalho de parto, 412-413  
e amadurecimento cervical, 410  
nova terminologia para, 499-500  
origem e propagação de, 499

Contratilidade uterina, 47

Contraturas, cutâneas, 956

Contraturas da pele, após lesões térmicas, 956

Controle glicêmico, 1126-1128

Convulsões, 511-512, 743, 1189. *Ver também* Eclâmpsia

Eclâmpsia  
aconselhamento pré-concepção nas, 1189  
causas de, 1189  
definição de, 1189  
epilepsia durante a gravidez e, 1190-1191, 1190*t*  
fisiopatologia de, 1189  
focais, 1189  
causas de, 1189  
com características discognitivas, 1189  
sem características discognitivas, 1189  
generalizadas, 1189  
prevalência de, 1189

Convulsões do pequeno mal. *Ver* Crises de ausência

Coração  
fisiologia do, 58-59  
ultrassonografia do, 208-212  
avaliação-padrão, 208-209  
ecocardiografia fetal, 209-212, 210*f*  
componentes do, 211*t*  
defeito do coxim endocárdico, 209-211, 211*f*  
defeito do septo ventricular, 209, 210*f*  
rabdomioma cardíaco, 211-212  
síndrome do coração esquerdo hipoplásico, 211  
tetralogia de Fallot, 211  
imagem em modo M, 212, 212*f*

Cordão sexual primário, 146*f*

Cordão testicular, 146*f*

Cordão umbilical, 97*f*, 100-101, 100*f*  
alças do, 124  
aneurisma da artéria do cordão umbilical, 124  
anomalias do, 121-124  
espiral, 121-123  
vascular, 124  
vestígios e cistos, 122-123  
apresentação fúnica do, 124  
comprimento do, 121  
cuidados com, 632-633  
desenvolvimento do, 100  
estricturas do, 124  
estrutura do, 100  
função do, 101  
inserção do, 122-124  
furcada, 122-124  
velamentosa, 122-123, 123-124*f*  
nós verdadeiros, 123-124  
número de vasos do, 122-123  
tromboses dos vasos, 124

Cordocentese. *Ver* Amostra de sangue fetal

Cordões corticais do ovário, 146*f*

Cordões de Pflüger, 144-145

Cordões sexuais, 144-145

Corioadenoma destrutivo. *Ver* Mola invasiva

Corioamnionite, 121, 524  
disfunção uterina por, 460-461  
morbidade fetal e neonatal com, 848

Corioamnionitismo com listeriose, 1253

Corioangioma  
cirurgia fetal no, 325*t*  
placentário, 120-121, 120*f*

Coriocarcinoma gestacional, 403

Coriocarcinoma metastático, 403*f*

Cório, 87*f*, 91  
desenvolvimento do, 92-93

Cório frondoso, 299-300

Cório leve, 86, 88, 93  
âmnio e, 99  
função no parto, 428  
níveis de prostaglandina desidrogenase no, 428

Cornos rudimentares, e risco de gravidez ectópica, 41

Coroamento, 537

Corpo caloso, agenesia do, 203, 203*f*

Corpo lamelar, contagem, 655

Corpo lúteo, 49  
no ciclo ovariano, 82-83  
no ciclo ovariano-endometrial, 81*f*  
produção de progesterona, 107  
secreção de relaxina por, 49

Corpo uterino, 410

Corrina, 876

Corticosteroide(s)  
e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
inalado, para asma, 1013-1015  
na dermatite atópica da gravidez, 1216  
na psoríase, 1217  
nas doenças dermatológicas, 1217  
no penfigoide gestacional, 1216  
pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez, 1216  
para amadurecimento pulmonar fetal, 850-851  
para bradicardia, 322  
teratogenicidade de, 250-251

Cortisol, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1290

Cotilédones, 95, 116

Coxsackie vírus do grupo A, 1244

Coxsackie vírus do grupo B, 1244

Crânio, 139-140

Creatinaquinase  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291

Creatinaquinase MB  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291

Creatinina  
depuração de 24 horas, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1292  
na mulher adulta não gestante, 1292  
excreção de 24 horas, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1292  
na mulher adulta não gestante, 1292  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289

Crescimento fetal, 872-874, 1128-1129  
dados normativos para, no peso ao nascer, 873, 874*f*, 874*t*  
evolução e, 872  
fases do, 872  
fatore I de crescimento semelhante à insulina e, 872  
função dos fatores de crescimento na regulação de, 872  
glicose e, 872-873



- hormônios na, 872
- insulina e, 872
- leptina e, 872
- mecanismos celular e molecular de, 872
- níveis de aminoácidos e, 873
- níveis de lipídeos e, 873
- referência na população para, 873
- suprimento de nutrientes e, 872-873
- variação biológica na velocidade de, 873*f*
- versus* peso ao nascer, 874
- Crescimento fetal restrito
  - anomalias imunológicas e, 876
  - anomalias placentárias e, 875-876
  - definição de, 874-875
  - distúrbios do local de implantação e, 876
  - fatores de risco e causas de, 877-880, 877*f*
    - anemia, 878
    - aneuploidias cromossômicas, 879-880
    - anomalias placentárias e do cordão, 879
    - diabetes pré-gestacional, 878
    - doença renal, 878
    - doença vascular, 878
    - fetos múltiplos, 879
    - ganho de peso gestacional, 877
    - hipoxia crônica, 878
    - infecções maternas e fetais, 879
    - infertilidade, 879
    - mães de constituição pequena, 877
    - malformações congênitas, 879-880
    - medicamentos e drogas, 879
    - nutrição, 877-878
    - privação social, 878
    - síndrome anticorpo antifosfolípideo, 878-879
    - trombofilias hereditárias, 879
  - fatores que afetam, 873
  - incidência de, 874
  - maturação pulmonar e, 877
  - morbidade e mortalidade com, 876-877
    - risco perinatal, 876
  - oligodrâmnio e, 881
  - prevenção de, 882
  - privação de glicose e, 873
  - reconhecimento do, 879-880
    - altura do fundo uterino, 879-880
    - determinação do volume de líquido amniótico, 881
    - determinações ultrassonográficas do tamanho fetal, 879-881, 881*f*
    - dopplervelocimetria, 881-882, 882*f*
  - sequelas de longo prazo de, 876
  - simétrico *versus* assimétrico, 875
  - trabalho de parto e parto com, 884
  - tratamento de, 882-884
    - algoritmo para, 882, 883*f*
    - feto distante do termo, 884
    - feto próximo do termo, 883-884
    - momento do parto no, 882-883
    - trombofilias e, 1032-1033*t*, 1034
- Crescimento uterino, na gestão multifetal, 898-899
- Crioprecipitado, 816-817*t*, 817-818
- Criopreservação do embrião, 1220-1221
- “Crise de judicialização”, 11
- Crise falciforme, 1108
- Crise hipercalcêmica, 1158
- Crise tireotóxica, 399, 1151
  - tratamento médico da, 1151, 1152*f*
- Crises colinérgicas, 1196
- Crises de ausência, 1189. *Ver também* Convulsões
- Crises miastênicas, 1196
- Crises refratárias, 1196
- Crises suprarrenais com perda de sal, 323
- Crista gonadal, 146*f*
- Cristalização, 49, 49*f*
- Crêterios de Elegibilidade Médica, 695
- Cromonas, para asma, 1013-1014
- Cromossomo(s)
  - acrocêntrico, 266-267
  - anel, 267-268
  - anomalias dos, 260-269
    - de estrutura, 264-269
    - de número, 260-265
    - sexuais, 263-265
  - deleções e duplicações do, 264-266
  - inversões do, 267-268
  - isocromossomos, 267-268
  - mosaicismo, 268-269
  - nomenclatura do, 260, 261*t*
  - pareamento de homólogos, 264-265*f*
  - translocações do, 265-268. *Ver também* Translocação cromossômica
  - Xq27, 271-272
- Cuidados de saúde
  - para mulheres e recém-nascidos, 7-8
  - pesquisa de desfechos, 10
- Cuidados dentários, durante cuidados pré-natais, 184
- Cuidados hospitalares, durante puerpério, 675-677
- Cuidados intensivos, obstétricos
  - indicações para admissão em, 941, 941*t*
  - necessidade de, 940
  - organização de, 940
  - unidade de tratamento intensivo obstétrico, 941
  - unidade de tratamento intermediário obstétrico, 941
  - UTI médica/cirúrgica, 940-941
- Cuidados maternos, durante puerpério
  - alta hospitalar, 677-679
  - contracepção, 678-679, 678-679*f*
  - cuidados com o períneo, 676-677
  - cuidados hospitalares, 675-677
  - dor, humor, e cognição, 676-677
  - função vesical, 676-677
  - imunizações, 677-678
  - lesões musculoesqueléticas, 677-678, 677-678*f*
  - neuropatias obstétricas, 676-678
- Cuidados obstétricos, 4-7
- Cuidados pré-concepção, 1134
- Cuidados pré-natais, 167-189
  - aconselhamento nutricional, 177-183
    - consumo de calorias, 178-179, 179*f*
    - consumo de minerais, 179-181
    - necessidades proteicas, 179
    - recomendações de ganho de peso, 177-178, 177-178*t*
    - retenção de peso após a gravidez, 178
    - subnutrição grave e, 177-178
    - suplementações dietéticas, recomendadas, 178
    - vigilância nutricional pragmática, 182-183
    - vitaminas, 180-183
- avaliação inicial, 170-175
  - avaliação clínica, 174
  - avaliação de gravidez de risco, 175
  - estado de saúde, 172-174
    - tabagismo, 172-174
    - triagem psicossocial e, 172
    - uso de álcool e, 173-174
    - uso de drogas ilícitas e, 173-174
    - violência de parceiro íntimo e, 174
- registro pré-natal, 170-172
  - definições, 170-171
  - duração da gravidez, 172
  - trimestres, 172
  - testes laboratoriais, 174-175
- componentes de rotina, 171*t*
- eficácia da, 167-169
- gravidez, diagnóstico de, 168-170
  - sinais e sintomas, 168-169
    - alterações do trato reprodutivo inferior, 168-169
    - alterações mamárias e cutâneas, 169
    - alterações uterinas, 168-169
    - amenorreia, 168-169
    - movimento fetal, 169
- testes para, 169-170
  - determinação do hCG, 169-170
  - testes de gravidez domésticos, 170
- ultrassonografia de, 170, 170*f*
- nos Estados Unidos, 167-169
  - avaliação de adequação, 167
  - fatores de risco obstétricos e médicos, 168-169*t*
  - mulheres, 168-169*f*
- preocupações comuns no, 182-189
  - armazenamento de sangue de cordão, 188-189
  - azia, 187-188
  - coito, 182-184
  - consumo de cafeína, 186-187
  - consumo de frutos do mar, 182-184
  - cuidados dentários, 184
  - dor nas costas, 186-188
  - emprego, 182-183
  - exercício durante a gravidez, 172*t*, 182-184
  - exposição ao chumbo, materna, 182-184, 182-184*t*
  - guerra biológica e vacinas, 184
  - hemorroidas, 186-188
  - imunização, 184, 185*t*-187*t*
  - leucorreia, 188-189
  - náusea e vômitos, 186-187
  - sono e fadiga, 187-189
  - varicosidades, 186-188
  - viagens de automóvel e avião, 182-184
- triagem genética selecionada, 177-178
- visitas subsequentes, 175-178
  - testes laboratoriais, subsequentes, 176-178
  - vigilância pré-natal, 176-177
    - altura fundal, 176-177
    - sons do coração fetal, 176-177
    - ultrassonografia para, 176-177
- Curva de dilatação, para trabalho de parto em mulheres nulíparas, 409*f*
- Curva de dissociação da oxiemoglobina, 945, 945*f*
- Curvas de crescimento fetal, 873, 874*f*



Dabigatran, 1039

Dalkon Shield, 697. *Ver também* Dispositivos intrauterinos (DIUs)

Dalteparina, 1038

Danaparoide, para trombocitopenia induzida por heparina, 1040

Danazol, teratogenicidade de, 249-250

DDAVP. *Ver* 1-deamino-8-d-arginina vasopressina

Débito cardíaco, 59-60, 59*f*

    cálculo do, 942*t*

Decídua, 86-88

    anatomia da, 87*f*

    crescimento vascular na, regulação materna da, 93

    desenvolvimento da, 92-93

    estrutura da, 86

    histologia da, 87-88

    irrigação sanguínea para, 86

    na gravidez inicial, 87-88, 87*f*

    papel no início do parto, 428-429

    prolactina, 88

    reação, 87

Decídua basal, 86-88, 87*f*, 91*f*, 96*f*

Decídua capsular, 86, 87, 87*f*, 93, 170

Decídua parietal, 86

Decídua verdadeira, 86

Defeito do coxim endocárdico, 209-211, 211*f*

Defeitos cardíacos, 274-275

Defeitos de coagulação hereditária

    analgesia de condução com distúrbios de sangramento, 1118-1119

    deficiência de fator VII, 1118-1119

    deficiência de fator X, 1118-1119

    deficiência de fator XI, 1118-1119

    deficiência de fator XII, 1118-1119

    deficiência de fator XIII, 1118-1119

    doença de von Willebrand, 1117-1119

    hemofilias A e B, 1117-1118

Defeitos de redução de membros, 218, 649

Defeitos do tubo neural (DTNs), 159, 201-202, 283-288

    alfa-fetoproteína nos, 284-287

    distribuição de, 285*f*

    elevação de, 285-287

    algoritmo para, 286*f*

    amniocentese para líquido amniótico, 286-287

    condições associadas à anomalia, 287*t*

    inexplicada, 287

    ultrassonografia direcionada para, 285-286

    influência de fatores, 285

    múltipla da mediano, 285

e obesidade, 966-967

espinha bífida, 287-288

fatores de risco para, 284, 284*t*

    prevenção de, 284

herança multifatorial e, 274-275

hiperglicemia e, 284

Defeitos dos septos, 984

Deficiência de iodo, 1155-1156

Deficiência de piruvato quinase, 1106

Deficiência de proteína S, 1031

Deficiência de sulfatase, fetal-placentária, 110

Deficiência de surfactante, e síndrome da angústia respiratória, 637

Deficiência intelectual, 643

Deformação, definição de, 283

Deformidade de mão torta, 218

Deglutição fetal, 140-141

Degradação de uterotonina, acelerada, 423

Deiscência da episiotomia, 689-690, 690*t*

Deiscência da ferida, 686

Deiscência uterina, 617

Deposição de fibrina, 117-118*f*

    perivillosa, 118-119

    placentária, 118-120, 118-119*f*

    subcoriônica, 118-119

Deposição perivillosa de fibrina, 118-119

Deposição subcoriônica de fibrina, 118-119

Depressão, 1206

    abuso físico na gravidez e, 950-951

    diagnóstico de, 1206, 1206*t*

    efeitos fetais da terapia da, 1207, 1209

    fatores genéticos e ambientais relacionados à, 1206-1207

    na gravidez, 1207

    nos pacientes com psoríase, 1217

    pré-natal, 1207

    prevalência de, 1206

    terapia eletroconvulsiva na, 1209

    tratamento de, 1207-1209

    triagem para, 1205

Depressão da maternidade, 1205

Depressão pós-parto, 1207

    em mulheres epiléticas, 1190

Depressão pós-parto, 676-677, 1205

Depressão pós-parto, e obesidade, 966

Derivações ventriculares, materna, 1199

Descamação viral assintomática, 1272

Descendente de judeus *ashkenazi*

    aconselhamento pré-concepção de, 160-161

    doença de Tai-Sachs em, 296-297

    doenças recessivas em, 297

Descida fetal, 415

Descolamento prematuro de placenta, 474-475*f*

    abuso físico na gravidez e, 950-951

    achados clínicos, 796

    associação familiar no, 795

    com comprometimento fetal, 798*f*

    crônico, 794

    diagnóstico diferencial, 796-797

    e cesariana de emergência, 798*f*

    e choque hipovolêmico, 797

    e coagulopatia de consumo, 797, 811. *Ver também* Coagulopatia de consumo

    e hemorragia externa, 793

    e hemorragia oculta, 793

    e lesão renal aguda, 797-798

    e morbidade e mortalidade perinatais, 794-795, 795*f*

    e útero de Couvelaire, 797, 797*f*

    esquemático de, 793*f*

    etiopatogênese do, 793

    fatores predisponentes para, 795, 795*t*

        abuso de cocaína, 796

        descolamento recorrente, 796

        fatores demográficos, 795

        hipertensão e pré-eclâmpsia, 795

        lúpus anticoagulante e trombofilias, 796

        ruptura prematura de membranas pré-termo, 796

        tabagismo, 796

    hemorragia com, 793-799

    hemorragia materno-fetal, 794

    hiperêmese gravídica e, 1071

    hipertensão crônica e, 1003-1004

    idade materna e, 795

    incidência de, 794, 794*f*

    parcial, 793, 793*f*

    raça/etnia, 795

    recorrência, 796

    sangramento uterino doloroso no, 797

    total, 793

    tratamento de, 798-799

        cesariana, 798

        parto vaginal, 798-799

        tratamento expectante com feto prematuro, 799

traumático, 794, 952-953, 952*f*

    achados clínicos com, 952

    hemorragia materno-fetal com, 952-953

    trombofilias e, 1032-1033*t*, 1034

Descolamento seroso da retina, 744

Desenvolvimento cerebral, fetal, 140

Desenvolvimento cognitivo, de longo prazo, em lactentes de mães diabéticas, 1130-1131

Desenvolvimento da genitália, de, 144-150

    ambiguidade do recém-nascido, 148-150, 149-150*f*

        categorias de, 148-149

        diagnóstico preliminar das causas, 150

        disgenesia gonadal, 150

        hermafroditismo verdadeiro, 150

        pseudo-hermafroditismo

            feminino, 148-150, 149-150*f*

            masculino, 149-150

    atribuição de gênero no nascimento, 147

    diferenciação sexual, 147-149

        embrionário, 146*f*

        gênero cromossômico, 147

        gênero fenotípico, 147-149

        gênero gonadal, 147

        mecanismo de, 148-149

        testículos fetais e sexo masculino, 148-149

gênero fetal, 147

ovários, 144-145

    células germinativas primordiais nos, 144-145

    cordões sexuais, 144-145

    oócitos primários, 144-145

    túnica albugínea, 144-145

útero e ovidutos, 144-145

    ductos müllerianos, 144-145

Desenvolvimento de glândulas endócrinas, 143-145

    glândula tireoide, 144-145

    glândulas hipofisárias, 143-145

        ACTH nas, 143

        β-endorfina nas, 143

        lobos das, 143-145

        neuro-hipófise, 144-145

    glândulas suprarrenais, 144-145

Desenvolvimento de sistema orgânicos fetais, 135-145

    crânio, 139-140

    desenvolvimento de glândulas endócrinas, 143-145

        glândula tireoide, 144-145

        glândulas suprarrenais, 144-145

        hipófise, 143-145

            ACTH na, 143

            β-endorfina na, 143



- lobos da, 143-145
- neuro-hipófise, 144-145
- desenvolvimento hematológico, 137-139
  - eritropoiese, 137
  - fatores de coagulação no, 138
  - hemoglobina fetal e, 137-138, 138*f*
  - hemopoiese, 137
  - proteínas plasmáticas e, 139
  - volume sanguíneo feto-placentário e, 137
- formação do líquido amniótico, 135
- imunologia e, 139
- maturação pulmonar, 142-143
  - corticosteroides e, 143
  - maturação anatômica, 142-143
  - respiração e, 143
  - surfactante, pulmonar, 142-143
    - apoproteínas, 143
    - composição do, 143
    - nos pneumonócitos tipo II, 142-143
    - síntese de, 143
- proliferação e migração neuronal, 140*f*
- sistema cardiovascular, 135-137
  - alterações circulatórias no nascimento, 137
  - circulação fetal, 136*f*
  - crista dividens*, 135
  - fluxo sanguíneo oxigenado, 135-137, 136*f*
- sistema gastrintestinal, 140-143
  - ácido clorídrico, 141
  - deglutição fetal, 140-141
  - doença de Hirschsprung, 141
  - esvaziamento estomacal, 141
  - fígado, 141
  - mecônio do, 141
  - pâncreas no, 141-143
- sistema nervoso central, 140
  - desenvolvimento cerebral, 140
  - medula espinal e órgãos sensitivos, 140
- sistemas urinários, primitivos, 142-143
  - resistência vascular renal, 142-143
- Desenvolvimento do trato genitourinário, 36-37, 37*f*
  - sistema urinário, 36-37
  - trato genital, 36-37
- Desenvolvimento folicular
  - controlado pela transformação do fator  $\beta$  de crescimento, 81
  - efeitos endócrinos e, 83
- Desenvolvimento hematológico, 137-139
  - eritropoiese, 137
  - fatores de coagulação no, 138
  - hemoglobina fetal e, 137-138, 138*f*
  - hemopoiese, 137
  - proteínas plasmáticas e, 139
  - volume sanguíneo feto-placentário e, 137
- Desequilíbrio angiogênico, 735
- Desfechos adversos na gravidez, 1175
- Desflurano, 519
- Desidroepiandrosterona (DHEA), 107
- Desnutrição, na gravidez, 177-178
- Desoxicorticosterona (DOC), 739
- Desproporção cefalopélvica (DCP), 446, 455
- Desproporção feto-pélvica, 457, 463-470
  - apresentação composta, 469-470, 470*f*
    - etiologia de, 469
    - incidência de, 469
    - prognóstico de, 469-470
    - tratamento de, 469-470
  - apresentação de face na, 466-468, 466-467*f*
    - diagnóstico de, 466-467
    - edema e, 467-468
    - etiologia de, 466-467
    - mecanismo do trabalho de parto na, 466-468, 467-468*f*
    - tratamento de, 467-468
  - apresentação de frente na, 467-468, 468*f*
    - diagnóstico de, 468
    - etiologia de, 468
    - mecanismo do trabalho de parto, 468
    - posterior, 468*f*
  - capacidade pélvica e, 463-465
    - contração de entrada, 463-464
    - contração de saída, 464-465
    - contração do meio da pelve, 463-465
    - estimativa da, 464-465
  - dimensões fetais na, 464-467
    - tamanho da cabeça fetal, 464-467
  - fraturas pélvicas, 464-465
  - situação transversa, 468-469, 469*f*
    - diagnóstico de, 468
    - etiologia de, 468
    - manobra de Leopold na, 469*f*
    - mecanismo de trabalho de parto, 469
    - negligenciada, 469
    - tratamento de, 469
- Determinações ecocardiográficas maternas, 1293
- Determinações ultrassonográficas fetais, 1294-1302
- DEXA. *Ver* Absormetria de raio X de dupla energia
- Dexametasona
  - para bradicardia, 322-323
  - para hiperplasia suprarrenal congênita, 323
- DFGNA. *Ver* Doença do fígado gorduroso não alcoólico (DFGNA)
- DHEA. *Ver* Desidroepiandrosterona (DHEA)
- DHFN. *Ver* Doença hemolítica do feto e do neonato
- Diabetes gestacional, 176-177
- Diabetes insípido, 1162-1163
  - na gravidez, 1162-1163
  - subclínico, 1163
  - transitório, 1163
- Diabetes melito, 157-159
  - aborto espontâneo e, 353
  - aconselhamento pré-concepção de, 157-159
  - classificação de, 1125-1127
    - de White, 1126*t*, 1126-1127
    - etiologia, 1126*t*
    - na gravidez, 1125-1126, 1126-1127*t*
  - crescimento fetal restrito em mulheres com, 878
  - diagnóstico de, na gravidez, 1126-1127
  - e macrosomia, 1128-1129
  - e polidrâmnios, 1130
  - efeitos fetais, 1127-1131
    - aborto espontâneo, 1127-1128
    - crescimento fetal alterado, 1128-1129
    - desenvolvimento cognitivo de longo prazo, 1130-1131
    - efeitos neonatais, 1130
    - hiperbilirrubinemia, 1130
    - hipocalcemia, 1130
    - hipoglicemia, 1130
    - malformações, 1127-1129
    - miocardiopatia, 1130-1131
  - parto prematuro, 1127-1128
  - perda fetal inexplicada, 1128-1130
  - policitemia, 1130
  - polidrâmnios, 1130
  - síndrome de angústia respiratória, 1130
- efeitos maternos, 1130-1134
  - cetoacidose diabética, 1132-1133
  - infecções, 1132-1134
  - neuropatia diabética, 1132-1133
  - pré-eclâmpsia, 1130-1131
  - retinopatia diabética, 1132
  - tratamento, 1134
- gestacional, 1136-1143
  - avaliação pós-parto, 1142-1143
  - classe A<sub>1</sub>, 1126*t*
  - Classe A2, 1126*t*
  - Classes B-H, 1126*t*
  - complicações cardiovasculares de, 1143
  - complicações maternas de longo prazo, 1130-1131
  - contracepção, 1143
  - critérios diagnósticos para, 1137, 1137*t*
  - definição, 1136
  - diagnóstico de, valores limítrofes de glicose para, 1137*t*
  - efeitos fetais, 1139
  - efeitos maternos, 1139
  - hiperinsulinemia neonatal, 1140
  - Conferência de desenvolvimento de consenso do National Institutes of Health sobre diagnóstico de, 1139
  - insulinoterapia, 1134
  - macrosomia fetal, 1140
  - obesidade materna, 1140
  - recidiva de, 1143
  - tratamento, 1140-1142
  - tratamento obstétrico, 1142
  - triagem e diagnóstico, 1136-1139
- herança de, 1130-1131
- influência na concentração de AFP, 285
- manifesto, 1126-1127
- pré-gestacional, 1126-1136
  - classificação de, pelo controle glicêmico, 1126-1127*t*
  - definição de, 1136
  - diagnóstico, 1126-1127
  - impacto na gravidez, 1126-1134
  - malformações congênitas no, 1128-1129
  - tratamento na gravidez, 1134-1136
- tratamento de, 1134-1136
  - cuidados pré-concepção, 1134
  - dieta, 1135
  - hipoglicemia, 1135
  - insulinoterapia, 1134
  - monitoramento, 1134-1135, 1135*t*
  - primeiro trimestre, 1134
  - puerpério, 1136
  - segundo trimestre, 1135
  - terceiro trimestre e parto, 1135-1136
- Diabetes tipo 1 (insulino-dependente), 1125
  - classificação etiológica do, 1126*t*
  - distúrbios da tireoide com, 1147
  - herança do, 1130-1131
  - morte materna, 1130-1131
  - pré-eclâmpsia com, 1130-1131, 1130-1131*f*
- Diabetes tipo 2 (não insulino-dependente), 1125
  - classificação etiológica de, 1126*t*
  - herança de, 1130-1131



Diafragma associado à espermicida, 712-713, 713*f*  
Diafragma pélvico, 22  
Diagnóstico genético de pré-implantação (PGD), 160, 301-302  
Diálise, na gravidez com doença renal crônica, 1062-1063, 1063*t*  
Diâmetro biparietal (DBP), 198  
Diâmetro occipitofrontal (DOF), 198  
Diarreia, 1074-1075  
    agentes antimicrobianos na, uso de, 1074-1075  
    características clínicas de, 1074*t*  
    causas de, 1074, 1074*t*  
    tratamento para, 1074  
Diástase da sínfise, 71*f*  
Diástase do reto, 51, 671  
Diastematomielia, 200  
Diátese hipertensiva crônica, 1002  
Diazepam, 508  
    e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
Diclegis, para enjoo matinal, 1071-1072  
Dicumarol, e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
*Didelphys virginiana*, 41  
Dieta, 1135  
Dietilestilbestrol (DES), 42  
    exposição uterina ao, 361-362, 378  
    malformações fetais por, 249-250  
    teratogenicidade de, 249-251  
Dietilestilbestrol e anomalias do aparelho reprodutor, 42  
Difenidramina, nas doenças dermatológicas, 1217  
Diferenciação sexual, 147-149  
    castração fetal antes da, 147-149  
    embrionária, 146*f*  
    gênero cromossômico, 147  
    gênero fenotípico, 147-149  
    gênero gonadal, 147  
    mecanismo de, 148-149  
    testículos fetais e homens, 148-149  
Digoxina, para taquiarritmias, 322  
Dilantina, efeitos teratogênicos da, 1190*t*  
Dilatação cervical, 409*f*, 414*f*, 415, 449  
    durante trabalho de parto, 419  
    e risco de parto prematuro, 843-844  
Dilatação da cérvix, com dilatador de Hegar, 367-368*f*  
Dilatação da pelve renal, 214-215, 215*f*, 215*t*, 294  
Dilatação e curetagem, no aborto, 366-368  
Dilatação e evacuação, no aborto, 367-368  
Dilatação e extração, no aborto, 367-369  
Dilatação pneumática, na gravidez, 1073  
Dilatadores cervicais higroscópicos, 528-529  
Dilatadores higroscópicos, 366*f*  
Dimensões fetais, na desproporção feto-pélvica, 464-467, 465*f*  
    manobra de Mueller-Hillis, 465  
    tamanho da cabeça fetal, 464-467  
Dímero(s) D, 809*f*, 810  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1288  
        na mulher adulta não gestante, 1288  
Dinoprostona  
    para indução do trabalho de parto e aumento, 523, 525*t*, 526  
    para tratamento da atonia uterina, 785

Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), 143, 655  
    no líquido amniótico, 143*f*  
Disco embrionário, 90*f*, 91, 99, 128, 129*f*  
Disfibrinogenemia, 1118-1119  
Disfunção da bexiga, 511-512  
Disfunção do estoma, na ostomia, 1077  
Disfunção endócrina da unidade feto-placentária, teste para, indicativo de pré-eclâmpsia, 746*t*, 747  
Disfunção placentária, na gravidez pós-termo, 864-865  
Disfunção renal, teste para, na pré-eclâmpsia  
    ácido úrico sérico, 747  
    microalbuminúria, 747  
    previsão, 746*t*, 747  
Disfunção uterina, 458-459  
    causas de, 460-162  
        analgesia peridural, 460-461, 460-461*f*  
        corioamnionite, 460-461  
        imersão na água, 462  
        posição de nascimento, 462  
        posição materna durante o trabalho de parto, 460-462  
        hipertônica, 459  
        hipotônica, 459  
Disgenesia calosa, 203  
Disgenesia gonadal, 150  
Dismenorreia, dispositivos intrauterinos e, 699  
Disostoses, 217  
Dispermia. *Ver* Fertilização dispérmica  
Displasia broncopulmonar, em recém-nascidos prematuros, 654  
Displasia cervical, contraceptivos orais e, 709  
Displasia tanatofórica, 217  
Displasia ventricular direita arritmogênica, 990  
Displasias esqueléticas, 217  
Dispositivos de assistência ao ventrículo esquerdo (DAVEs), 990  
Dispositivos intratubários, para esterilização, 722-723  
Dispositivos intrauterinos (DIUs), 696-703, 697*f*  
    ações inflamatórias no útero, 697  
    aprovado para uso nos Estados Unidos, 696-697, 697*f*  
    complicações de, 697  
    de cobre, 715  
    e amenorreia progressiva, 699  
    e dismenorreia, 699  
    e infecção por *Actinomyces*, 700  
    exame após inserção, 697  
    expulsão do, 697  
    gravidez com, 700  
    infecção, 699-700  
    inserção do  
        momento para, 700  
        técnica de, 700-703, 701*f*, 702*f*  
    menorragia, 699  
    perfuração por, 697  
    quimicamente ativo, 696  
    quimicamente inerte, 696, 699  
    remoção do, na gravidez, 700  
    risco de gravidez ectópica, 697  
    risco de infecção pélvica, 700  
    sangramento, 699  
    taxa de falha do, 696*t*  
    tipos, 696-697

Disreflexia autônoma, 1198  
Dissecção da aorta, 992-993  
Dissomia uniparental, 272-274  
    isodissomia, 273-274  
    mecanismo da, 272-273*f*  
Distensão uterina, e trabalho de parto prematuro espontâneo, 837  
Distocia, 455-458  
    complicações com, 470-471  
        materna, 470-471  
        perinatal, 470-471  
    definição de, 455  
    descritores, 455-456  
    diagnóstico revisado de, 457-458  
    formação de fístulas e, 470-471  
    lesão do soalho pélvico e, 470-471  
    mecanismos de, 456-457  
    ruptura uterina e, 470  
Distocia do ombro, 541-545  
    anterior, 541  
    consequências maternas da, 541  
    consequências neonatais da, 541  
    definição de, 541  
    e plexopatia braquial, 648-649  
    extração a vácuo e, 577  
    fatores intraparto para, 541  
    incidência de, 541  
    peso ao nascer e, 541  
    predição de, 541  
    prevenção de, 541  
    tratamento da, 541-545  
        cleidotomia, 544  
        distocia de ombro, utilização de broca para, 544  
        fratura deliberada da clavícula do neonato, 543  
        manobra de McRoberts, 541-542, 541-542*f*  
        manobra de sacarrolha de Woods, 543, 543*f*  
        manobra de Zavanelli, 544  
        objetivos no, 541-542  
        parto do ombro posterior, 543, 543*f*  
        pressão suprapúbica, aplicação de, 541-542  
        segunda manobra de Rubin, 543, 544*f*  
        sinfisiotomia, 544  
Distribuição de dermatômos, 510-511*f*  
    dermatomiosite, 1180  
Distúrbio de parada, 459  
Distúrbio monogênico (mendeliano), 268-275  
    dissomia uniparental, 272-274  
        isodissomia, 273-274  
        mecanismo de, 272-273*f*  
    expansão de repetição tripla do DNA, 271-273, 271-272*t*  
        síndrome do X frágil, 271-273  
herança autossômica dominante, 269-271  
    expressividade no, 269-270  
    genes codominantes no, 269-270  
    idade paterna avançada e, 269-271  
    penetrância no, 269-270  
herança autossômica recessiva, 270-272  
    consanguinidade e, 270-272  
    erros inatos do metabolismo, 270-271  
    fenilcetonúria e, 270-271  
herança ligada ao X e ligada ao Y, 271-272  
herança mitocondrial, 271-272



- herança multifatorial, 273-275  
 características da, 273-274*t*  
 defeitos cardíacos, 274-275  
 defeitos do tubo neural, 274-275  
 traços limiares, 273-275, 274-275*f*  
*imprinting*, 273-274, 273-274*t*  
 relação entre fenótipo e genótipo, 268-270  
 heterogenicidade genética, 269-270
- Distúrbio(s) de ansiedade, 1210  
 na gravidez, 1210  
 tratamento do, 1208*t*, 1210
- Distúrbio(s) hematológico(s) 1101-1120  
 anemia, 1101-1102  
 aplásica e hipoplásica, 1106-1107  
 com doença crônica, 1103-1104  
 deficiência de ferro, 1102-1103  
 hemolítica, 1104-1106  
 megaloblástica, 1104  
 por perda aguda de sangue, 1103
- defeitos hereditários de coagulação  
 analgesia de condução com distúrbios de  
 sangramento, 1118-1119  
 deficiência de fator VII, 1118-1119  
 deficiência de fator X, 1118-1119  
 deficiência de fator XI, 1118-1119  
 deficiência de fator XII, 1118-1119  
 deficiência de fator XIII, 1118-1119  
 doença de von Willebrand, 1117-1119  
 hemofilias A e B, 1117-1118
- distúrbios plaquetários  
 microangiopatias trombóticas, 1115-1117  
 trombocitopenia, 1113-1115  
 trombocitose, 1115
- hemoglobiopatias  
 anemia falciforme, 1107-1112  
 diagnóstico pré-natal nas, 1112  
 no recém-nascido, 1112
- neonatal, 643  
 anemia, 643  
 doença hemorrágica do recém-nascido,  
 644-645  
 hiperbilirrubinemia, 644-645  
 policitemia com hiperviscosidade, 643  
 trombocitopenia, 644-646
- policitemias  
 policitemia vera, 1107  
 secundária, 1107
- síndromes talassêmicas, 1112  
 alfa talassemias, 1112-1113, 1112*t*  
 beta talassemias, 1113-1114
- trombofilias, 1119-1120
- Distúrbio(s) hepático(s) 1084-1095  
 adenoma hepático, 1094  
 cirrose, 1093-1094  
 colestase intr a-hepática da gravidez, 1084-  
 1086  
 doença gordurosa do fígado não alcoólica,  
 1092-1093  
 esteatose aguda da gravidez, 1086-1088,  
 1086*f*, 1087*t*  
 hepatite autoimune, 1092  
 hepatite viral, 1087-1088  
 abordagem diagnóstica na, 1089*t*  
 aguda, 1087-1089  
 crônica, 1089  
 hepatite A, 1089-1090  
 hepatite B, 1090-1091  
 hepatite C, 1091-1092
- hepatite D, 1091  
 hepatite E, 1092  
 hepatite G, 1092
- hiperêmese gravídica, 1084, 1085*t*  
 hiperplasia nodular focal, 1094  
 overdose de paracetamol, 1094  
 transplante de fígado, 1094-1095, 1095*t*
- Distúrbios cerebrais  
 em recém-nascidos prematuros, 656  
 hemorragia intracraniana, 656-658  
 paralisia cerebral, 657-659  
 ultrassonografia craniana para, 656
- fetal, 638-639  
 neonatal, 639
- Distúrbios circulatórios, placentários, 117-120  
 fetal, 120, 120*f*  
 materna, 118-120, 118-119*f*
- Distúrbios cromossômicos ligados ao Y, 271-272
- Distúrbios da tireoide, 1147-1157, 1148-1157.  
*Ver também* Hipertireoidismo
- deficiência de iodo, 1155-1156  
 diagnóstico fetal, 1151  
 e aborto espontâneo, 353  
 microquimerismo fetal, 1148  
 tireoidite autoimune, 1148, 1155
- Distúrbios da vesícula biliar, 1095-1096
- Distúrbios das glândulas suprarrenais, 1159-  
 1162
- Distúrbios de fase ativa, 459
- Distúrbios de gene único, 269-270*t*
- Distúrbios de personalidade, 1211-1212  
 grupos de, 1211  
 na gravidez, 1211-1212  
 prevalência de, 1211  
 tratamento dos, 1211
- Distúrbios de protração, 459
- Distúrbios do espectro autista, 643
- Distúrbios do soalho pélvico  
 episiotomia e, 550  
 parto vaginal cirúrgico e, 576
- Distúrbios do tecido conectivo, 1168-1181  
 e gravidez, 1181  
 hereditária, 1181  
 imunologia do, 1180-1181  
 imunomediada, 1168-1180
- Distúrbios dominantes ligados ao X, 271-272
- Distúrbios fetais, 306-319  
 anemia fetal, 306-313  
 aloimunização das hemácias, 306-309  
 aloimunização Rh D  
 prevenção de, 311-312  
 gravidez aloimunizada  
 tratamento dos, 309-311  
 hemorragia materno-fetal, 312-313
- hidropsia fetal, 314-319  
 hidropsia imune, 314-315  
 hidropsia não imune, 314-318  
 síndrome em espelho, 318-319
- trombocitopenia fetal, 313-315  
 trombocitopenia aloimune, 313-314  
 trombocitopenia imune, 314-315
- visão geral, 306
- Distúrbios gastrointestinais, 1069-1080  
 altos  
 acalasia, 1073  
 doença do refluxo gastroesofágico, 1072-  
 1073  
 hérnia de hiato, 1073
- hérnia diafragmática, 1073
- hiperêmese gravídica, 1070-1072
- sangramento gastrointestinal superior,  
 1074
- úlcera péptica, 1073-1074
- intestino delgado e colo, 1074
- apendicite, 1077-1080  
 diarreia aguda, 1074-1075, 1074*t*  
 doença inflamatória intestinal, 1075-  
 1077, 1075*t*  
 obstrução intestinal, 1077-1078, 1077-  
 1078*f*, 1077-1078*t*  
 ostomia e gravidez, 1077-1078  
 pseudo-obstrução colônica, 1077-1078
- laparotomia/laparoscopia nos, 1070
- suporte nutricional nos, 1070
- técnicas diagnósticas nos  
 endoscopia, 1069  
 imagem por ressonância magnética, 1069  
 colangiopancreatografia, 1069  
 ultrassonografia abdominal, 1069
- Distúrbios hipertensivos, 728  
 aconselhamento para futuras gestações, 767-  
 769  
 alterações da coagulação na, 739  
 alterações hematológicas na, 738-739  
 cerebrais, 742-745  
 classificação de, 728  
 consequências de longo prazo de, 769-770  
 diagnóstico de, 728-729, 729*t*  
 etiopatogênese, 731-736  
 fatores de risco para, 731  
 fígado na, 741-743  
 fisiopatologia da, 736-746  
 hipertensão delta, 729  
 homeostasia do volume na, 739  
 incidência de, 728, 731  
 indicativos de, 746-748  
 mortalidade materna com, 728  
 na gestação multifetal, 900  
 pâncreas na, 742-743  
 perfusão uteroplacentária na, 745-746  
 prevenção de, 748-750, 748*t*  
 rins na, 739-741  
 sistema cardiovascular e, 736-738  
 terminologia para, 728  
 eclâmpsia, 730  
 hipertensão delta, 729  
 hipertensão gestacional, 729  
 pré-eclâmpsia sobreposta na hipertensão  
 crônica, 730-731  
 síndrome de pré-eclâmpsia, 729-730
- tipos de, 728  
 tratamento de, 749-768
- Distúrbios hipofisários, 1162-1163
- Distúrbios neurológicos, 1187-1199  
 angiografia cerebral com injeção de contraste  
 em, 1187  
 cefaleia, 1187-1189  
 crônicos, 1187  
 distúrbios convulsivos, 1189-1191  
 doenças cerebrovasculares, 1191-1194  
 doenças desmielinizantes, 1194-1197  
 fluoroscopia em, 1187  
 hipertensão intracraniana idiopática, 1199  
 imagem de TC em, 1187  
 imagem por RM na, 1187  
 lesão da medula espinal, 1198-1199



morte cerebral materna, 1199  
na gravidez, 1187  
neuropatias, 1197-1198  
*shunts* ventriculares maternas, 1199  
taxa de mortalidade materna em, 1187  
Distúrbios pancreáticos, 1023, 1096-1097  
  pancreatite, 1096-1097  
  transplante de pâncreas, 1097  
Distúrbios psiquiátricos, 1204-1212  
  ajustes psicológicos à gravidez e, 1204-1205  
  classificação de, 1205-1212, 1206*t*  
  e desfechos na gravidez, 1205  
  e suicídio, 1204  
  e taxa de mortalidade materna, 1204  
  prevalência de, 1204-1212  
  puerpério, 1205  
  tratamento de, 1205  
  triagem para, 1205  
Distúrbios pulmonares, 1011-1024  
  asma, 1011-1015  
    aguda, tratamento de, 1015  
    avaliação clínica da, 1013-1014  
    classificação de gravidade, 1012*t*  
    crônica, tratamento de, 1013-1015  
    e trabalho de parto e parto, 1015  
    estágios clínicos da, 1012-1014, 1012*f*  
    fisiopatologia da, 1012  
    gravidez e, 1013-1014  
    tratamento da, abordagem em etapas do, 1013-1014*f*  
  bronquite aguda, 1015-1016  
  envenenamento por monóxido de carbono, 1023-1024  
    gravidez e, 1023-1024  
    tratamento de, 1024  
  fibrose cística, 1021-1023  
    aconselhamento pré-concepção na, 1021-1022  
    fisiopatologia da, 1021-1022  
    gravidez com, 1021-1023  
      desfechos da, 1023  
      transplante pulmonar na, 1023  
      tratamento da, 1023  
  pneumonia, 1016-1019  
    bacteriana, 1016-1018  
      desfecho de gravidez com, 1017  
      diagnóstico de, 1016  
      prevenção de, 1017-1018  
      tratamento de, 1016-1017  
    fúngica, 1018-1019  
    *influenza*, 1017-1018  
    lobo inferior direito, mulher grávida com, 1017*f*  
    pneumocystis, 1017-1019  
    varicela, 1017-1018  
  sarcoidose, 1020-1022  
    e gravidez, 1021-1022  
    glicocorticoides para, 1021-1022  
    linfadenopatia, 1020-1021  
    prognóstico para, 1020-1022  
    sintomas da, 1020-1021  
  tratamento de, 1018-1020  
  tuberculose, 1018-1021  
    ativa, 1018-1019  
    congenita, 1020-1021  
    e gravidez, 1019-1021  
      diagnóstico, 1019-1020  
      tratamento de, 1020-1021

  em mulheres grávidas HIV-positivas, 1019-1020  
  extrapulmonar, 1019-1020  
  grupos de alto risco para, 1019-1020*t*  
  neonatal, 1020-1021  
  terapia diretamente observada para, 1018-1019  
  visão geral, 1011  
Distúrbios renais e do trato urinário, 1051-1068  
  alterações do trato urinário e, induzidas por gravidez, 1051, 1052*f*  
  doença dos rins policísticos, 1058  
  doença renal crônica, 1060-1063  
  doenças glomerulares, 1058-1060  
  filtração glomerular e, aumento na, 1051  
  função renal, avaliação da, 1051-1052  
  hipertrofia renal após concepção e, 1051  
  infecções do trato urinário, 1052-1056  
  lesão renal aguda, 1063-1064  
  lesões do trato genital inferior, 1064-1065  
  nefrectomia unilateral, gravidez após, 1052  
  nefrolitíase, 1056-1057  
  transplante renal, gravidez após, 1057-1058  
Distúrbios tromboembólicos, 1028-1047  
  embolia pulmonar, 1040-1044  
  fatores de risco para, 1028, 1029*t*  
  fatores genéticos de risco para, 1029, 1029*t*  
  fisiopatologia de, 1028-1029  
  incidência de, 1028  
  mortes maternas associadas à gravidez por, 1028  
  pós-parto, 1029  
  riscos de, na gravidez, 1028  
  trombofilias, 1029-1035. *Ver também* Trombofilias  
  tromboflebite venosa superficial, 1040  
  trombopprofilaxia, 1044-1047, 1045*t*  
    cesariana e, 1045, 1045*t*  
    durante a gravidez, recomendações para, 1046*t*-1047*t*  
    repouso na cama e, 1045-1047  
  trombose de veia profunda, 1035-1040  
Diurese pós-parto, 671-672  
Diuréticos  
  na hipertensão gestacional, 763  
  na pré-eclâmpsia, 749-750  
Divertículo uretral, 1064  
DMPA. *Ver* Acetato de medroxiprogesterona de depósito  
DNA fetal na circulação materna, 279-280  
  determinação do sexo fetal, 279-280  
  DNA de células livres fetais, 279, 279*f*  
  genotipagem Rh D, 279  
  limitações do, 280  
  triagem de aneuploidia, 280  
Dobra cutânea da nuca, 293-294  
Doença celíaca, e aborto, 352  
Doença da mama, benigna, 710  
Doença da membrana hialina, 654  
Doença de Addison, 1161-1162  
  e produção de estrogênios, 110  
Doença de aglutininas a frio, 1104  
Doença de Behçet, 1180  
Doença de Berger, 1079  
Doença de Christmas. *Ver* Hemofilia B  
Doença de Crohn, 1076  
  6-mercaptopurina na, 1077  
  adalimumabe na, 1077

  azatioprina, 1077  
  certolizumabe na, 1077  
  ciclosporina na, 1077  
  e gravidez, 1077  
  infliximabe na, 1077  
  sintomas de, 1076  
  terapia com prednisona na, 1077  
Doença de Gaucher, 1107  
Doença de Tay-Sachs, 296-297  
  em indivíduos com ascendência franco-canadense e cajun, 296  
  em indivíduos com ascendência judaica *ashkenazi*, 296  
  recomendações de triagem para, 296-297  
  teste de leucócitos para, 297  
Doença de von Hippel-Lindau, 1159  
Doença de von Willebrand (vWD), 1117-1119  
  apresentação clínica da, 1117-1118  
  gravidez e, 1117-1119  
  herança da, 1118-1119  
  patogênese da, 1117-1118  
Doença do fígado gorduroso não alcoólico (DFG-NA), 963, 1092-1093  
Doença do nódulo da tireoide, 1157  
Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), 1072-1073  
Doença glomerular. *Ver* Glomerulonefrite  
Doença hemolítica do feto e do neonato (DHFN), 306  
Doença hemorrágica do recém-nascido, 644-645  
Doença inflamatória intestinal, 1075, 1075*t*  
  colite ulcerativa, 1075-1076, 1075*f*  
    achados endoscópicos na, 1075, 1075*f*  
    complicações de, 1076  
    e gravidez, 1076-1077  
    manifestações extraintestinais, 1076  
    sintomas de, 1075  
  doença de Crohn, 1076  
    gravidez, 1077  
    sintomas de, 1076  
  fertilidade, 1076  
  gravidez, 1076  
Doença inflamatória pélvica (DIP), 700  
Doença periodontal, e parto prematuro, 841  
Doença policística renal, 216, 1058  
  cistos hepáticos e, 1058  
  complicações da, 1058  
  e lesões valvulares cardíacas, 1058  
  e ruptura do aneurisma saculado intracraniano, 1058  
  incidência de, 1058  
  prognóstico para a gravidez na, 1058  
Doença policística renal autossômica dominante (DRPAD), 216  
Doença policística renal autossômica recessiva (DRPAR), 216  
  trissomia autossômica, 351  
Doença policística renal infantil, 216  
Doença por GBS. *Ver* *Streptococcus* do grupo B (GBS)  
Doença pré-invasiva, 1229  
Doença psiquiátrica, tratamento de, na gravidez, 250-261  
Doença renal crônica, 1060-1063  
  diálise durante gravidez na, 1062-1063, 1063*t*  
  efeitos de longo prazo, 1062  
  estágios da, 1060



função renal deficiente na	história familiar, 159	pós-parto, 756
insuficiência leve, 1061	síndromes talassêmicas, 160	sulfato de magnésio na, 757-761, 757-758t, 761t, 764
insuficiência moderada, 1061	doença de Tay-Sachs, 296-297	candidatos para, 764-765
insuficiência renal grave, 1061	fibrose cística, 295	profilaxia seletiva <i>versus</i> universal, 765-766, 766t
gravidez e, 1061, 1061f, 1061t	hemoglobinopatias falciformes, 296	tratamento de, 757-758
doença renal com função preservada, 1061-1062, 1061t	talassemias, 296	ECMO. <i>Ver</i> Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)
insuficiência renal crônica, 1062	visão geral, 259	Ecocardiografia fetal, cardíaca, 209-212, 210f
monitoramento da pressão sanguínea na, 1062	Dolicocefalia, 198	componentes do, 211t
tratamento de, 1062	Dopplervelocimetria, 343-345	defeito do coxim endocárdico, 209-211, 211f
Doença sem pulso. <i>Ver</i> Arterite de Takayasu	análise da forma de onda da velocidade sanguínea, 219-220, 219-220f	defeito do septo ventricular, 209, 210f
Doença tireoidiana fetal, terapia médica, 324	da anemia fetal, 221	rabdomioma cardíaco, 211-212
hipotireoidismo com bócio, 324	da artéria cerebral média, 221, 221f, 309-310, 344-345	síndrome do coração esquerdo hipoplásico, 211
tireotxicose fetal, 324	da artéria umbilical, 220-221, 345	tetralogia de Fallot, 211
Doença trofoblástica gestacional (TDG), 120, 396-404, 1151	da hipoxemia fetal, 221	Eczema na gravidez, 1216
gravidez subsequente e, 404	de ductos venosos, 221, 345	Edema
mola hidatiforme, 396-402, 397f	exposição aos AINEs, 220	cerebral, 745
apresentação clínica de, 398-399	intraparto, 491	e apresentação de face, 467-468
completa, 397f	na artéria umbilical, 219-220, 220f	e hidropsia não imune, 316-318
diagnóstico de, 399-400	na avaliação do feto com restrição de crescimento, 881-882, 882f	triplo, 318
epidemiologia de, 397	para previsão da pré-eclâmpsia, 746-747	Edema cerebral, 745
fatores de risco para, 397	velocidade do fluxo sanguíneo, 344-345	Edema pulmonar
patogênese do, 397-398, 398f	velocimetria da artéria umbilical, 344-345	cardiogênico, 942t, 943
tratamento de, 400-402	Dopplervelocimetria intraparto, 491	incidência de, 942
neoplasia trofoblástica gestacional, 401-404	Dor abdominal, diagnóstico diferencial para, 379	na gravidez, 942-943
achados clínicos da, 401-403	Dor durante o trabalho de parto, fontes de, 505-506f	não cardiogênico, 942-943, 942t
classificação histológica, 402-403	Dor lombar, analgesia peridural e, 513-514	pré-eclâmpsia e, 942
diagnóstico de, 402-403	Dor lombar, cuidados pré-natais e, 186-188	terapia tocolítica e, 852-853, 942
critérios para, 402-403t	Dores pós-parto, 670-671	tratamento de, 943
escore prognóstico de, 402-403, 402-403t	Drenagem serial da bexiga, 330	Edema vasogênico, 743
sistema de estagiamento para, 402-403, 402-403t	Drogas recreativas	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), 1205
tratamento de, 403-404	anfetaminas, 253-254	Efedrina, 511-512
visão geral, 396	cocaína, 253-254	Efeito avó, 307
Doenças cerebrovasculares, 1191-1194. <i>Ver também</i> Acidente vascular encefálico	consumo, 162	Efeito fundador, 294
Doenças da paratireoide, 1157-1159	opioides, 253-254	Efeitos abortivos, 368-369
hiperparatireoidismo, 1158	teratogenicidade de, 253-254	Ejeção de leite, 673
hipoparatireoidismo, 1158-1159	Drospirenona, 705	Eletrocardiografia (ECG), fetal, 490-491
osteoporose associada à gravidez, 1159	Drotrecogina $\alpha$ , para sepse, 950	Eletroconvulsoterapia (ECT), 1209
Doenças dermatológicas, 1214-1218	Ducto mesonéfrico, 146f	Elisa. <i>Ver</i> Enzimaimunoensaio
na gravidez, 1214, 1215t	Ducto paramesonéfrico, 146f	Ella, 715
colestase intra-hepática da gravidez, 1214	Ducto venoso, dopplervelocimetria do, 221, 345	<i>Eltrombopag</i> , 1107
dermatite atópica da gravidez, 1216	Ductos lactíferos, 672	Embolectomia, emergência, 1044
pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez, 1216, 1216f	Ductos müllerianos, desenvolvimento dos, 144-145	Embolia de líquido amniótico, 462, 812
penfigoide gestacional, 1214-1216, 1215f	Ductos wolffianos intra-abdominais, 38	condições predisponentes, 812
não específicas da gravidez, 1216-1217	Eclâmpsia, 743, 755	desfechos clínicos na, 813-814
tratamento de, 1217-1218	anteparto, 756, 757	etiopatogênese da, 812, 812t
Doenças do tecido conectivo imuno-mediadas, 1168-1180	cegueira com, 757	fatal, 813, 813f
lúpus eritematoso sistêmico, 1169-1173	coma na, 756	fatores de risco para, 812
Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), 1265	complicações maternas de, 755	fisiopatologia de, 813
e inserção do DIU, 699	convulsões na, 743	incidência de, 812
prevenção de, na vítima de agressão sexual, 950-951, 952t	convulsões na, 756, 756f	manifestações clínicas da, variação no, 812
proteção contra, preservativos masculinos e, 712	diagnóstico diferencial de, 757-758	tratamento de, 813
Doenças/distúrbios genéticos, 294-297	e edema pulmonar, 757	Embolia pulmonar, 1040-1044
aconselhamento pré-concepção na, 159-161	e estado epilético, 756	algoritmo diagnóstico para, durante a gravidez, 1042f
defeitos do tubo neural, 159	e psicose, 757	apresentação clínica, 1041
em descendentes de judeus do leste europeu, 160-161	hemorragia cerebral e morte na, 757	circulação arterial pulmonar e, 1041f
fenilcetonúria, 159, 159t	incidência de, 731	contraceptivos orais e, 709
	intraparto, 756	diagnóstico de, 1042-1044, 1042f
	morbidade e taxa de mortalidade com, 756	angiografia por ressonância magnética, 1043
	parto na, 766	angiografia pulmonar intravascular, 1043-1044
	analgesia e anestesia na, 766-767	
	perda sanguínea na, 766	



angiografia pulmonar por tomografia computadorizada, 1042-1043, 1043f	grave, 639	sem aura, 1188
cintilografia por ventilação-perfusão, 1043, 1043f	incidência de, 639	tratamento farmacológico da, 1188-1189
e trombose de veias profundas, 1041	leve, 639	tratamento não farmacológico da, 1188
incidência de, 1040-1041	manifestações de, 639	Enzima conversora da angiotensina (ECA)
massiva, 1041-1042, 1041f	moderada, 639	e oligodrâmnios, 236-237
pós-parto, 1041	Encefalopatia bilirrubínica aguda, 644-645	embriotoxicidade da, 247-248
tratamento para, 1044. <i>Ver também</i> Embolectomia	Encefalopatia de Wernicke, 1071	na hipertensão crônica, 1006
filtros da veia cava, 1044	Endocardite infecciosa, 990-992	teratogenicidade de, 247-248
por anticoagulação, 1044	diagnóstico de, 991-992	valores laboratoriais normais
trombólise, 1044	na gravidez, 991-992	na gravidez não complicada, 1289
Embolização, para hemorragia renal, 820	profilaxia antibiótica para, 991-992t	na mulher adulta não gestante, 1290
Embolização angiográfica	tratamento de, 991-992	Enzima conversora de peptídeo natriurético atrial, 876
hemorragia pós-parto e, 820	Endocardite bacteriana subaguda, 990	Enzimaimunoensaio (Elisa), 1174, 1273
para hematoma puerperal, 790-791	Endoglinas solúveis (sEng), 736	Eosinófilos, valores laboratoriais normais
Embrião, 130f	Endométrio, 26	na gravidez não complicada, 1287
3 a 4 semanas de idade, 130f	anomalias uterinas e, 40	na mulher adulta não gestante, 1287
desenvolvimento do zigoto e blastocisto, 127-128	artérias espiraladas do, durante ciclo ovariano, 85f	Epilepsia, 158-159
desenvolvimento fetal, 127-131	camada basal, 84, 84f	aconselhamento pré-concepção da, 158-159
por idade gestacional, 128f	camadas funcionais, 84, 84f	na gravidez, 1189, 1190. <i>Ver também</i> Convulsões
por tempo de ovulação, 129f	característica da fase secretória, 85	complicações da, 1190
em 4 a 6 semanas, 144-145f	cavidade uterina forrada com, 26	e malformações embriofetais, 1190-1191, 1190t
Mateer-Streeter com 18 dias, 129f	células do estroma, 87, 88	tratamento de, 1191
nutrição fetal para, 133-135	decidualização do, 86	Epinefrina, administração de, em lactentes, 626-627
ácidos graxos livres, 134	destruição pela síndrome de Asherman, 359	Episiotomia, 550-554
adaptações maternas e, 133	fase pré-menstrual tardia, 85	dor pós-episiotomia, 553-554
aminoácidos, 134	glândulas do, 83, 84f, 90f	indicações e consequências da, 550
glicose e crescimento fetal, 133-134	invasão do trofoblasto do, 90-91, 93	mediolateral, 551, 551t, 552f
íons e oligoelementos, 134-135	linfáticos do, 29	na linha média, 550, 550f
leptina, 134	pré-ovulatório, 84	reparo da, 551-552, 551f
proteínas, 134	receptividade do, para implantação do blastocisto, 89	<i>versus</i> episiotomia mediolateral, 551t
triglicerídeos, 134	reepitelização, após menstruação, 84-85	técnica, 550-551
vitaminas, 135	vasos sanguíneos do, 84	tipo e momento, 550
período embrionário, 128	Endometriose, 1226	Epispádias, em extrofia da bexiga, 38
período fetal, 129-131	Endometrite puerperal, 683-686	Epitélio cervical, funções do, 410
32 e 36 semanas de gestação, 131	Endomimetrite puerperal, 683-686	Epitélio endocervical, 410
Idade estimada durante, critérios para, 131t	Endossalpinge, 31	Epitélios da mucosa, 410
12 semanas de gestação, 129	Endoscopia, nos distúrbios gastrintestinais, 1069	Equação do Doppler, 219-220
16 semanas de gestação, 129	Endoscopia colorretal, na colite, 1077	Equilíbrio de nitrogênio, na gravidez, 52-53
20 semanas de gestação, 129	Endoscopia gastrintestinal superior, 1069	Ergonovina
24 semanas de gestação, 129	Endotelina-1 (ET-1)	na subinvolução, 670-671
28 semanas de gestação, 129	na pré-eclâmpsia, 735	para atonia uterina, 785
40 semanas de gestação, 131	no parto, 427	para prevenção da hemorragia pós-parto, 548
regressão testicular, 149-150	Endotelinas, 60-61	Eritema infeccioso, 1244
<i>Emergency Medical Treatment and Labor Act</i> (EMTALA), 448, 941	Endoteliose capilar glomerular, 740, 741f	Eritema migratório, 1254
Enantato de noretisterona, 711	Enoxaparina, 1038	Eritema nodoso, 1018-1021, 1217
Encefalopatia	Ensaio de polarização com fluorescência, 655	Eritema palmar, 51
exames de neuroimagem na, 642-643	Ensaio FASTER. <i>Ver</i> First And Second Trimester Evaluation of Risk	<i>Erythroxylum coca</i> , 253-254
hipóxica-isquêmica (EHI), 630, 639	<i>Entamoeba histolytica</i> , 1257	Eritroblastose fetal, 110, 306
critérios para, 639, 639t	Enterocolite necrosante, em lactentes prematuros, 655-656	Eritropoietina recombinante, na anemia crônica, 1103
comprometimento multissistêmico, 640	Enterovírus, 1244	Eritropoiese, 137
estudos acidobásicos, 639	<i>coxsackie</i> vírus, 1244	Eritropoietina, valores laboratoriais normais
exames de neuroimagem, 639-640	poliovírus, 1244	na gravidez não complicada, 1287
índices de Apgar, 639	Envenenamentos, na mulher grávida, 957	na mulher adulta não gestante, 1287
fatores contribuintes, 640	Enxaqueca, 1188-1189	Erros inatos, do metabolismo, 270-271
eventos sentinelas, 640	com aura, 1188	Ertapenem, 685-686
padrões de frequência cardíaca fetal, 640	crônica, 1188	Erupção atópica da gravidez (EAG), 1216
prevenção de, 640	e risco para acidente vascular encefálico isquêmico, 1188	Erupção polimórfica da gravidez. <i>Ver</i> Pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez (PPUPG)
neonatal, 639-640	fisiopatologia da, 1188	<i>Escherichia coli</i> , 990
definição de, 639	na gravidez, 1188	bacteremia, 814
distúrbios convulsivos, 643	prevalência de, 1188	e sepse, 947
	provável, 1188	
	riscos fetais da, 1188	



- Esclerose múltipla (EM), 1194-1196  
 achados clássicos de, 1195  
 característica desmielinizante da, 1194  
 diagnóstico clínico de, 1195, 1195*f*  
 efeitos da, na gravidez, 1195  
 gravidez na, efeitos da, 1195  
 imagem por RM na, 1195, 1195*f*  
 incidência de, 1194  
 prevalência de, 1194  
 progressiva primária, 1195  
 progressiva secundária, 1195  
 recorrente progressiva, 1195  
 remitante recorrente, 1194-1195  
 tipos de, 1194-1195  
 tratamento de, 1195-1196
- Esclerose sistêmica, 1178-1179  
 contracepção, 1179  
 curso clínico, 1179  
 gravidez e, 1179  
 resultados de gravidez, 1179
- Escore CID, 810, 810*t*  
 Escore de Bishop, 524, 525, 526*t*  
 Escore de Nugent, 842  
 Esferocitose hereditária, 1106  
 Esfíncter anal externo (EAE), 24  
 Esfíncter anal interno (EAI), 24  
 Esforços de expulsão, durante trabalho de parto, 460-461  
 Esôfago, 1149  
 Espaço intervilosso, base do, 92  
 deposição de fibrina, 88  
 fluxo sanguíneo no  
   contrações do trabalho de parto e, 131-132  
   regulação do, 131-132  
 placa coriônica, 92  
 pressão sanguínea no, 97, 131-132  
 sangue materna no, 96-97, 97*f*, 118-119  
 sangue no, saturação de oxigênio no, 131-132  
 volume do, 131-132
- Espectroscopia por ressonância magnética (ERM)  
 encefalopatia hipóxico-isquêmica e, 639-640
- Espermicidas, 713
- Espinha bífida, 202, 287-288. *Ver também* Defeitos do tubo neural (DTNs)  
 cabeça fetal na, 287*f*  
 cirurgia fetal aberta para, 288, 326  
 tratamento do feto, 286-287
- Espiroquetas, 1265
- Esponja contraceptiva, 714, 714*f*
- Esquizofrenia, 1210-1211  
 e gravidez, 1211  
 genética associada a, 1210-1211  
 prevalência da, 1210  
 tratamento da, 1211
- Essure*, 722-723, 723*f*
- Estado asmático, 1015
- Estado epilético, 756
- Estatinas, na pré-eclâmpsia, 748-750
- Esteato-hepatite, 1092
- Esteato-hepatite não alcoólica (NASH), 1093
- Esteatose aguda da gravidez, 1086-1088, 1086*f*  
 achados clínicos e laboratoriais na, 1087, 1087*t*  
 coagulopatia na, 1087-1088  
 desfecho materno e perinatal na, 1087-1088  
 e diabetes insípido transitório, 1087-1088  
 e pancreatite aguda, 1087-1088  
 etiopatogênese da, 1086-1087  
 incidência de, 1086  
 tratamento de, 1087-1088
- Estenose aórtica, 983-984
- Estenose do aqueduto, 224*f*
- Estenose pulmonica, 983-984
- Esterilização, 720  
 feminina, 720  
   abordagem laparoscópica, 721  
   complicações da, 721-722  
   e risco de gravidez ectópica, 722  
   fimbriectomia de Kroener, 720  
   fracasso de, 721-722  
   histerotomia para, 722  
   método de Parkland, 721*f*  
   método de Pomeroy, 721*f*  
   minilaparotomia para, 721  
   não puerperal, 721  
   puerperal, 720-721  
   reversão da, 722  
   salpingectomia para, 722, 722*f*  
   técnica de Irving, 720  
   técnica de Uchida, 720  
 masculina, 723-724, 723*f*
- Esterilização transcervical  
 dispositivos para, 722-723  
 insucessos da, 723
- Esterilização tubária, intervalo, 721, 722
- Esteroides  
 anabólicos, 249-250  
 C<sub>19</sub>  
   como precursor do estrogênio, 107-108, 110  
   e síntese do estrogênio placentário, 107-108  
 no ciclo ovariano-endometrial, 82*f*, 83  
 produção de  
   em mulheres grávidas próximas do parto, 101*t*  
   em mulheres não grávidas, 101*t*  
 secreção direcional pelo sinciciotrofoblasto, 108
- Esteroidogênese, no ciclo ovariano, 82*f*, 83
- Estetrol, níveis plasma/séricos, na gravidez, 106*f*
- Estimulação dos mamilos, 338
- Estimulação uterina, 426-427
- Estimulação vibroacústica, 489  
 resposta da frequência cardíaca fetal ao, 489
- Estimuladores tireoidianos de ação prolongada (LATS), 144-145
- Estímulo do couro cabeludo, 489
- Estradiol  
 na fase 2 do parto, 424  
 níveis plasma/séricos, na gravidez, 106*f*  
 valores laboratoriais normais  
   na gravidez não complicada, 1291  
   na mulher adulta não gestante, 1291
- Estresse  
 definição de, 837   materno-fetal, e trabalho de parto prematuro espontâneo, 837-838  
 Estresse oxidativo, 1130-1131  
   pré-eclâmpsia e, 733-734, 747
- Estrias, 51  
 gravídicas, 51, 671
- Estrias de Rohr, 88
- Estribos, utilização de, 537
- Estriol  
 níveis plasma/séricos, na gravidez, 106*f*  
 soro materna, níveis de, 291-292
- Estrogênio, 83-84  
 biossíntese de, 107  
   na gravidez, condições fetais que afetam, 110  
   placentário, 107, 108*f*  
     condições fetais que afetam, 109-110  
     condições maternas que afetam, 110  
 esteroides C<sub>19</sub> plasmáticos como precursores de, 107-108  
 na fase 1 do parto, 419-422  
 níveis plasmáticos de, 419  
   na gravidez, 106*f*  
 placentário, 107, 108*f*  
   condições fetais que afetam, 109-110  
   condições maternas que afetam  
   produção de, 107-108  
   síntese de, 109-110  
     condições fetais que afetam, 109-110  
     condições maternas que afetam, 110  
 produção de  
   condições fetais que afetam, 109-110  
   na mulher grávida próxima do termo  
   na mulher não grávida  
   placentário, 107-108  
   bem-estar fetal e, 109-110  
   doença trofoblástica gestacional e, 110  
 secreção de, direcional, a partir do sincicio-trofoblasto, 108
- Estroma cervical, 26
- Estrona, níveis plasma/séricos, na gravidez, 106*f*
- Estudo de hiperglicemia e desfecho adverso da gravidez (HAPO), 1137-1139
- Estudos de medicina nuclear, 934, 935*t*
- Esvaziamento estomacal, 141
- Etiopatogênese  
 da embolia de líquido amniótico, 812, 812*t*  
 da SDRA, 943-944, 944*t*  
 da sepse, 946-947, 947*f*  
 de descolamento prematuro de placenta, 793  
 de distúrbios hipertensivos, 731-736  
 de síndromes de placenta acreta, 804-806  
 hipertensão gestacional e, 731-736
- Evento sentinela, e encefalopatia de recém-nascidos, 640
- Eventos de quase perda, no trabalho de parto e parto, 7*t*
- Eversão do colo uterino, da gravidez, 48*f*
- Exame vaginal  
 na apresentação pélvica, 560  
 para apresentação e posição fetal, 438
- Exercício  
 durante gestação, 162  
 durante gravidez, 172*t*, 182-184  
   contraindicações para  
     absolutas, 182-183*t*  
     relativas, 182-183*t*
- Exotoxinas, bacterianas, 947
- Expansão de repetições triplas de DNA, 271-273, 271-272*t*  
 distúrbios por, 271-272*t*  
 síndrome X frágil, 271-273
- Expressividade, 269-270



Extração a vácuo, 574, 583  
  desenho do extrator a vácuo, 583, 583*f*, 583*t*  
  e distúrbios do soalho pélvico, 576  
  ensaio, 584-585  
  indicações para, 574  
  lesões perinatais com, 576  
  morbidade materna com, 575-576  
  pré-requisitos para, 576, 576*t*  
  técnica, 583-585, 584*f*  
    colocação da ventosa no ponto de flexão, 583-584, 584*f*  
    conversões de pressão a vácuo, 584, 584*t*  
    tração, início da, 584, 584*f*  
  treino para, 576-577  
Extrofia da bexiga, 38

**Falso trabalho de parto, 409**

Fasceíte necrosante, 686-687, 687*f*  
  achados clínicos, 686-687  
  fatores de risco para, 686  
  tratamento para, 687  
Fáscia, 16  
Fáscia de Camper, 16  
Fáscia de Colles, 16, 22  
Fáscia de Scarpa, 16  
Fase lútea da gravidez, 722  
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 48  
  na pré-eclâmpsia, 735-736, 747  
Fator de crescimento epidérmico (EGF)  
  e líquido amniótico, 135  
  no leite humano, 672  
Fator de crescimento placentário (PIGF), 48  
  na pré-eclâmpsia, 735-736, 747  
Fator de deficiência de *Stuart-Prower*, 1118-1119  
Fator de estabilização da fibrina, 138  
Fator de necrose tumoral- $\beta$  (TNF- $\beta$ ), 56  
Fator de *splicing* associado à proteína ligadora do trato de pirimidina (PSF), 421  
Fator de von Willebrand, 1117-1118  
Fator determinante testicular (FDT), 146*f*, 147  
Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), 98  
Fator I de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), papel do, no crescimento fetal, 872  
Fator IX, valores laboratoriais normais  
  na gravidez não complicada, 1288  
  na mulher adulta não gestante, 1288  
Fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), 425  
Fator recombinante ativado VII (rFVIIa), 817-818  
Fator tecidual III, 809  
Fator V, valores laboratoriais normais  
  na gravidez não complicada, 1288  
  na mulher adulta não gestante, 1288  
Fator V de Leiden, mutação do, 1031-1032  
Fator VII, deficiência de, 1118-1119  
Fator VII, valores laboratoriais normais  
  na gravidez não complicada, 1288  
  na mulher adulta não gestante, 1288  
Fator VIII, valores laboratoriais normais  
  na gravidez não complicada, 1288  
  na mulher adulta não gestante, 1288  
Fator X, deficiência de, 1118-1119  
Fator XI, deficiência de, 1118-1119  
Fator XI, valores laboratoriais normais  
  na gravidez não complicada, 1288  
  na mulher adulta não gestante, 1288

Fator XII, deficiência de, 1118-1119  
Fator XII, valores laboratoriais normais  
  na gravidez não complicada, 1288  
  na mulher adulta não gestante, 1288  
Fator XIII, deficiência de, 1118-1119  
Fator XIII, funcional fetal, 138  
Fatores de crescimento, papel dos, no crescimento fetal, 872  
Fatores do complemento, 56  
FDT. *Ver* Fator determinante testicular (FDT)  
Febre, metrite pós-parto e, 684  
Febre materna, analgesia peridural e, 513-514  
Febre puerperal, 682  
  atelectasia e, 682  
  complicações respiratórias e, 682  
  definição de, 682  
  infecções urinárias e, 682  
  ingurgitamento mamário, 682  
  pielonefrite e, 682  
Febre tifoide, 1254  
FemCap, 713  
Fenciclidina, 254  
Fenda labial, 205, 206*f*  
  mediana, 205  
  metabolismo do ácido fólico e, 245-246  
Fendas faciais, 205  
Fenilcetonúria (PKU), 159, 159*t*, 270-271  
Fenilefrina, 511-512  
Fenitoína, efeitos teratogênicos da, 1190*t*  
Fenobarbital, efeitos teratogênicos do 1190*t*  
Fenoxibenzamina, para o feocromocitoma, 1160  
Fentanil, 506-507  
Feocromocitoma, 1159-1160  
  como tumor de 10 por cento, 1159  
  gravidez complicada, 1160  
  sintomas, 1159  
  teste de triagem, 1159-1160  
  tratamento de, 1160  
Ferritina, valores laboratoriais normais  
  na gravidez não complicada, 1287  
  na mulher adulta não gestante, 1287  
Ferro  
  capacidade total de ligação, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1287  
    na mulher adulta não gestante, 1287  
  deficiência de, 1102-1103. *Ver também*  
    Anemia(s)  
      diagnóstico de, 1103  
      incidência de, 1102  
      preparações de ferro oral na, 1103  
      terapia com ferro parenteral na, 1103  
      tratamento da, 1103  
  na gravidez, 179-181  
  sérico, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1287  
    na mulher adulta não gestante, 1287  
Ferro, metabolismo do, 55-56  
  estoques de ferro, 55  
  necessidades de ferro, 55-56  
  puerpério, 56  
Fertilização, 80, 81*f*, 88-89  
  janela de oportunidade para, 89  
Fertilização dispérmica, 398  
Feto  
  com espinha bífida, 287-288  
  com grave micrognatia, 205*f*

crescimento restrito  
  anomalias do ducto venoso e prematuridade, 221  
  polidrâmnios e, 235-236  
D-negativo, 131  
exposição ao vírus da varicela-zóster, 1241  
função do líquido amniótico para, 135  
hidrópico  
  aloimunização e, 233-234  
polo podálico do, 434  
riscos relacionados à idade materna, 160-161  
trissomia do 13, sobrevida de, 263-264  
12 semanas, 290*f*  
16 semanas de idade gestacional, 141*f*  
FETO. *Ver* Obstrução traqueal endoscópica fetal (FETO)  
Feto comprimido, 910  
*Fetus in fetu*, 904  
Feto natimorto, 661, 966-967  
  anterior  
    como risco de recidiva, 663  
    tratamento de mulheres com, 665-666, 666*t*  
  avaliação, 663-664  
    achados laboratoriais, 663-665  
    exame clínico, 663-664, 665*f*  
    necropsia no, 665  
  causas de, 661-662, 663*t*  
    possível, 661-662  
    provável, 661-662  
  considerações psicológicas, 665  
  definição de, 3  
  depressão após, 665  
  distribuição de, segundo a idade gestacional, 663*f*  
  e análise do cariótipo, 663-665  
  em lactentes de crescimento restrito, 866  
  fatores de risco para, 661-663, 663-664*t*  
  morte fetal, definição de, 661  
  necessidades de registro para, 661  
  trombofilias e, 1034  
Feto papiráceo, 910, 910*f*  
Feto sonhador, 559  
Feto voador, 559  
Fetograma, 1267  
fFN. *Ver* Fibronectina fetal (fFN)  
FGFR3, condrodysplasia, 217  
Fibrilas de colágeno, 411, 411*f*  
  e amadurecimento cervical, 410-411, 411*f*  
  formação das, 410  
  interações com proteoglicanos, 410  
Fibrinogênio  
  valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1288  
    na mulher adulta não gestante, 1288  
Fibrinogênio fetal, 138  
Fibrinólise, 57, 810  
Fibroides, 1224  
Fibronectina fetal (fFN), 99  
Fibronectinas  
  na pré-eclâmpsia, 739, 747  
  valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1288  
    na mulher adulta não gestante, 1288  
Fibrose cística (FC), 295, 1021-1023  
  aconselhamento pré-concepção na, 1021-1022  
  detecção e taxas de portador de, 295*t*



fisiopatologia de, 1021-1022	função pulmonar, 62-63	Fraturas, no recém-nascido, 648-649
gravidez com, 1021-1023	oxigênio no parto, 63	gene de retardo mental 1 do X frágil (FMR1), 271-272
desfechos da, 1023	visão geral, 46	Fraturas claviculares, do recém-nascido, 648-649
transplante pulmonar na, 1023	Fisiopatologia na gravidez, 1174-1175	Fraturas do crânio, em neonatos, 647
tratamento da, 1023	Fístula traqueoesofágica, 214	deprimido, 647, 647f
homozigose e, 295	Fístula vesicocervical, 1064-1065	incidência de, 647
recomendações de triagem para, 295	Fístulas do trato genital, 1064-1065	tipos de, 647
Fibrose hepática, 1093	Fístulas vesicouterinas, 1064-1065	Fraturas do fêmur, do recém-nascido, 648-649
Fígado, 141	Fístulas vesicovaginais, 1064-1065	Fraturas do úmero, em recém-nascidos, 648-649
Filtros de veia cava, 1044	Fleimão parametrial, 687-688, 687f, 688f	Fraturas mandibulares, do recém-nascido, 648-649
Fingolimad, na esclerose múltipla, 1196	Flexão uterina, 42-43	Fraturas pélvicas, 464-465
FISH. <i>Ver</i> Hibridização <i>in situ</i> fluorescente	antiflexão, 42	Frequência cardíaca fetal (FCF), 176-177, 476-478, 482-487
Fisiologia materna, 46-72	retroflexão, 42-43	a partir de eletrodo no couro cabeludo, 476f
alterações hematológicas, 55-58	saculação, 43, 43f	aceleração, 339, 339f
baço, 57-58	torsão uterina, 43	aceleração da, 483
coagulação e fibrinólise, 57	Flúor, na gravidez, 180-181	com estimulação do couro cabeludo, 489
funções imunológicas, 56-57	Fluorquinolonas, para salmonelose, 1254	com estimulação vibroacústica, 489
metabolismo do ferro, 55-56	<i>Flutter</i> atrial, 322f	definição de, 483
volume sanguíneo, 55, 55f	Fluxo plasmático renal eficaz, valores laboratoriais normais	alterações periódicas no, 482-487
alterações metabólicas, 51-54, 52t	na gravidez não complicada, 1292	amnioinfusão para, 493-495
ganho de peso, 51, 52t	na mulher adulta não gestante, 1292	anteparto, 341f
metabolismo de carboidratos, 52-53, 52-53f	Fluxo sanguíneo cerebral, 743	basal, 476-478
metabolismo de eletrólitos e, 54	Fluxo sanguíneo uteroplacentário, 47-48	bradicardia, 478, 478f
metabolismo de proteínas, 52-53	regulação do, 47-48	compressão da cabeça, 483
metabolismo hídrico, 51-52	Foco ecogênico intracardíaco (FEI), 294	definição de, 491
metabolismo lipídico, 52-54	Focomelia, 218	desaceleração
mamas, 50	Folato	compressão do cordão, 488f
pele, 51	nas hemácias, valores laboratoriais normais	definição, 482
alterações vasculares, 51	na gravidez não complicada, 1287	inicial, 483, 483f
hiperpigmentação, 51	na mulher adulta não gestante, 1287	prolongada, 487, 487f
parede abdominal, 51	sérico, valores laboratoriais normais	recorrente, 483
sistema cardiovascular, 58-62	na gravidez não complicada, 1287	tardia, 483-484, 484f
circulação e pressão sanguínea, 60-61, 60-61f	na mulher adulta não gestante, 1287	variável, 484-487, 485f
coração, 58-59	Foliculite pruriginosa da gravidez, 1216	determinações de, 336f
débito cardíaco, 59-60, 59f	Folículo de Graaf, 82	efeitos da analgesia peridural no, 514-515
endotelinas, 60-61	Folículos primordiais, 144-145	efeitos da compressão do cordão, 485f
função hemodinâmica na gravidez tardia, 60, 60t	Fondaparinux, para trombocitopenia induzida por heparina, 1040	em taquiarritmias, 321-322
óxido nítrico, 60-62	Forças expulsivas, anomalias das, 458-462	frequência basal flutuante, 478
peptídeos natriuréticos cardíacos, 60-61	disfunção uterina, 458-459	hemorragia materno-fetal e, 313
prostaglandinas, 60-61	causas de, 460-162	imagem em modo M, 212, 212f
renina, angiotensina II, e volume plasmático, 60-61	hipertônica, 459	insuficiência uteroplacentária, 483
sistema endócrino, 67-71	hipotônica, 459	linha de base saltatória, 486f
atividade androgênica, 71	distúrbios de fase ativa, 459	monitoramento. <i>Ver</i> Monitoramento fetal
glândulas paratireoides, 69-70	distúrbios de protração, 459	eletrônico (MFE)
glândulas suprarrenais, 70-71	distúrbios de segundo estágio, 459-461	oclusão do cordão umbilical e, 486f
hipófise, 67-68	estação fetal no início do trabalho de parto, 460-461	padrão lambda, 487
tireoide, 68-69, 69f	Fosfatase alcalina,	padrões, 474-476
sistema musculoesquelético, 71	valores laboratoriais normais	classificação de, 492t
sistema nervoso central, 72	na gravidez não complicada, 1289	e dano cerebral, 494-496
sistema urinário, 63-66	na mulher adulta não gestante, 1289	encefalopatia hipóxico-isquêmica e, 640
bexiga, 66	Fosfatase alcalina leucocitária, 56	indeterminada, 485
rim, 63-65	Fosfatidilglicerol (PG), 143, 655	não tranquilizador, 490, 491
ureteres, 64-66	no líquido amniótico, 143f	opções de tratamento para, 493-495
trato gastrointestinal, 66-67	Fosfatidilinositol (PI), 143	sinusoidal, 482
fígado, 67	no líquido amniótico, 143f	padrões de compressão do cordão, 483
vesícula biliar, 67	Fosfato, valores laboratoriais normais	princípio de ultrassonografia com Doppler
trato reprodutivo, 46-50	na gravidez não complicada, 1289	para detecção, 474, 476f
cérvice, 48-49	na mulher adulta não gestante, 1289	superação, 487
ovários, 49-50	Fósforo, 135	taquicardia, 478
trompa uterina, 50	Fossa ísquioanal, 22-23, 23f	Frequência de fetos natimortos, definição de, 3
útero, 46-48	Fototerapia, para hiperbilirrubinemia neonatal, 644-645	Frequência de gravidez, nos Estados Unidos, 4
vagina e períneo, 50	Fração de filtração, valores laboratoriais normais	Função do genes BRCA1 e BRCA2 no, 1229
trato respiratório, 62-63	na gravidez não complicada, 1292	contraceptivos orais e, 710
equilíbrio ácido-base, 63	na mulher adulta não gestante, 1292	diagnóstico de, 1229-1230



esterilização tubária e, 722  
fatores de risco para, 1229  
gravidez e, 1231  
prognóstico com, 1230-1231  
trastuzumabe para, 1230  
tratamento de, 1230  
    cirurgia para, 1230  
    imunoterapia para, 1230  
    quimioterapia para, 1230  
Função hemodinâmica, na gravidez tardia, 60, 60t  
Função pulmonar, 62-63  
Função ventricular de Braunwald, 974  
Funcionamento da bexiga urinária, durante o primeiro estágio do trabalho de parto, 451  
Funções imunológicas, 56-57  
    leucócitos, 56  
    marcadores inflamatórios, 56-57  
Fundo de saco, 21  
Fundo de saco de Douglas, 21  
Furosemida  
    na hipertensão pós-parto, 767-768  
    no edema pulmonar, 943  
    para crise hipercalcêmica, 1158  
*Fusobacterium*, na indução do trabalho de parto prematuro, 838-840  
Fy<sup>b</sup>, 307-308  
**Galactocele, 675**  
Gânglios nervosos, compressão dos, 412  
Ganho de peso, 51, 52t  
    DMPA e, 711  
    durante a gravidez, 177-178, 177-178t  
*Gardnerella vaginalis*  
    na indução do trabalho de parto prematuro, 838-840  
    risco de infecção pós-parto a partir, 683  
Gastrosquise, 212-213, 213f  
    crescimento fetal restrito e, 213  
Gastrostomia endoscópica percutânea (PEG), 1069  
Gêmeo acárdico. *Ver* Sequência de perfusão arterial reversa em gêmeos (TRAP)  
Gêmeo preso, 906, 910  
Gêmeos acolados, 902-904, 904f. *Ver também* Gêmeos/geminação  
Gêmeos fraternos. *Ver* Gêmeos dizigóticos  
Gêmeos/geminação  
    acardiaca, 908-909, 908f  
    apresentação pélvica, parto vaginal da, 917-918  
    cesariana de, 918-919  
    coligados, 917-918  
    corionicite  
        determinação da, 896, 897f  
        e complicações, 896  
    crescimento discordante, 909-910  
        diagnóstico de, 909  
        etiopatogênese do, 909  
        tratamento do, 910  
    dizigóticos, 892  
    exame placentário em, 896, 897f  
    fatores influenciando, 894-895  
        fatores nutricionais, 895  
        gonadotrofina pituitária, 895  
        hereditariedade, 895  
        idade materna, 894  
        paridade, 894-895

    raça, 894, 894t  
    terapia para infertilidade, 895  
feto-fetal, 904  
frequência de, 892-894  
frequência de, aumento na, 891  
gêmeo desaparecido, 892-894, 910  
monozigóticos, 892  
    complicações fetais, 901-902, 901f, 902f  
    desfechos de, 902, 903f  
    e risco de aborto, 893  
    em um único saco amniótico, 901f  
    gênese de, 892, 893f  
    restrição de crescimento, 899, 899f  
níveis de FSH e, 895  
parasitas, 903-904  
parto vaginal de  
    apresentação cefálico-cefálica, 916-917  
    apresentação cefálica-não cefálica, 916-917  
    do segundo gêmeo, 917-919, 918-919f  
unidos, 902-904, 904f  
    e conclusão da gravidez, 903, 904f  
    gêmeos tóraco-onfalópagos, 904f  
    imagem de ressonância magnética, 903, 904f  
    separação cirúrgica de, 903  
    tipos de, 903f  
    ultrassonografia para identificação de, 902-903, 904f  
zigosidade  
    determinação da, 895-896, 896t  
    e complicações, 896, 896t  
Gene *BRCA1*, no câncer de mama, 1229  
Gene *BRCA2*, no câncer de mama, 1229  
Gene *CYP21A2*, 323  
Gene da fenilalanina hidroxilase (PAH), 270-271  
Gene da obesidade, 872  
Gene do receptor do fator 2 de crescimento do fibroblasto (FGFR2), 270-271  
Gene do receptor do fator 3 de crescimento do fibroblasto (FGFR3), 269-270  
Gene FDT/SRY, 147  
Gene recessivo ligado ao X, 271-272  
Gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), 269-270, 295, 1021-1022  
Gênero cromossômico, 147  
Gênero fenotípico, 147-149  
Gênero fetal, 147  
Gênero gonadal, 147  
Genes codominantes, 269-270  
Gengivite gravídica, 66  
Genitália ambígua, 149-150f  
Genoma fetal, 245-246  
Genômica, 260  
    epitélio germinativo, 144-145  
    tecnologia genômica, 9-10  
Gestação  
    avanços, 231  
    exercícios durante, 162  
Gestação multifetal, 234-235. *Ver também* Gravidez multifetal  
    complicações fetais na, 901  
        crescimento discordante de fetos gêmeos, 909-910  
        gêmeos monoamniônicos, 901-902, 901f  
        gêmeos monocoriônicos e anastomoses vasculares, 904-909

    gravidez molar de gêmeos, 909  
    mecanismos de geminação aberrante, 902-904, 903f, 904f  
de ordem superior, 918-919  
desfecho da gravidez na, 891, 892t  
diagnóstico de, 896-898  
    avaliação clínica, 896  
    imagem de ressonância magnética, 898  
    radiografia, 898  
    testes bioquímicos, 898  
    ultrassonografia, 897, 898f  
malformações congênitas na, riscos para, 891  
mecanismos de, 892-896  
    determinação de zigosidade, 895-896  
    fatores influenciando a geminação, 894-895  
    frequência de geminação, 892-894  
    geminação dizigótica *versus* monozigótica, 892  
    proporções sexuais com fetos múltiplos, 895  
redução/terminação seletiva na  
    consenso informado para, 920  
    questões éticas na, 920  
    reação psicológica para, 920  
    redução seletiva, 919  
    terminação seletiva, 919-920  
taxa de mortalidade de lactentes com, 891  
taxa de mortalidade materna com, 891  
terapia de infertilidade, 891  
Gigantomastia, 50  
    na mulher próxima do termo, 50f  
Gilenia, na esclerose múltipla, 1196  
Glândula da tireoide, 68-69, 69f, 144-145  
    agenesia, 1156  
    distúrbios do desenvolvimento, 1156  
    enzima. *Ver* Peroxidase tireoidiana  
    hipoplasia, 1156  
Glândula mamária, 672  
Glândula pituitária, 67-68, 143-145  
Glândulas de Bartholin, 20  
Glândulas de Montgomery, 50  
Glândulas de Skene, 20  
Glândulas paratireoides, 69-70  
Glândulas parauretrais, 20  
Glândulas suprarrenais, 70-71, 144-145  
    atividade enzimática nas, 109-110  
    disfunção materna das, 110  
    fetal, 108-110, 108f  
    interação com a placenta, 108-110  
    zona fetal, 108  
Glândulas vaginais, 21  
GLD. *Ver* Gravidez de localização desconhecida  
Gliceril trinitrato, 528-529  
Glicocorticoide(s), 105  
    e síntese de estrogênios placentários, 110  
na colite, 1076  
para maturação pulmonar, 754  
para sarcoidose, 1021-1022  
uso de, para recém-nascido dependente de ventilador, 654  
Glicogênio hepático, 141  
Glicosaminoglicanos (GAGs), 411  
Glicose, fornecimento de, papel da, no crescimento fetal, 872-873  
Glicose e crescimento fetal, 133-134  
    papel na macrosomia fetal, 133-134  
    transporte de glicose, 133



- Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), deficiência de, 1105, 1106
- Globulina ligadora de hormônios sexuais  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291
- Globulina ligadora de tiroxina (TBG), 1147  
níveis séricos de, na gravidez, 1147
- Glomerulonefrite, 1058-1060  
aguda, 1058-1059, 1059t  
apresentação clínica da, 1058-1059  
durante gravidez, 1059  
aguda pós-estreptocócica, 1059  
causas de, 1058  
crônica, 1058  
padrões de, 1059t  
persistente, 1058  
rapidamente progressiva, 1058  
síndromes nefróticas, 1059-1060, 1060t
- Gonadotrofina coriônica humana (hCG), 49, 50, 290, 1147  
aborto espontâneo e, 355-356, 355-356f  
cistos teca-luteínicos e, 50  
concentração durante gravidez normal, 169f  
da glândula tireoide, 68  
e resgate do corpo lúteo, 81f, 82f  
imunoensaio tipo sanduíche para, 169  
na fase 1 do parto, 421  
níveis anormais de, 103  
placentário, 101-103  
biossíntese de, 101-102  
características químicas de, 101  
depuração renal de, 103  
funções biológicas de, 103  
níveis anormais de, 103  
regulação de, 103  
soro e urina, concentração na, 102-103, 102f  
teste de gravidez, 169-170  
teste falso-positivo, 169-170
- Gonorreia, 1269-1270  
azitromicina, 1269  
cefixima, 1270  
ceftriaxona, 1269  
fatores de risco de, 1269  
infecção gonocócica, 1269  
prevalência de, 1269  
resistência a macrolídeos, 1270  
resistência às fluorquinolonas, 1269  
tratamento de, 1269  
triagem de, 1269  
sífilis, *Chlamydia trachomatis*, HIV, 1269  
testes de amplificação de ácidos nucleicos, 1269
- Gonorreia, proteção para, preservativos masculinos e, 712
- Gráfico da função ventricular de Braunwald, 59f
- Gráfico de Liley, 309-310
- Grande para idade gestacional, 1128-1129
- Grandes lábios, 19
- Granuloma piogênico, 1217, 1217f
- Granulomatose de Wegener, 1180
- Grávida, 170
- Gravidez, 408  
abdominal, 388-389, 389f  
alterações fisiológicas na, 926-927  
angular, 388  
aumento uterino durante, 46-47  
avaliação de risco na, 175  
células epiteliais endocervicais durante, 410  
cervical, 390-391  
cicatriz cesariana, 391, 392f  
com extrofia da bexiga, 38  
com fibrose cística, 1021-1023  
componente anti-inflamatório da, 56  
corno rudimentar, 41  
de localização desconhecida, 170, 350, 381  
desfechos da, 4t  
diagnóstico de, 168-170  
sinais e sintomas, 168-169  
alterações do trato reprodutor inferior, 168-169  
alterações mamárias e cutâneas, 169  
alterações uterinas, 168-169  
amenorreia, 168-169  
movimento fetal, 169  
testes para, 169-170  
determinação do hCG, 169-170  
testes domésticos de, 170  
ultrassonografia de, 170, 170f  
displasia esquelética na, avaliação da, 217  
distúrbios genéticos e, risco para, 294-297  
doença de Tay-Sachs, 296-297  
fibrose cística, 295  
hemoglobinopatias em foice, 296  
talassemias, 296  
e artrite reumatoide, 1178  
e asma, 1013-1014  
e hipertensão crônica, 1002-1003  
descolamento prematuro de placenta, 1003-1004  
diagnóstico e avaliação na, 1002-1003  
efeitos adversos na, 1003-1004, 1003-1004t  
efeitos da, 1002-1003  
fatores de risco associados, 1002  
morbidade e mortalidade maternas, 1003  
perinatal, 1003-1004  
pré-eclâmpsia superposta e, 1003-1004  
pressões sanguíneas sistólica e diastólica na, 1002f  
recomendações para terapia na, 1007  
tratamento anti-hipertensivo na, 1006-1007  
e sarcoidose, 1021-1022  
e torção uterina, 43  
e tuberculose, 1019-1021  
envenenamento por monóxido de carbono e, 1023-1024  
eversão cervical da, 48f  
exercício durante, 172t, 182-184  
contraindicações para  
absolutas, 182-183t  
relativas, 182-183t  
função hemodinâmica na parte final da, 60, 60t  
imagem diagnóstica durante, orientações para, 935-937  
imunização durante, recomendações para, 184, 185t-187t  
intercurso sexual na parte final da, 184  
intersticial, 387-388, 387f  
intraligamentar, 389  
nos Estados Unidos, 4, 4t  
ovariana, 390, 390f  
pneumonia bacteriana e, 1017  
precauções de viagem durante, 1258  
procedimentos clínicos durante, 927  
desfechos perinatais, 927, 927  
efeitos no desfecho da gravidez, 927, 927  
ptialismo, 187-188  
retenção de peso após, 178  
subsequente, 404  
tetraploide, 263-264  
triploide, 263-264  
vasodilatação durante, 48  
Gravidez aloimunizada, tratamento da, 309-311  
análise espectral do líquido amniótico, 309-310  
imunoglobulina anti-D, 309  
resposta amnética na, 309  
risco fetal na, avaliação do, 309-310  
tipagem sanguínea Rh D, 309  
transfusão de sangue fetal na, 309-311  
desfechos da, 311  
transfusão intravascular, 311  
Gravidez de gêmeos dizigóticos, risco associado à idade na, 288t  
Gravidez de Singleton, risco associado à idade, 288t  
Gravidez ectópica, 377-392  
abdominal, 388-389, 389f  
aguda *versus* crônica, 379  
algoritmo para avaliação do, 380f  
ameaça de aborto *versus*, 354-356  
dispositivos intrauterinos e, 697  
gravidez cervical, 390-391  
gravidez intersticial, 387-388, 387f  
gravidez intraligamentosa, 389  
gravidez na incisão da cesariana, 391, 392f  
gravidez ovariana, 390, 390f  
gravidez tubária, 377-387  
locais de implantação, 378f  
visão geral, 377  
Gravidez molar, 396-402. *Ver também* Mola hidatiforme  
término da, 400-402  
Gravidez molar de gêmeos, 909  
Gravidez multifetal, 891-920  
adaptação materna à, 898-899  
amniocentese na, 298-299  
colestase na, 1084  
complicações da, 899-901  
aborto espontâneo, 899  
baixo peso ao nascer, 899-900, 899f  
desenvolvimento a longo prazo de lactentes, 901  
gravidez prolongada, 901  
hipertensão, 900  
malformações congênitas, 899  
nascimento prematuro, 900-901, 901f  
morte fetal na, 910-911  
causas de, 910  
morte de um feto, 910-911, 910f  
morte iminente de um feto, 911  
nascimento prematuro na, 913-916  
e parto adiado do segundo gêmeo, 915-916  
prevenção de, 913-915  
cerclagem cervical, 914-915  
pessário vaginal, 914-915  
repouso no leito, 913  
terapia de progesterona vaginal, 914-915



terapia intramuscular de progesterona, 913  
tocólise profilática, 913  
previsão do, 913  
ruptura de membrana prematura pré-termo na, 914-916  
trabalho de parto e parto na, 915-919  
analgesia e anestesia no, 916-917  
avaliação na admissão de trabalho de parto, 915-917  
cesariana, 918-919  
indução/estimulação do trabalho de parto, 915-917  
nascimento vaginal após cesariana, 918-919  
parto vaginal do segundo gêmeo, 917-919  
precauções e arranjos especiais no, 915-916  
rota para parto, 916-918  
trabalho de parto prematuro na, tratamento do, 914-915  
tratamento pré-natal da, 912-913  
avaliação fetal no, 912-913  
dieta no, 912-913  
Gravidez no ligamento largo. *Ver* Gravidez intraligamentar  
Gravidez normal  
adaptações fisiológicas da, 46  
hemostase durante, 57*t*  
refratariedade vascular e, 48  
Gravidez pós-termo, 862-869  
causas de morte na, 863  
complicações da, 866-867  
macrossomia, 867  
médico/obstetrícia, 867  
oligoidrâmnio, 866-867  
dados demográficos maternos e, 863  
datas menstruais e, 862-863  
definição de, 862  
disfunção placentária na, 864-865  
e crescimento fetal restrito, 866, 867*t*  
e mortalidade perinatal, 863-865, 863*f*-865*f*, 864-865*t*  
fatores de risco por, 863  
fatores predisponentes, 863  
fisiopatologia da, 864-866  
genes maternos e, 863  
idade gestacional, estimativa da, 862-863  
incidência de, 863, 863*f*  
índice de massa corporal pré-gravidez e, 863  
nuliparidade e, 863  
oligoidrâmnio na, 865-866, 866*f*  
para desconforto fetal na, 865-866, 866*f*  
síndrome da pós-maturidade em lactentes, 864-865, 865*f*  
tratamento de  
indução do trabalho de parto, 867-868  
indução *versus* teste fetal no, 868-869  
intraparto, 869  
recomendações para, 869, 869*f*  
Gravidez tubária, 377-387  
ampolas rompidas no início, 378*f*  
 $\beta$ -hCG na, 381, 387  
cisto decidual na, 379, 379*f*  
classificação da, 377  
diagnóstico multimodalidade, 379-384  
determinação da progesterona sérica, 381-382

ensaio de  $\beta$ -hCG sérico, 381  
laparoscopia, 383-384  
ultrassonografia transvaginal, 382-383, 382*f*  
achados anexos, 383  
achados endometriais, 382-383  
hemoperitônio, 383, 383*f*  
evolução e desfechos potenciais da, 378-379  
manifestações clínicas da, 379  
metotrexato para, 374  
opções de tratamento para, 384  
risco da, 377-378  
tratamento cirúrgico para, 385-386  
remoção do trofoblasto, 386  
salpingostomia, 386, 386*f*  
*versus* tratamento médico, 387  
tratamento expectante para, 387  
tratamento médico para, 384-385, 384*t*  
efeitos colaterais da, 385  
eficácia do monitoramento, 385  
opções de esquemas, 384  
seleção de pacientes, 385  
*versus* tratamento cirúrgico, 387  
Grelina, níveis de, 54  
Gripe H1N1, 1018-1019. *Ver também* Pneumonia  
Growth Restriction Intervention Trial (GRIT), 882  
Grupo Duffy B, 307-308  
Grupo Kidd, 307  
  
**HAART. *Ver* Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)**  
*Haemophilus ducreyi*, 1274  
Hanseníase, 1254  
Hantavírus, 1244  
Haptoglobina, valores laboratoriais normais na gravidez não complicada, 1287 na mulher adulta não gestante, 1287  
hCG. *Ver* Gonadotrofina coriônica humana (hCG)  
Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH) Act, 10  
*Healthy People 2020*, 633  
HELLP (hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas, contagem baixa de plaquetas) síndrome, 1234  
Hematócrito, 55  
fetal, 311  
transfusão sanguínea e, 311  
valores laboratoriais normais na gravidez não complicada, 1287 na mulher adulta não gestante, 1287 volume sanguíneo fetal, 313  
Hematoma do músculo piriforme, 677-678, 677-678*f*  
Hematoma(s)  
cordão umbilical, 124  
placentário, 118-120  
subamniótico, 120  
Hematomas extracranianos, neonatais, 646-647  
Hematomas paravaginais, 790-791  
Hematomas puerperais, e hemorragia, 790-791, 791-792*f*  
Hematomas retroperitoniais, 790-791  
Hematomas vulvares, 790-791  
Hematomas vulvovaginais, 790-791, 791-792*f*  
diagnóstico de, 790-791  
e hemorragia, 790-791  
tratamento de, 790-791

Hematúria, idiopática, 1052  
Hemivagina obstruída e agenesia renal ipsilateral (OHVIRA), 41  
Hemivértebra, 200-201  
Hemoderivados, transfundidos na hemorragia obstétrica, 815-817, 816-817*t*  
coagulopatia dilucional e, 816-817  
concentrados de hemácias, 816-818, 816-817*t*  
crioprecipitados, 816-817*t*, 817-818  
plaquetas, 816-817*t*, 817-818  
plasma fresco congelado, 816-817*t*, 817-818  
protocolos de transfusão massiva, 816-817  
sangue total, 815-817, 816-817*t*  
Hemodiálise, na gravidez com doença renal crônica, 1062-1063, 1063*t*  
Hemofilia A, 1117-1118  
Hemofilia B, 1117-1118  
Hemoglobina, valores laboratoriais normais na gravidez não complicada, 1287 na mulher adulta não gestante, 1287  
Hemoglobina A, 296  
Hemoglobina A<sub>1c</sub>, valores laboratoriais normais na gravidez não complicada, 1289 na mulher adulta não gestante, 1290  
Hemoglobina AS, 296  
Hemoglobina C, 296  
Hemoglobina corpuscular média (HCM), valores laboratoriais normais na gravidez não complicada, 1287 na mulher adulta não gestante, 1287  
Hemoglobina E, 1111-1112  
Hemoglobina fetal, 137-138, 138*f*  
Hemoglobina H, doença, 1113  
Hemoglobina S, 296  
Hemoglobina SS, 296  
Hemoglobinopatias  
anemia falciforme, 1107-1112  
no recém-nascido, 1112  
pré-natal diagnóstico nas, 1112  
Hemoglobinopatias em foice, 296  
Hemoglobinopatias falciformes, 1107-1112  
contracepção e esterilização em, 1111  
desfechos perinatais em, 1109, 1109*t*  
fisiopatologia das, 1108  
genética das, 1108  
gravidez e, 1108-1109, 1109*t*  
traço falciforme nas, 1111  
tratamento de, na gravidez, 1109-1111  
avaliação fetal, 1110-1111  
trabalho de parto e parto, 1111  
transfusões profiláticas de hemácias, 1110  
Hemoglobinúria noturna paroxística, 1105  
Hemólise, 1104-1105. *Ver também* Anemia(s) hemolítica(s)  
autoimune  
induzida pela gravidez, 1105  
induzida por endotoxina, 1054  
induzida por medicamentos, 1105  
microangiopática, 739, 810  
pré-eclâmpsia e, 739  
transfusão sanguínea e, incompatível, 817-819  
Hemopoiese, 137  
Hemorragia  
anteparto, 782-783  
atonía uterina e, 784-787. *Ver também* Atonia uterina



- canal do parto e, lesões do, 788-789  
 lacerações cervicais, 789-791, 790-791f  
 lacerações vulvovaginais, 788-789  
 lesões da cinta do levantador, 789  
 choque por. *Ver* Choque hipovolêmico  
 classificação de, 782  
 condições predisponentes, 782, 782t  
 descolamento prematuro de placenta e, 793-799. *Ver também* Descolamento prematuro de placenta  
 e síndrome de angústia respiratória aguda, 943  
 estimativa de perda sanguínea e, 783  
 fluxo sanguíneo renal fetal e, 142-143  
 hematomas puerperais e, 790-791, 791-792f  
 hemostasia normal e, mecanismos de, 780-781  
 incidência de, 781-782, 781f  
 intraventricular, 224, 224-225f  
   recém-nascidos prematuros, paralisia cerebral, 658  
 inversão uterina e, 787-789. *Ver também* Inversão uterina  
 momento da, 782-783  
 morte materna por, 780  
   diminuição na, 780  
 obstétrica, 780-821  
   causas de, 784-803  
   tratamento de, 814-821  
 placenta prévia e, 799-806  
 pós-parto, 781, 783  
   atonía uterina e, 783  
   definição de, 781  
   doença de von Willebrand e, 1117-1118  
   lacerações e, 670-671, 783  
   mulheres epiléticas e, 1190  
   tardia, 783  
 procedimentos cirúrgicos para tratamento de, 818-821  
   cateter arterial pélvico pré-operatório  
     colocação, 820-821  
   compressa pélvica em forma de guarda-chuva, 821, 821f  
   embolização angiográfica, 820  
   ligação da artéria ilíaca interna, 819-820, 820f  
   ligação da artéria uterina, 818-819, 818-819f  
 ruptura uterina e, 790-793. *Ver também* Ruptura uterina  
 secundária pós-parto, 670-671  
 síndromes de placenta acreta e, 804-808  
 subcoriônica, 118-119  
 tratamento de, 814-821  
   débito urinário na, 814  
   estimativa de perda de sangue na, 814  
 vasa prévia e, 123-124  
 Hemorragia intracerebral, 1193, 1193f  
 Hemorragia intracraniana (ICH), 314  
   e trombocitopenia aloimune, 314  
   em recém-nascidos prematuros, 656-658  
     hemorragia periventricular-intraventricular, 656-658  
     leucomalácia periventricular, 657-658  
 neonatal, 645-646  
   espontâneo, 646  
   incidência de, 645-646  
   intracerebelar, 646, 646t  
     intraventricular, 646, 646t  
     subaracnoide, 646, 646t  
     subdural, 646, 646t  
   parto vaginal cirúrgico e, 576  
 Hemorragia materno-fetal, 312-313  
   citometria de fluxo na, 313  
   incidência de, 312  
   teste de Kleihauer-Betke para, 313, 313f  
   testes para, 313  
   trauma materno após, 312-313  
   volume sanguíneo fetal, 313  
 Hemorragia periventricular-intraventricular, 656  
   fatores de risco, 657-658  
   gravidade da, 657-658  
   incidência de, 657-658  
   patologia da, 656-658  
   prevenção da, 657-658  
   terapia antenatal com corticosteroides para, 657-658  
 Hemorragia subaracnoide, 1193-1194  
   aneurisma intracraniano, 1194  
   causas de, 1193-1194  
   incidência de, 1193  
   malformação arteriovenosa e, 1194  
   taxa de mortalidade, associada à gravidez, 1194  
 Hemorragia subgaleal, 647  
 Hemorroidas, 24, 66  
   cuidados pré-natais e, 186-188  
 Heparina, ácido acetilsalicílico em baixas doses e, na pré-eclâmpsia, 749-750  
 Heparina de baixo peso molecular (HBPM)  
   dosagem e monitoramento, 1037t, 1038  
   durante amamentação, 1039  
   farmacocinética na gravidez, 1038  
   insuficiência renal e uso de, 1039  
   na trombocitose, 1115  
   na trombose de veias profundas, 1038-1039  
   segurança na gravidez, 1038-1039  
 Heparina não fracionada, na trombose de veias profundas, 1037-1038, 1037t  
 Hepatite A, vírus/infecção, 1089-1090  
   imunização para, 1089-1090  
   incidência de, 1089  
   sinais e sintomas de, 1089  
   tratamento de, 1089-1090  
 Hepatite autoimune, 1092  
 Hepatite B (HBV), 1090-1091  
   profilaxia para, em vítima de violência sexual, 952t  
 Hepatite B, imunização, do recém-nascido, 631  
 Hepatite B, vírus/infecção, 1090-1091  
   e gravidez, 1090-1091  
   incidência de, 1090  
   infecção crônica, 1090  
   sequência de antígenos e anticorpos do HBV  
     na infecção aguda, 1090, 1090f  
   transmissão de, 1090  
 Hepatite C, 1091-1092  
   colestase e, 1085  
 Hepatite C, vírus/infecção, 1091-1092  
   desfecho perinatal na, 1091-1092  
   tipo 1, 1091  
   tratamento para, 1092  
   triagem para, 1091  
   triagem pré-natal para, 1091  
 Hepatite D, 1091  
 Hepatite E, 1092  
 Hepatite G, 1092  
 Hepatite viral, 1087-1088  
   abordagem diagnóstica na, 1089t  
   aguda, 1087-1089  
   crônica, 1089  
 Hepcidina, 1103  
 Herança, 268-275  
   autossômica, 269-271  
     traço dominante, 269-271  
     traço recessivo, 270-271  
   ligada ao X e ligada ao Y, 271-272  
   mitocondrial, 271-272  
   monogênica (mendeliana), 268-275  
 Herança autossômica dominante, 269-271  
   expressividade na, 269-270  
   genes codominantes na, 269-270  
   idade paterna avançada e, 269-271  
   penetrância na, 269-270  
 Herança autossômica recessiva, 270-272  
   consanguinidade e, 270-272  
   em grupos étnicos, 295t  
   em indivíduos descendentes de judeus do leste europeu, 298t  
   erros inatos do metabolismo, 270-271  
   fenilcetonúria e, 270-271  
 Herança multifatorial, 273-275  
   características da, 273-274t  
   defeitos cardíacos, 274-275  
   defeitos do tubo neural, 274-275  
   traços limiaries, 273-275, 274-275f  
 Hermafroditismo verdadeiro, 150  
 Hérnia diafragmática, 1073  
 Hérnia diafragmática congênita (HDC), 206-207  
   cirurgia fetoscópica para, 328-329  
   imagem de ressonância magnética para, 329  
   oclusão traqueal e, 329  
   relação pulmão-cabeça na, 328-329  
   RM da, 224-225f  
   ultrassonografia da, 206-207  
 Hérnias de hiato, na gravidez, 1073  
 Hérnias inguinais, 17  
 Herpes gestacional. *Ver* Penfigoide gestacional  
 Herpes-vírus, infecção, 1274t  
 Herpes-vírus simples, 1270-1274  
   diagnóstico, 1273  
   testes sorológicos, 1273  
   viroológicos, 1273  
   manifestações clínicas, 1270-1272  
   patogênese do, 1270-1271  
   terapia supressiva, 1273  
   transmissão neonatal, 1270-1271  
     intrauterina, 1270-1271  
     periparto, 1270-1271  
     pós-natal, 1270-1271  
   tratamento de, 1273, 1274t  
 Herpes-zóster, 1240  
 Heterogenicidade alélica, 269-270  
 Heterogenicidade fenotípica, 269-270  
 Heterogenicidade genética, 269-270  
 hGH-V. *Ver* Hormônio de crescimento, variante (hGH-V)  
 Hialuronano (HA), 411  
 Hialuronano sintase, isoenzimas, expressão durante amadurecimento da cérvix, 411  
 Hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), 275-276, 275-276f, 302, 665, 1148  
   de síndromes de microdeleção, 265-266t



Hidradenite supurativa, 1217	furosemda na, 767-768, 1008	nitroprussiato para, 763
Hidralazina	troca plasmática na, 767-768	verapamil para, 763
monoterapia para hipertensão crônica, 1005-1006	Hipertensão agravada pela gravidez, 1003, 1007	indicativo de, 746-748
para hipertensão gestacional, 761-762	Hipertensão crônica, 1000-1008	prevenção da, 748-750, 748t
Hidratação venosa, para síndrome de angústia respiratória aguda, 945-946	aconselhamento pré-concepcional, 1001-1002	rins na, 739-741
Hidrocefalia, e parto vaginal, 546	adultas não grávidas, tratamento e benefícios para, 1001	tratamento da, 749-768
Hidropsia, definição de, 314-315	agentes bloqueadores adrenérgicos para, 1005	Hipertensão intracraniana idiopática, 1199
Hidropsia associada a parvovírus, 1245	agentes bloqueadores do canal de cálcio, 1006	causas de, 1199
Hidropsia fetal, 314-319, 1106	bloqueadores do receptor da angiotensina, 1006	diagnóstico de, 1199
características de, 318f	classificação de, 1000-1001	efeitos da gravidez na, 1199
imune, 314-315	definição de, 1000-1001	sintomas de, 1199
patogênese da, 316-318f	diretrizes e recomendações para, 1001t	Hipertensão pulmonar
síndrome em espelho, 318-319	diuréticos tiazídicos para, 1005	causas de, 987f
Hidropsia não imune, 314-318	e aborto, 352	diagnóstico de, 986-987
avaliação diagnóstica da, 316-318	grave, 1006	e gravidez, 987
edema e, 316-318	gravidez e, 1002-1003	em lactentes prematuros, 654
etiologia da, 314-318, 317t	descolamento prematuro de placenta, 1003-1004	prognóstico de, 987
patogênese da, 316-318f	diagnóstico e avaliação na, 1002-1003	Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN), 1209
prognóstico da, 316-318	efeitos adversos na, 1003-1004, 1003-1004t	Hipertireoidismo, 1148-1151
Hidroxiureia, 1108	efeitos da, 1002-1003	características clínicas da, 1148
Higromas císticos, 205-206, 206f	fatores de risco associados, 1002	diagnóstico laboratorial de, 1148
Hímen	morbidade e mortalidade	na gravidez, incidência de, 1148
anatomia do, 20, 20f	materna, 1003	Hipertireoidismo subclínico, 1151-1152
defeitos do, 38	perinatal, 1003-1004	Hipertrofia uterina, 47
Hímen imperfurado, 20	pré-eclâmpsia sobreposta e, 1003-1004	Hiperuricemia, na pré-eclâmpsia, 747
Hiperbilirrubinemia, 1130	pressões sanguíneas sistólica e diastólica na, 1002f	Hipervolemia, induzida pela gravidez, 55
neonatal, 644-645	recomendações para terapia na, 1007	Hipocalcemia, 1130, 1158
patogênese da, 1130	tratamento anti-hipertensivo na, 1006-1007	Hipodisfibrinogenemia, 1118-1119
Hiper calciúria idiopática familiar, 1056	inibidores da enzima conversora da angiotensina, 1006	Hipofibrinogenemia, coagulopatia de consumo e, 810
Hiperêmese, 1072	modificações de estilo de vida na, 1002t	Hipofisite linfocítica, 1163
Hiperêmese gravídica, 353, 1070-1072, 1084, 1085t, 1151	sulfonamidas para, 1005	Hipofosfatesia, 217
complicações da, 1071, 1071t	tratamento de, durante gravidez, 1003-1008	Hipoglicemia, 1130, 1135
definição de, 1071	avaliação fetal, 1007	Hipoparatireoidismo, 1158-1159
etiopatogênese da, 1071	controle da pressão sanguínea, 1005	Hipoplasia pulmonar, 237-238
taxa de hospitalização para, 1071	expectante, 1007	Hipoplasia suprarrenal, fetal, 109-110
tratamento da, 1072, 1072f	hipertensão pós-parto, 1008	Hipotensão
Hiperestimulação, 499-500	medicamentos anti-hipertensivos, 1005-1006	analgesia peridural e, 513-514
Hiperglicemia, glândulas DTN, 284	trajeta do parto, 1007	bloqueio raquidiano (subaracnoide) e, 510-512
Hiper-homocisteinemia, 1032	tratamento periparto, 1007-1008	Hipotermia, encefalopatia neonatal e, 640
na pré-eclâmpsia, 747	vasodilatadores para, 1005-1006	Hipótese de Barker, 178
Hiperinsulinemia fetal	visão geral, 1000	Hipotireoidismo, 1152-1153, 1152t
diabetes materna e, 1128-1129	Hipertensão gestacional, 729	complicações na gravidez no, 1153, 1153t
hiperglicemia materna e, 1128-1129	aconselhamento para gestações futuras, 767-769	congenito, 1156
Hiperinsulinemia neonatal, 1140	diagnóstico de, 728-729, 729t	hipotireoidismo aberto e gravidez, 1153
Hiperlipidemia, 52-54	distúrbios, indicadores de gravidade da, 730t	terapia médica para, 324
Hiperparatireoidismo, 1158	etiopatogênese, 731-736	Hipotireoidismo com bócio, 1151
efeitos neonatais, 1158	fígado na, 741-743	Hipotireoidismo congênito, 156
na gravidez, 1158	grave, tratamento da, 761	Hipotireoidismo evidente e gravidez, 1153
tratamento, 1158	agentes anti-hipertensivos para, 761	desfecho da gravidez, 1153
Hiperpigmentação, 51	diuréticos para, 763	efeito fetal, 1153
Hiperplasia nodular focal, 1094	hidralazina para, 761-762	efeito neonatal, 1153
Hiperplasia nodular focal hepática, contraceptivos orais e, 709	ketanserina para, 763	tratamento, 1153
Hiperplasia suprarrenal congênita (HAC), 148-149, 149-150f	labetalol para, 762	Hipotireoidismo fetal. <i>Ver</i> Hipotireoidismo
crise suprarrenal com perda de sal na, 323	nifedipina para, 762	Hipotireoidismo sem bócio, 1151
dexametasona materna para, 323	nimodipina para, 763	Hipotiroidismo subclínico, 1153-1154
hormônio adrenocorticotrófico na, 323		e gravidez, 1153-1154, 1153-1154t
terapia médica na, 323		triagem de nível de TSH, 1155
Hiper-reação luteínica, 50, 1228		Hipotiroxinemia materna isolada, 1155
Hipertensão, 1130-1131		Hipoxemia fetal, dopplervelocimetria da, 221
com fenoxibenzamina, 1160		Hipoxia fetal, 491f
distribuição de gordura corporal e, 961-962		Hirschsprung, doença de, 141
e obesidade, 961, 963t		Histerotomia
pós-parto, 767-768		cesariana, 587
		com preservação ovariana, 401-402
		na gravidez e cicatriz de cesariana, 391



- no aborto, 368-369  
 periparto, 587  
   cistotomia com, 603-604, 603-604f  
   complicações de, 598-600  
   frequência de, 598-599  
   histerotomia supracervical, 602-603  
   histerotomia total, 601-602, 602-603f  
   indicações para, 598-599, 598-599t  
   salpingo-ooforectomia, 602-603  
   taxa de, 598-599  
   técnica para, 600-604, 600f-602f  
 pós-parto, 587  
 supracervical, 587  
 total, 601-602, 602-603f  
 Histerossalpingografia (HSG), 723  
   para anomalias uterinas, 40  
 Histogênese celular, e âmnio, 99  
 Histoplasmose, 1018-1019  
 HIV-positiva, mulher grávida, com tuberculose, 1019-1021  
 HLA. *Ver* Antígeno leucocitário humano (HLA)  
 HMG-CoA redutase. *Ver* 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase  
 Holoprosencefalia, 203-205, 203f  
   alobar, 203f  
   lobar, 203  
   prevalência ao nascimento de, 203  
   semilobar, 203  
   ultrassonografia de, 203-205  
 Homocisteína, valores laboratoriais normais  
   na gravidez não complicada, 1288  
   na mulher adulta não gestante, 1288  
 Homozigossidade, 295  
 Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 104, 837  
   anencefalia fetal e, 109-110  
   na hipófise fetal, 143  
   na hipoplasia suprarrenal congênita, 323  
   no início da gravidez, 70  
 Hormônio de crescimento, 67-68  
   placentário, 67  
 Hormônio de crescimento, variante (hGH-V), 104-105  
 Hormônio folículo-estimulante (FSH)  
   no ciclo ovariano, 81-82, 82f  
   no ciclo ovariano-endometrial, 81f  
 Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), 105, 837  
   concentração no soro, 102f  
   função biológica do, 105  
   na fase 1 do parto, 422  
   na fase 2 do parto, 425  
   placentário, 425  
 Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)  
   placentário, 105  
   e regulação do hCG, 103  
   síntese placentária de, 106  
 Hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH), 105  
 Hormônio liberador de tireotrofina hipofisária, 1147  
   níveis séricos do  
     fetais, 1148  
     na gravidez, 1148  
 Hormônio luteinizante (LH)  
   após aborto, 371  
   como fator luteotrópico, 83  
   na fase 1 do parto, 421  
   na síndrome de insensibilidade androgênica, 149-150  
   no ciclo ovariano, 82, 82f, 83  
   no ciclo ovariano-endometrial, 81f  
 Hormônio tireoestimulante (tireotrofina, TSH), 1147  
   níveis séricos do  
     na gravidez, 1147  
     no hipotireoidismo, 1147  
     no hipotireoidismo subclínico, 1147f, 1153-1154  
   níveis séricos maternos do, na gravidez, 1148f  
   triagem, na gravidez, 1147-1148  
   valores laboratoriais normais  
     na gravidez não complicada, 1289  
     na mulher adulta não gestante, 1290  
 Hormônio tireoidiano fetal, 144-145  
 Hormônios liberadores semelhantes aos hipotalâmicos, placentários, 105  
 Hormônios sexuais, teratogenicidade dos, 249-251  
 Hospitalização  
   para hiperêmese gravídica, 1071  
   para parto nos Estados Unidos, 7t  
   para pré-eclâmpsia, 751-752  
   para rotura prematura de membranas pré-termo, 847  
   *versus* tratamento ambulatorial, 750-752  
 HPA-1a. *Ver* Antígeno plaquetário humano 1a (HPA-1a)  
 hPL. *Ver* Lactogênio placentário humano (hPL)  
 HPV, vacina, 1222  
 HPV. *Ver* Papilomavírus humano (HPV)  
 Huntington, doença de, 1196  
 Huntington, procedimento de, 788-789  
  
**Ibuprofeno, em enxaqueca, 1189**  
 Icterícia fisiológica, 644-645  
   do recém-nascido, 633  
 Icterícia neonatal, 633  
 Ictiose ligada ao X, 291-292  
 Idade de fertilização, 172  
 Idade gestacional, 172  
   avaliação, 174  
   contagem de plaquetas por, 137f  
   definição de, 127-128  
   diâmetro biparietal e, 198  
   e peso ao nascer, relação entre, 632  
   e toxoplasmose, 1255f  
   estimada, 199  
   estimativa da, 632  
   influências nas concentrações de AFP, 285  
 Idade materna, 160-162  
   como fator de risco para nascimentos múltiplos, 894  
   complicações da gravidez e, 160-161f  
   e placenta prévia, 801  
   tecnologia de reprodução assistida e, 160-162  
 Idade menstrual, 172  
 Idade ovulatória, 172  
 Idade parental, 160-162  
   idade materna, 160-162  
   idade paterna, 162  
 Idade paterna avançada, 269-271  
 IgA, nefropatia por, 1059. *Ver também* Glomerulonefrite  
 IgG, anticorpos, na rubéola, 1243  
 IgG. *Ver* Imunoglobulina G (IgG)  
   valores laboratoriais normais  
     na gravidez não complicada, 1291  
     na mulher adulta não gestante, 1291  
 IglV. *Ver* Imunoglobulina intravenosa (IgIV)  
 IgM, anticorpos, na toxoplasmose, 1255  
 IGRA. *Ver* Interferon- $\gamma$ , ensaios de liberação (IGRA)  
 ILA. *Ver* Índice de líquido amniótico (ILA)  
 Íleo adinâmico, 687  
 Íleo meconial, 141  
 Imageamento. *Ver também* Tomografia computadorizada (TC); Radiação ionizante; Ressonância magnética (RM); Ultrassonografia  
   na gravidez, 929-930  
     diretrizes para, 935-937  
     imagem por ressonância magnética, 934-937  
     radiação ionizante, 930-934  
     ultrassonografia, 934  
 Imagem por ressonância magnética (RM), 222-227, 934-937  
   agentes de contraste para, 935-937  
   avaliação anatômica fetal, 223-227  
   conceitos emergentes de, 225-227  
   condições fetais para, 222t  
   contraindicações para, 935  
   de placenta acreta, 225-226  
   do abdome, 224-226  
   do sistema nervoso central, 223-225  
   do tórax, 224-225  
   em tempo real, 225-226  
   imagens ortogonais, 223  
   indicações fetais para, 935-937, 936-937f  
   indicações maternas para, 935-937, 935-937f  
   indicações para, 224  
   na trombose venosa profunda, 1036  
   nos distúrbios neurológicos, 1187  
   para hérnia diafragmática congênita, 329  
   segurança da, 222-223, 934-935  
   técnica, 223  
   terapia fetal, adjunta à, 225-226  
   torcicolo na, 223  
   vantagens da, 934  
 Imiglucerase, terapia, 1107  
 Imipenem, 685-686  
 Imipramina, e contraceptivos orais, interações, 708t  
 Implanon, 703. *Ver também* Implantes de progesterona  
 Implantação, 81f, 88-90  
   de blastocistos, 89-90  
   desenvolvimento embrionário após do conceito, 91f  
   loais de, na gravidez ectópica  
   receptividade endometrial para, 83, 89  
 Implantes de progesterona, 703  
   efeitos adversos da, 703  
   implante de etonogestrel, 703  
   momento de inserção de, 703  
   técnica de inserção, 703-704, 704f  
 Imprinting, 273-274, 273-274t  
 Imunização, 184, 1275-1276  
   recomendações para, durante gravidez, 185t-187t  
 Imunização tetânica, em paciente de trauma grávida, 955



Imunoensaio tipo sanduíche, para hCG, 169

Imunoglobulina A (IgA), 139

valores laboratoriais normais

na gravidez não complicada, 1291

na mulher adulta não gestante, 1291

Imunoglobulina anti-D, 306, 309

administração de, 955

aloimunização para Rh D, 311-312

após o parto, 677-678

na ameaça de aborto, 355-356

na gravidez aloimunizada, 309

Imunoglobulina E (IgE), anafilaxia mediada, 1268

Imunoglobulina G (IgG), 139

Imunoglobulina intravenosa (IgIV)

na esclerose múltipla, 1196

na mulher com aborto idiopático, 359-360

na síndrome de Guillain-Barré, 1197

no penfigoide gestacional, 1216

para trombocitopenia aloimune, 314

Imunoglobulina M (IgM), 139

valores laboratoriais normais

na gravidez não complicada, 1291

na mulher adulta não gestante, 1291

Imunoglobulinas tireoestimulantes, 1148

Imunologia

alterações induzidas pela gravidez na, 1239

de interface materno-fetal, 97-98

fetal, 1239-1240

neonatal, 1239-1240

Imunoterapia

durante gravidez, 1220

para câncer de mama, 1230

Incisão de Haultain, 788-789

Incompatibilidade ABO, 307-309

observação neonatal, 309

prevalência da, 307-308

taxa de recorrência para, 307-308

*versus* incompatibilidade CDE, 307-308

Incompatibilidade de grupo sanguíneo CDE (Rh), 307

Incontinência anal, parto vaginal operatório e, 576

Incontinência por estresse urinário, 49

Incontinência urinária, parto vaginal cirúrgico e, 576

Índice cardíaco, cálculo do, 942*t*

Índice cefálico, 198

Índice de anisocitose (RDW), valores laboratoriais normais

na gravidez não complicada, 1287

na mulher adulta não gestante, 1287

Índice de desempenho miocárdico (MPI), 907

Índice de líquido amniótico (ILA), 199, 232-233, 912-913, 1130

idade gestacional e, 232-233*f*

limítrofe, 237-238

normal, 232-233

variabilidade intraobservadora, 232-233

Índice de massa corporal (IMC), 961, 961-962*f*, 1159. *Ver também* Obesidade

doença cardiovascular de acordo com, 964*f*

pré-gravidez, 177-178, 177-178*t*

Índice de Quetelet. *Ver* Índice de massa corporal (IMC)

Índice de vascularidade placentária, 745

Índice fetopélvico, 466-467

Índice Tei, 907, 1113

Indometacina, para retardo de nascimento

premature, 853-854

Inervação

na parede abdominal anterior, 17-18

nos órgãos reprodutores internos, 28-29, 30*f*

Infarto, placentário, 118-119

Infarto do soalho materno, 118-119

Infecção congênita por citomegalovírus, recém-nascido com, 1247*f*

Infecção da incisão abdominal, 686-687

deiscência da ferida, 686

fasceíte necrosante e, 686-687, 687*f*

fatores de risco de infecção da ferida, 686

incidência de, 686

tratamento local da ferida, 686

Infecção do trato genital, e febre puerperal, 682

Infecção genital pelo herpes-vírus simples, 1270-1271

Infecção gonocócica, 1269

Infecção herpética, proteção para, preservativos masculinos e, 712

Infecção ocular gonocócica, do recém-nascido, 631

Infecção pélvica, e febre puerperal, 682

Infecção por adenovírus, miocardite infantil e, 1244

Infecção por rubéola, crescimento fetal restrito por, 879

Infecção uterina, 683-686

puerperal, 683-686. *Ver também* Metrite, puerperal

Infecção(ões) viral(ais), 1240-1248

associada a transfusões

caxumba, 1242-1243

citomegalovírus, 1245-1248

coronavírus, 1258

e amamentação

e microangiopatias trombóticas

enterovírus, 1244

hantavírus, 1244

*influenza*, 1241-1242

parvovírus, 1244-1245

rubéola, 1243

trombocitopenia com

varíola, 1258

vírus do Nilo ocidental, 1257-1258

vírus respiratórios, 1243-1244

vírus varicela-zóster, 1240-1241

Infecção, 1239-1259.

após cesariana, prevenção de, 590-591

coronavírus, 1258

dispositivos intrauterinos e, 699-700

e crescimento fetal restrito, 879

e rotura prematura de membranas pré-termo, 840

e trabalho de parto pré-termo espontâneo, 838-840

citocinas, origem de, 839-840

fontes de infecção intrauterina, 838

micro-organismos associados a nascimento prematuro, 838-840

resposta inflamatória, 839-840

intrauterina, fontes para, 838

micótica, 1257

na gravidez, 1132-1134

trato respiratório, 1132-1133

urinária, 1132-1133

vulvovaginite por *Candida*, 1132-1133

neonatal, 1239-1240

causas de, 1240*t*

insuficiência respiratória, 1240

protozoários, 1254-1257

puerperal, 682-691

abscessos de anexos, 687

febre puerperal, 682

fleimão parametrial, 687-688, 687*f*, 688*f*

infecção de incisão abdominal, 686-687

infecção uterina, 683-686

infecções perineais, 689-690

peritonite, 687

síndrome do choque tóxico, 690-691

tromboflebite pélvica séptica, 688-689

transmissão vertical de, 1239

viral, 1240-1248

visão geral, 1239

Infecção(s) por clamídia, 1270

do recém-nascido, 631

proteção contra, preservativos masculinos e, 712

Infecções bacterianas, 1248-1254

abscesso vulvar, 1252-1253

associada à transfusão, 818-819

doença de Lyme, 1254

efeito das, no crescimento fetal, 877

hanseníase, 1254

listeriose, 1253

MRSA, 1251-1252

*Salmonella*, 1253-1254

shigelose, 1254

*Streptococcus* do grupo A, 1248-1249

*Streptococcus* do grupo B, 1249-1251

tuberculose, 1254

Infecções cervicais, cuidados pré-natais e, 174

Infecções da episiotomia, 689-690, 690*t*

Infecções do trato urinário (ITU), 1052-1056

bacteriúria assintomática, 1053-1054, 1054*t*

cistite, 1054

nefropatia de refluxo, 1056

no puerpério, fatores de risco para, 1053

organismos causadores, 1052

pielonefrite aguda, 1054-1056

refluxo vesicoureteral e, 1056

uretrite, 1054

Infecções micóticas, 1257

Infecções perineais, 689-690

puerperais, 689-690, 690*t*

Infecções por protozoários, 1254-1257

amebíase, 1257

malária, 1256-1257

toxoplasmose, 1254-1256

Infecções urinárias

e febre puerperal, 682

uso de diafragma, 713

Infertilidade, terapia, e nascimentos multifetais, 895

Infiltração leucocitária, 85

Infliximabe, na doença de Crohn, 1077

*Influenza*

fetal, 1241-1242

materna, 1241-1242

nos *swabs* nasofaríngeos, 1241-1242

tratamento de, 1242

adamantanos na, 1242

inibidores de neuraminidase na, 1242

oseltamivir na, 1242



peramivir na, 1242  
zanamivir na, 1242  
vacinação para, 1242  
*Influenza*, pneumonia por, 1017-1018  
*Influenza A*, vírus, métodos de teste para, 1242t  
*Influenza B*, vírus, métodos de teste para, 1242t  
Infusão extra-amniótica de soro fisiológico (IEAS), 528-529, 528-529f  
Ingestão de calorias, na gravidez. *Ver* Aconselhamento nutricional, na gravidez  
Ingestão de minerais, na gravidez. *Ver* Aconselhamento nutricional, na gravidez  
Ingurgitamento mamário, 675  
e febre puerperal, 682  
Inibidor do ativador de plasminogênio tecidual-1  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1288  
na mulher adulta não gestante, 1288  
Inibidor do ativador de plasminogênio tipo1 (PAI-1), 1032  
Inibidores da tirosinaquinase, 1220  
Inibidores de neuraminidase, para *influenza*, 1242  
Inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina (ISRS), 250-252  
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRNS), 250-252, 1207, 1208t  
Inibina  
formação de hCG, 103  
placentário, 106  
produção de GnRH e, 103  
síntese placentária de, 103  
subunidade  $\alpha$ , 106  
subunidade  $\beta$ , 106  
Inibina  $\alpha$  dimérica, 291-292  
Inositol trifosfato (IP3), 422  
Insuficiência aórtica, 983-984  
Insuficiência cardíaca, 1151  
diagnóstico de, 990  
intraparto, 978-979  
tratamento de, 990  
tratamento médico de, 1151, 1152f  
Insuficiência cervical, 360-364, 410  
afinamento cervical, 362-364  
afunilamento e, 361-362  
avaliação da, 361-362  
cerclagem na, 361-364, 362-363f  
cerclagem transabdominal, 362-364  
complicações de, 362-364  
McDonald, 362-363f  
Shirodkar modificado, 362-363f  
clássica, 360-361  
fatores de risco na, 361-362  
ruptura de membranas e, 362-364  
tratamento da, 361-362  
Insuficiência mitral, 982-984  
Insuficiência suprarrenal relacionada à doença grave (CIRCI), 950  
Integridade anatômica e estrutural cervical, 409  
Integrinas, 90  
Intercurso oral-vaginal, 184  
Interferon- $\alpha$ , terapia, na trombocitose, 1115  
Interferon- $\gamma$ , ensaios de liberação (IGRA), 1019-1020  
Interleucina-2 (IL-2), 56  
Interleucina-8 (IL-8), 85

Internacional Liaison Committee os Resuscitation (ILCOR), diretrizes para ressuscitação neonatal, 625  
Intestino grosso, 146f  
Intoxicação por monóxido de carbono, 1023-1024  
gravidez e, 1023-1024  
tratamento de, 1024  
Intubação traqueal, 626, 627f  
Invasão do trofoblasto do endométrio, 90-91, 93  
*Inverno de Fome Holandês*, 178  
Inversão paracêntrica, 267-268  
Inversão pericêntrica, 267-268  
mecanismo da meiose, 267-268f  
Inversão uterina  
com o útero protraindo do canal de parto, 787, 787f  
fatores de risco para, 787  
graus progressivos de, 787, 787f  
hemorragia com, 787-789  
incidência de, 787  
incompleta, 788-789f  
intervenção cirúrgica para, 788-789, 788-789f  
reconhecimento da, 787  
tratamento de, 787-789, 788-789f  
Inversões cromossômicas, 267-268  
Invólução uterina, 416-417  
Iodo-131 radioativo  
teratogenicidade do, 250-251  
Íons e oligoelementos, 134-135  
cálcio, 135  
fósforo, 135  
metais pesados, sequestro placentário de, 134-135  
Irrigação sanguínea  
em órgãos reprodutores internos, 28  
na parede abdominal anterior, 16-17  
na vagina, 20-21, 20f  
Isocromossomos, 267-268  
Isodissomia, 273-274  
Isoflurano, 519  
Isoformas receptoras de progesterona, 423  
Isomerismo atrial, 209  
Isoniazida, para tuberculose, 1020-1021  
Isotretinoína, embriopatia, 251-252f  
Isotretinoína, teratogenicidade de, 251-252  
Isquemia cerebral, padrões em recém-nascidos e, 658  
ISRNS. *Ver* Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRNS)  
*Ixodes*, 1254

*Jadelle*, 703. *Ver também* Implantes de progesterona  
Janela de seleção, do ciclo ovariano, 81  
Jarisch-Herxheimer, reação de, 1268  
Jeryl-Lynn, vacina, cepa de, 1242  
Joel-Cohen, técnica de, 598  
Joint National Committee 8 (JNC 8), 1001  
Junções de hiato do miométrio e, 418  
números ótimos de, 418

**KB, células coradas por, 313**  
Keppra, efeitos teratogênicos de, 1190t  
*Kernicterus*, 644-645  
Ketanserina, para hipertensão gestacional, 763

Kleihauer-Betke (KB), teste de, 313, 313f, 955  
para aloimunização Rh D, 312  
para hemorragia materno-fetal, 313, 313f  
Klinefelter, síndrome de, 264-265, 358-359  
Klumpke, paralisia de, 648-649  
Koplik, manchas de, 1242  
Kroener, fimbriectomia de, 720  
Krukenberg, fusos de, 72  
Krukenberg, tumores de, 1234

**Labetalol, para hipertensão gestacional, 762**  
Lábio menor, 19  
LAC. *Ver* Anticoagulante lúpico  
Lacerações, parto vaginal cirúrgico e, 575-576  
Lacerações cervicais, 789-791, 790-791f  
diagnóstico de, 789  
hemorragia com, 789  
incidência de, 789  
parto vaginal e, 789  
tratamento de, 789-791, 790-791f  
Lacerações de Mallory-Weiss, 1074  
hiperêmese gravídica e, 1071, 1071f  
Lacerações perineais, 548-550, 549f  
Lacerações perineais neonatais, apresentação pélvica e, 561-562  
Lacerações vaginais, 539  
Lacerações vulvovaginais, e hemorragia, 788-789  
Lactação. *Ver também* Amamentação  
e leite materno, 672  
endocrinologia da, 673  
mamas, cuidados com, 674  
sistemas alveolar e ductal durante, 672, 672f  
Lactato desidrogenase, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289  
Lactentes prematuros  
complicações de, 653, 654t  
definição de, 829-830  
distúrbios cerebrais em, 656  
hemorragia intracraniana, 656-658  
paralisia cerebral, 657-659  
ultrassonografia craniana para, 656  
encefalopatia em, 639  
enterocolite necrosante em, 655-656  
hemorragia intracraniana, 645-646  
malformações congênitas em, 653  
morbidade em, 832-836, 832t  
no limiar da viabilidade, 832-835  
paralisia cerebral em, 657-658  
hemorragia intraventricular e, 658  
incidência e epidemiologia de, 658  
infecção perinatal e, 658-659  
isquemia e, 658  
prevenção de, 659  
tipos de, 658  
perda de peso por, 633  
peso ao nascer muito baixo, 832, 832t  
peso extremamente baixo ao nascer, 832  
retinopatia da prematuridade na, 656  
síndrome da angústia respiratória em, 637, 653-655  
complicação da, 654  
evolução clínica, 653  
patologia da, 654  
prevenção da, 654-655  
tratamento da, 654



surfactante insuficiente em, 624, 653, 654  
tardios, 832  
taxa de mortalidade por peso ao nascer, idade gestacional, e gênero, 833*f*  
*Lactobacillus acidophilus*, 50  
Lactogênio placentário humano (hPL), 102*f*, 103-104, 133  
ação metabólica de, 104  
biossíntese de, regulação de, 104  
características químicas de, 104  
concentração sérica, 102*f*  
síntese de, 104  
Lacunas, formação, no interior do sinciciotrofoblasto, 91  
Lamictal, efeitos teratogênicos do, 1190*t*  
*Laminaria*, alga, 365-366  
Laminária, inserção, antes da dilatação e curetagem, 365-366*f*  
Lamivudina, na infecção por HBV, 1091  
Lamotrigina, efeitos teratogênicos da, 1190*t*  
Lamotrigina, monoterapia, e interações com contraceptivos orais, 708*t*  
Langer, linhas de, 16  
Langhans, células de, 92  
Laparoscopia  
na gravidez, 927-929  
complicações da, 929  
diretrizes para realização de, 927-928  
e desfechos perinatais, 927-928  
efeitos hemodinâmicos da, 927-929  
estudos em animais, 927-928  
sem gás, 929  
técnica para, 927-929  
uso da, 927-928  
sem gás, na gravidez, 929  
LATS. *Ver* Estimuladores tireoidianos de ação prolongada (LATS)  
Lecitina-esfingomielina, razão (L/E), 655, 655*f*  
LEEP. *Ver* Procedimento de excisão por alça eletrocirúrgica (LEEP)  
Leflunomida, 247-249  
Leiomiomas, uterinos, 359-360, 1224-1226  
cesariana e, 1225*f*  
fertilidade e, 1226  
gravidez e, 1225*f*  
complicações de, 1225-1226  
sintomas de, 1225  
Lenalidomida, teratogenicidade de, 252-253  
Leopold, manobras de, 437-438, 438*f*  
Leptina  
níveis, 54  
papel da, no crescimento fetal, 872  
placentária, 106  
Lesão cerebral  
perinatal, padrões de frequência cardíaca fetal na, 494-496  
evidência experimental, 494-496, 496*f*  
evidência humana, 496  
Lesão do músculo esternocleidomastoide, 648-649  
Lesão do plexo braquial, extração a vácuo e, 577  
Lesão do soalho pélvico, e distocia, 470-471  
Lesão medular, 1198-1199  
Lesão nervosa, das extremidades inferiores pós-parto, 470-471  
Lesão pós-parto dos nervos das extremidades inferiores, 470-471

Lesão pulmonar aguda, 943  
causas de, 944*t*  
diagnóstico de, 943  
progressão para insuficiência respiratória aguda. *Ver* Síndrome de angústia respiratória aguda (SARA)  
tratamento de, 944-946  
Lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI), 818-819  
Lesão renal aguda, 1063-1064  
causas de, 1063  
descolamento prematuro de placenta e, 797-798  
diagnóstico de, 1063  
incidência de, 1063  
necrose cortical renal e, 1064  
obstrução ureteral e, 1064, 1064*f*  
prevenção de, 1064  
tratamento de, 1063-1064  
Lesão térmica, 955-956  
contraturas da pele após, 956  
perda/distorção de mamilos por, 956, 956*f*  
taxas de mortalidade fetal por, 955, 956*f*  
taxas de mortalidade materna por, 955, 956*f*  
Lesão ureteral, cesariana e, 588  
Lesões da cinta levantador, 789  
Lesões de neurofibromatose, 1217  
Lesões do recém-nascido, 645-646  
incidência de, 645-646, 645-646*t*  
lesões cranianas, 645-646  
fraturas de crânio, 647, 647*f*  
hematomas extracranianos, 646-647, 647*f*  
hemorragia intracraniana, 645-646, 646*t*  
Lesões do trato genital, inferior  
divertículo uretral, 1064  
fístulas do trato genital, 1064-1065  
Lesões dos nervos periféricos, neonatais, 647  
paralisia facial, 648-649, 648-649*f*  
plexopatia braquial, 648-649  
Lesões dos tecidos moles, neonatais, 649  
Lesões elétricas e por relâmpagos, 956  
Lesões musculares, neonatais, 648-649  
Lesões perinatais, parto vaginal cirúrgico e, 576-577  
Letairis Education and Accen Program (LEAP), 249-250  
Leucemia(s), 1232-1233  
Leucócitos, 56  
Leucomalácia periventricular, 656-658  
Leucorreia, cuidados pré-natais e, 188-189  
Levetiracetam, efeitos teratogênicos do, 1190*t*  
Levonorgestrel, implantes, taxa de falha de, 696*t*  
Lewis, anticorpos, 307  
Ligação da banda endoscópica, na cirrose, 1093  
Ligação das artérias uterinas, 818-819, 818-819*f*  
Ligamento útero-ovariano, 30  
Ligamento(s), 25*f*, 27-28, 27*f*  
cardinal, 28  
largo, 27-28  
redondo, 27  
uterossacral, 28  
Ligante de quimocina 2 (motivo C-C) (CCL2), 839-840  
Limiar de viabilidade, 832-834  
política para, no Parkland Hospital, 834-835  
Linfadenopatia, 1020-1021

Linfáticos, 28  
Linfócito T CD4, 1280  
na pneumonia por pneumocystis, 1017-1019  
Linfócitos, 139  
na gravidez não complicada, 1287  
na mulher adulta não gestante, 1287  
Linfogranuloma venéreo, 1270-1271  
Linfoma de Burkitt, 1232  
Linfoma de Hodgkin, 1231-1232, 1232*f*  
prognóstico com, 1232  
RM para, 1232, 1232*f*  
sistema de estadiamento de Ann Arbor para, 1231*t*  
tratamento de, 1231-1232  
Linfomas não Hodgkin, 1232  
*Linha alba*, 51  
Linha de base da atividade cardíaca fetal, 476-482  
arritmias cardíacas, 481-482  
bradicardia, 478  
graus de, 480*f*  
linha de base flutuante, 478  
padrão sinusoidal, 482, 482*f*  
picos agudos da linha de base, 481, 481*f*  
taquicardia, 478  
variabilidade entre batimentos, 478-481  
Linha de Hart, 19  
*Linha nigra*, 51  
Lionização, 1106  
Lipase, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289  
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)  
assimilação fetal e, 134  
e síntese de progesterona, 106-107  
fetal  
deficiência de  
uso suprarrenal de  
metabolismo de, 52-54  
na esteroidogênese, 82*f*, 83  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291  
Lipoproteínas de alta densidade (HDL), 83  
metabolismo, durante gravidez tardia, 52-54  
síntese de, nas glândulas suprarrenais fetais, 109-110  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291  
Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291  
*Lippes Loop*, 696. *Ver também* Dispositivos intrauterinos (DIUs)  
Líquido amniótico  
análise espectral, 309-310  
bolsa anterior do, 415  
citocinas no, 839-840  
cor e transparência do, 298  
dipalmitoilfosfatidilcolina no, 143*f*  
em mulheres diabéticas, 234-235  
fator de crescimento epidérmico e, 135  
formação do, 135  
fosfatidilglicerol no, 143*f*  
fosfatidilinositol no, 143*f*  
mecônio no, 493-494



mosaicismo no, tipos de, 268-269t  
 testes selecionados no, 298-299t  
 visão geral, 231  
 volume do. *Ver* Líquido amniótico, volume de zonas de tratamento, na gravidez, 309-310f  
 Líquido amniótico, volume de, 135, 231-233, 336  
   cavidade amniótica e, 231  
   determinação de, 232  
   estimativa de, 343-344  
   regulação  
     avanço da gestação no, 231  
     fonte de, 232-233  
     no final da gravidez, 232t  
 ultrassonografia, 199, 232-233  
   bolsa única mais profunda, 232  
   índice de líquido amniótico, 232-233, 232-233f  
 Líquido cerebrospinal (LCS), vazamento de, 511-512  
*Listeria monocytogenes*, 352, 1253  
 Listeriose, 1253  
   corioamnionite por, 1253  
   fetal, 1253  
   materna, 1253, 1253f  
   tratamento de, 1253  
 Litígio de imperícia, 11  
 Lítio  
   e anomalia de Ebstein, 250-251  
   nos transtornos bipolares, 1208t, 1209  
   teratogenicidade de, 250-251  
 Litotripsia, 1056  
 Lóquios, 670-671  
 Lóquios brancos, 670-671  
 Lóquios rubros, 670-671  
 Lóquios serosos, 670-671  
 Loratadina, nas doenças dermatológicas, 1217  
 Lúpus, anticoagulante, 1174  
 Lúpus, nefrite, 1170-1171  
 Lúpus eritematoso sistêmico, 1169-1173  
   bloqueio cardíaco congênito, 1172-1173  
   lúpus e gravidez, 1170  
   manifestações clínicas e diagnóstico, 1169-1170, 1169t  
   morbidade, 1172  
   mortalidade perinatal, 1172  
   nefrite lúpica, 1170-1171  
   prognóstico a longo prazo e contracepção, 1173  
   tratamento de, durante a gravidez, 1171-1173  
   tratamento farmacológico, 1172  
 Luteinização, 82  
 Luteoma da gravidez, 1228  
 Lyme, doença de, 1254  
   diagnóstico clínico de, 1254  
   prevenção de, 1254  
   tratamento de, 1254

**MACC.** *Ver* Malformação adenomatosa cística congênita (MACC)

Mackenrodt, ligamento de, 28  
 Maconha, 254  
 Macrossomia fetal, 1140  
 Macrossomia(s), 876-877, 884-887, 1128-1129  
   ácidos graxos na, 873  
   definição de, 884  
   diabetes materno e, 885, 885t

  diagnóstico de, 885  
   distribuição de peso ao nascer e, 885  
   e obesidade, 966-967  
   fatores de risco para, 885, 885t  
   glicemia e, 873  
   incidência de, 884  
   morbidade materna e perinatal com, 885, 886t  
   obesidade materna e, 884  
   peso ao nascer empírico e, 885, 885t  
   prevalência de, 884  
   tratamento de, 886  
     cesariana eletiva para, 886-887  
     distocia de ombro na, prevenção de, 887  
     indução profilática de trabalho de parto na, 886  
 Magnésio, metabolismo do, 54  
 Magnésio, suplementação, na gravidez, 180-181  
 Magnésio, valores laboratoriais normais  
   na gravidez não complicada, 1289  
   na mulher adulta não gestante, 1289  
 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) síndrome de, 39  
 May-Hegglin, anomalia de, 1113-1114  
 Malária, 1256-1257  
   diagnóstico de, 1256-1257  
   durante gravidez, 1256  
   e crescimento fetal, 879  
   fetal, 1256  
   materna, 1256  
   placentária, 1256f  
   tratamento de, 1257  
 Malformação, definição de, 283  
 Malformação adenomatoide cística congênita (MACC), 207-208, 207f  
   colocação de *shunt* torácico na, 330  
 Malformação congênita de vias respiratórias pulmonares (MCVRP), 207  
   tratamento clínico para, 323-324  
 Malformação de Dandy-Walker, 204-205, 204-205f  
 Malformações arteriovenosas (MAVs), 1194  
   na gravidez, 1194  
   sangramento por, 1194  
   tratamento de, 1194  
 Malformações congênitas  
   *coxsackie* vírus nas, 1244  
   na gestação multifetal, 899  
   risco para  
     monoterapia antiepilética no primeiro trimestre e, 158-159t  
     valores para hemoglobina glicosilada, 157f  
 Malformações uterinas congênitas, perda gestacional e, 359-360t  
 Mamas, fisiologia das, 50  
 Mamas e lactação  
   amamentação, 673-674, 673t  
   anatomia e produtos da mama, 672-673, 672f  
   cuidados com as mamas, 674  
   ingurgitamento mamário, 675  
   lactação, endocrinologia da, 673  
   medicamentos secretados no leite, 674-675  
   questões relacionadas à lactação, 675  
 Mamilos. *Ver também* Amamentação; Lactação  
   cuidados dos, 674  
   invertidos, 675  
 Manobra de Mueller-Hillis, 465  
 Manobra de Ritgen, modificada, 538, 538f

Manobra de Sellick, 519  
 Manobra de Zavanelli, 544, 567, 647  
 Manobra Saca-rolha de Woods, 543, 543f  
 Manutenção do peso, após a gravidez, 178  
 Marcadores inflamatórios, 56-57  
 Máscara da gravidez, 51  
 Massas anexiais  
   assintomáticas, 1227-1228  
   características das, na gravidez, 1227f  
   tratamento das, 1227-1228  
 Massas ovarianas, 1226-1229  
   câncer ovariano, 1228-1229  
   cistos anexos, 1229  
   complicações das, 1227  
   gravidez e, 1228  
   marcadores tumorais nas, 1227  
   massa anexa  
     assintomática, 1227-1228  
     características da, na gravidez, 1227f  
     tratamento da, 1227-1228  
     ultrassonografia das, 1227  
 Massas torácicas, cirurgia fetal aberta para, 327  
 Mastite, 675  
 Mastite, puerperal, 691-692, 691f  
   com abscesso mamário, 691, 691f  
   etiologia da, 691  
   fatores de risco para, 691  
   incidência da, 691  
   sintomas de, 691  
   tratamento da, 691-692  
 Matriz extracelular, alterações estruturais da, 409-412  
 Maturação pulmonar, 142-143  
   corticosteroides e, 143  
   maturação anatômica, 142-143  
   respiração e, 143  
   surfactante, pulmonar, 142-143  
     apoproteínas, 143  
     composição do, 143  
     nos pneumonócitos tipo II, 142-143  
     síntese do, 143  
 Maturidade pulmonar fetal, amniocentese para, 655  
 McRoberts, manobra de, 541-542, 541-542f  
 MCVAP. *Ver* Malformação congênita de vias respiratórias pulmonares (MCVRP)  
 Mecanismo de Duncan, de extrusão placentária, 416  
 Mecanismo de Schultze, de extrusão placentária, 416  
 Meckel-Gruber, síndrome de, 202, 263-264  
 Mecônio, 141  
   com fezes, neonatal, 633  
   no líquido amniótico, 493-494  
   tinto de, 121  
 Medicções antivirais, 1274  
 Medicaid, 8, 10  
 Medicamento(s) antimicrobiano(s)  
   aminoglicosídeos, 248-249  
   antes da cesariana, 590  
   cloranfenicol, 248-249  
   nitrofurantoína, 248-249  
   para bacteriúria assintomática na gravidez, 1053t  
   pielonefrite e, 1055  
   sulfonamidas, 248-249  
   teratogenicidade de, 248-249  
   tetraciclina, 248-249



Medicamentos, efeitos dos, no crescimento fetal, 879  
Medicamentos à base de tionamida, 1149  
Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)  
    exposição à dopplervelocimetria, 220  
    teratogenicidade de, 247-248  
Medicamentos antirretrovirais, classes dos, 1280t  
Medicamentos bloqueadores do receptor de angiotensina  
    embriotoxicidade de, 247-248  
    para hipertensão crônica, 1006  
    teratogenicidade de, 247-248  
Medicare, 8, 10  
Medroxiprogesterona, acetato, 705  
Medula, 140  
    lesão do, em neonatos, 647  
Megacolo tóxico, 1076  
Meia de compressão pneumática, antes do parto pneumático, 590  
Meias de compressão, na síndrome pós-trombótica, 1037  
Melanoma maligno, 1233  
    estagiamento do, 1233  
    prognóstico do, 1233  
    tratamento cirúrgico para, 1233  
Melasma gravídico, 51  
Membranas fetais  
    ação hidrostática das, 414f  
    anomalias das, 121  
    cavidade uterina e, 416f  
    corioamnionite, 121  
    função das vilosidades da, 117-118  
    parto de, 416  
    produção de prostaglandinas por, 427  
    ruptura das, 448-449  
    separação da, 416  
    tinta de mecônio, 121  
Memória, 72  
Meningite, bloqueio raquidiano (subaracnoide) e, 511-512  
Menorragia, dispositivos intrauterinos e, 699  
Menstruação, 85-86  
    “corda bamba inflamatória”, 85  
    eventos anatômicos durante, 86  
    intervalo modal da, 86  
    mecanismos líticos na, ativação dos, 86  
    papel das prostaglandinas na, 86  
    sangramento endometrial, 86  
Meperidina, 505-506  
    e orais contraceptivos, interações, 708t  
MERS-CoV, 1258  
Mesênquima, embrionário, 91  
Mesomelia, 217  
Metabolismo da água, 51-52  
Metabolismo de carboidratos, 52-53, 52-53f  
Metabolismo de gorduras, 52-54  
    hiperlipidemia e, 52-54  
    níveis de grelina, 54  
    níveis de leptina, 54  
Metabolismo do ácido fólico, 245-246  
Metabolismo do fosfato, 54  
Metabolismo do iodo, 54  
Metabolismo do potássio, 54  
Metabolismo do sódio, 54  
Metabolismo eletrolítico, 54  
Metabolismo mineral, 54

Metabolismo proteico, 52-53  
Metabólito da prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGFM), 412  
Metadona, teratogenicidade de, 252-253  
Metagenômica, 838  
Metais pesados, sequestro placentário de, 134-135  
Metais, traços, na gravidez, 180-181  
Metaloproteínas da matriz (MPMs), 840  
    degradação do colágeno, papel nas, 410-411  
    na menstruação, 86  
    papel no amadurecimento cervical, 410  
Metamorfose adiposa aguda. *Ver* Esteatose aguda da gravidez  
Metanfetamina, teratogenicidade de, 253-254  
Metástases placentárias, 1221  
Metformina, 1142  
Metilmercúrio, teratogenicidade de, 250-251  
Metilergonovina  
    na subinvolução, 670-671  
    para atonia uterina, 785  
    para prevenção de hemorragia pós-parto, 548  
Metilprednisolona  
    na esclerose múltipla, 1195  
    para SARA, 946  
    para síndrome de angústia respiratória aguda, 946  
Metimazol, 1149  
Método do ritmo do calendário, 713  
Método de Yuzpe, 714  
Método do muco cervical, 713  
Método do ritmo de temperatura, 713  
Método simpatotérmico, 713  
Métodos baseados na consciência de fertilidade (FAB), 713  
Métodos de barreira, de contracepção, 712-713  
    diafragma associado a espermicida, 712-713  
    feminino, 712, 712f  
    masculino, 712  
    preservativo  
    tampão cervical, 712-713  
Metoprolol  
    e contraceptivos orais, interações, 708t  
    na enxaqueca, 1189  
Metotrexato, 248-250  
    no aborto médico, 368-369  
    para gravidez tubária, 374  
Metrite, puerperal, 683-686  
    antimicrobianos para, 684-686, 685-686t  
    bactérias responsáveis por, 683-684, 683t  
    cesariana e, 683, 685-686  
    complicações de, 686  
    culturas bacterianas e, 684  
    evolução clínica, 684  
    fatores de risco para, 683  
    fatores predisponentes para, 683  
    infecções por clamídia, 684  
    microbiologia da, 683-684  
    parto vaginal e, 683  
    patogênese da, 684, 684f  
    patógenos comuns de, 683-684, 683t  
    profilaxia perioperatória, 685-686  
    tratamento de, 684-686  
Metronidazol, 685-686  
Miastenia grave (MG), 1196-1197  
    características clínicas da, 1196  
    e gravidez, 1196-1197  
    exacerbações  
        crises colinérgicas, 1196

    crises miastênicas, 1196  
    crises refratárias, 1196  
    incidência de, 1196  
    recém-nascidos, efeito nos, 1197  
    tratamento da, 1196  
Micofenolato de mofetila, 250-251  
Microaneurismas de Charcot-Bouchard, 1193  
Microangiopatias trombóticas, 1115-1116, 1192  
    etiopatogênese das, 1115-1116  
    gravidez e, 1115-1117  
    manifestações clínicas e laboratoriais de, 1115-1116  
    prognóstico de longo prazo para, 1117  
    síndrome HELLP e, 1115-1117, 1117t  
    tratamento das, 1115-1116  
Micrognatia, 205, 205f  
Micromelia, 217  
Microquimerismo, 97  
Microvilosidades, 92, 92f  
Mielomeningocele, 202, 202f, 225-226f  
Mifepristona, 365-366, 419  
    no aborto médico, 368-369  
Minipílulas. *Ver* Contraceptivos apenas de progestina  
Miocardiopatia, 987-990, 1130-1131  
    causas de, 987-988t, 990  
    dilatada, 987-990  
    hipertrófica, 987-988  
    primária, 987-988  
    restritiva, 990  
    secundária, 987-988  
Miocardiopatia periparto, 987-990, 989f  
    com edema pulmonar leve, 989f  
    critérios diagnósticos, 989  
    prognóstico da, 989-990  
Miopatias inflamatórias, 1180-1181  
Mirena, 696, 697f, 701f. *Ver também* Dispositivos intrauterinos (DIUs)  
Misgav-Ladach, técnica de, 598  
Misoprostol  
    aborto no meio do trimestre, 369-370  
    no aborto médico, 368-370  
    para hemorragia pós-parto, 785  
    para indução e aumento do trabalho de parto, 523, 525t, 527, 529  
    para prevenção de hemorragia pós-parto, 548  
    para tratamento da atonia uterina, 785  
    preparação cervical para, 365-366  
MLCK. *Ver* Quinase de cadeia leve de miosina (MLCK)  
MMR. *Ver* Sarampo, caxumba, rubéola (MMR)  
Modelagem, 470-471  
Modificações de estilo de vida, na hipertensão crônica, 1002t  
Mola completa, 397f  
    características de, 397t  
    gravidez gemelar e, 398  
    patogênese da, 398f  
Mola de Breus, 118-119  
Mola hidatiforme, 396-402, 397f  
    apresentação clínica da, 398-399  
    características, 397t  
    completa, 397f  
        gravidez gemelar e, 398  
    diagnóstico de, 399-400  
    ensaios de β-hCG sérico, 399  
    patológica, 400  
    ultrassonografia, 399, 399f







precoce, 830  
prevenção de, 843-847  
    cerclagem cervical para, 844  
    progesterona para, 844-847  
    programa de cuidados de saúde pública para, 846-847  
razões para, 836  
recorrente, 841, 841t  
tardio, 830, 834-836, 834-835f, 836t  
taxas de, 831, 831f, 832f  
Nascimento rápido, 426  
Natalizumabe, na esclerose múltipla, 1196  
Náuseas e vômitos, cuidados pré-natais e, 186-187  
Necessidade de iodo, na gravidez, 180-181  
Necrose cortical aguda, 798  
Necrose hepática fulminante, 1087-1088  
Necrose uterina, suturas de B-Lynch e, 819  
Nefrolitíase, 1056-1057  
    diagnóstico de, 1056-1057  
    doença do cálculo, na gravidez, 1056  
    tratamento de, 1057  
Nefropatia de refluxo, 1056  
Nefropatias, e restrição de crescimento fetal, 878  
*Neisseria gonorrhoeae*, 174, 175, 990, 1253, 1269  
    infecção, em crianças, 631  
    profilaxia contra, em vítima de agressão sexual, 952t  
*Neisseria mucosa*, 990  
*Neisseria sicca*, 990  
Neonatal  
    efeito, 1130  
    hipoglicemia, 1130  
Neonato pós-termo, definição do, 3  
Neonato prematuro, definição do, 3  
Neonato(s), 624-635  
    acidemia do, 629  
        acidemia metabólica do, 630  
        acidemia respiratória do, 629-630  
    adequado para a idade gestacional, 829  
    alimentação de, 633  
    alojamento conjunto de, 633  
    alta hospitalar de, 634-635  
    apneia primária em, 625  
    apneia secundária em, 625  
    avaliação da condição do  
        escore de Apgar, 627-628, 627t  
        estudos ácido-base do sangue do cordão umbilical, 628  
        fisiologia fetal ácido-base, 628-629  
    baixo peso ao nascer, 829  
    cesariana e, 588  
    circuncisão, 633  
        anestesia para, 633-634  
        complicações, 634  
        técnica cirúrgica para, 634, 634f  
    cor da pele de, 627t  
    cuidados com a pele, 632-633  
    cuidados de rotina para, 632-635  
    cuidados do, na sala de parto, 625-627  
    cuidados do cordão umbilical, 632-633  
    cuidados imediatos de, 625  
    cuidados preventivos para, 631-632  
    definição de, 3  
    determinações de gasometria de cordão para, 630-631  
    distocia de ombros e, 541

distúrbios de, 637  
    distúrbios hematológicos, 643-646  
    encefalopatia neonatal, 638-640  
    paralisia cerebral, 638, 640-643  
    síndrome do desconforto respiratório, 637-638  
esforço respiratório de, 627t  
fezes de, 633  
frequência cardíaca de, 627t  
grande para a idade gestacional, 829  
icterícia em, 633  
icterícia neonatal, 633  
idade gestacional, estimativa da, 632  
imunização para hepatite B de, 631  
leite humano para, 673. *Ver também* Amamentação  
lesões de, 645-646. *Ver também* Lesões do recém-nascido  
    fraturas, 648-649  
    incidência de, 645-646  
    lesões cranianas, 645-647  
    lesões da medula espinal, 647  
    lesões de deformidade congênitas, 649  
    lesões do nervo periférico, 647-649  
    lesões dos tecidos moles, 649  
    lesões musculares, 648-649  
mecônio nas fezes de, 633  
nascimentos pré-termo/prematuros, 829  
pequeno para a idade gestacional, 829  
perda de peso em, 633  
peso ao nascer extremamente baixo, 829  
peso ao nascer muito baixo, 829  
profilaxia da infecção ocular para  
    infecção gonocócica, 631  
    infecção por clamídia, 631  
reflexo de irritabilidade de, 627t  
respiração de ar pelo, 624  
ressuscitação de, 625, 625f  
    algoritmo para, 626f  
    avaliação em 30 segundos de vida, 625  
    avaliação em 60 segundos de vida, 625  
    compressões do tórax, 626  
    epinefrina e expansão de volume, 626-627  
    interrupção da, 627  
    intubação traqueal, 626, 627f  
    medidas básicas, 625  
sangue do cordão umbilical e valores de  
    gasometria em, 630t  
testes de triagem, 631-632, 632t  
tônus muscular de, 627t  
urina de, 633  
vitamina K para, 631  
Neoplasia de células linfoides, 1231-1233  
leucemias, 1232-1233  
linfoma de Hodgkin, 1231-1232, 1232f  
    imagens de RM para, 1232, 1232f  
    prognóstico com, 1232  
    sistema de estagiamento de Ann Arbor para, 1231t  
    tratamento de, 1231-1232  
linfomas não Hodgkin, 1232  
Neoplasia epitelial, 1221-1223  
    conização cervical, 1223  
    diretrizes de triagem, 1221-1222  
    gravidez e  
        citologia cervical durante, 1222-1223  
        diretrizes da ASCCP, 1222t  
    neoplasia intraepitelial cervical, 1223

papilomavírus humano na, 1221-1222  
    oncogênica, 1222  
    vacinação para, 1222  
Neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN), 1229  
Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), 1229  
Neoplasia trofoblástica gestacional, 401-404  
    achados clínicos de, 401-403  
    classificação histológica, 402-403  
        coriocarcinoma gestacional, 403  
        mola invasiva, 402-403  
        tumor trofoblástico do sítio placentário, 403  
        tumor trofoblástico epitelióide, 403  
    diagnóstico de, 402-403  
        critérios para, 402-403t  
    escore prognóstico de, 402-403, 402-403t  
    sistema de estagiamento para, 402-403, 402-403t  
    tratamento de, 403-404  
Neoplasias do trato reprodutivo, 1221-1229  
    da cérvix, 1221-1224  
    da vagina, 1229  
    da vulva, 1229  
    do ovário, 1226-1229  
    do útero, 1224-1226  
Nervo ílio-hipogástrico, 17-18  
Nervo ilioinguinal, 17-18  
Nervo pudendo, 24-25, 24f  
Nervo subcostal, 17  
Nervos intercostais, 17  
Neurofibromatose, 1159  
Neurofisina, 426  
Neuro-hipófise, 144-145  
Neuropatia diabética, na gravidez, 113, 1130-1131  
Neuropatias, 1197  
    mononeuropatias, 1197  
    paralisia de Bell, 1197-1198  
    polineuropatias, 1197  
    síndrome de Guillain-Barré, 1197  
    síndrome do túnel do carpo, 1198  
Neuropatias obstétricas, 676-678  
Neuropeptídeo I, placentário, 106  
Neutrófilos, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1287  
    na mulher adulta não gestante, 1287  
*Nexplanon*, 703-704, 704f. *Ver também* Implantes de progesterona  
Nifedipina  
    para hipertensão gestacional, 762  
    para trabalho de parto prematuro, 853-854  
Nitrofurantoina, 248-249  
    para bacteriúria assintomática na gravidez, 1053t, 1054  
Nitrogênio ureico sanguíneo, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1289  
    na mulher adulta não gestante, 1289  
Nitroprusseto, para hipertensão gestacional, 763  
Níveis de insulina fetal, 1130  
Nomograma, para determinar a base delta, 629, 629f  
*NovoSeven*, 817-818, 1117-1118  
NT-pro-BNP, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1291  
    na mulher adulta não gestante, 1291  
Nuligrávida, 170



Nulípara, 170  
 Nutrição  
   aborto espontâneo e, 353  
   efeito da, no crescimento fetal, 877-878  
 Nutrição enteral, durante gravidez, 1070, 1070t  
 Nutrição fetal, 133-135  
   ácidos graxos livres, 134  
   adaptações maternas e, 133  
   aminoácidos, 134  
   glicose e crescimento fetal, 133-134  
     papel na macrossomia fetal, 133-134  
     transporte de glicose, 133  
   íons e oligoelementos, 134-135  
     cálcio, 135  
     fósforo, 135  
     metais pesados, sequestro placentário de, 134-135  
   leptina, 134  
   proteínas, 134  
   triglicerídeos, 134  
   vitaminas, 135  
 Nutrição parenteral, durante a gravidez, 1070, 1070t  
 NuvaRing, 710-711, 711f

#### Obesidade, 961-970. *Ver também* Índice de massa corporal (IMC)

  acidente vascular encefálico, 961  
   classificação da, 961  
   como problema de saúde pública, 961  
   complicações da, 963-964, 963t  
     de longo prazo, 963t  
   complicações materna e fetal por, 961  
   custos dos cuidados de saúde da, 964  
   definição de, 961, 961-962f  
   distribuição de gordura corporal na, e hipertensão, 961-962  
   e amamentação, 950-951, 966-967  
   e anestesia, 968-969  
   e anomalias congênitas, 966-967  
   e cesariana, 464-465, 545, 964-965  
     obesidade materna e, 966-967  
     prevalência de, 961  
   e defeitos do tubo neural, 966-967  
   e depressão pós-parto, 966  
   e diabetes, 961, 963  
     gestacional, 966  
   e doença cardíaca, 961, 963, 963t  
   e emplastro transdérmico, 710  
   e fertilidade, 963t  
   e hipertensão, 961, 963t  
   e macrossomia, 966-967  
   e morbidade materna, 964-966, 964-965t  
   e nascimento vaginal após cesariana, 964-966  
   e osteoartrite, 961, 963t  
   e pré-eclâmpsia, 709, 966  
   e resistência à insulina, 961-962  
   e tentativa de trabalho de parto após cesariana, 615  
   em adolescentes, prevalência de, 961  
   endêmica, 961  
   epidêmica, 961  
   gravidez e, 964-970  
     desfechos, 964-966, 964-965t, 966f  
     e morbidade da infância, 966-968  
     e programação fetal, 966-968  
     efeitos adversos na, 964-965t

  morbidade em crianças nascidas com, 966-967  
   morbidade perinatal, 966-968  
   mortalidade perinatal, 966-967  
   necessidades energéticas, 964-965  
   prevalência de, 964, 964f  
   tratamento anteparto, 968  
   tratamento de, 968  
   materna, 1140  
   morbidade e mortalidade na, 961, 963-964, 964f  
   prevalência de, 961-963, 961-962f  
     em mulheres grávidas, 964f  
     raça/etnia e, 961, 961-962f  
   procedimentos cirúrgicos para, 968-970, 969t  
   raça/etnia e, 946-947  
   risco de mortalidade com, 964, 964f  
   síndrome metabólica, 961-963  
   tecido adiposo como sistema de órgãos, 961-962  
   tratamento da, 964  
   ultrassonografia na, 968  
 Obesidade materna, 1140  
 Obstetra, papel na anestesia, 505  
 Obstetrícia  
   estatísticas sobre, 2  
   terminologia na, 2-4  
   tópicos na, 7-12  
   visão geral, 2  
 Obstrução da junção ureteropélvica, 215-216  
 Obstrução de saída da bexiga, 216, 217f  
 Obstrução intestinal, 1077-1078  
   causas de, 1077-1078t  
   incidência de, 1077-1078  
   taxa de mortalidades com, 1077-1078  
 Obstrução traqueal endoscópica fetal (FETO), 329  
 Obstrução ureteral, e oligúria, 1064, 1064f  
 Ocitocina, 410  
   administração intravenosa de, 529  
   dosagem de, 529  
   dosagem incremental, intervalo entre, 530-531  
   dose efetiva máxima de, 530-531  
   e intoxicação da água, 530-531  
   e pressões de contração uterina, 530-532  
   esquemas de, 529-531, 530-531t  
   interrupção, 529  
   na fase 2 do parto, 423-424  
   na fase 3 do parto, 426  
   na fase 4 do parto, 426  
   no aborto do meio do trimestre, 369-370  
   para indução do trabalho de parto e aumento, 523, 529  
   para o sequestro da fase ativa, 531-532  
   para prevenção de hemorragia pós-parto, 547-548  
   para tratamento da atonia uterina, 785  
   protocolo para aborto do meio do trimestre, 369-370t  
   riscos *versus* benefícios de, 530-531  
 Oclusão do cordão umbilical, em fetos de ovelhas, 486f  
 Oftalmia neonatal, 631  
 OHVIRA. *Ver* Hemivagina obstruída e agenesia renal ipsilateral (OHVIRA)  
 Olhos, 72

Oligoidrâmnio, na gravidez pós-termo, 865-867, 866f  
 Oligoidrâmnio, 199, 235-238. *Ver também* Líquido amniótico, volume de,  
   agenesia renal bilateral e, 236-237  
   amnioinfusão para, 237-238  
   amnioinfusão profilática para, 494-495  
   anomalias congênitas e, 236-237  
   após o meio da gravidez, 235-236  
   de início precoce, 235-236  
   desfechos da gravidez, 236-237t, 237-238  
   em gestações pós-termo, 235-236  
   etiologia do, 235-238  
   exposição a medicamentos, 236-238  
   hipoplasia pulmonar e, 237-238  
   límitrofe, 237-238  
   tratamento de, 237-238  
 Olsalazina, na colite, 1076  
 Omeprazol, no refluxo, 1073  
 OMS, partograma, 452-453  
 Onapristona, 419  
 Ondansetron, na hiperêmese gravídica, 1072  
 Onfalite, 633  
 Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM), 213, 213f  
 Oogonia, 146f  
 Opioides, 253-254  
   teratogenicidade de, 253-254  
 Organogênese, momento da, 243-244f  
 Órgãos reprodutores externos, anatomia dos, 18-25  
   períneo, 21-25, 21f, 23f  
     diafragma pélvico, 22  
     nervo pudendo, 24-25, 24f  
     trígono anterior do, 21f, 22  
     trígono posterior do, 22-24  
   vagina e hímen, 20-21, 20f  
   vulva, 18-20, 19f  
     clitóris, 19  
     grandes lábios, 19  
     monte pubiano, 18  
     pequenos lábios, 19  
     vestíbulo, 20  
 Órgãos reprodutores internos, anatomia dos, 25-31  
   inervação na, 28-29, 30f  
     parassimpática, 29  
     pélvica, 30f  
     simpática, 29  
   irrigação sanguínea dos, 28  
   ligamentos, 25f, 27-28, 27f  
     cardinal, 28  
     extensa, 27-28  
     redonda, 27  
     uterossacral, 28  
   linfáticos, 28  
   ovários, 29-30  
   trompas uterinas, 30-31, 31f  
     da mulher adulta, 31f  
     extrauterina, 30-31  
   útero, 25-26, 25f-27f  
     cérvice, 26, 26f  
     miométrio e endométrio, 26, 27f  
 Orientação fetal, 433  
 Orientação longitudinal  
   apresentação de face, 436f  
   apresentação fletida, 435f-436f  
   apresentação pélvica, 436f



Orientação para o parto, no segundo estágio do trabalho de parto, 462  
Oseltamivir, para *influenza*, 1242  
Osmolalidade, valores laboratoriais normais na gravidez não complicada, 1289 na mulher adulta não gestante, 1289  
Osmolaridade, urina, valores laboratoriais normais na gravidez não complicada, 1292 na mulher adulta não gestante, 1292  
Osso nasal fetal, 294  
Osteite púbica, 677-678, 677-678*f*  
Osteoartrite, e obesidade, 961, 963*t*  
Osteocondrodismplasias, 217  
Osteogênese imperfeita, 217, 218*f*, 1181  
Osteoporose associada à gravidez, 1159 sintoma comum, 1159 tratamento, 1159, 1159*f*  
Osteoporose induzida por heparina, 1040  
Ovalocitose, 1106  
Ovários  
  anatomia dos, 29-30  
  fisiologia dos, 49-50  
    cistos teca-luteínicos, 50  
    *reação decidual* extrauterina, 49  
    relaxina, 49  
Overdose de citocinas, 1094  
Ovulação  
  ciclo de. *Ver* Ciclo ovariano  
  idade, 127-128  
Oxcarbazepina, efeitos teratogênicos da, 1190*t*  
Óxido nítrico, 60-62  
  doadores, para amadurecimento cervical, 527-529  
  inalado, por neonato dependente de ventila-  
  dor, 654  
Óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS), 48  
Óxido nitroso, 506-507  
Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), 945  
Oxigênio arteriovenoso materno, 63  
Oximetria de pulso fetal, 489-490, 489*f*  
  
**PAC. *Ver* Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)**  
PACS. *Ver* Pneumonia associada a cuidados de saúde (PACS)  
Padrão oscilatório silencioso, 340  
PAH. *Ver* Pneumonia adquirida no hospital (PAH)  
Palpação abdominal, 437-438  
Pâncreas, 141-143  
Pancreatite  
  causas de, 1096  
  diagnóstico de, 1096-1097  
  e síndrome da angústia respiratória aguda, 1097  
  incidência de, 1096  
  tratamento de, 1097  
  valores laboratoriais normais na, 1097, 1097*t*  
Pantoprazol, na doença do refluxo, 1073  
Papilomavírus humano (HPV), 1221-1222  
  imunização, 1275-1276  
  infecção neonatal, 1275  
  tratamento, 1275  
Pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez (PPUPG), 1215*t*, 1216, 1216*f*  
  diagnóstico de, 1216  
  tratamento de, 1216

Paracetamol  
  e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
  em enxaqueca, 1189  
  overdose de, 1094  
Parada de descida  
Parada de dilatação, 446  
*ParaGard T 380A* DIU de cobre, 696-697, 697*f*, 702*f*. *Ver também* Dispositivos intrauterinos (DIUs)  
Paralisia cerebral, 638-640  
  anastomoses vasculares placentárias na gestação multifetal e, 906  
  atáxica, 639, 640  
  classificação de, 640  
  diplegia espástica, 639  
  e encefalopatia hipóxica-isquêmica, 641  
  em nascimentos pós-maturos, 863  
  em recém-nascidos prematuros, 657-658  
    hemorragia intraventricular e, 658  
    incidência e epidemiologia da, 658  
    infecção perinatal e, 658-659  
    isquemia e, 658  
    prevenção de, 659  
    tipo de, 658  
  escores de Apgar e, 642, 642*t*  
  exames de neuroimagem na, 642-643  
  fatores de risco para, 641, 641*t*  
  gasometria do cordão umbilical e, 642  
  hemiparético, 639  
  hipoxia intraparto e, 641  
  incapacidades e convulsões com, 643  
  monitoramento eletrônico fetal e, 641  
  paralisia cerebral hemiplégica, 639  
  prevalência e incidência de, 640-641  
  quadriplegia espástica, 639, 640  
  sulfato de magnésio para prevenção de, 855*t*  
Paralisia das extremidades superiores, apresen-  
  tação pélvica e, 561-562  
Paralisia de Bell, 1197-1198, 1197*f*  
Paralisia de Duchenne, 648-649  
Paralisia de Erb, 648-649  
Paralisia do nervo facial, parto vaginal a fórceps e, 576-577  
Paralisia facial, 648-649, 648-649*f*  
Paramétrio, 28  
Parâmetros cardiopulmonares  
  cálculo dos, 942*t*  
  fórmulas para, 942, 942*t*  
Parâmetros hemodinâmicos, fórmulas para, 942, 942*t*  
Paratormônio, 1157  
  calcitonina, 1157  
  valores laboratoriais normais na gravidez não complicada, 1289 na mulher adulta não gestante, 1290  
Parede abdominal, ultrassonografia da, 212-213  
  anomalia *body stalk*, 213  
  onfalocele, 213, 213*f*  
Parede abdominal anterior, anatomia da, 16-18, 17*f*  
  camada subcutânea, 16  
  fáscia, 16  
  inervação na, 17-18  
  pele, 16  
  seções transversais da, 18*f*  
  suprimento sanguíneo na, 16-17  
  triângulo de Hesselbach, 17

*Partial Birth Abortion Ban Act* de 2003, 12  
Parto, 408  
  adiado  
    anomalias fetais e, 426  
  apresentação occiptossacra persistente no, 539-540  
  cesariana. *Ver* Cesariana  
  dimensões do quarto para, 447*f*  
  endotelina-1 no, 427  
  fase 1 do  
    amolecimento cervical, 408*f*, 409-410  
    competência cervical, regulação da, 419-423  
    inatividade uterina, 408-409, 408*f*  
      regulação da, 419-423  
    sistema à prova de falhas na manutenção da, 420*f*  
  fase 2 (preparação para o trabalho de parto)  
    alterações miométriais, 410  
    amadurecimento cervical, 410, 412  
      regulação do, 423-424  
    ativação uterina, regulação da, 423-424  
    epitélios endocervicais, 410  
    tecido conectivo cervical, 410-412, 411*f*  
  fase 3 do (trabalho de parto), 412-416  
    alterações cervicais, 414-415  
    alterações do soalho pélvico, 415-416  
    contrações uterinas no trabalho de parto, 412-413  
    descida fetal, 415  
    estímulo uterino na, 426-427  
    forças anclares no trabalho de parto, 413-414  
    início clínico do trabalho de parto, 412  
    placenta e membranas, parto da, 416  
    regulação da, 429  
  fase 4 do (puerpério), 416-417  
    regulação da, 429  
  fases do, 408, 409*f*  
  início do, contribuições fetais para, 424-425  
  papel dos tecidos intrauterinos no, 428-429  
  receptores de angiotensina II no, 427  
  regulação do, 416-429  
    ação miométrial, 416-419  
    cálcio intracelular na, 416-418  
    fatores-chave na, 421*f*  
    interações actina-miosina na, 416-417  
    junções de hiato miométriais e, 418  
    papel da progesterona na, 419-422  
    papel do estrogênio na, 419-422  
    receptores da superfície celular na, 418-419  
  relações recomendadas enfermagem/pacien-  
  te para, 447*f*  
  surfactante do pulmão fetal e, 425-426  
  temporização, CRH placentário e, 425  
  vaginal. *Ver* Parto vaginal  
Parto a fórceps, 574  
  aplicação de lâmina e parto, 578-580, 579*f*-581*f*  
  classificação de, 575, 576*t*  
  e distúrbios do soalho pélvico, 576  
  indicações para, 574  
  lesões perinatais com, 576  
  morbidade materna com, 575-576  
  para apresentação occiptossacra, 580-582, 581*f*  
  para apresentação occiptotransversa, 582



- parto a fórceps na apresentação de face, 582-583
- tipos de fórceps, 578
- fenestrado/pseudofenestrado, 578, 578f
- fórceps de Kielland, 578, 578f
- fórceps de Simpson/Elliot, 578, 578f
- fórceps de Tucker-McLane, 578, 578f
- treinamento para, 576-577
- Parto pélvico, e plexopatia braquial, 648-649
- Parto prematuro
- anemia e, 1102
- anterior, 841
- causas de, 836
- gestação multifetal e, 840
- ruptura prematura de membranas pré-termo, 839-840
- trabalho de parto prematuro espontâneo e, 836-837
- distensão uterina, 837
- estresse materno-fetal, 837-838
- infecção, 838-840
- Parto vaginal, 536
- apresentação occiptopúbica, 537
- apresentação córmica, 538-539, 538f, 539f
- apresentação de cabeça, 537-538, 537f, 538f
- pinçamento do cordão umbilical, 539
- apresentação occiptossacra persistente, 539
- apresentação occiptotransversa e, 540-541
- colocação do DIU após, 700
- distocia de ombro e, 541-545
- distúrbios do soalho pélvico e, 536
- e estresse de incontinência urinária, 536
- espontâneo, 536
- higiene vulvar e perineal prévia, 537
- metrite e, 683
- populações especiais e, 545
- cirurgia reconstrutiva pélvica anterior, 545-546
- fetos anômalos, 546
- mutilação genital feminina, 545, 545t
- posição de litotomia dorsal para, 537
- preparação para, 536-537
- quarto estágio do trabalho de parto e, 548-554
- segundo estágio do trabalho de parto e, 536
- terceiro estágio do trabalho de parto e, 546-548
- extração manual da placenta, 546-547
- parto placentário, 546, 546f, 547f
- tratamento de, 547-548
- Parto vaginal cirúrgico, 574
- classificação de, 574-575, 575t
- dispositivo a vácuo ou fórceps na, utilização de, 574
- estação e rotação e, 574-575
- extração a vácuo
- desenho de extrator a vácuo, 583, 583f, 583t
- técnica, 583-585, 584f, 584t
- frequência de, 574
- redução no, 575f
- indicações para
- fetais, 574
- maternas, 574
- insucesso, fatores para, 577
- morbidade materna por
- distúrbios do soalho pélvico, 576
- lacerações, 575-576
- morbidade perinatal com
- lesões perinatais agudas, 576-577
- morbidade em longo prazo de lactentes, 577
- morbidade por, 575-577
- parto a fórceps. *Ver* Parto a fórceps
- pré-requisitos para, 575, 575f
- tentativa de, 577
- treinamento para, 577-578
- Partos domiciliares, 11, 448
- Partos vaginais após cesariana (VBAC), 9, 587, 609-611
- estado dos, 618-619, 619t
- frequência de, queda na, 610-611, 610-611f
- Parturição, como fator de risco para nascimentos multifetais, 894-895
- Parvovírus, 1244-1245
- hidropsia e, 1245
- infecção fetal por, 1245
- infecção materna por, 1244-1245
- diagnóstico de, 1245, 1246f
- tratamento de, 1245
- modo de transmissão, 1244
- prevenção de, 1245
- Patient Protection and Affordable Care Act* (PPACA), 8-9
- linha do tempo para implantação do, 9f
- P<sub>CO<sub>2</sub></sub>, valores laboratoriais normais na mulher adulta não gestante, 1292
- na gravidez não complicada, 1292
- Pediatric AIDS Clinical Trial Group* (PACTG), 1280-1281
- Pé torto, 217-218
- Pele
- anatomia da, 16
- fisiologia da
- alterações vasculares, 51
- hiperpigmentação, 51
- parede abdominal, 51
- fisiologia materna, 51
- alterações vasculares, 51
- hiperpigmentação, 51
- parede abdominal, 51
- Pelve
- artérias da, 29f
- articulações da, 32
- formas, 32-34, 34f
- ossos da, 31-32, 31f, 32f
- planos e diâmetros da, 32-33, 32-33f
- entrada pélvica, 32-33, 32f-33f
- porção média da pelve, 32-33, 32-33f
- saída pélvica, 32-33
- prolapso de órgão, 49
- Penetrância, 269-270
- Penfigoide gestacional, 1214-1216, 1215f, 1215t
- diagnóstico de, 1215
- na gravidez, 1214-1215, 1215t
- tratamento de, 1216
- Penicilina, antes da cesariana, 590
- Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), 763
- Peptídeo natriurético atrial (PNA), 422-423
- na fase 2 do parto, 523
- na pré-eclâmpsia, 739
- valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1291
- na mulher adulta não gestante, 1291
- Peptídeo natriurético cerebral (PNC), 422-423, 943
- na fase 2 do parto, 423
- Peptídeo natriurético tipo B (BNP)
- valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1291
- na mulher adulta não gestante, 1291
- Peptídeos liberadores de gastrina (GRPs), 837
- Peptídeos natriuréticos cardíacos, 60-61
- Pequeno para a idade gestacional (PIG), 874
- Pequenos lábios, 19
- Peramivir, para *influenza*, 1242
- Perda de sódio, 1005
- Perda óssea, DMPA e, 711
- Perda precoce de gravidez, 350
- Perfil biofísico, 341-344
- componentes do, 342t
- escore, interpretação do, 342t
- modificado, 343-344
- Perfuração do útero, dispositivos intrauterinos e, 697
- Períneo. *Ver* Órgãos reprodutores externos, anatomia dos
- Perineotomia, 550
- Período embrionário, 128
- Período fetal, 129-131
- 32 e 36 semanas de gestação, 131
- idade estimada durante, critérios para, 131t
- 12 semanas de gestação, 129
- 16 semanas de gestação, 129
- 20 semanas de gestação, 129
- 24 semanas de gestação, 129
- 28 semanas de gestação, 129
- 40 semanas de gestação, 131
- Período perinatal, definição de, 3
- Peritonite, 687
- puerperal, 687
- Peroxidase tireoidiana, 1148
- anticorpos da, 1148
- Peso ao nascer
- baixo, na gestação multifetal, 899-900
- definição de, 3
- distribuição de recém-nascidos, 466-467f
- e distocia de ombro, 541
- Peso ao nascer muito baixo, definição de, 3
- Peso extremamente baixo ao nascer, definição de, 3
- Peso materno, influências da concentração de AFP, 285
- Pessários cervicais, para prevenção de nascimento prematuro, 851-852
- PGE<sub>2</sub>, 422. *Ver também* Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)
- PGF<sub>2α</sub>. *Ver* Prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>)
- PGHS-1. *Ver* Prostaglandina H sintase-1 (PGHS-1)
- PGI<sub>2</sub>, 422
- Pica*, 162
- Pielografia intravenosa, durante gravidez, 1052
- Pielonefrite
- aguda, 1054-1056
- achados clínicos na, 1054
- incidência de, 1054
- tratamento de, 1054-1056, 1055t
- infecção persistente, 1055
- terapia antimicrobiana, 1055
- tratamento ambulatorial, 1055-1056
- vigilância na, 1056
- crônica, 1056
- e febre puerperal, 682



PIGF. *Ver* Fator de crescimento placentário (PIGF)

Pílulas de contracepção oral combinada (COCs).

*Ver* contraceptivos orais

Pinçamento do cordão umbilical, 539  
tardio, 539

Pioderma facial. *Ver* Rosácea fulminante

Piridostigmina, na miastenia grave, 1196

Piropecilocitose, 1106

Pirose (azia), 66, 1072-1073

PKU. *Ver* Fenilcetonúria (PKU)

Placenta, 43*f*

angiogênese

vilosidades coriônicas e, 92

anomalias da, 117-121

calcificação, 120

distúrbios circulatórios, 117-120

fetais, 120, 120*f*

maternos, 118-120, 118-119*f*

forma e tamanho, 117-118

placenta acreta, increta e percreta, 117-118, 804-806, 805*f*

placentação extracorial, 117-118, 117-118*f*

tumores, 120-121

corioangioma, 120-121, 120*f*

doença gestacional trofoblástica, 120

metastática, 121

área hipoeoica na, 116

bilobada, 117

circulação fetal na placenta, 95-96

circulação materna na, 96-97

estabelecimento, 94

circunvalada, 117-118

clivagem da, 97, 416

concentração de aminoácidos por, 52-53

contrações uterinas e, 97

cotilédones, 95

crescimento da, 95

definição de, 116

desenvolvimento da, 92-93

diamniônica-dicoriônica, 99

durante a gravidez, 117-118

e crescimento fetal, 131-133

em raquete, 122-123

estrogênio

produção de, 107-108

síntese de, 109-110

condições fetais afetando, 109-110

condições maternas afetando, 110

exame histopatológico, 116, 117*t*

extrusão da, 416

mecanismo de Duncan, 416

mecanismo de Schultze, 416

fisiologia da, 131-133

espaço intervilloso, 131-132

transferência placentária, 131-133

de oxigênio e dióxido de carbono, 131-132, 133*f*

e difusão, 131-133

mecanismos da, 131-132

fluxo sanguíneo na

no trabalho de parto

função de barreira da, interrupções na, 97

hemocoriônica, 92, 93

hemodicoriônica, 92

hemomonocoriônica, 92

hipertrofia, 110

hormônio liberador de corticotrofina, 102-105

hormônios da, 101-108, 102*t*

activina, 106

adrenocorticotrofina coriônica, 104

gonadotrofina coriônica humana, 101-103

inibina, 106

lactogênio placentário humano, 103-104

leptina, 106

neuropeptídeos I, 106

produção de estrogênios, 107-108

produção de progesterona, 106-107

proteína associada a paratormônio, 105

relaxina, 105

variante do hormônio do crescimento, 104-105

interrupção do fluxo sanguíneo fetal, 118-119*f*, 120

interrupção do fluxo sanguíneo materno, 118-120

lobos da, 95*f*, 117

lóbulos da, 94

maturação da placenta, 94*f*, 95

metais pesados, sequestro de, 134-135

mosaicismo, 268-269

normal, 116-117

organização da, 91-92

parto da, 416, 596

peso da, 116

placa basal da, 87, 87*f*

produção de prostaglandina pela, 427

relações espaciais

antes do nascimento, 416*f*

após o nascimento, 416*f*

septos da, 95, 95*f*, 97*f*

superfície materna da, 95*f*

tumores metastáticos para, 121

útero normal e de mulher grávida, 96*f*

vilosidades coriônicas e, 91-92

Placenta gemelar dicoriônica diamniônica, 896, 897*f*

Placenta prévia

características clínicas da, 801-803

defeitos de coagulação, 802-803

lacerações, 801

placenta implantada anormalmente, 802-803

sangramento, 801

cesariana e, 801

classificação, 800-801

parcial, 800, 800*f*

total, 800, 800*f*

desfecho materno e perinatal, 804-806

diagnóstico de, 802-803

exame digital da cérvice, 802-803

imagem de ressonância magnética, 802-803

localização sonográfica placentária, 802-803, 802-803*f*

técnica de duplo *set-up*, 802-803

e histerotomia periparto, 803-806

hemorragia com, 799-806

idade materna e, 801

incidência de, 801

migração placentária na, 799-800, 800*f*

multiparidade e, 801

parto com, 803-806

tabagismo e, 801

tratamento de, 802-803

triagem para níveis elevados de MSAFP e, 801

Placentação extracorial, 117-118

Plantas medicinais

ações farmacológicas das, 254*t*

efeitos adversos das, 254*t*

riscos associados as, 253-254

Plaquetas

alteração em, 57

valores laboratoriais normais

na gravidez não complicada, 1287

na mulher adulta não gestante, 1287

Plasma fresco congelado (PFC), 816-817*t*, 817-818

Plasma líquido (PLQ), 817-818

Plasmaférese

na penfigoide gestacional, 1216

na síndrome de Guillain-Barré, 1197

Plexopatia braquial, 648-649

Pneumatose intestinal, 655

*Pneumocystis carinii*, 1017-1018

*Pneumocystis jiroveci*, 1017-1018, 1278, 1280

Pneumonia, 1016-1019

bacteriana, 1016-1018

desfecho da gravidez com, 1017

diagnóstico de, 1016

prevenção de, 1017-1018

tratamento de, 1016-1017

do lobo inferior direito, mulher grávida com, 1017*f*

e a síndrome da angústia respiratória aguda, 943

fúngica, 1018-1019

por *influenza*, 1017-1018

por *pneumocystis*, 1017-1019

varicela, 1017-1018

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC), 1016

critérios para gravidade, 1016*t*

Pneumonia adquirida no hospital (PAH), 1016

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), 1016

Pneumonia associada aos cuidados de saúde (PACS), 1016

Pneumonia por VZV, 1240

Pneumonite intersticial, 1020-1021

PO<sub>2</sub>, valores laboratoriais normais

na gravidez não complicada, 1292

na mulher adulta não gestante, 1292

Policitemia(s), 1130

neonatal, 643

policitemia vera, 1107

secundária, 1107

Polidactilia, 217

Polidrâmnio, 199, 232-236, 1130. *Ver também*

Líquido amniótico, volume de

amniorredução no, 235-236

categorização de, 232-233

complicações de, 234-235

desfechos na gravidez, 234-236

etiologia de, 233-235, 233-234*t*

anomalias congênitas, 234-235

diabetes melito, 233-234

gestação multifetal, 234-235

grau de, 234-235

grave, 233-234*f*

idiopática, 234-236



leve, 232-233	DNA fetal livre de células, 747	medicamentos anti-hipertensivos, 748
moderada, 232-233	disfunção endotelial, 746t, 747	suplementação de cálcio, 748
na gestação multifetal, 899	estresse oxidativo, 746t, 747	suplementação de óleo de peixe, 748
paradoxal, 234-235	função endócrina da unidade feto-placen- tária, 746t, 747	previsão de, 746-747, 746t
prevalência de, 233-234t	metabólitos celulares, 747	prostaglandinas na, 735
tratamento de, 235-236	proteínas séricas e urinárias, 747	proteínas angiogênicas e antiangiogênicas na, 735-736, 736f
Poligalactia, 675	teste de resistência vascular e perfusão placentária, 746-747, 746t	proteinúria na, 740
Polimastia, 675	e cefaleias, 730	respostas pressoras na, elevadas, 735
Polimiosite, 1180	e coagulopatia de consumo, 811	rim na, 739-740
Poliovírus, 1244	e descolamento prematuro de placenta, 795	alterações anatômicas, 740
Poliploidia, 260, 263-264	e dor epigástrica /quadrante superior direito, 730	endoteliose glomerular, 740
Pólipo placentário, 671	e eclâmpsia, 730	lesão renal aguda, 740-741
Pólipos endocervicais, 1221	e insuficiência do crescimento fetal, 878	necrose cortical renal, 741
Politelia, 675	e lesão renal aguda, 1063, 1064	proteinúria, 740
Polo cefálico, 434	e obesidade, 709, 966	sistema cardiovascular na, 736-738
Polo podálico, do feto, 434	e síndrome do desconforto respiratório agudo, 943	função miocárdica, 736-737
Posição fetal, 434, 435f-436f	e trombocitopenia, 730	função ventricular, 737, 737f
diagnóstico de, 437-438	edema cerebral generalizado na, 744	volume sanguíneo, 737-738, 738f
Posição materna, durante trabalho de parto, 460-462	edema pulmonar na, 763	sulfato de magnésio na, 757-761, 757-758t, 761t
Potássio	em gravidez subsequente, 731	superposta, 730-731
excreção em 24 horas, valores laboratoriais normais	em mulheres afro-americanas, 731	teoria de distúrbio em duas etapas da, 731- 732
na gravidez não complicada, 1292	em receptores de transplante renal, 1057	tratamento da, 749-755
na mulher adulta não gestante, 1292	endotelina 1 (ET-1) na, 735	algoritmo para, 755f
na gravidez, 180-181	estresse oxidativo na, efeitos da, 733-734	avaliação na, 749-751
valores laboratoriais normais	etiologia da, 732	cesariana eletiva, 750-751
na gravidez não complicada, 1289	fatores imunológicos, 733	diagnóstico precoce, 749-750
na mulher adulta não gestante, 1289	invasão trofoblástica anormal, 732, 732f, 733f	medicamentos anti-hipertensivos, 752, 753t
Pré-albumina, valores laboratoriais normais	etiopatogênese, 731-736	parto, considerações para, 750-751
na gravidez não complicada, 1289	expansão do volume plasmático na, 763-764, 764t	tratamento expectante, 752-755, 754t, 756t
na mulher adulta não gestante, 1289	expressão fenotípica, 731-732	tratamento hospitalar <i>versus</i> ambulatorial, 750-752, 752t
Prednisona	fatores de risco para, 731	tratamento diário de, 751-752
na esclerose múltipla, 1195	fatores genéticos na, 734	trombofilias e, 1032-1033t, 1034
no penfigoide gestacional, 1216	genes candidatos, 734, 734t	Pregnancy Mortality Surveillance System, 5, 682
Pré-eclâmpsia, 728-730, 1130-1131	variáveis genéticas, 734	Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 172
aconselhamento para gestações futuras, 767- 769	fatores nutricionais na, 734	Pregnancy-Unique Quantification of Emexis and Nausea (PUQE), 1071
alterações de coagulação com, 739	fígado na, 741-743, 741f-743f	Preparação do paciente, para anestesia, 518-519
alterações hematológicas na, 738	fisiopatologia da, 736-746	Prepidil, 526
alterações da superfície das plaquetas, 738	gravidade da, indicadores de, 730, 730t	Preservação cerebral, 345
hemólise, 739	hidratação venosa para, 763	conceito de, 875
síndrome de HELLP, 739	hiperêmese gravídica e, 1071	Preservativo feminino, 712
trombocitopenia, 738	homeostase de volume na, 739	Preservativo feminino FC2, 712, 712f
trombocitopenia neonatal, 738-739	alterações de líquidos e eletrólitos, 739	Preservativo masculino, 712
ativação da célula endotelial na, 733-734	alterações endócrinas, 739	Pressão arterial média (PAM), 942t
cefaleia e escotomas na, 743	hospitalização para, 751-752	Pressão de via aérea positiva contínua (CPAP), 654
cegueira na, 744	incidência de, 731	Pressão do eixo fetal, 413
célula endotelial circulante na, 735	lesão da célula endotelial e, 735	Pressão expiratória positiva final, na SARA, 945
cérebro na, 742-743	leve, 730	Pressão intrauterina, 499f
alterações visuais e cegueira, 744, 744f	manifestações neurológicas da, 743-744	Pré-trabalho de parto, 497-498
edema cerebral, 745	mulheres epiléticas, 1190	Primeiro estágio do trabalho de parto
estudos de neuroimagem, 744, 744f	na segunda gravidez de mulheres brancas, 731	características do, 445-447
fisiopatologia cerebrovascular, 742-743	óxido nítrico na, efeitos do, 735	divisão da dilatação, 445
fluxo sanguíneo cerebral, 743	pâncreas na, 742-743	divisão pélvica, 445
lesões neuroanatômicas, 742-743, 742- 743f	patogênese da, 734-735	divisão preparatória, 445
manifestações neurológicas, 743-744	perfusão uteroplacentária na, 745-746	fase latente, 445-446
cigarro durante a gravidez e, 731	prevenção da, 748-750, 748t	trabalho de parto ativo, 446-447
concentração plasmática de ácido úrico na, 740	ácido acetilsalicílico de baixa dose, 749- 750, 749-750t	tratamento de, 450-451
consequências em longo prazo da, 769	ácido acetilsalicílico e heparina, 749-750	amniotomia para, 451
morbidade cardiovascular e neurovascular, 769-770, 769f	agentes antitrombóticos, 748	analgesia para, 451
sequelas neurológicas, 770	dieta pobre em sais, 748	
sequelas renais, 770	exercícios, 748	
critérios diagnósticos para, 729t		
cuidados domiciliares de saúde para, 751-752		



contrações uterinas, 450  
exame vaginal subsequente, 450  
função da bexiga urinária e, 451  
ingestão oral no, 450  
líquidos intravenosos para, 450-451  
monitoramento fetal intraparto, 450  
posição materna no, 451  
sinais vitais maternos, 450  
Primeiro trimestre, 1134  
Primípara, 171  
Princípio da ultrassonografia com Doppler, 474, 476*f*  
Privação social, efeito da, no peso ao nascimen-  
to, 878  
Procalcitonina, 56  
Procedimento de tratamento intraparto *ex utero*  
(EXIT), 331-332, 332*f*  
aconselhamento com, 332  
componentes do, 332*t*  
Procedimento de excisão de alça eletrocirúrgica  
(LEEP), 1223  
Procedimentos laparoscópicos, nos distúrbios  
abdominais durante gravidez, 1070  
Procedimentos percutâneos, 329-331  
ablação radiofrequência, 331  
colocação da *shunt* urinário, 330-331  
colocação de *shunt* toracoamniótico, 329-330, 330*f*  
procedimentos do cateter intracardíaco fetal, 331  
Produtos da degradação de fibrinogênio-fibrina, 809*f*, 810  
Produtos de substituição de nicotina, 173-174  
Proeminência cardíaca, 130*f*  
Profilaxia  
descamação periparto, 1273  
para a GBS, 1249-1251, 1251*f*, 1251*t*  
Profilaxia da endocardite, 991-992  
*Progestasert*, 697. *Ver também* Dispositivos  
intrauterinos (DIUs)  
Progesterona, 83-84  
ação da, 62  
biossíntese, 422, 422*f*  
metabolismo da, na gravidez, 107  
metabólitos, 106  
na fase 1 do parto, 419-422  
na fase 3 do parto, 426-427  
níveis plasmáticos de, 106*f*, 419  
origem, 428-429  
produção de, 106-107  
bem-estar do feto e, 107  
no ciclo ovariano, 83  
placentária, 106-107  
resposta vascular à angiotensina II, 60-61  
síntese  
e relações fetais, 107  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291  
Progestinas, utilização de, para evitar o nasci-  
mento prematuro, 844-847, 845*t*  
Programação fetal, 178  
Prolactina  
decidual, 88  
no leite materno, 672  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291

Prolactinomas, 1162  
Prolapso de órgão pélvico, 49  
parto vaginal cirúrgico e, 576  
Prometazina, 505-506  
Propiltiouracil, 1149  
*Propionibacterium acnes*, 1217  
Proporção feto-pélvica, 456  
Propranolol  
na cirrose, 1093  
na enxaqueca, 1189  
Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), 60-61  
Prostaglandina, desidrogenase das (PGDH)  
níveis no córion leve, 428  
no córion leve, 428  
Prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), 527  
aborto no meio do trimestre, 369-370  
administração oral, 527  
administração vaginal, 527  
para aumento do trabalho de parto, 529  
Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), 526-527  
aborto no meio do trimestre, 369-370  
administração de, 527  
efeitos colaterais da, 527  
formulações de, 526  
no líquido amniótico, 427  
Prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), 427  
Prostaglandina H sintase-1 (PGHS-1), 422  
Prostaglandina H sintase-2 (PGHS-2), 422, 427  
Prostaglandina, sintase da, 852-854  
Prostaglandinas, 60-61  
expressão de isomerase de, 422  
modifica a estrutura da matriz extracelular, 412  
na fase 1 do parto, 422, 422*f*  
papel na menstruação, 86  
para indução do trabalho de parto e aumento, 523, 525*t*  
Prostaglandinas E, para tratamento da atonia  
uterina, 785  
Proteína A plasmática associada à gravidez, 289*t*  
Proteína associada ao paratormônio (PTH-rP), 135  
funções da, 105  
síntese placentária de, 70, 105  
transferência de cálcio e, 135  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1290  
Proteína C, 57, 1031  
ativada, 1031  
deficiência, 1031  
e tromboembolismo venoso, 1031  
neonatal, 1031  
prevalência de, 1031  
funcional  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1288  
na mulher adulta não gestante, 1288  
Proteína C-reativa, 56  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291  
Proteína do receptor 2 do fator de crescimento  
epidérmico humano (HER2), 249-250  
Proteína do soro do leite, 672  
Proteína HER2. *Ver* Proteína do receptor 2  
do fator de crescimento epidérmico humano  
(HER2)

Proteína ligadora de CRH (CRH-BP)  
na fase 1 do parto, 422  
na fase 2 do parto, 425  
Proteína nuclear p57<sup>KIP2</sup>, 400  
Proteína quinase A (PKA), 418*f*  
Proteína S  
atividade funcional, valores laboratoriais  
normais  
na gravidez não complicada, 1288  
na mulher adulta não gestante, 1288  
livre, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1288  
na mulher adulta não gestante, 1288  
total, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1288  
na mulher adulta não gestante, 1288  
Proteína surfactante A (SP-A), 425-426  
Proteína Z, 1032  
Proteína-1 quimiotática de monócito (MCP-1), 85, 839-840  
Proteína 1 *zincfinger E-box binding homeobox* 1, 421  
Proteínas  
excreção 24 horas, valores laboratoriais  
normais  
na gravidez não complicada, 1292  
na mulher adulta não gestante, 1292  
regulatórias, 57  
totais, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1289  
na mulher adulta não gestante, 1289  
Proteínas antiangiogênicas, na pré-eclâmpsia, 735-736, 736*f*  
Proteínas associadas à contração (PACs), 410, 421, 837  
Proteínas plasmáticas, 139  
Proteínas transportadoras de glicose (GLUT), 133, 134  
Proteinúria  
na gravidez, 1051  
nas síndromes nefróticas, 1059-1060  
Protração, definição de, 446  
Prova de trabalho de parto após cesariana  
(PTPAC), 588, 610-611  
abordagem para, diretrizes para, 619*t*  
amadurecimento cervical e, 615-616  
analgesia peridural durante, 616  
candidatas a, 612-615  
consenso informado para, 615  
e cuidados intraparto, 615  
fatores influenciando, 610-611, 611*t*  
gestação multifetal e, 614-615  
incisão uterina prévia e  
fechamento de incisão prévia, 613  
imagem de incisão prévia, 614-615  
número de incisões, 614-615  
tipo de incisão prévia, 612-613, 613*f*, 613*t*  
indicação para cesariana prévia e, 614-615  
indução de trabalho de parto para, 615-616  
intervalo interparto e, 614-615  
morte fetal e, 615  
obesidade materna e, 615  
parto vaginal anterior e, 614-615  
ruptura uterina e, prévia, 614-615  
tamanho fetal e, 614-615  
trabalho de parto e considerações sobre o  
parto na, 615-616



versão cefálica externa e, 616 <i>versus</i> cesariana repetida, 610-611 risco materno <i>versus</i> risco fetal, 612 riscos fetal e neonatal, 612 riscos maternos, 610-612, 611t Prurido, na gravidez tardia, 1085 Prurigo da gravidez, 1216 Pseudo-hermafroditismo feminino, 148-150, 149-150f excesso de andrógenos, 148-150 hiperplasia suprarrenal congênita, 148-149, 149-150f masculino, 149-150 síndrome de insensibilidade androgênica, 149-150 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 1021-1022 Pseudo-obstrução colônica, 1077-1078 Pseudossaco, 170 Pseudotumor cerebral. <i>Ver</i> Hipertensão intracraniana idiopática Psicose pós-parto, 1210 Psoríase, 1217 Psoríase pustulosa generalizada da gravidez, 1217 PTH-rP. <i>Ver</i> Proteína associada ao paratormônio (PTH-rP) PTI. <i>Ver</i> Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) Ptialismo, 187-188 Ptiopatogênese, da pré-eclâmpsia, 731-736 PTU. <i>Ver</i> Propiltiouracil Puerpério, 1136 Puerpério, 56, 416-417, 668-679 alterações hematológicas e de coagulação no, 671 cuidados de acompanhamento, 679 cuidados domésticos durante coito, 678-679 e morbidade materna tardia, 679, 679t cuidados maternos durante alta hospitalar, 677-679 contracepção, 678-679, 678-679f cuidados com o períneo, 676-677 cuidados hospitalares, 675-677 dor, disposição e cognição, 676-677 funcionamento da bexiga, 676-677 imunizações, 677-678 lesões músculo-e squeléticas, 677-678, 677-678f neuropatias obstétricas, 676-678 definição de, 678-679 desafios após o parto, 668, 669t dores pós-parto, 670-671 e distúrbios psiquiátricos, 1205 e mamas e lactação amamentação, 673-674 anatomia da mama e produtos, 672-673, 672f cuidados com as mamas, 674 enfermagem, 673-674, 673t ingurgitação da mama, 675 lactação, endocrinologia da, 673 medicamentos secretados no leite, 674-675 temas associados à lactação, 675 hipervolemia induzida por gravidez e, 671-672 lóquia no, 670-671 peritôneo e parede abdominal, alterações na, 671 trato reprodutivo em, involução do achados sonográficos no, 669-671, 670-671f canal do parto, 668 involução do sítio placentário, 670-671 regeneração da decídua e endométrio, 670-671 útero, 668-669, 669f trato urinário no, alterações no, 671 Pulmões, tamanho normal <i>versus</i> hipoplásico, 137f Púrpura de Henoch-Schönlein, 1059, 1180 Púrpura fulminante, 814, 1031 Púrpura fulminante neonatal, 814 Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), 1113-1114 Púrpura trombocitopênica imune, 1113-1115 diagnóstico e tratamento de, 1113-1115 efeitos fetal e neonatal, 1115 trombocitopenia fetal, detecção de, 1115 Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), 1115-1116  <b>Quetamina, 518-519</b> Quiescência uterina, 408-409, 408f Quilotórax, 329 Quimioterapia durante a gravidez, 1220 para câncer de mama, 1230 Quinase de cadeia leve de miosina (MLCK), 416-417, 418f Quinta doença, 1244  <b>Rabdomioma(s) cardíacos 211-212</b> Raça/etnia como fator de risco para nascimentos multi-fetais, 894 e descolamento prematuro da placenta, 795 influenciando a concentração de AFP, 285 obesidade e, 961 Radiação definição de, 930 diagnóstico, 932 fluoroscopia e angiografia, 932-933 radiografias, 932 tomografia computadorizada, 933-934, 933f, 934f efeitos biológicos da, 930 efeitos determinísticos, 930-932 efeitos estocásticos, 930, 932 tipos de, 930 Radiação ionizante, 929-930 dose, 930, 930t dose relativa eficaz, 930, 930t efeitos biológicos da, 930 efeitos de medida da, 930, 930t efeitos determinísticos da, 930-932 dados em humanos, 930-932, 930-931f estudos em animais, 930-931 estudos sobre, 930-931 efeitos estocásticos da, 932 exposição, 930, 930t radiação terapêutica, 932 riscos para embrião-feto, 932 Radiofármacos, utilizados em estudos de medicina nuclear, 934, 935t  Raios X dose, 930, 930t cálculo da, 930 para o útero e embrião para procedimen-tos comuns, 930-931t dose efetiva relativa, 930, 930t efeitos biológicos dos, 930 exposição ao, 930, 930t medindo os efeitos dos, 930, 930t Ranitidina, na doença do refluxo, 1073 Razão internacional normalizada (INR) na gravidez não complicada, 1288 na mulher adulta não gestante, 1288 Razão leite-plasma das concentrações do fár-maco, 674 Razão MAC-volume (RMV), 323-324 Razão perímetro cefálico/perímetro abdominal (PC/PA) , 875, 1128-1129 Razão sistólica diastólica da artéria umbilical (S/D), 344-345 RDS. <i>Ver</i> Região determinante do sexo (SRY) Reação de Arias-Stella, 49 Reação decidual extrauterina, 49 Reação em cadeia de polimerase (PCR), 276-277 Recém-nascido. <i>Ver</i> Neonato(s) Recém-nascido malformado, 243-244 Recém-nascidos prematuros, pinçamento do cordão umbilical em, 539 Receptor de CRHR1, 422 Receptor de prostaglandina F, 410 Receptor 1 do peptídeo da família da relaxina (RXFP1), 421 Receptor HER2/neu, no câncer de mama, 1230 Receptores acoplados à proteína G, na fase 1 do parto, 418-419, 420f Receptores de angiotensina II, no parto, 427 Receptores de angiotensina II ligados à proteína G, no útero, 427 Receptores semelhantes ao Toll, 839-840 Recessiva ligada ao X, 147 Recomendações dietéticas, na gravidez, 178, 179t Recuperação de hemácias, 817-818 Recuperação de inversão atenuada por líquidos (FLAIR), 223 Reflexo de Ferguson, 412 Refluxo vesicoureteral, durante a gravidez, 1051 Região DDS. <i>Ver</i> Região de reversão sexual dependente da dose (DDS) Região determinante do sexo (SRY), 147 Região inversa do sexo dependente da dose (DDS), 147 Registro de gravidez, 241-242 Registro pré-natal, nos cuidados pré-natais, 170-172 definições, 170-171 duração da gravidez, 172 trimestres, 172 Regra de Naegele, 172 Regra de Weigert-Meyer, 216 Regulação do fluxo sanguíneo uteroplacentário, 47-48 Relação pulmão-cabeça (RPC), 328-329 Relação sexual, cuidados pré-natais e, 182-184 Relaxamento do canal vaginal, 668 Relaxamento dos miócitos uterinos, 418f papel do cGMP e AMPc no, 416-417 regulação do, 416-417
---



Relaxamento uterino, 418*f*  
Relaxina, 49, 105  
    genes para, 105  
    na circulação renal, 64  
    na fase 1 do parto, 421-422  
    na fase 2 do parto, 424  
    na gravidez, 64  
    secreção de  
        hCG e, 103  
        pelo corpo lúteo, 49, 103  
Relógio feto-placentário, 425  
Remanescentes mesonéfricos, 37-38  
Remoção da membrana, para indução do trabalho de parto, 532  
Renina, atividade plasmática  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1289  
        na mulher adulta não gestante, 1290  
Repouso no leito, na gravidez, 851-852  
Reservas maternas, 51  
Resistência à insulina, e obesidade, 961-962  
Resistência vascular pulmonar (RVP), cálculo da, 942*t*  
Resistência vascular renal, 142-143  
Resistência vascular sistêmica (RVS), 942*t*  
Respiração  
    incursões irregulares da, 337  
    neonatal, 624  
    porcentagem de tempo dispendido, 338*f*  
Respiração de ar, pelo recém-nascido  
    acúmulo de gás carbônico e, 624  
    compressão torácica e, 624  
    estímulo físico e, 624  
    início da, 624  
    privação de oxigênio e, 624  
    reposição líquida brônquica e alveolar e, 624  
Respiração fetal, avaliação da, 337-338, 337*f*  
Resposta amnética, 309  
Ressuscitação. *Ver também* Ressuscitação cardiopulmonar (RCP)  
    de choque hipovolêmico, 815  
    em paciente grávida com trauma, 954-955  
Ressuscitação cardiopulmonar (RCP), 956-957  
    considerações para, na segunda metade da gravidez, 956  
    e cesariana, 956-957  
Restituição, 440*f*, 443  
Restrição de sal, na pré-eclâmpsia, 749-750  
Retardo do crescimento fetal. *Ver* Crescimento fetal restrito  
Retinoides  
    teratogenicidade dos, 251-253  
    tópicos, 252-253  
Retinoides tópicos, na gravidez, 1216  
Retinopatia  
    da prematuridade, em recém-nascidos prematuros, 654, 656  
Retinopatia de Purtscher, 744, 745*f*  
Retinopatia diabética, 1132  
    benigna, 1132  
    fundo de olho, 1132  
    na gravidez, 1132-1133, 1132*f*  
    não proliferativa, 1132  
    pré-proliferativa, 1132  
    proliferativa, 1132  
Retirada de progesterona, 419, 844  
    funcional, 423  
    na fase 2 do parto, 423

Retroflexão, 42-43  
Retrovírus de RNA, 1276  
Revestimento vaginal, 21  
Rh D-negativo, 309  
Rh D-positivo, 309  
Rim, na pré-eclâmpsia, 739-740  
    alterações anatômicas, 740  
    endoteliose glomerular, 740  
    lesão renal aguda, 740-741  
    necrose cortical renal, 741  
    proteinúria, 740  
Rins displásicos multicísticos, 216, 216*f*  
Rins e trato urinário, ultrassonografia de, 214-216  
    agenesia renal, 216  
    dilatação da pelve renal, 214-215, 215*f*, 215*t*  
    doença policística renal, 216  
    obstrução do débito urinário, 216, 217*f*  
    rins displásicos multicísticos, 216, 216*f*  
    sistema coletor renal duplicado, 215-216, 215*f*  
Ritodrina, para trabalho de parto prematuro, 852-853  
Rituximabe, na miastenia grave, 1196  
Rivaroxaban, 1039  
Rizomelia, 217  
*Roe versus Wade*, 12  
Ronco, 653  
Romiplostim, 1115  
Rompimento, definição de, 283  
Rosácea fulminante, 1217  
RU-486. *Ver* Mifepristona (RU-486)  
Rubéola (sarampo alemão), 1243  
    diagnóstico da, 1243  
    efeitos fetais da, 1243  
    tratamento e prevenção da, 1243  
Rubéola. *Ver* Sarampo  
Rubor das narinas, 653  
Ruptura prematura das membranas, a termo, 462  
Ruptura prematura de membranas idiopáticas  
Ruptura prematura de membranas pré-termo  
    alterações moleculares e, 840  
    e corioamnionite, 847  
    e corticosteroides antenatais, 849-850  
    e maturação pulmonar, 848  
    e parto intencional, 847  
    e parto pré-termo, 840-841  
    e tempo para o parto, 847, 847*f*  
    e trabalho de parto prematuro, tratamento de, 846-850  
    história natural de, 847  
    hospitalização para, 847  
    induzida por infecção, 840  
    membranas rompidas, confirmação de, 847  
    reparo de membranas para, 849-850  
    terapia antimicrobiana e, 848-850  
    tratamento de, recomendações para, 849-850, 849-850*t*  
    tratamento expectante de, 847-848  
        riscos de, 848  
Ruptura uterina  
    causas da, 791-792, 792-793*t*  
    cesariana e, 791-792  
    completa, 617  
    decisão do momento do parto na, 617-618  
    desfechos da, 792-793  
    diagnóstico de, 617, 617*f*

    e distocia, 470  
    ensaio de trabalho de parto e, 610-612, 611*t*, 617-618  
    fatores predisponentes para, 791-792  
    hemorragia com, 790-793  
    histerotomia *versus* reparo da, 618  
    incidência de, 791-792  
    incompleta, 617  
    indução de ocitocina e risco de, 616  
    mortes maternas por, 617-618  
    patogênese do, 791-793, 792-793*f*  
    primária, 790-791  
    risco de, após cesariana, 609  
    secundária, 790-791  
    tratamento de, 792-793  
    trauma confuso e, 953  
    traumática, 792-793

**Saco gestacional, 170, 355-356, 87*f***  
Saco pseudogestacional, 170, 355-356  
Saculação, 43, 43*f*  
*Safe Labor Consortium*, 457  
*Salmonella typhi*, 1254  
Salmonelose, 1253-1254  
    diagnóstico de, 1253  
    febre tifoide, 1254  
    tratamento de, 1254  
Salpingectomy, 722, 722*f*  
    na gravidez tubária, 386  
Salpingite aguda, 1269  
Salpingo-ooforectomia, 602-603  
Salpingostomia, na gravidez tubária, 386, 386*f*  
Sangramento  
    agentes uterotônicos e, 785-786  
    analgesia de condução com, 1118-1119  
    não responsiva a agentes uterotônicos, 786-787  
    placenta prévia e, 801  
    terceiro estágio, 784  
Sangramento menstrual, 86  
Sangramento por ruptura, 705  
Sangramento vaginal, 299-300  
SARA. *Ver* Síndrome respiratória aguda grave (SARA)  
Sarampo, 1242-1243  
    diagnóstico de, 1242  
    manchas de Koplik, 1242  
    materno, complicações com, 1243  
    na gravidez, 1242  
Sarampo, cachumba, rubéola (MMR), 159  
Sarcoidose, 1020-1022  
    e gravidez, 1021-1022  
    glicocorticoides para, 1021-1022  
    linfadenopatia, 1020-1021  
    prognóstico para, 1020-1022  
    sintomas do, 1020-1021  
SARS-CoV. *Ver* Síndrome respiratória aguda grave  
Sedação, durante trabalho de parto, 505-507  
Segmento uterino inferior  
    distinto, 412-413  
    formação do, 410  
    relaxamento do, 413  
Segmentos uterinos superiores, miométrio dos, 412-413  
Segundo estágio do trabalho de parto  
    características do, 447  
    distúrbios do, 459-461



duração <ul style="list-style-type: none"><li>desfechos clínicos, 460<i>t</i></li><li>desfechos neonatais e, 459<i>t</i></li><li>e primeiro estágio do trabalho de parto, 460</li><li>esforços de expulsão no, 451</li><li>posição de nascimento no, 462</li><li>tratamento do, 451</li></ul>	Sífilis, 1265-1269 <ul style="list-style-type: none"><li>agente causador, 1265</li><li>congenitas, 1265, 1267-1268</li><li>diagnóstico da, 1267-1268</li><li>e crescimento fetal, 879</li><li>estágios, 1265</li><li>manifestações clínicas, 1266-1267, 1267<i>f</i><ul style="list-style-type: none"><li>latentes, 1266</li><li>maternas, 1266</li><li>primárias, 1266, 1266<i>f</i></li><li>secundárias, 1266, 1266<i>f</i></li><li>terciárias, 1266</li></ul></li><li>patologia da, 1265</li><li>placas mucosas, 1266, 1266<i>f</i></li><li>proteção contra, preservativos masculinos e, 712</li><li>testes sorológicos, 1267<ul style="list-style-type: none"><li>determinação por dopplervelocimetria, 1268</li><li>enzimaimunoensaios, 1267</li><li>limitações, 1267</li><li>reação em cadeia da polimerase, 1268</li><li>reagina rápida do plasma, 1267</li><li>tira imunocromatográfica para trepone- ma, 1267</li><li><i>Venereal Disease Research Laboratory</i> (VDRL), 1267</li></ul></li><li>transmissão, 1265</li><li>tratamento da, 1268, 1268<i>t</i><ul style="list-style-type: none"><li>azitromicina, 1268</li><li>cefalosporinas, 1268</li><li>doxiciclina, 1268</li><li>eritromicina, 1268</li><li>para mulheres grávidas, 1268<i>t</i></li><li>penicilina G benzatina, 1268</li><li>penicilina parenteral G, 1268</li><li>tetraciclinas, 1268</li></ul></li></ul>	Síndrome da fenda facial mediana, 205
Segundo trimestre, 1135		Síndrome da morte súbita do lactente (SMSL), 173-174
Seio urogenital, 146 <i>f</i> <ul style="list-style-type: none"><li>tipos de, 36-37</li></ul>		Síndrome da pós-maturidade, 862, 864-865, 865 <i>f</i>
Selênio <ul style="list-style-type: none"><li>valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na gravidez não complicada, 1290</li><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li></ul>		Síndrome da transfusão feto-fetal (STFF), 904- 908, 905 <i>f</i> <ul style="list-style-type: none"><li>ablação a <i>laser</i> das anastomoses vasculares para, 907</li><li>amniorredução na, 907</li><li>cirurgia fetoscópica, 327-328, 328<i>f</i><ul style="list-style-type: none"><li>complicações da, 328</li><li>técnicas para, 327-328</li></ul></li><li>crônica, 906</li><li>dano do cérebro fetal na, 906</li><li>diagnóstico da, 907</li><li>fisiopatologia da, 906</li><li>gêmeo doador, 905, 905<i>f</i></li><li>gêmeo receptor pletórico, 905, 905<i>f</i></li><li>morte de um gêmeo na, 906-907</li><li>prevalência de, 904</li><li>prognóstico para, 907</li><li>sistema de estagiamento para, 907</li><li>terapia a <i>laser</i> para, 328<i>f</i></li><li>tratamento da, 907-908</li></ul>
Sensibilização Kell, 307-308		Síndrome da trombocitopenia com raio ausente, 218
Sepse, 814, 946-950, 947 <ul style="list-style-type: none"><li>e choque séptico, 947</li><li>e síndrome da angústia respiratória aguda, 943</li><li>efeitos hemodinâmicos da, 948<i>f</i></li><li>etiopatogênese da, 946-947, 947<i>f</i></li><li>gravidade da, 946, 946<i>f</i></li><li>infecções provocando, 946</li><li>manifestações clínicas da, 947-948</li><li>patógenos associados ao, 947</li><li>taxa de mortalidade na, 946</li><li>tratamento da, 948-950<ul style="list-style-type: none"><li>algoritmo para, 948, 949<i>f</i></li><li>antimicrobianos, 948</li><li>corticosteroides na, 950</li><li>medicamentos vasoativos no, 950</li><li>terapia acessória, 950</li><li>terapia anticoagulante, 950</li><li>tratamento, 948-950, 950<i>f</i>, 950<i>t</i></li></ul></li></ul>		Síndrome da varfarina fetal, 253-254 <i>f</i>
Sepse por cateter, nutrição parenteral e, 1070		Síndrome de adesão plaquetária, 1115
Septicemia por <i>Candida</i> , nutrição parenteral e, 1070		Síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), 943-946 <ul style="list-style-type: none"><li>anteparto, 943</li><li>curva de dissociação da oxiemoglobina na, 945, 945<i>f</i></li><li>definição de, 943</li><li>desenvolvimento de, estágios da fase exsuda- tiva, 944<ul style="list-style-type: none"><li>fase fibroproliferativa, 944</li><li>fase fibrótica, 944</li></ul></li><li>desfechos de longo prazo, 946</li><li>etiopatogênese da, 943-944, 944<i>t</i></li><li>evolução clínica de, 944, 944<i>f</i></li><li>hidratação venosa para, 945-946</li><li>incidência de, 943</li><li>lesão pulmonar e, 944</li><li>metilprednisolona para, 946</li><li>óxido nítrico para, 946</li><li>oxigenação fetal na, 945, 945<i>f</i></li><li>oxigenação por membrana extracorpórea para, 945</li><li>pielonefrite e, 1054, 1055<i>f</i></li><li>pressão expiratória positiva final na, 945</li><li>seps com, 943</li><li>taxa de mortalidade para, 943</li><li>terapia com surfactante para, 946</li><li>tratamento de, 944-945<ul style="list-style-type: none"><li>ventilação mecânica para, 945</li></ul></li></ul>
Septo decidual, 97 <i>f</i>		Síndrome de Asherman, 258-259
Septo transverso, 40		Síndrome de aspiração de mecônio, 637-638, 865 <ul style="list-style-type: none"><li>amnioinfusão para, 638</li><li>compressão do cordão umbilical e, 638</li><li>hipertensão pulmonar e, 638</li><li>incidência de, 638</li><li>insuficiência uteroplacentária e, 638</li><li>prevenção de, 638</li><li>reposição de surfactante na, 638</li><li>sucção orofaríngea para, 638</li></ul>
Septostomia atrial, para coração esquerdo hipoplásico, 331		
Sequência, definição de, 283		
Sequência de obstrução congênita de vias respi- ratórias superiores (CHAOS), 208, 208 <i>f</i>		
Sequência da anemia-policitemia gemelar (TAPS), 328, 908 <ul style="list-style-type: none"><li>espontânea, 908</li><li>iatrogênica, 908</li></ul>		
Sequência de banda amniótica, 121		
Sequência com perfusão arterial reversa geme- lar (TRAP), 331, 908-909, 908 <i>f</i>		
Sequência de Potter, 216		
Sequência de regressão caudal, 204-205		
Sequência de DDP-oligodrânio, 794		
Sequência TRAP. <i>Ver</i> Sequência com perfusão arterial reversa gemelar (TRAP)		
Sequestro pulmonar extralobar (SPE), 208, 329		
Serviços de anestesia obstétrica, 504-505 <ul style="list-style-type: none"><li>objetivos dos, 504-505</li></ul>		
Serviços de planejamento familiar, 11		
Sevoflurano, 519		
sFlt-1. <i>Ver</i> Tirosina quinase 1 solúvel semelhan- te a FMS (sFlt-1)		
Shigelse, 1254		
Shunt intra-hepático portossistêmico e <i>stent</i> (TIPS), 1094	Sífilis, 1265-1269 <ul style="list-style-type: none"><li>agente causador, 1265</li><li>congenitas, 1265, 1267-1268</li><li>diagnóstico da, 1267-1268</li><li>e crescimento fetal, 879</li><li>estágios, 1265</li><li>manifestações clínicas, 1266-1267, 1267<i>f</i><ul style="list-style-type: none"><li>latentes, 1266</li><li>maternas, 1266</li><li>primárias, 1266, 1266<i>f</i></li><li>secundárias, 1266, 1266<i>f</i></li><li>terciárias, 1266</li></ul></li><li>patologia da, 1265</li><li>placas mucosas, 1266, 1266<i>f</i></li><li>proteção contra, preservativos masculinos e, 712</li><li>testes sorológicos, 1267<ul style="list-style-type: none"><li>determinação por dopplervelocimetria, 1268</li><li>enzimaimunoensaios, 1267</li><li>limitações, 1267</li><li>reação em cadeia da polimerase, 1268</li><li>reagina rápida do plasma, 1267</li><li>tira imunocromatográfica para trepone- ma, 1267</li><li><i>Venereal Disease Research Laboratory</i> (VDRL), 1267</li></ul></li><li>transmissão, 1265</li><li>tratamento da, 1268, 1268<i>t</i><ul style="list-style-type: none"><li>azitromicina, 1268</li><li>cefalosporinas, 1268</li><li>doxiciclina, 1268</li><li>eritromicina, 1268</li><li>para mulheres grávidas, 1268<i>t</i></li><li>penicilina G benzatina, 1268</li><li>penicilina parenteral G, 1268</li><li>tetraciclinas, 1268</li></ul></li></ul>	Sigmoidoscopia flexível, 1069
		Sinais vitais maternos, 450
		Sinal da banana, 202, 290 <i>f</i>
		Sinal da dupla bolha, 214, 214 <i>f</i>
		Sinal de Bryant, 649
		Sinal de Chadwick, 50, 168-169
		Sinal de dupla decídua, 170, 170 <i>f</i>
		Sinal de Hegar, 26, 169
		Sinal de Homans, 1035
		Sinal de Stabler, 649
		Sinal do lambda, 896, 897 <i>f</i>
		Sinal do limão, 202, 287 <i>f</i>
		Sinal intradecidual, 170
		Sinal da suprarrenal descida, 216
		Sinal T, na gestação diamniônica monocoriôni- ca, 896, 897 <i>f</i>
		Sincíciotrofoblasto, 90 <ul style="list-style-type: none"><li>formação de lacunas no interior do, 91</li><li>produção de hCG, 169</li><li>secreção direcional de esteroides pelo, 108</li></ul>
		Sinclitismo, 441 <i>f</i>
		Síndrome, definição de, 283
		Síndrome alcoólica fetal, 245-246, 246 <i>f</i> <ul style="list-style-type: none"><li>características clínicas da, 245-246</li><li>critérios diagnósticos da, 246<i>t</i></li></ul>
		Síndrome antifosfolípideo, 1032-1033
		Síndrome catastrófica do anticorpo antifosfoli- pídeo, 1173
		Síndrome comportamental neonatal, 251-252, 1209
		Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES), 743



terapia de oxigenação por membrana extra-corpórea para, 638  
tratamento para, 638  
Síndrome de ataxia e tremor do X frágil (FX-TAS), 272-273  
Síndrome de banda amniótica, 649  
Síndrome de Bernard-Soulier, 1113-1114  
Síndrome de Boerhaave, 1074  
Síndrome de Cushing, 1160-1161, 1161*t*  
e gravidez, 1161  
Síndrome de desfibrinação, 797  
Síndrome de Down, 261-263, 262*f*, 288-294  
achados clínicos na, 261-263  
biometria fetal e, 199  
e produção placentária de estrogênios, 110  
idade paterna avançada e, 270-271  
mulheres adultas, 261  
níveis de hCG plasmático em, 103  
problemas de saúde em crianças com, 262-263  
risco associado à idade para, 288*t*  
sinais característicos de, 262, 262*f*  
testes de triagem para, 288-289  
estratégias e taxa de detecção de, 289*t*  
triagem combinada de primeiro e segundo trimestre, 291-292  
triagem de DNA fetal livre, 291-292  
recomendações para, 292  
triagem de primeiro trimestre, 289-290  
analitos séricos, 290  
anomalias inexplicadas de, 290  
combinada, 290  
translucência nugal, 289-290  
triagem do segundo trimestre, 290-292  
anomalias inexplicadas de, 291-292  
inibina alfa dimérica, 291-292  
teste quádruplo, 291-292  
teste triplo, 290-292  
ultrassonografia de, 292-294  
alças intestinais ecogênicas fetais, 294  
foco ecogênico intracardíaco na, 294  
marcadores, 292-294, 293*f*, 293*t*  
primeiro trimestre, achados da, 294  
“sinais leves,” 292-294, 293*t*  
Síndrome de Eagle-Barrett, 330  
Síndrome de Edwards, 262-263  
Síndrome de Ehlers-Danlos, 1181  
Síndrome de Eisenmenger, 985-986, 986*f*  
Síndrome de Evans, 1105  
Síndrome de Fraser, 208  
Síndrome de Goodpasture, 1059  
Síndrome de Guillain-Barré, 1197  
características clínicas da, 1197  
na gravidez, 1197  
tratamento da, 1197  
Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich, 41  
Síndrome de hidantoína fetal, 246, 247-248*f*  
Síndrome de hiperestimulação ovariana, 1228  
Síndrome de Horner, 648-649  
Síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids), 1279. *Ver também* Vírus da imunodeficiência humana  
aconselhamento pré-concepcional  
agentes etiológicos de, 1276  
etiopatogênese, 1276-1277  
manifestações clínicas, 1277  
transmissão materna, 1278-1279  
transmissão perinatal, 1278-1279

tratamento na gravidez, 1279  
triagem, 1278  
Síndrome de insensibilidade androgênica, 149-150  
Síndrome de Marfan, 993, 1181  
Síndrome de Noonan, 206. *Ver* Síndrome de Turner  
Síndrome de Ogilvie, após cesariana, 1077-1078  
Síndrome de Potter, 216, 236-237  
Síndrome de Roberts, 218  
Síndrome de rubéola congênita, 1243  
Síndrome de rubéola estendida, 1243  
Síndrome de Sheehan, 673, 798, 1163  
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 291-292  
Síndrome de Turner, 150, 205, 263-265, 314-315  
anomalias associadas à, 263-265  
e restrição de crescimento, 879-880  
Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), 992  
Síndrome de Zollinger-Ellison, 1234  
Síndrome do anticorpo antifosfolipídico (SAAF), 259, 1173-1176  
características clínicas, 1173, 1173*t*  
contra anticoagulantes naturais, 1174  
diagnóstico, 1174  
e crescimento fetal restrito, 878-879  
específico, 1173-1174  
Síndrome do choque tóxico (SCT), 690-691  
esponja contraceptiva e, 714  
puerperal, 690-691  
uso de diafragma e, 713  
Síndrome do choque tóxico estreptocócico, 690  
Síndrome do coração esquerdo hipoplásico, 211  
Síndrome do espelho, 318-319  
Síndrome do estresse pós-traumático, 1072  
Síndrome do estresse respiratório, 1130. *Ver também* Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)  
em recém-nascidos prematuros, 637, 653-655  
complicação da, 654  
evolução clínica, 653  
patologia da, 654  
prevenção da, 654-655  
tratamento da, 654  
neonatal, 637-638  
deficiência de surfactante e, 637  
Síndrome do lúpus neonatal, 1172  
Síndrome do túnel do carpo, 1198  
diagnóstico diferencial da, 1198  
na gravidez, 1198  
sintomas da, 1198  
Síndrome do X frágil, 271-273  
Síndrome HELLP, 739, 742-743, 1084  
Síndrome hemolítico-urêmica (SHU), 1115-1116  
Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS), 1020-1021  
Síndrome metabólica, 961-963, 1002  
critérios para diagnóstico de, 961-962*t*  
Síndrome polidrâmnio-oligoidrâmnio, 906  
Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), 1018-1019  
Síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, 743  
Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, 767-768, 767-768*f*, 1192

Síndrome torácica aguda, 1108, 1110  
Síndromes autoimunes poliglandulares, 1161  
Síndromes da placenta acreta, 802-808  
amostras de histerotomia, 805*f*  
apresentação clínica das, 806-807  
cesariana e, 804-806  
cirurgia uterina anterior e, 804-806  
classificação de  
placenta acreta, 804-806, 805*f*  
placenta increta, 804-806, 805*f*  
placenta percreta, 804-806, 805*f*  
diagnóstico de, 806-808  
imagem de RM, 807-808  
ultrassonografia para, 806-808, 806-807*f*  
e desfechos na gravidez, 808, 808*t*  
e gravidez anterior, 808  
etiopatogênese do, 804-806  
fatores de risco para  
cesariana anterior, 806-807  
placenta prévia, 806-807  
triagem de hCG, 806-807  
triagem de MSAFP, 806-807  
focal, 804-806  
gravidez e cicatriz cesárea, 806-807  
hemorragia pós-parto com, 806-807  
incidência de, 804-807  
total, 804-806  
tratamento de, 807-808  
cateterização arterial pré-operatória, 807-808  
cesariana e histerotomia, 807-808  
momento do parto, 807-808  
parto planejado, 807-808  
placenta mantida *in situ*, 807-808  
Síndromes de microdeleção, 265-266  
22q11, 265-266  
anomalias associadas às, 265-266  
hibridização *in situ* com fluorescência das, 265-266*t*  
região do DNA nas, 265-266  
Síndromes de microduplicação, 265-266  
Síndromes de neoplasia endócrina múltipla, 1159  
Síndromes de vasculite, 1179-1180  
poliarterite nodosa, 1179-1180  
Síndromes nefróticas, 1059-1060, 1060*t*  
biópsia renal em, 1059  
causas de, 1059, 1060*t*  
com edema, 1060, 1060*f*  
desfechos a longo prazo em, 1060  
gravidez e, 1059-1060  
proteinúria em, 1059  
Sinéquias da cavidade uterina, suturas de B-Lynch e, 819  
Sinfisiotomia, 544, 567  
Sino-implante II, 703. *Ver também* Implantes de progesterona  
Síntese e organização de colágeno fibrilar, 411*f*  
Sistema cardiovascular  
fisiologia do, 58-62  
circulação e pressão sanguínea, 60-61, 60-61*f*  
coração, 58-59  
ausculta cardíaca normal, 58  
plasticidade cardíaca, 59  
débito cardíaco, 59-60, 59*f*  
endotelinas, 60-61



funções hemodinâmicas na gravidez tardia, 60, 60t	fisiopatologia de, 491-492	para controle de convulsões, 757-759
óxido nítrico, 60-62	tratamento do, 493-495	para neuroproteção fetal, 854-855, 855t
peptídeos natriuréticos cardíacos, 60-61	amnioinfusão no, 493-495	para prevenção de paralisia cerebral, em recém-nascidos prematuros, 659
prostaglandinas, 60-61	tocólise no, 493-494	para tocólise, 479-481
renina, angiotensina II, e volume plasmático, 60-61	Solução Lugol. <i>Ver</i> Solução saturada de iodeto de potássio	para trabalho de parto prematuro, 852-853
na pré-eclâmpsia, 736-738	Solução saturada, de iodeto de potássio, 1151	posologia para, 757-758t
função miocárdica, 736-737	Sono, 72	função renal e, 759-760
função ventricular, 737, 737f	Sopro cardíaco	segurança materna e eficácia do, 760-761, 761t
volume sanguíneo, 737-738, 738f	diastólico, na gravidez, 58	terapia de manutenção, 759
Sistema de comunicação materno-fetal, 80, 93	sistólico, na gravidez, 58	toxicologia do, 759-760
Sistema de escala de Apgar, 627-628, 627t	Sopro funicular, 169	Sulfato de protamina, para reversão do efeito da heparina, 1040
baixo, na deficiência neurológica, 639, 642	Sopro uterino, 169	Sulfonamidas, 248-249
Sistema de grupo sanguíneo ABO, e isoimunização, 307-309	SPE. <i>Ver</i> Sequestro pulmonar extralobar (SPE) <i>Standard Certificate of Live Birth</i> , 2	para hipertensão crônica, 1005
Sistema endócrino, fisiologia materna do, 67-71	<i>Staphylococcus aureus</i> , 690, 990, 1251	Sulprostona, para tratamento da atonia uterina, 785
atividade androgênica, 71	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA), 248-249, 1016, 1251-1252	Sumatriptano, na enxaqueca, 1189
glândula paratireoide, 69-70	associado à comunidade, 1252	Superdistensão da bexiga, no puerpério, 676-677
glândula pituitária, 67-68	associado ao hospital, 1252	Superfecundação, 892, 894f
glândula tireoide, 68-69, 69f	e gravidez, 1252	Superfetação, 892, 894f
glândulas suprarrenais, 70-71	tratamento do, 1252	Suplementação com óleo de peixe, para prevenção de pré-eclâmpsia, 749-750
Sistema gastrintestinal, 140-143	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 990	Suplementação de cálcio, na doença inflamatória intestinal, 1076, 1077
ácido clorídrico, 141	STFF. <i>Ver</i> Síndrome de transfusão feto-fetal (STFF)	Surfactante
deglutição fetal, 140-141	<i>Streptococcus agalactiae</i> , 1249	pulmão fetal, parto e, 425-426
doença de Hirschsprung do, 141	<i>Streptococcus pyogenes</i>	pulmonar, 142-143
esvaziamento gástrico, 141	Estreptococo do grupo A, doença, 1248-1249	apoproteínas, 143
fígado, 141	Estreptococo do grupo B (GBS), doença, 176-177, 1249-1251	composição do, 143
mecônio do, 141	infecção materna por, 1249	em pneumonócitos tipo II, 142-143
pâncreas no, 141-143	infecção perinatal por, 1249	síntese do, 143
Sistema nervoso central, exame de imagem para, 1187	profilaxia para, 1249-1251, 1251f, 1251t	Surfaxina R, 654
Sistema Norplant, 703. <i>Ver também</i> Implantes de progesterona	seps neonatal, 1249	Survanta, 654
Sistema urinário	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , 990, 1110	<i>Survivung Seosis Campaign</i> , 948
embriologia do, 36-37	Subinvolução, uterina, 670-671	“Suspensão funcional”, 497-498
fisiologia do, 63-66	Sucção do bulbo nasofaríngeo, do recém-nascido, 538	Suturas de compressão uterina, 818-819, 819f
bexiga, 66	Succinilcolina, 519	
rins, 63-65	Sucralfato, na úlcera, 1074	
ureteres, 64-66	Sulfasalazina	
Sistemas de sinalização celular, para células miométriais, 424	na colite, 1076	<i>T<sub>3</sub>-toxicose</i> , 1149
Situação oblíqua, 468	na doença de Crohn, 1077	Tabaco, teratogenicidade do, 255
Situação transversa, 468-469, 469f	Sulfatase de esteroides	Tabagismo
diagnóstico de, 468	deficiência de, 291-292	aconselhamento pré-concepção e, 162
etiologia de, 468	placentária, 291-292	cinco As da, 173-174t
manobra de Leopold na, 469f	na síntese placentária de estrogênio, 107	cuidados pré-natais e, 172-174
mecanismo de trabalho de parto, 469	Sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S), 837	desfecho reprodutivo adverso por, 255
negligenciada, 469	na síntese de estrogênios placentários, 107-108, 108f	e crescimento fetal restrito, 879
tratamento de, 469	valores laboratoriais normais	e descolamento prematuro de placenta, 796
Skyla, 696. <i>Ver também</i> Dispositivos intrauterinos (DIUs)	na gravidez não complicada, 1291	e placenta prévia, 801
SMSL. <i>Ver</i> Síndrome da morte súbita de lactentes (SMSL)	na mulher adulta não gestante, 1291	e risco de nascimento prematuro, 841
Society for Maternal-Fetal Medicine, 8, 291-292	Sulfato de magnésio	interrupção, 173-174
Sódio	benefícios neuroprotetores de, 760	intervenções psicossociais interpessoais, 173-174
excreção de 24 horas, valores laboratoriais normais	depressão respiratória com, 759	perda da gravidez e, 353
na gravidez não complicada, 1292	e depressão neonatal, 760	Tacrolimo
na mulher adulta não gestante, 1292	efeitos cardiovasculares do, 760	na miastenia grave, 1196
Sofrimento fetal, 491-497	efeitos fetal e neonatal da, 760	para receptores de transplante renal, 1057
classificação de sistema de três camadas da NICHD para, 492-493	efeitos respiratórios do, 759	TAIN. <i>Ver</i> Trombocitopenia aloimune neonatal (TAIN)
diagnóstico de, 492	efeitos uterinos do, 760	Talassemia(s), 160, 296, 1112
amostra sanguínea do couro cabeludo fetal para, 489	esquemas intramusculares, 757-758	alfa, 296, 1112-1113, 1112t
e cesariana, 587	farmacologia, 759-760	beta, 296, 1113-1114
e frequência cardíaca sinusoidal fetal, 482	mecanismos de ação, 760	Talidomida, teratogenicidade da, 252-253
	na enxaqueca, 1189	Talipe equinovaro. <i>Ver</i> Pé torto
	na pré-eclâmpsia e eclâmpsia graves, 757-761, 757-758t, 761t, 764	Tamanho da cabeça fetal
		estimativa do, 464-467
		manobra de Mueller-Hillis no, 465



Tamoxifeno, 249-250  
Tampão cervical, 713  
Tampão mucoso, 49  
Tamponamento uterino, para o tratamento da atonia uterina, 786  
TAPS. *Ver* Sequência da anemia-policitemia gemelar (TAPS)  
Taquiarritmia(s)  
    digoxina para, 322  
    mantida, 322  
    terapia médica na, 321-322  
Taquicardia(s)  
    sinusal, 322  
    supraventricular, 321-322, 992  
    ventricular, 992  
Taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN), 624  
Taquissístole, 499-500  
Taquissístole uterina, 527, 529  
Taxa de cesariana, aumento da, 9  
Taxa de fertilidade  
    definição de, 3  
    nos Estados Unidos, 4*f*  
Taxa de filtração glomerular (TFG)  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1292  
        na mulher adulta não gestante, 1292  
Taxa de mortalidade neonatal  
    definição de, 3  
    nos Estados Unidos, 830, 830*t*  
Taxa de mortalidade perinatal  
    definição de, 3  
    nos Estados Unidos, 5*f*  
Taxa de natalidade, definição de, 3  
Taxas de laceração da bexiga, cesariana e, 588  
Taxas de mortalidades, materna, cesariana e, 588  
TC de crânio, na gestante, 933  
Tecido adiposo, como um sistema orgânico, 961-962  
Tecido conectivo cervical  
    alterações inflamatórias no, 411-422  
    colágeno, 410-411, 411*f*  
    glicosaminoglicanos, 411  
    proteoglicanos, 411  
Técnica de agulha de dupla luz, 517  
Técnica de sobreposição, para reparo de laceração, 553, 553*f*  
Técnica de sutura de B-Lynch, 818-819, 819*f*  
Técnica término-terminal, para reparo de lacerações, 552, 553*f*  
Técnicas ráqui-peridural combinadas, 517  
Tecnologia de reprodução assistida (TRA), e gêmeos monozigóticos, 892  
Tegretol, efeitos teratogênicos do, 1190*t*  
Temazepam, e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
Tempo de esvaziamento gástrico, 66  
Tempo de protrombina (TP)  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1288  
        na mulher adulta não gestante, 1288  
Tempo de trombina (TT)  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1288  
        na mulher adulta não gestante, 1288  
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), 1037

Tempo parcial de tromboplastina, ativada (TTPa)  
    valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1288  
        na mulher adulta não gestante, 1288  
Teofilina, e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
Teoria da avó, 307  
Terapia anteparto, 1268  
Terapia antirretroviral, 1279  
Terapia antirretroviral altamente ativa (HA-ART), 1020-1021  
Terapia cirúrgica, 324-332  
    anomalias fetais suscetíveis de, 325*t*  
    cirurgia fetal aberta, 325-327  
        cirurgia da mielomeningocele, 325-327  
            benefícios e riscos, 326*t*  
            *versus* reparo pós-natal, 326*t*  
        para massas torácicas, 327  
        para teratoma sacrococcígeo, 327, 327*f*  
        riscos com, 325  
    cirurgia fetoscópica, 327-329  
        para hérnia diafragmática congênita, 328-329  
        para síndrome da transfusão feto-fetal, 327-328, 328*f*  
    princípios norteadores para, 325*t*  
    procedimentos percutâneos, 329-331  
        ablação por radiofrequência, 331  
        colocação de *shunt* tóraco-amniônico, 329-330, 330*f*  
        colocação de *shunt* urinário, 330-331  
        procedimentos do cateter intracardíaco fetal, 331  
    tratamento intraparto *ex utero*, 331-332, 332*f*, 332*t*  
Terapia com corticosteroides antenatal, 654-655  
Terapia com eritropoietina, para neuroprofilaxia, 640  
Terapia da sífilis, 1268  
Terapia de prednisona, na doença de Crohn, 1077  
Terapia de radiação, na gravidez, 1220  
Terapia diretamente observada (DOT), 1018-1019  
Terapia do câncer  
    durante gravidez  
        cirurgia, 1219  
        diagnóstico por imagem, 1219-1220  
        princípios de, 1219-1221  
        fertilidade e gravidez após, 1220-1221  
Terapia fetal, 321-332  
    terapia cirúrgica, 324-332  
    terapia médica, 321-324  
    visão geral, 324  
Terapia imunossupressora  
    e crescimento fetal, 879  
    teratogenicidade de, 250-251  
Terapia médica, 321-324  
    arritmias, 321-323  
    bradiarritmias, 322-323  
    contrações atriais prematuras, 321  
    taquiarritmias, 321-322  
    doença tireoidiana fetal, 324  
    hipotireoidismo com bócio, 324  
    tireotoxicose fetal, 324  
    hiperplasia suprarrenal congênita, 323

malformações de vias aéreas pulmonares congênitas, 323-324  
transplante de células-tronco, 324  
Terapia molecular, durante gravidez, 1220  
Terapia surfactante  
    para síndrome da angústia respiratória aguda, 946  
    utilização de, 654  
Terapias de modificação de doenças  
    na esclerose múltipla, 1196  
Teratogenicidade  
    critérios para, 241-243, 242-243*t*  
    da terapia imunossupressora, 250-251  
    de agentes antifúngicos, 247-248  
    de agentes anti-inflamatórios, 247-249  
    de agentes antineoplásicos, 248-250  
    de agentes antivirais, 249-250  
    de anticonvulsivantes, 246-248  
    de inibidores de ECA, 247-248  
    de medicamentos antimicrobianos, 248-249  
    de medicamentos bloqueadores dos receptores de angiotensina, 247-248  
    do álcool etílico, 245-246  
    do chumbo, 250-251  
    do iodo radioativo-131, 250-251  
    do metilmercúrio, 250-251  
    dos hormônios sexuais, 249-251  
    em mulheres grávidas, 240-242  
        estudos de casos-controle, 241-242  
        séries e relatos de caso, 241-242  
    mecanismos fisiológicos da, 144-145  
    mecanismos genéticos da, 144-145  
    plausibilidade biológica da, 242-243  
Teratógeno(s)  
    achados epidemiológicos de, 242-243  
    classificação da FDA de, 243-244, 244*t*  
    composição genética fetal e, 245-246  
    conhecidos, 245-246  
    critérios para, 241-243, 242-243*t*  
    definição de, 240  
    e intermediários oxidativos, 245-246  
    estudos animais de, 240, 242-243  
    exposição a  
        aconselhamento para, 242-244  
        ocupacional, 254  
        paterna, 245-246  
        risco *versus* benefícios com, 243-244  
        riscos embrionários e fetais com, 243-244  
        tempo de, 243-244*f*  
    risco absoluto de, 244  
    risco atribuível, 244  
    selecionados, 241-242*t*  
    susceptibilidade genética e fisiológica a, 244-246  
        exposições paternas a medicamentos, 245-246  
        genoma fetal, 245-246  
        metabolismo de ácido fólico, 245-246  
    suspeitos, 242-243, 245-246  
    transferência placentária de, 242-243  
Teratologia, 240-242  
    definição de, 240  
    princípios de, 252-253  
Teratoma sacrococcígeo (TSC), 204-205, 204-205*f*  
    cirurgia fetal aberta, 327, 327*f*  
Terbutalina, 571  
    para bradicardia, 323  
    para trabalho de parto prematuro, 852-853



Terço médio da pelve, 32-33, 32-33 <i>f</i>	Testes <i>T-Spot</i> TB, 1019-1020	Topamax
Término induzido da gravidez, 3	Testículos, 146 <i>f</i>	efeitos teratogênicos da, 1190 <i>t</i>
Teste da roseta, 312	Testículos, fetais, 148-149	Topiramato, efeitos teratogênicos do, 1190 <i>t</i>
Teste de agitação, 655	Testosterona	Tórax
Teste de DNA fetal livres, 279, 279 <i>f</i>	secreção, fetal, 148-149	RM de, 224-225
da síndrome Down, 291-292	teratogenicidade da, 249-250	ultrassonografia de, 206-208
recomendações para, 292	valores laboratoriais normais	hérnia diafragmática congênita, 206-207
na hiperplasia suprarrenal congênita, 323	na gravidez não complicada, 1291	malformação adenomatoide cística congê- nita, 207-208, 207 <i>f</i>
Teste de estabilidade da espuma, 655	na mulher adulta não gestante, 1291	sequência congênita de obstrução das vias aéreas, 208, 208 <i>f</i>
Teste de estresse contrátil, 338-340	Tetraciclinas, 248-249	sequestro pulmonar extralobar, 208
Teste de exercícios isométricos, 746	Tetrafocomelia, 218	Torcicolo, 648-649
Teste de infusão de angiotensina II, 746	Tetralogia de Fallot, 211, 985	Torsão uterina, 43
Teste de provocação com ocitocina. <i>Ver</i> Teste de	Tetraploide, 352	Toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSCT-1), 690
estresse contrátil	Timectomia, na miastenia grave, 1196	<i>Toxoplasma gondii</i> , 1254
Teste de rolagem, 746	Tinzaparina, 1038-1039	crescimento fetal restrito por, 879
Teste diagnóstico pré-natal e pré-implantação, 297-302	Tireoide materna, 1147	infecções por, 352
amniocentese, 297-299	Tireoide pós-parto, 1156-1157	Toxoplasmose, 1254-1256
amostra de sangue fetal, 299-301	manifestações clínicas, 1156-1157	diagnóstico da, 1255-1256
amostra de vilosidade coriônica, 299-300	Tireoidite de Hashimoto, 56, 353, 1148	anticorpos IgM para, 1255
Teste genético pré-implantação, 301-302, 302 <i>f</i>	Tireotoxicose	pré-natal, 1255-1256
diagnóstico genético pré-implantação, 301- 302	na gravidez, 1149	fetal, 1255
técnicas para, 301	crise tireotóxica, 1151	idade gestacional e, 1255 <i>f</i>
análise do corpo polar, 301	desfecho da gravidez, 1150, 1150 <i>t</i>	materna, 1255
biópsia de blastômero, 301, 302 <i>f</i>	diagnóstico fetal, 1151	prevenção da, 1256
biópsia do trofotoderma, 301, 302 <i>f</i>	efeitos fetais e neonatais, 1150-1151	tratamento da, 1256
triagem genética pré-implantação, 302	insuficiência cardíaca, 1151	triagem da, 1255-1256
Teste ouro do QuantiFERON-TB, 100	tratamento, 1149-1150	tPA. <i>Ver</i> ativador do plasminogênio tecidual (tPA)
Teste quádruplo, 291-292	terapia médica para, 324	TPO. <i>Ver</i> Peroxidase tireoidiana
Teste triplo, 290-292	Tireotoxicose com bócio, 1150	Trabalho de parto, 412-416
Teste tuberculíneo (TSD), 1019-1020	Tireotoxicose fetal, 1150, 1151	adequada, 457 <i>t</i>
Testes antenatais atuais, 345-346	Tireotoxicose transitória gestacional, 1151	alterações cervicais, 414-415
recomendações, 345-346	Tireotrofina(s). <i>Ver</i> Hormônio tireoestimulante (tireotrofina, TSH)	alterações da forma uterina durante, 413
significado dos, 345-346	Tireoxina	alterações do soalho pélvico, 415-416
temas dos, 346	livre, valores laboratoriais normais	anomalias da fase ativa e, 446-447
Testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs), 1269	na gravidez não complicada, 1289	anormal, 455-471
Testes de estimulação acústica, 341	na mulher adulta não gestante, 1290	critérios diagnósticos do, 456 <i>t</i>
Testes de função renal, 1292	total, valores laboratoriais normais	desproporção feto-pélvica e, 463-470
Testes de gravidez de farmácia, 170	na gravidez não complicada, 1289	distocia, 455-458
Testes de triagem para dímero, para trombose venosa profunda, 1036	na mulher adulta não gestante, 1290	forças expulsivas, anomalias do, 458-462
Testes genéticos, 274-280	Tirosina quinase 1 solúvel semelhante a FMS (sFlt-1), 48, 735-736	disfunção uterina, 458-459
análise citogenética, 274-276	Title V Maternal and Child Health Services	distúrbios da fase ativa, 459
análise de ligação, 276-277	Black Grant, 8	distúrbios de protração, 459
análise de microarranjos cromossômicos, 276-279, 278 <i>f</i>	Title X Parental Notification Act, 11	distúrbios do segundo estágio, 459-461
aplicações clínicas, 278-279	Title X Family Planning Program, 8	estação fetal no início do trabalho de parto, 460-461
arranjos amplos do genoma, 278	Títulos críticos, 307	métodos de tratamento para, 456 <i>t</i>
avaliação de natimortos, 278	TNF-β. <i>Ver</i> Fator de necrose tumoral-β (TNF-β)	padrões de, 456 <i>t</i>
DNA fetal na circulação materna, 279-280	Tocólise, 493-494	ruptura prematura de membranas a ter- mo, 462
determinação do sexo fetal, 279-280	para tratamento de trabalho de parto prema- turo, 851-855	trabalho de parto precipitado e parto, 462- 464
DNA fetal livres, 279, 279 <i>f</i>	agonistas beta-adrenérgicos, 852-853	ativo, 446-447
genotipagem Rh D, 279	ritodrina, 852-853	aumento do, 523
limitações do, 280	terbutalina, 852-853	amniotomia para, 531-532, 532 <i>t</i>
triagem de aneuploidia, 280	atosiban, 853-854	oxitocina para, 529-532
hibridização fluorescente <i>in situ</i> , 275-276, 275-276 <i>f</i>	bloqueadores de canais de cálcio, 853-854	prostaglandinas para, 529
reação em cadeia da polimerase, 276-277	doadores de óxido nítrico, 853-854	características da, 444-447
<i>Southern blotting</i> , 275-277, 276-277 <i>f</i>	inibidores de prostaglandinas, 852-854	duração do trabalho de parto, 447
Testes imunocromatográfico em tira treponêmi- co (ICS), 1267	sulfato de magnésio, 852-853	primeiro estágio, 445-447
Testes pré-natais não invasivos (NIPT), 280	sulfato de magnésio para, 479-481	divisão de dilatação, 445
Testes pressores provocativos, para pré- -eclâmpsia	Tolueno, 254	divisão pélvica, 445
previsão, 746	Tomografia computadorizada (TC), 933-934, 933 <i>f</i> , 934 <i>f</i> , 1160	divisão preparatória, 445
Testes sem estresse. <i>Ver</i> Cardiotocografia basal	nos distúrbios neurológicos, 1187	fase latente, 445-446
	Tomografia computadorizada (TC) helicoidal, exame, na nefrolitíase, 1057	trabalho de parto ativo, 446-447
	Tomografia computadorizada de anexos, 1079	segundo estágio, 447



contrações uterinas durante, 412-413  
curva de dilatação para, 409  
definição de, 448  
descida fetal, 415  
dilatação cervical durante, 419  
dimensões da sala para, 447*t*  
em mulheres primíparas, 446*f*  
esforços de expulsão durante, 460-461  
espontâneo, análise de grupo do, 458*f*  
estágios do, 409*f*  
evolução do, 415, 445*f*  
falso, 409  
fase ativa, duração da, 457*t*  
forças ancilares na, 413-414  
indução de, 523  
    amadurecimento cervical pré-indução para, 525-526, 525*t*, 526*t*  
    amniotomia para, 531-532, 532*t*  
    cateteres transcervicais para, 528-529  
    cérvix imatura e, 525  
    com amadurecimento cervical, 523, 525-529  
    complicações com, 524  
    contraindicações para  
        fetais, 523  
        maternas, 523  
    determinação do comprimento cervical para avaliação do, 526  
    dilatadores cervicais higroscópicos para, 528-529  
    e atonia uterina, 524  
    e corioamnionite, 524  
    e risco de cesariana, 524  
    e ruptura da cicatriz uterina, 524  
    eletivo, 524  
    escores de Bishop para avaliação do, 525-526, 526*t*  
    fatores que afetam, 524-525  
    incidência de, 523  
    indicações para, 523  
    índice de massa corporal e, 524  
    oxitocina para, 529-532  
    remoção da membrana para, 532  
    técnicas mecânicas para, 528-529  
    técnicas para, 523, 526  
        doadores de óxido nítrico, 527-529  
        prostaglandina E<sub>1</sub>, 527, 529  
        prostaglandina E<sub>2</sub>, 526-527  
ineficaz  
    achados clínicos do, 455*t*  
início clínico do, 412  
início do  
    apresentação fetal no, 460-461  
mecanismos de, 433-444  
    alterações do tamanho da cabeça fetal, 444  
    apresentação fetal, 433-434  
        apresentação cefálica, 433-434  
        apresentação pélvica, 434  
    apresentação occiptopúbica, 438-443, 440*f*, 442*f*  
    apresentação occiptossacra, 443-444  
    atitude ou postura fetal, 434  
    orientação fetal, 433  
    posição fetal, 434, 435*f*-436*f*  
onda contrátil normal do, 499-500, 499-500*f*  
parada no primeiro estágio do, 531-532  
parado, 457*t*  
placenta e membranas, parto do, 416

posição materna durante, 460-462  
preparação para  
    alterações miométriais, 410  
    amadurecimento cervical, 410, 412  
    epitélio endocervical, 410  
    tecido conectivo cervical, 410-412, 411*f*  
quarto estágio do, 548-554  
    episiotomia, 550-554  
    lacerações do canal de parto, 548-550, 549*f*, 551-552  
relações recomendadas de enfermagem/paciente para, 447*f*  
ruptura uterina durante, 524  
segundo estágio, 536-537  
    exaustão e prolongado, 574  
    posição de nascimento no, 462  
terceiro estágio, 546-548  
    extração manual da placenta no, 546-547  
    parto placentário no, 547*f*, 546, 546*f*  
    tratamento de, 547-548  
tratamento ativo do, 452-453, 532  
tratamento do, 447-451  
    avaliação inicial, 448-449  
    exames laboratoriais, 450  
    identificação do trabalho de parto, 448  
    monitoramento eletrônico da frequência cardíaca fetal no, 448  
    parto domiciliar, 448  
    primeiro estágio, 450-451  
    procedimentos de admissão, 448  
    segundo estágio, 451  
visão geral, 433  
Trabalho de parto, dor no  
    agentes parenterais para, 506-507*t*  
    narcóticos, 506-507  
Trabalho de parto, protocolos de tratamento, 452-453  
    Parkland Hospital, 452-453  
    partograma da OMS, 452-453  
Trabalho de parto precipitado e parto, 462-464  
    efeitos fetais do, 463-464  
    efeitos maternos do, 462-464  
    efeitos neonatais do, 463-464  
    tratamento no, 463-464  
Trabalho de parto prematuro  
    com membranas intactas, tratamento de, 849-855  
        amniocentese para detectar infecções, 850-851  
        antimicrobianos, 851-852  
        cerclagem de emergência/resgate, 851-852  
        corticosteroides para maturação pulmonar, 850-851  
        hemorragia intracraniana neonatal, prevenção da, 854-855, 855*t*  
        parto, 854-855  
        pessários cervicais, 851-852  
        repouso ao leito, 851-852  
        tocólise, 851-855  
        trabalho de parto, 854-855  
diagnóstico de, 842  
    alteração cervical e  
        comprimento, 843-844  
        dilatação, 843-844  
    fibronectina fetal, 843-844  
    monitoramento ambulatorial uterino, 843-844  
    sintomas no, 842-844

doença periodontal e, 841  
fatores de estilo de vida e, 841  
fatores genéticos no, 841  
hiperêmese gravídica e, 1071  
infecção e, 842  
intervalos curtos entre gestações e, 841  
parto prematuro anterior e, 841  
sangramento vaginal e, 841  
Tracleer Access Program, 249-250  
Tranquilizantes, e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
Transferência placentária, 131-133  
    de oxigênio e gás carbônico, 131-132, 133*f*  
    e difusão, 131-133  
    mecanismos da, 131-132  
    substância materno-fetal, variáveis da, 131-132*t*  
Transferrina  
    saturação com ferro, valores laboratoriais normais  
        na gravidez não complicada, 1287  
        na mulher adulta não gestante, 1287  
saturação sem ferro, valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1287  
    na mulher adulta não gestante, 1287  
valores laboratoriais normais  
    na gravidez não complicada, 1287  
    na mulher adulta não gestante, 1287  
Transfusão autóloga, 817-818  
Translocação cromossômica, 265-268  
    carreador equilibrado, 266-267*f*  
    translocação robertsoniana, 266-268  
    translocações recíprocas, 266-267  
Translocação robertsoniana, 266-268  
Translocações recíprocas, 266-267  
Translucência nuchal, 196  
    aneuploidia e, 196  
    orientações para, 196*t*  
    para síndrome de Down, 289-290  
Transplante de células-tronco, 324  
Transplante de células-tronco de sangue de cordão umbilical, 1108  
Transplante de células-tronco hematopoiéticas, 1107  
Transplante de fígado, gravidez e, 1094-1095, 1095*t*  
Transplante de medula óssea, 1108  
    gravidez após, 1107  
Transplante pancreático, 1097  
Transplante renal, gravidez após, 1057-1058  
    desfechos na gravidez, 1057-1058  
Transtorno bipolar, 1209-1210  
    causas de, 1209  
    e psicose pós-parto, 1210  
    prevalência de, 1209  
    terapia para, 1209-1210  
Transtorno(s) alimentar(es) 1206*t*, 1211  
    e aborto, 352  
    gravidez e, 1211  
    prevalência de, 1206*t*, 1211  
Transtornos convulsivos, 643  
Transtornos psiquiátricos, 1204-1205, 1206*t*  
    algoritmo para tratamento de, 1208*f*  
    depressão maior, 1206-1209, 1206*t*  
    transtornos alimentares, 1211  
    transtornos bipolares e relacionados, 1209-1210



- transtornos de ansiedade, 1210
- transtornos de personalidade, 1211-1212
- transtornos depressivos, 1206
- transtornos do espectro da esquizofrenia, 1210-1211
- Trastuzumabe, 249-250
- para câncer de mama, 1230
- Tratamento, diabetes gestacional, 1140-1142
- agentes hipoglicemiantes orais, 1141-1142
- dieta diabética, 1140-1141
- exercício, 1141
- insulinoterapia, 1141
- monitoramento da glicose, 1141
- Trato gastrointestinal
- fisiologia do, 66-67
- fígado, 67
- vesícula biliar, 67
- ultrassonografia do, 213-214
- Trato reprodutivo
- fisiologia do, 46-50
- cérvice, 48-49
- eversão da gravidez, 48, 48f
- prolapso do órgão pélvico, 49
- na involução do puerpério
- achados sonográficos no, 669-671, 670-671f
- canal vaginal, 668
- involução do sítio placentário, 670-671
- regeneração da decídua e do endométrio, 670-671
- útero, 668-669, 669f
- trompas uterinas, 50
- ovários, 49-50
- cistos teca-luteínicos, 50
- reação decidual extrauterina, 49
- relaxina, 49
- útero, 46-48
- contratibilidade uterina, 47
- disposição dos miócitos, 47
- fluxo sanguíneo uteroplacentário, 47-48
- tamanho, forma e posição do útero, 47
- vagina e períneo, 50
- Trato respiratório, fisiologia do, 62-63
- equilíbrio ácido-base, 63
- fornecimento de oxigênio, 63
- função pulmonar, 62-63
- Trauma, 950-955
- homicídios associados à gravidez, 950
- incidência de, 950
- penetrante, 954
- suicídios associados à gravidez, 950
- tratamento de, 954-955
- avaliação no, 955
- cesariana no, 955
- hemorragia fetal-materna e, 955
- monitoramento eletrônico no, 955
- objetivos no, 954
- ressuscitação no, 954-955
- traumatismo contuso, 950-954
- acidentes automobilísticos, 950-951, 952f
- agressão sexual, 950-951, 952t
- lesão fetal e morte, 952-953
- lesões placentárias, 953-954, 953f, 954f
- outros traumas por contusão, 950-952
- ruptura uterina, 954
- violência de parceiro íntimo, 950-951
- Trauma raro, e aborto, 353
- Traumatismo de parto, 645-646, 645-646t
- Trava, 674
- Treponema pallidum*, 1265, 1267
- TRH. *Ver* Hormônio liberador de tireotrofina hipofisária
- Triagem
- para doença mental, 1205
- para trombofilias, 1034-1035, 1034t
- para violência do parceiro íntimo, 950-951
- programas para recém-nascidos, 631-632, 632t
- Triagem Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS), estudo de, 1155
- Triagem de  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna (AFPSM). *Ver*  $\alpha$ -fetoproteína (AFP)
- Triagem de fibronectina fetal, 843-844
- Triagem de portador de acordo com a etnia, 294
- Triagem do primeiro trimestre
- para síndrome de Down, 289-290
- analitos séricos, 290
- anomalias inexplicadas de, 290
- combinada, 290
- translucência nucal, 289-290
- Triagem do segundo trimestre
- para síndrome de Down, 290-292
- anomalias inexplicadas da, 291-292
- inibina  $\alpha$  dimérica, 291-292
- teste quádruplo, 291-292
- teste triplo, 290-292
- Triagem genética pré-implantação (PGS), 302
- Triagem integrada sérica, 290
- Triagem sequencial, 291-292
- Triângulo anterior, do períneo, 21f, 22, 23f
- espaço profundo do, 22, 23f
- espaço superficial do, 21f, 22
- Triângulo posterior, do períneo, 21f, 22-24
- canal anal, 23-24, 23f
- complexo do esfíncter anal, 24
- fossas ísquio-anais, 22-23, 23f
- Trichomonas vaginalis*, 952t, 1276
- Tricomoníase, proteção contra, preservativos masculinos e, 712
- Triglicerídeos, 134
- valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1291
- na mulher adulta não gestante, 1291
- Triiodotironina
- livre, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1289
- na mulher adulta não gestante, 1290
- total, valores laboratoriais normais
- na gravidez não complicada, 1289
- na mulher adulta não gestante, 1290
- Trimetoprima-sulfametoxazol
- para bacteriúria assintomática na gravidez, 1053t, 1054
- para listeriose, 1253
- Triploidia, 263-264, 352
- diândrica, 263-264
- digínica, 263-264
- Triptanos, na enxaqueca, 1189
- Trissomia, autossômica, 351
- Trissomia do 13, 262-264
- achados clínicos da, 262-264
- autossômica, 260-264
- holoprosencéfalo e, 203-205
- síndrome de Patau e, 262-263
- Trissomia do 16, 263-264
- Trissomia do 18, 262-263, 262-263f
- achados clínicos da, 262-263
- anomalias cranianas e das extremidades, 262-263
- crescimento fetal restrito na, 879-880
- defeitos de redução de membros e, 218
- feto feminino com, 275-276f
- gravidez com, 262-263
- Trissomia do 21, 110
- crescimento fetal restrito na, 879-880
- Trissomia do 9, 263-264
- Troca de plasma, na hipertensão pós-parto, 767-768
- Troca do Doppler, 219-220
- Trofectoderma, 89
- biópsia do, 301
- Trofoblasto, 89-91
- biologia do, 90
- diferenciação do, 90
- endovascular, 90, 91f
- expressão do HLA (MHC) classe I, 98
- expressão do HLA-G no, 98
- extraviloso, 91f
- imunogenicidade do, 98
- intersticial, 90, 91f
- invasão da decídua basal, 96f
- invasão das artérias espiraladas, 93-94
- invasão do endométrio, 93
- invasão inicial do, 90-91
- regulação materna do, 93
- viloso, 90
- Troleandomicina, e contraceptivos orais, interações, 708t
- Trombo interviloso, 118-119
- Trombocitopenia, 57, 1113-1115
- aloimune, 313-314
- causas de, 1113-1114
- e analgesia peridural, 516
- fetal, 313-315
- gestacional, 1113-1114
- herdada, 1113-1114
- imune, 314-315
- incidência de, 1113-1114
- induzida por heparina (TIH), 1040
- neonatal, 644-645, 731-739
- aloimune, 645-646
- e pré-eclâmpsia, 645-646
- imune, 644-645
- pré-eclâmpsia e, 738
- púrpura trombocitopênica imune, 1113-1115
- Trombocitopenia aloimune (TAI), 313-314, 645-646
- antígeno plaquetário humano na, 313-314
- diagnóstico de, 314
- hemorragia intracraniana e, 314
- imunoglobulina intravenosa para, 314
- recomendações de tratamento para, 314t
- tratamento da, 314
- Trombocitopenia aloimune neonatal (TAIN), 313, 314, 645-646, 1115
- Trombocitopenia evidente, 738
- Trombocitopenia fetal, 313-315
- aloimune, 313-314
- antígeno plaquetário humano na, 313-314
- diagnóstico de, 314
- hemorragia intracraniana e, 314
- imunoglobulina intravenosa para, 314



recomendações de tratamento para, 314*t*  
tratamento de, 314  
imune, 314-315  
sangramento fetal na, 314-315  
Trombocitose, 1115  
definição de, 1115  
primária, 1115  
secundária, 1115  
tratamentos para, 1115  
Tromboembolismo arterial, uso de rFVIIa e, 817-818  
Tromboembolismo venoso (TEV)  
contraceptivos orais e, 709  
emplastro transdérmico e, 710  
Trombofilias, 57, 1029-1035, 1119-1120  
definição de, 1029  
e complicações da gravidez, 1032-1034, 1032-1033*t*  
e descolamento prematuro de placenta, 796  
herdadas, 354-355, 1029-1033, 1032-1033*f*  
aborto espontâneo e, 354-355  
deficiência de antitrombina, 1030-1031  
deficiência de proteína C, 1031  
deficiência de proteína S, 1031  
hiper-homocisteinemia, 1032  
mutação do fator V de Leiden, 1031-1032  
mutação protrombina G20210A, 1032  
outras mutações em, 1032-1033  
incidência de, 1029  
triagem para, 1034-1035, 1034*t*  
Tromboflebite pélvica séptica, 688-689, 689*f*  
anticoagulação na, 689  
diagnóstico da, 689  
febre na, 689  
incidência de, 688-689  
Tromboflebite superficial, 1040  
Trombólise, durante a gravidez, 1044  
Trombomodulina, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1288  
na mulher adulta não gestante, 1288  
Trombose da artéria cerebral, 1192  
Trombose da veia pélvica, RM na, 935-937, 935-937*f*  
Trombose venosa cerebral, 1193  
Trombose venosa profunda, 1035-1040  
algoritmo para avaliação da, 1035*f*  
apresentação clínica da, 1035  
contraceptivos orais e, 709  
derivadas da varfarina, 1039  
diagnóstico da, 1035-1036, 1035*f*  
imagem por ressonância magnética, 1036  
testes de triagem com dímero, 1036  
ultrassonografia de compressão, 1036  
venografia, 1036  
extremidades inferiores, 1035  
heparina de baixo peso molecular na, 1038-1039  
heparina não fracionada na, 1037-1038, 1037*t*  
trabalho de parto e parto, anticoagulação na, 1039  
tratamento da, 1036-1037. *Ver também*  
Anticoagulação  
Trompa uterina, anomalias da, 42  
Trompa uterina da mulher adulta, 31*f*  
anatomia da, 30-31, 31*f*  
extrauterina, 30-31  
fisiologia da, 50

Troponina I, valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291  
TSH. *Ver* Hormônio tireoestimulante (TSH)  
TSI. *Ver* Imunoglobulinas tireoestimulantes  
TSV. *Ver* Taquicardia supraventricular (TSV)  
Tuberculose, 1018-1021, 1254  
ativa, 1018-1019  
congénita, 1020-1021  
e crescimento fetal, 879  
e gravidez, 1019-1021  
diagnóstico, 1019-1020  
tratamento de, 1020-1021  
em mulheres grávidas HIV-positivas, 1019-1020  
extrapulmonar, 1019-1020  
grupos em alto risco para, 1019-1020*t*  
infecção ativa, tratamento da, 1020-1021  
infecção latente, tratamento da, 1020-1021  
isoniazida para, 1020-1021  
neonatal, 1020-1021  
terapia diretamente observada para, 1018-1019  
tratamento de, 1018-1020  
Tuberculose resistente a múltiplos fármacos (MDR-TB), 1019  
Tumor de 10%, 1159  
Tumor trofoblástico do sítio placentário, 403  
Tumor trofoblástico epitelióide, 403  
Tumores ovarianos produtores de androgênios, produção de estrogênio e, 110  
Túnica albugínea, 144-145, 146*f*

**Úlcera péptica, 1073-1074**

Ultrassonografia, 194-200  
componentes da, 196*t*  
comprimento vértice-nádegas na, 195  
corionicite por, determinação por, 896, 897*f*  
da anatomia fetal, 197*t*, 200-218  
da atresia gastrointestinal, 213-214  
da face e pescoço, 204-206  
fendas faciais, 205  
higroma cístico, 205-206  
da linha média da face, 205*f*  
da parede abdominal, 212-213  
anomalia *body stalk*, 213  
gastrosquise, 212-213, 213*f*  
onfalocele, 213, 213*f*  
de anomalias esqueléticas, 217-218  
defeitos de redução de membros, 218  
displasias esqueléticas, 217  
osteogênese imperfeita, 217, 218*f*  
pé torto, 217-218  
do coração, 208-212  
avaliação-padrão, 208-209  
ecocardiografia fetal, 209-212, 210*f*  
componentes da, 211*t*  
defeito do coxim endocárdico, 209-211, 211*f*  
defeito do septo ventricular, 209, 210*f*  
rabdomioma cardíaco, 211-212  
síndrome do coração esquerdo hipoplásico, 211  
tetralogia de Fallot, 211  
imagem modo M, 212, 212*f*  
do encéfalo e medula, 200-205  
corpo caloso, agenesia do, 203, 203*f*  
defeitos do tubo neural, 201-202

diastematomielia, 200  
hemivértebras, 200-201  
holoprosencefalia, 203-205, 203*f*  
malformação de Dandy-Walker, 204-205, 204-205*f*  
sequência de regressão caudal, 204-205  
teratoma sacrococcígeo, 204-205, 204-205*f*  
ventriculomegalia, 202-203  
visão transtalâmica, 200, 200*f*  
do tórax, 206-208  
hérnia diafragmática congênita, 206-207  
malformação adenomatoide cística congênita, 207-208, 207*f*  
sequência congênita de obstrução de vias respiratórias superiores, 208, 208*f*  
sequestro pulmonar extralobar, 208  
do trato gastrointestinal, 213-214  
dos rins e trato urinário, 214-216  
agenesia renal, 216  
dilatação da pelve renal, 214-215, 215*f*, 215*t*  
doença do rim policístico, 216  
obstrução da saída da bexiga, 216, 217*f*  
rins multicísticos displásicos, 216, 216*f*  
sistema duplo de coleta renal, 215-216, 215*f*  
índice mecânico na, 195  
índice térmico na, 195  
para posição fetal, 438  
para síndromes de placenta acreta, 806-808, 806-807*f*  
primeiro trimestre, 195-197  
detecção da anomalia fetal, 196-197, 197*t*  
indicações para, 195*t*  
translucência nucal, 196, 196*t*  
princípio ALARA da, 195  
segundo e terceiro trimestres, 197-200  
avaliação anatômica fetal, 199-200  
avaliação do volume de líquido amniótico, 199  
biometria fetal, 198-199, 198*f*  
circunferência abdominal, 198*f*, 199  
circunferência da cabeça, 198  
comprimento do fêmur, 198*f*, 199  
diâmetro biparietal, 198  
diâmetro occipital-frontal, 198  
indicações para, 197*t*  
tipos de exames na, 197-198  
exame direcionado, 197-198  
exame limitado, 198  
exame padrão, 197  
segurança na  
fetal, 195  
operador, 195  
sensibilidade de, 200  
síndrome de Down, 292-294  
foco intracardíaco ecogênico na, 294  
intestino fetal ecogênico, 294  
marcadores, 292-294, 293*f*, 293*t*  
primeiro trimestre, achados da, 294  
segundo trimestre, 292-294, 293*t*  
“sinais leves”, 292-294, 293*t*  
tecnologia na, 194  
tridimensional e quadridimensional, 218-220  
Ultrassonografia com Doppler  
forma de onda sistólica-diafástica, 219-220, 219-220*f*



onda contínua, 219-220  
onda pulsada, 219-220  
Ultrassonografia com infusão de soro fisiológico (UISIS), para anomalias uterinas, 40  
Ultrassonografia de compressão, na trombose venosa profunda, 1036  
Ultrassonografia transvaginal (USTV)  
na gravidez tubária, 382-383, 382*f*  
achados anexos, 383  
achados endometriais, 382-383  
hemoperitônio, 383, 383*f*  
para anomalias cervicais, 40  
para anomalias uterinas, 40  
para gravidez intersticial, 388  
para gravidez ovariana, 390  
para localizar a gravidez, 355-356  
saco anecoico grande com gestação anem-brionária, 356-357*f*  
Unidades de terapia intensiva (UTIs), 940  
Unidade de tratamento intermediário, 940  
diretrizes para, 941*t*  
Unidades de alta dependência de cuidados (HDU), 941  
Unidades Montevidéu, para atividade uterina, 497-498  
*Ureaplasma urealyticum*  
na indução do trabalho de parto prematuro, 838-840  
risco de infecção pós-parto por, 683  
Ureteroscopia, durante a gravidez, 1052  
Uretrite, 1054  
Uso de drogas ilícitas, cuidados pré-natais e, 173-174  
USTV. *Ver* Ultrassonografia transvaginal (USTV)  
Útero, 408  
adenomiose, 1226  
anatomia do, 25-26, 25*f*-27*f*  
cérvix, 26, 26*f*  
miométrio e endométrio, 26, 27*f*  
carcinoma endometrial, 1226  
desenvolvimento de segmentos e anéis no, 413*f*  
durante parto vaginal, 413*f*  
endometriose, 1226  
fisiologia do, 46-48  
contratilidade uterina, 47  
disposição dos miócitos, 47  
fluxo sanguíneo uteroplacentário, 47-48  
tamanho, forma e posição uterina, 47  
leiomiomas do. *Ver* Leiomiomas, uterinos  
Útero arqueado (classe VI), 41  
Útero bicornuado (classe IV), 41  
Útero de Couvelaire, 797, 797*f*  
Útero didelfo (classe III), 41  
Útero gravídico, saculação anterior do, 43*f*  
Útero septado (classe V), 41  
Útero unicorno (classe II), 40-41  
Uterotônicos, para perda de sangue pós-parto, 547-548  
Uterotoninas, 410  
  
**Vacina da Varíola no Registro da Gravidez, 1258**  
Vacina(s)/vacinação  
antraz, 184, 1259  
bactérias/vírus mortos, 159  
DPT tríplice bacteriana, 184

guerra biológica e, 184  
HPV-16/18, 1222  
HPV-6/11/16/18, 1222  
MMR, 159, 184  
para cachumba, 1242  
para rubéola, 1243  
papilomavírus humano, 1222  
para *influenza*, 1242  
pólio oral viva, 1244  
segurança de, 184  
varicela (Varivax), 159, 1241  
vírus vivo, 159, 1241  
Vagina  
anatomia da, 20-21, 20*f*  
comprimento da, 21  
fundo de saco, 21  
glândulas, 21  
lúmen vaginal, 21  
revestimento vaginal, 21  
septo vesicovaginal, 20  
anomalias da, 39-40  
septo transverso na, 40  
septos longitudinais na, 39-40  
significado obstétrico da, 39  
fisiologia da, 50  
Vaginite, 1276  
Vaginose bacteriana, 842  
e trabalho de parto prematuro, 842  
profilaxia contra, na vítima de violência sexual, 952*t*  
VAIN. *Ver* Neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN)  
Valores de analitos urinários fetais, 330*t*  
Valproato, efeitos teratogênicos do, 1190*t*, 1191  
Válvula uretral posterior, 217*f*  
Valvuloplastia aórtica, para estenose aórtica crítica, 331  
Valvuloplastia pulmonar, para atresia pulmonar, 331  
Vancomicina, 685-686  
VAP. *Ver* Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)  
Varfarina, 1039  
e contraceptivos orais, interações, 708*t*  
embriopatia, 252-254, 253-254*f*  
na trombose venosa pós-parto, 1039  
necrose cutânea por, 1039  
teratogenicidade da, 252-254  
Variabilidade entre batimentos, 339, 473  
Variante do número de cópias genômicas, 265-266  
Varicela, 1241  
Varicosidades, e cuidados pré-natais, 186-188  
Varíola, 1258  
Varizes da veia umbilical, 124  
Vasa prévia, 124, 124*f*, 801  
Vascular doença, e restrição de crescimento fetal, 878  
Vasculite de Churg-Strauss, 1180  
Vasculopatia trombótica fetal, 120  
Vasectomia  
desvantagem da, 723  
efeitos de longo prazo da, 724  
procedimento, 723, 723*f*  
reversão da, 724  
taxa de insucesso da, 723  
Vasodilatação, durante a gravidez, 48

Vasodilatadores, para hipertensão crônica, 1005-1006  
VBAC. *Ver* Partos vaginais após cesariana (VBAC)  
VEGF. *Ver* Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)  
Veias emissárias, 646  
Velocidade de hemossedimentação (VHS), 56, 57  
valores laboratoriais normais  
na gravidez não complicada, 1291  
na mulher adulta não gestante, 1291  
Velocidade do crescimento fetal, 873*f*, 874  
Velocidade do fluxo sanguíneo no Doppler, 344-345  
Venografia, na trombose de veias profundas, 1036  
Ventilação com oscilação de alta frequência (HFOV), 654, 945  
Ventilação mecânica, para síndrome de angústia respiratória aguda, 945  
Ventilação por balão e máscara, 625, 627*f*  
Ventosas de vácuo, para o parto vaginal cirúrgico, 583, 583*f*, 583*t*  
Ventriculomegalia, 202-203  
RM da, 224  
ultrassonografia de, 202-203  
Verapamil, para hipertensão gestacional, 763  
Vérnix, cuidados neonatais com, 632  
Versão cefálica externa, 570-571, 571*f*  
Versão podálica interna, 571  
Vestíbulo, 20  
Vestígios wolffianos, intra-abdominais, 38  
Via do leite, 675  
Videoendoscopia endoscópica, 1069  
Vigilância intraparto, da atividade uterina, 497-500  
monitoramento da pressão uterina interna, 497  
monitoramento externo, 497-498  
padrões de atividade uterina, 497-499  
Vigilância pré-natal, 176-177  
altura fundal, 176-177  
sons do coração fetal, 176-177  
ultrassonografia para, 176-177  
Vilite crônica, e crescimento fetal restrito, 876  
Vilosidades. *Ver* Vilosidades coriônicas  
Vilosidades coriônicas, 87*f*, 91-92, 92*f*, 93  
ramificação, 94, 94*f*  
secundárias, 92  
terciárias, 92  
ultraestrutura das, 92  
VIN. *Ver* Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN)  
Violência de parceiro íntimo, 950-951. *Ver também* Abuso físico  
aconselhamento pré-concepção e, 163  
cuidados prénatais e, 174  
Viremia, 1244  
Vírus B19. *Ver* Parvovírus  
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)  
complicações de, 1280-1281  
desfechos, 1280-1281  
estratégia, 1278*t*  
pré-natal, 1280-1282  
profilaxia para, na vítima de violência sexual, 952*t*  
proteção contra, preservativos masculinos e, 712  
toxicidade de medicamentos, 1280-1281



Vírus da varicela-zóster (VZV), 1240-1241 <ul style="list-style-type: none"><li>catapora, 1240</li><li>infecção do feto por, 1240-1241</li><li>infecção materna por, 1240<ul style="list-style-type: none"><li>diagnóstico de, 1241</li></ul></li><li>herpes-zóster, 1240</li><li>pneumonia, 1240</li><li>tratamento de, 1241</li></ul>	Vitamina B <sub>12</sub> deficiência, na gravidez, 1104	Volume plaquetário médio (VPM), valores laboratoriais normais <ul style="list-style-type: none"><li>na gravidez não complicada, 1287</li><li>na mulher adulta não gestante, 1287</li></ul>
infecção neonatal por, 1240-1241	Vitamina B <sub>6</sub> (piridoxina), 181	Volume residual, 62
vacinação para, 1241	Vitamina C (ácido ascórbico), 135, 181 <ul style="list-style-type: none"><li>valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na gravidez não complicada, 1290</li><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li></ul>	Volume sanguíneo fetal, 313
Vírus do Nilo Ocidental, 1257-1258 <ul style="list-style-type: none"><li>diagnóstico de, 1258</li><li>efeitos adversos na gravidez, 1258</li><li>infecções, 1257-1258</li><li>sintomas do, 1257</li></ul>	Vitamina D, 135, 181-183 <ul style="list-style-type: none"><li>1,25-di-hidroxi, valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li><li>24,25-di-hidroxi, valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li><li>25-di-hidroxi, valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li></ul>	Volume vesical fetal, determinações do, 336f
Vírus respiratórios, 1243-1244	Vitamina E <ul style="list-style-type: none"><li>valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na gravidez não complicada, 1290</li><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li></ul>	Vulva, 18-20, 19f <ul style="list-style-type: none"><li>clitóris, 19</li><li>lábios maiores, 19</li><li>lábios menores, 19</li><li>monte pubiano, 18</li><li>vestíbulo, 20</li></ul>
Vírus <i>Sin Nombre</i> , 1244	Vitamina K, <ul style="list-style-type: none"><li>deficiência de, 1071</li><li>injeção de, para recém-nascidos, 631</li></ul>	Vulvovaginite por <i>Candida</i> , infecção, 1132-1133
Vísceras pélvicas, 27f	VMA. <i>Ver</i> Ácido vanililmandélico	<b>Zanamivir, para <i>influenza</i>, 1242</b>
Vitamina A, 135 <ul style="list-style-type: none"><li>teratogenicidade de, 252-253</li><li>valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na gravidez não complicada, 1290</li><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li></ul>	Volume corpuscular médio (VCM), valores laboratoriais normais <ul style="list-style-type: none"><li>na gravidez não complicada, 1287</li><li>na mulher adulta não gestante, 1287</li></ul>	Zigoto, 89 <ul style="list-style-type: none"><li>clivagem do, 89, 89f</li><li>desenvolvimento do, 127-128</li><li>formação do, 89</li></ul>
Vitamina B <sub>12</sub> , 181 <ul style="list-style-type: none"><li>valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na gravidez não complicada, 1290</li><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li></ul>	Volume de reserva expiratória, 62	Zinco <ul style="list-style-type: none"><li>suplementação, na gravidez, 180-181</li><li>valores laboratoriais normais<ul style="list-style-type: none"><li>na gravidez não complicada, 1290</li><li>na mulher adulta não gestante, 1290</li></ul></li></ul>
	Volume do acidente vascular encefálico (VAVE), 942t	Zona funcional, da decídua, 87
		Zona pelúcida, 89